

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**TROMBOEMBOLIA PULMONAR FATAL EN LA EDAD
PEDIATRICA
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN POBLACION AUTOPSIADA**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA**

DR. JESUS ELIAS OVANDO FONSECA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGIA PEDIATRICA

TUTOR DE TESIS: DRA CECILIA RIDAURA SANZ

MEXICO, D.F.

2006



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.

DEDICATORIA

A DIOS

A quien debo lo que soy

A MIS PADRES: RUBEN Y ESTHER

Por su amor, confianza y apoyo para seguir siempre adelante

A MI HIJA: LAURA ELISA

Que es lo más preciado en mi vida

A MIS HERMANOS: RUBEN Y DIANA

Por su cariño, apoyo y comprensión

A LIDIA

Por su cariño y apoyo incondicional

A MIS MAESTROS: DR. PEREZ FERNANDEZ, DR. FRANCISCO CUEVAS, DRA ADRIANA ALVA, DR. TEJEDA Y DRA. RIDAURA.

Por sus enseñanzas, amistad y estímulo constante

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	4
OBJETIVOS	15
JUSTIFICACION	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	20
CONCLUSIONES	28
ANEXO TABLAS	31
BIBLIOGRAFÍA	40

TROMBOEMBOLIA PULMONAR FATAL EN LA EDAD PEDIATRICA. (ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN POBLACION AUTOPSIADA)

Dra. Cecilia Ridaura Sanz ¹. Dr. Jesús Elías Ovando Fonseca ². Dr. Eduardo López Corella ¹. Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández ². Chihara Murata ³.

1. Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría; 2. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría; 3. Departamento de Metodología de la Investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

La tromboembolia pulmonar es un evento de muy diversa expresión clínica, desde trivial hasta catastrófico y frecuentemente no se diagnostica con precisión en la clínica ya que se superpone a manifestaciones de procesos patológicos subyacentes. En adultos los factores de riesgo se han delimitado con bastante detalle y la trombosis de venas profundas de extremidades es uno de los más frecuentes. En la edad pediátrica el desempeño diagnóstico es menos efectivo y no se le concede la importancia que merece por su frecuencia y morbilidad. Se han estudiado menos, los factores de riesgo por lo que están menos definidos y la frecuencia real es menos precisa. La introducción de procedimientos invasivos y complejos en tiempos recientes ha generado nuevos factores de riesgo que no se contemplaban en estudios de hace unas décadas.

Palabras clave: Tromboembolia pulmonar, Infarto pulmonar, Endocarditis bacteriana, Tromboflebitis, Causa de muerte

Diseño del estudio: Retrospectivo, transversal, comparativo de casos y controles

Objetivos

1. Identificar la frecuencia de los casos de TEP como causa de muerte en población pediátrica autopsiada
2. Describir las características anatomoclínicas de los casos incluyendo el diagnóstico premortem.
3. Identificar la presencia de factores de riesgo así como patologías asociadas que contribuyeron a la presencia de TEP.

Material y Métodos:

- a) Universo: Se revisaron un total de 6,500 autopsias completas, del servicio de patología del INP, realizadas durante el período comprendido del 1ero. de enero de 1971 al 31 de diciembre de 2000, encontrando 401 autopsias con diagnóstico de tromboembolia pulmonar
- b) Se incluyeron en este estudio a los casos con diagnóstico de tromboembolia pulmonar y que se considerara como causante de mortalidad y un control que es el siguiente caso de autopsia apareado por edad
- c) Se revisaron los expedientes clínicos obtenidos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría de los casos y controles.

Resultados:

Se encontraron 401 casos de tromboembolia pulmonar (TEP); 216 incidentales considerados como hallazgos histológicos sin repercusión patológica, 185 en los que había infarto pulmonar y de estos encontramos 22 casos considerados fatales ya que se relacionaron directamente con la muerte. La frecuencia de esta complicación se ha incrementado al paso del tiempo desde 0.1% en la década de los setentas a 0.8% en los noventas. Los factores de riesgo fueron endocarditis bacteriana (9/22 41% vs. 1/22 4.5%) y tromboflebitis en extremidades inferiores (5/22 22.7% vs. 0/22 0%). Aunque la presencia de catéter central fue similar en ambos grupos la duración del mismo fue más larga en el grupo de TEP. No se encontraron diferencias significativas de los factores de riesgo mencionados en la

literatura sin embargo el tamaño de muestra no permite conclusiones. En TEP predominó la infección de los tejidos blandos de las extremidades inferiores y en el grupo control la infección pulmonar. Se encontró diferencia significativa entre los gérmenes aislados siendo más frecuentes en el grupo TEP la infección por *Staphylococcus aureus*. El origen del embolo fue: cavidades cardiacas derechas (10), VCS (9), Tricúspide (4), Venas de extremidades inferiores (3), Válvula pulmonar (1) y en 2 casos no se encontró.

INTRODUCCION

La tromboembolia pulmonar, es la oclusión total o parcial de vasos pulmonares por trombos originados fuera del sitio donde finalmente se alojan en el sistema arterial pulmonar, despliega un amplio abanico de manifestaciones clínicas y cambios estructurales¹. Pueden ser eventos menores y triviales o situaciones catastróficas de expresión clínica dramática y rápidamente mortal.² Su aparición y curso pueden pasar inadvertidos y expresarse remotamente como secuela en forma de hipertensión arterial pulmonar “primaria”. Las tres vías de oxigenación del pulmón: el sistema de la arteria pulmonar, las arterias bronquiales de derivación sistémica y el oxígeno alveolar le conceden una dinámica particular, distinta a otros órganos, merced a lo cual la oclusión vascular no necesariamente culmina en necrosis tisular, e infarto; este aparece cuando más de una de las vías está comprometida, como cuando se añade insuficiencia cardíaca.

El cuadro súbito de síntomas y signos agudos de tromboembolia pulmonar forma parte del diagnóstico diferencial cotidiano en el ámbito de la medicina crítica pero en sus formas menos espectaculares es reconocidamente de difícil diagnóstico; se subdiagnostica y se sobrediagnostica³ se enmascara por las manifestaciones de una enfermedad subyacente, a menudo primaria, ya aun en los casos que no es mortal por sí mismo, contribuye a la morbilidad y opera como causa coadyuvante de mortalidad⁴

Los escollos en los diagnósticos de la tromboembolia pulmonar son diversos, las manifestaciones clínicas son de expresión clínica muy variada e inespecíficas. Los estudios de imagen, en particular los de medicina nuclear, son sensibles pero imprecisos⁵ la arteriografía pulmonar es sensible y específica pero solo en las fases tempranas y no se practica de rutina³. El diagnóstico efectivo depende en gran parte de la agudeza de la sospecha clínica del conocimiento del contexto en el que se presenta la tromboembolia, los factores de riesgo y las enfermedades primarias que lo propician⁶.

Aunque en adultos el TEP es una de las principales causas de muerte⁷⁻¹⁰, se desconoce la incidencia de TEP en niños ya que rara vez pensamos en su diagnóstico y muchos casos sólo son diagnosticados al realizar la necropsia¹¹.

Estudios retrospectivos de necropsias infantiles calculan una incidencia de embolia pulmonar en el 3,7% de los niños.

La autopsia ofrece una visión particular sobre el problema de la tromboembolia pulmonar. Solo identifica los casos en individuos que murieron y, de estos, capta tanto importantes como los inconsecuentes. Proporciona una serie de datos anatomopatológicos, como es el infarto pulmonar y la extensión del daño, que permiten en cada caso en particular la medida en que el accidente vascular incidió en el curso clínico y contribuyó a la causa de muerte. Por otro lado es conocido que las series de autopsias revelan una mayoría de casos de tromboembolismo pulmonar, que pasaron inadvertidos y no diagnosticados en vida^{4, 12}.

Factores de Riesgo

En el niño, la tromboembolia pulmonar tiene sus propias dificultades^{1,8,9}. Es ciertamente menos frecuente, al mismo tiempo de más difícil diagnóstico, mas a menudo pasa inadvertida según lo anuncian los no muy numerosos estudios de autopsias, y el entorno clínico y los factores de riesgo parecen ser otros. Se reconocen dos picos de susceptibilidad; en el neonato y en el adolescente¹⁰. El origen del embolo no suele ser la trombosis primaria de venas profundas de extremidades como es la regla en el adulto; cuando se origina en estos sitios suele estar relacionado a trauma o infección. El origen del trombo puede estar en senos venosos cerebrales, en procesos infecciosos de cabeza o cuello, asociado a hemodinamia alterada de las cardiopatías congénitas y puede presentarse en el contexto de una diversidad de enfermedades sistémicas que satisfacen uno u otro de los elementos de la tríada de Virchow: la hipercoagulabilidad,(síndrome antifosfolípidos, alteraciones genéticas en el sistema de coagulación, procoagulantes asociados a neoplasias), la estasis sanguínea (inmovilidad, compresiones extrínsecas de vasos por masas y malformaciones), y daño endotelial (vasculitis y procesos infecciosos)^{11,12,13}.

El adolescente tiene sus propios factores de riesgo, el uso de anticonceptivos, el trauma en actividades deportivas, el estilo de vida más expuesto a violencia y descuido propio, el uso de drogas³.

Otra variable que merece consideración al abordar el problema de la tromboembolia pulmonar se desprende de los profundos cambios que han sucedido en la epidemiología de la enfermedad; hay entidades que se han abatido marcadamente al tiempo que aparecen nuevas situaciones de riesgo. En el estudio de hace dos o tres décadas, la tromboembolia pulmonar en niños se asociaba a enfermedades caquetizantes como tuberculosis avanzada, cardiopatía reumática y varias infecciones crónicas¹⁴. Los casos que se identifican en la actualidad están más asociados a complicaciones del manejo intensivo, a catéteres central, a manipulaciones del manejo intensivo, a catéteres central, a manipulaciones intravasculares para fines diagnósticos, a alimentación parenteral, a procedimientos de derivación en el manejo de la hidrocefalia, a una cirugía cardiovascular que intenta reparaciones cada vez más complejas, al manejo prolongado de enfermedades graves, como neoplasias y enfermedades autoinmunes que solían ser rápidamente mortales^{2,11}. Se vislumbra que diversos procedimientos de reciente incorporación o que lo harán en el futuro próximo, como trasplante de médula ósea, introducción de células estaminales, modalidades de terapia génica, pueden convertirse en nuevos factores de riesgo en un lapso inminente¹⁰.

En la edad pediátrica los principales factores de riesgo de embolia pulmonar (tabla 1), son: presencia de catéter venoso central, inmovilización, cardiopatía y cirugía mayor (en especial traumatológica) y las alteraciones de la coagulación^{10,13,16}. Aunque un prerrequisito previo para el diagnóstico de embolia pulmonar es la sospecha clínica, la falta de evidencia de factores de riesgo no descarta un TEP. Sin embargo, la probabilidad de que éste ocurra aumenta de manera proporcional con el número de factores predisponentes presentes; así la tromboembolia pulmonar es a veces la causa de una muerte repentina e inesperada en pacientes pediátricos con diversas enfermedades crónicas.

TABLA 1. Factores de riesgo de tromboembolia pulmonar

Portadores de catéter venoso central
Fracturas de pelvis o de miembros inferiores
Cirugía mayor reciente (especialmente traumatológica)
Cardiopatías cianóticas, endocarditis bacteriana
Neoplasias
Pacientes inmovilizados
Estados de hipercoagulabilidad primaria: deficiencias de antitrombina III, déficit de protrombina C, déficit de proteína S, alteraciones del plasminógeno, síndrome antifosfolípidos, mutación 2021D de la protrombina, policitemia, homocistinuria
Estasis venosa (insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva, anasarca)
Grandes quemados
Deshidrataciones graves, síndrome nefrótico
Asfixia perinatal
Embarazo y posparto
Ingesta de anticonceptivos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia drepanocítica
Trombocitopenia inducida por heparina
Hipercolesterolemia
Obesidad
Tromboflebitis
Escleroterapia
Antecedentes previos de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes del TEP son disnea y tos de aparición súbita e inexplicada, dolor pleurítico y ansiedad¹⁷⁻²¹. En ocasiones aparecen esputos hemoptoicos o hemoptisis (tabla 2). En la exploración destacan taquipnea y taquicardia. Cuando el TEP tiene repercusión cardiaca aparece un cuarto tono cardíaco (R4) y refuerzo pulmonar de segundo tono (P2). Si el infarto pulmonar es lo suficientemente grande puede existir matidez, estertores húmedos roce pleural, manifestándose el TEP por la tríada clásica: dolor torácico pleurítico, hemoptisis e infiltrado pulmonar. Las embolias pulmonares extensas pueden ocasionar síntomas de insuficiencia cardiaca. Según la forma de presentación del TEP se describen diferentes formas sindrómicas: a) colapso circulatorio (síncope y shock);

b) infarto pulmonar/hemorragia pulmonar (atelectasia congestiva); c) insuficiencia cardiaca derecha aguda e insuficiencia respiratoria grave, y d) otros: fiebre, insuficiencia cardiaca refractaria y arritmias.

TABLA 2. Estimación de la probabilidad clínica de tromboembolia pulmonar

Probabilidad alta (80-100 %). Todos los siguientes:
Presencia de factores de riesgo (tabla 1)
Presencia de disnea, taquipnea o dolor pleurítico no explicables por otras causas
Presencia de anomalías radiológicas o gasométricas no explicables
Dímero D elevado (> 500 mg/l)
Probabilidad intermedia (20-89%)
No tiene los criterios de alta ni de baja probabilidad
Probabilidad baja (1-19%)
Ausencia de factores de riesgo de tromboembolismo pulmonar
Puede existir disnea, taquipnea o dolor pleurítico, explicables por otras causas
Pueden existir anomalías radiológicas o gasométricas, explicables por otras causas
Si dímero D <500 mg/l probabilidad de tromboembolismo pulmonar < 5% (excepto traumatismo reciente)

Diagnostico

Gasometría arterial

La gasometría arterial es necesaria para establecer la indicación de oxigenoterapia, y en sujetos sin antecedentes de patología cardiopulmonar pueden orientar sobre el grado de obstrucción del lecho vascular pulmonar ²². Existe un gradiente alveolo-arterial de O₂ > 20, en el 95% de los casos, hipoxemia e hipocapnia (según tamaño del émbolo y estado funcional previo).

Electrocardiograma

Alteraciones inespecíficas del segmento ST y onda T: inversión de onda T en derivación V1-V4 y/o en II-a VF. Signos de sobrecarga cardiaca derecha: P pulmonar, eje derecho, hipertrofia del ventrículo derecho, bloqueo de rama derecha y patrón S1-Q3-T3. Taquicardia sinusal, fibrilación auricular con respuesta

ventricular rápida y otras arritmias supraventriculares. Sin embargo, un ECG normal no descarta el TEP.

Radiografía de tórax

Normal o alteraciones inespecíficas (atelectasias, infiltrados focales, derrame pleural). Joroba de Hampton: si existe infarto pulmonar aparece en la radiografía de tórax infiltrado alveolar localizado en forma piramidal (en cuña), generalmente basal, con el vértice dirigido hacia el hilio y el borde inferior convexo. Signo de Westermark: área de “enfisema” local (hiperclaridad) por una zona avascular o defecto en la perfusión en una zona pulmonar. Dilatación hiliar de arteria pulmonar (uni o bilateral). Cardiomegalia y engrosamiento (signo del nudillo) o afilamiento (cola de ratón) de imágenes vasculares⁹.

Ecocardiografía

La obstrucción arterial del 25-40% produce incremento de la presión arterial pulmonar de 20-30 mmHg. A partir de entonces puede producirse dilatación del ventrículo derecho (presión de la arteria pulmonar de 40-45 mmHg, que suele coincidir con una obstrucción vascular del 70-75% del lecho vascular) insuficiencia tricúspidea aguda, dilatación ventricular derecha con desviación del tabique interventricular hacia la izquierda y reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo²³.

Dímero D

El dímero D superior a 500 mg/l determinado por técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA) aparece en el 98-100 % de los pacientes con TEP, y aunque su especificidad es del 40-50 %, su alto valor predictivo negativo (>96 %) permite prácticamente excluir el TEP en los centros cuya determinación es fiable²⁴⁻²⁶.

Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q)

La gammagrafía V/Q es un método no invasivo, rápido y útil para el diagnóstico de TEP, aunque su normalidad no excluye la presencia de embolia pulmonar. Cuando

existe una obstrucción de un vaso pulmonar, no hay progresión distal de las micro partículas, lo que provoca una ausencia de radiactividad en todo el territorio perfundido por el mismo. En los pacientes con anomalías de la perfusión, debe efectuarse un estudio de imagen de ventilación con gases radiactivos o aerosoles con partículas radioactivas (xenón o kriptón). A pesar de la alta sensibilidad de esta exploración (próxima al 100 %), su baja especificidad ha sido motivo de grandes controversias sobre su aportación a la hora de establecer recomendaciones terapéuticas.

El estudio *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED)*^{27,28} describe los resultados de la gammagrafía V/Q en cinco categorías: alta probabilidad, probabilidad intermedia, probabilidad baja, probabilidad muy baja y exploración normal. Este estudio informó que la gammagrafía V/Q de alta probabilidad tiene un valor predictivo positivo del 88 % en el diagnóstico de TEP (utilizando como patrón oro la angiografía convencional). Con esta técnica la seguridad diagnóstica de TEP (probabilidad alta o muy baja) es del 30%²⁷.

TC helicoidal y RM

El grado de obstrucción arterial observado mediante TC helicoidal en pacientes con TEP tiene alta correlación con el grado de obstrucción detectado mediante Gammagrafía V/Q ($r=0,87$) con excelente concordancia interobservadores²⁸. Permite visualizar émbolos en las arterias pulmonares principales, lobulares y con frecuencia ramas segmentarias; dependiendo del grado de sospecha clínica de TEP tiene una sensibilidad diagnóstica global del 75-90% y una especificidad del 86-98%^{29,30}. También existe gran concordancia (Kappa= 0,75) entre la RM pulmonar y la angiografía pulmonar convencional en el diagnóstico de TEP³¹, con una sensibilidad diagnóstica del 40 % para las formas subsegmentarias, 84 % para el TEP segmentario y 100 % en el TEP lobular³².

Angiografía pulmonar

Es la única prueba que asegura el diagnóstico de TEP mediante la demostración directa del trombo. La angiografía pulmonar es poco utilizada en niños; en centros

experimentados sus complicaciones son: mortalidad del 0,3%, perforación cardiaca (1%) y lesión subendocárdica (<0,2%). Con la incorporación de la TC helicoidal y la RM al estudio del TEP, son escasas las indicaciones de angiografía pulmonar convencional ^{29,33}.

Profilaxis de la Tromboembolia Pulmonar

La TEP aparece con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo (tabla 1), debiéndose realizar quimioprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular a pacientes con catéter venoso central e inmovilizados, sobre todo los afectados de cardiopatía o tras cirugía traumatológica (de especial relevancia las fracturas de extremidad proximal del fémur y cadera). En la profilaxis de TEP las heparinas de bajo peso molecular se administran cada 24 hrs. por vía subcutánea (tabla 3). En cirugía ortopédica la primera dosis de heparina de bajo peso molecular puede iniciarse 12 h antes de la intervención.

y mantenerse durante 7-10 días. El ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides, antagonistas de la vitamina K y dextrano, pueden potenciar el efecto anticoagulante de las heparinas de bajo peso molecular. La sobredosis con heparinas de bajo peso molecular puede revertirse con protamina; 1 mg o 100 U de protamina neutralizan 1 mg de enoxaparina sódica o dalteparina sódica, no obstante sólo neutralizan el 50-60% de la actividad anti-Xa.

Medidas Generales

Ante la sospecha de TEP debe existir monitorización de las constantes hemodinámicas y respiratorias.

1. *Administrar oxígeno* para mantener una PO₂ > 60 mmHg y saturación transcutánea de oxígeno (StcO₂) > 92 %. Valorar intubación endotraqueal e ingreso en unidad de cuidados intensivos si con fracción inspiratoria de O₂ de 0,5 no se consigue PaO₂ > 60 mmHg.

2. *Tratamiento sedante-analgésico*. El cloruro mórfico es el fármaco de elección. Dado su efecto hipotensor, en los casos de colapso cardiovascular podría ser apropiada la utilización de antiinflamatorios no esteroideos ya que alivian el dolor pleurítico y su administración es por lo general segura a pesar de la

anticoagulación concomitante³⁴. El cloruro mórfico se administra: bolo 0,1-0,2 mg/kg (máximo 15 mg) cada 2-4 h (ritmo: 2 mg/min). Mantenimiento: 0,02 mg/kg/h., pueden administrarse otro opiáceo tipo fentanilo.

3. *Estabilización hemodinámica*. Reexpansión de volumen con la precaución de que la sobrecarga de volumen aumenta el trabajo ventricular y las demandas de oxígeno, con empeoramiento del flujo sanguíneo miocárdico del ventrículo derecho (que pueden ocasionar descompensación e insuficiencia ventricular derecha). El fármaco inotrópico de elección es la dobutamina, ya que además de sus efectos inotrópicos positivos tiene un efecto vasodilatador pulmonar disminuyendo la presión pulmonar³⁵. La dopamina puede aumentar la presión pulmonar en cuña hasta en un 50 % y aumentar la acumulación de líquido alveolar. Los diuréticos y vasodilatadores sistémicos no están indicados.

Tratamiento específico

1. *Tratamiento anticoagulante*³⁶⁻³⁸. Ante la sospecha clínica de TEP debe administrarse heparina sódica de forma precoz (tabla 3). Es preferible mediante bomba de perfusión continua (menor incidencia de hemorragias, menor recurrencia de trombosis, menor dosis total administrada y mejor control de las complicaciones). La heparina se monitoriza ajustando el tiempo de tromboplastina parcial activado 2-2,5 veces el control. El tratamiento con heparina se mantendrá entre 5-10 días, siendo conveniente al menos 72 h antes de suspender la heparina iniciar tratamiento con anticoagulantes orales (dicumarínicos), los cuales se mantendrán durante 3-6 meses y su dosis se reajustará para conseguir un índice normalizado internacional de 2,5 (entre 2 y 3).

Contraindicaciones de la heparinización: a) absolutas: hemorragia activa y accidente cerebrovascular en los últimos 2 meses, y b) relativas: hemopatías con alteraciones de la coagulación, rectocolitis hemorrágica, hepatopatía crónica, hipertensión arterial grave, endocarditis bacteriana o pericarditis, tuberculosis cavitaria activa, intervención neuroquirúrgica u oftalmológica en los 7 días previos o nefropatía grave.

2. *Tratamiento fibrinolítico.* Es el tratamiento de primera línea en el TEP masivo, en especial indicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica(fig. 1).El fibrinolítico de elección es el activador tisular del plasminógeno recombinado: activador tisular del plasminógeno (rt-PA) (Actylisi®) pudiéndose también utilizar la urocinasa. En la tabla 3 se describen los fibrinolíticos y dosis con mayor frecuencia utilizadas en el TEP³⁹.

Contraindicaciones absolutas del tratamiento antifibrinolítico: alergia previa al agente trombolítico (nula para urocinasa y rt-PA), hemorragia interna activa, accidente cerebrovascular en los últimos 2 meses y otros procesos intracraneales. Son contraindicaciones relativas: operaciones mayores, traumatismo grave reciente, hipertensión arterial grave (presión arterial sistólica o diastólica >195), pericarditis, alteración de la consciencia, traumatismo craneoencefálico en el último mes, neoplasia intracraneal o malformación arteriovenosa, traumatismo o cirugía en las últimas 2 semanas, recuperación cardiopulmonar durante más de 10 minutos, fenómenos hemorrágicos oftalmológicos, canalización de venas subclavias o yugular interna, úlcera péptica activa.

TABLA 3. Heparinización y agentes Trombolíticos en la Tromboembolia Pulmonar.

<i>Heparina sódica</i>		
Bolo: 75 U/kg (máximo 5.000 U) IV en 10 min		
Mantenimiento (máximo 2.000 U/h):		
<1 año: 25 U/kg/h		
>1 año: 20 U/kg/h		
	<i>Bajo riesgo tromboembolismo pulmonar</i>	<i>Alto riesgo TEP</i>
<i>Enoxaparina sódica</i>		
Menores de 25 kg	0,5-1 mg/kg s.c.	1 mg/kg/dosis
Mayores de 25 kg	20 mg/24 h s.c.	40 mg/24 h s.c.
<i>Dalteparina sódica</i>	2.500 U/24h s.c.	5.000 U/24 h s.c.
Agentes trombolíticos		
	<i>Bolo</i>	<i>Mantenimiento</i>
rt-Pa (activador tisular del plasminógeno)	0,6 mg/kg IV	0,6 mg/kg/h (6 h)
rt-PA (activador recombinante plasminógeno)	-	0,1-0,5 mg/kg/h
Urocinasa	4.500 U/kg IV	4.500-8.500/kg/h

3. *Implantación de un filtro en sistema venoso.* Se debe considerar en caso documentado y tratado de TEP cuando: la anticoagulación está contraindicada, recurre el TEP a pesar de un nivel adecuado de anticoagulación, y en pacientes de alto riesgo (hipertensión pulmonar severa, *cor pulmonale* crónico, etc.), en los que un nuevo episodio de TEP podría ser fatal.

OBJETIVO GENERAL

Analizar las características anatomoclínicas y frecuencia de la tromboembolia pulmonar fatal en niños

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar la frecuencia de los casos de TEP como causa de muerte en población pediátrica autopsiada
2. Describir las características anatomoclínicas de los casos incluyendo el diagnóstico premortem.
3. Identificar la presencia de factores de riesgo así como patologías asociadas que contribuyeron a la presencia de TEP.

JUSTIFICACION

La reconocida imprecisión en el diagnóstico clínico de la tromboembolia pulmonar justifica un examen del problema desde la perspectiva de la autopsia. Es necesario delinear el contexto clínico en el que se presenta y definir los factores de riesgo para así propiciar un diagnóstico oportuno y la instrumentación de medidas de prevención. Este problema clínico, y especialmente las facetas arriba expuestas, están poco estudiado en general y particularmente en nuestro medio.

MATERIAL Y METODO

Universo:

a) Se revisaron un total de 6,500 autopsias completas, del servicio de patología del INP, realizadas durante el período comprendido del 1ero. de enero de 1971 al 31 de diciembre de 2000, encontrando 401 autopsias con diagnostico de tromboembolia pulmonar

Población objetivo:

a) Se incluyeron en este estudio a los casos con diagnostico de tromboembolia pulmonar y que se considerara como causante de mortalidad y un control que es el siguiente caso de autopsia apareado por la edad.

b) Se revisaron los expedientes clínicos obtenidos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría de los casos y controles.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, transversal, comparativo de casos y controles.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron en este estudio a los casos con diagnostico de tromboembolia pulmonar y que se considerara como causante de mortalidad y un control por cada caso, que se definieron como aquellos que coincidieran con la edad del caso, sin el diagnostico de tromboembolia pulmonar.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los protocolos de autopsia con diagnostico histológico de tromboembolia pulmonar (TEP) del Departamento de Patología del INP de 1971 a 2000 inclusive. Se seleccionaron los casos en quienes la TEP fue condicionante de la muerte con el objetivo de identificar la enfermedad principal, los factores de

riesgo y el origen del trombo. El grupo control esta constituido por el siguiente caso de autopsia de la misma edad del caso índice.

ANALISIS ESTADISTICO:

Estadística descriptiva. Análisis de proporciones para variables cualitativas (Prueba de χ^2 o de Fisher). Prueba de t de Student para comparar promedios y calculo de sensibilidad y especificidad en métodos diagnosticos.

CONSIDERACIONES ETICAS

No son aplicables por ser una revisión retrospectiva de expedientes clínicos y de autopsia. Se guardara la confidencialidad del material clínico analizado.

DEFINICION DE VARIABLES

Edad: Se registrara en meses

Genero: Masculino y femenino

Servicio de procedencia: Es el servicio el cual estuvo a cargo del paciente.

Enfermedad primaria: Es la patología de base o principal por la cual el paciente es hospitalizado y las categorizamos en cardiopatía, infección, neoplasia y otras.

Enfermedad concomitante: Son las patologías asociadas a la enfermedad de base.

Complicaciones: Son los efectos reversibles o irreversibles de la mala evolución de la enfermedad de base.

Causa de muerte: patología o estado mórbido al cual se le asocia la defunción.

Gravedad de la tromboembolia pulmonar: Es el grado de daño a nivel pulmonar causado por la presencia de un trombo de cualquier etiología en la vasculatura pulmonar y se clasifico de la siguiente manera:

Incidental: Cuando se encuentran émbolos pequeños o antiguos que no participan ni de manera parcial en la muerte.

Contribuyente: Cuando hay otros procesos patológicos aparte del embolismo pulmonar. Los émbolos ocluyen por lo menos una arteria lobar o varias segmentarias.

Mortal: Cuando la autopsia no revela otra causa de muerte y el émbolo ocluye por lo menos dos arterias lobares

Origen del trombo: Sitio o procedencia donde probablemente se organizó el trombo.

Cardiopatía congénita cianógena: Es la malformación en el desarrollo embrionario del corazón que favorece la mezcla de sangre venosa y arterial

Infarto pulmonar: Lesión necrótica del tejido pulmonar debido a un trastorno circulatorio.

Edema pulmonar: Presencia de líquido alveolar en el estudio histológico del parénquima pulmonar.

Otra patología pulmonar: la presencia de alguna otra enfermedad pulmonar agregada a la presencia de infartos.

Insuficiencia cardíaca: Por datos clínicos de taquicardia, ingurgitación yugular y dificultad respiratoria y/o datos anatómicos de congestión visceral.

Endocarditis bacteriana: Es la infección bacteriana de la superficie del endocardio de el corazón y sus válvulas o de la capa de la intima de ciertas arterias (segmento coartado de la aorta o conducto arterioso).

Catéter periférico o central: Es la presencia de un catéter en venas periféricas o en corazón.

Cirugía mayor: Son las cirugías de cabeza, cuello, tórax y abdomen en donde el tiempo de recuperación puede ser largo y exigir la permanencia en terapia intensiva o varios días de hospitalización y existe un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas.

Deshidratación: Estado patológico de un organismo que ha perdido parte de su agua corporal.

Desnutrición: Es la condición patológica en donde el cuerpo de una persona no está obteniendo los nutrientes suficientes por lo que el peso y talla se encuentra por debajo de la percentila 3.

Obesidad: La obesidad puede definirse como un exceso de grasa que condiciona la salud de la persona y encontramos el peso por arriba de la percentil 95.

RESULTADOS

FRECUENCIA. Se encontraron 401 casos de tromboembolia pulmonar en un total de 6500 autopsias realizadas de 1971 a 2000 inclusive. De estos 401 casos, 216 (53.8%) fueron incidentales considerados como hallazgos histológicos sin repercusión patológica. En 185 (46.1%) se encontró compromiso pulmonar ya sea con necrosis isquémica/ hemorrágica (infarto) o vasculitis intrapulmonar y neumonía necrosante. Dentro de este grupo encontramos 22 casos fatales (11.9%) en los que la tromboembolia pulmonar y sus consecuencias locales y sistémicas estuvieron directamente relacionadas con la muerte.

La frecuencia de esta complicación se ha incrementado al paso del tiempo desde 0.1% en la década de los setentas a 0.8% en los noventas, correspondiendo 0.33% del total de las autopsias y un 11.9% del total de los casos contribuyentes (TABLA 1).

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD. Hubo 15 niños varones y 7 niñas con una relación de 2.1: 1 Este predominio del sexo masculino no se observa en el grupo control en el que se encontraron 11 niños y 11 niñas.

La edad promedio fue de 43 meses con una mediana de 19.5 meses. El caso mas pequeño fue de 5 días y el mayor de 13 años. Los casos se distribuyen de manera muy uniforme en lactantes, preescolares y escolares siendo más raros en recién nacidos y en adolescentes. El grupo control estuvo apareado por edad por lo que encontramos la misma distribución. (TABLA 2).

SERVICIO TRATANTE. Se considero servicio tratante el que estuvo a cargo del paciente. El mayor número de pacientes estuvo en el servicio de Urgencias, tanto en los casos como en los controles. Los casos con TEP proceden del servicio de Cirugía en mayor proporción que los controles sin embargo no fue significativo, y estos procedían predominantemente del servicio de Infectología. (TABLA 3).

El servicio de Egreso en el que estuvo el paciente en el momento de la defunción se señala en la TABLA 4. Predominan los casos egresados de la Unidad de Terapia

Intensiva, mientras que los controles fueron predominantemente del servicio de Oncología e Infectología.

ENFERMEDAD PRIMARIA. La enfermedad primaria se define como la enfermedad principal que inicio la cadena de acontecimientos que culminaron con la muerte. Como se muestra en la TABLA 5; la mayoría 8/22 tuvieron un proceso infeccioso. En el grupo con tromboembolia pulmonar la infección de tejidos blandos en extremidades inferiores (celulitis, absceso y artritis séptica) se complicó con tromboflebitis y en tres de ellos éste fue el origen del émbolo. En el grupo control predominaron los procesos neoplásicos y la patología infecciosa mas frecuente fue bronconeumonía, esta diferencia fue significativa.

ENFERMEDAD CONCOMITANTE. Las enfermedades concomitantes o contribuyentes se refiere a cualquier otro estado patológico no relacionado con la enfermedad primaria que haya contribuido en forma importante en la evolución, complicaciones o causa de la muerte; la mas frecuente, tanto en el grupo con TEP como en el control fue desnutrición aunque esta patología predominó en el grupo Control (TABLA 6); mientras que la parasitosis fue más frecuente en los casos de TEP.

FACTORES DE RIESGO. En la TABLA 7 se enlistan los factores de riesgo que han sido mencionados en la literatura. Se encontró diferencia con el grupo control en la frecuencia de endocarditis bacteriana (9/22 41% vs. 1/22 4.5%), $p=0.002$ y tromboflebitis en extremidades inferiores (4/22 22.7% vs. 0/22 0%), $p=0.006$. Los únicos casos de obesidad y trombocitopenia por heparina se encuentran en el grupo con tromboembolia pulmonar. Aunque la presencia de catéter central fue similar en ambos grupos la duración del mismo fue más larga en el grupo TEP (TABLA 8); esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.057$) y es más evidente si se calcula en solo dos categorías (< 5 días y > 5 días), (TABLA 9).

Hubo diferencia significativa en la frecuencia de deshidratación grave en el grupo control. Este resultado no debe interpretarse como que la deshidratación tiene

efecto protector para TEP, ya que el diagnóstico de deshidratación fue tomado del expediente al momento del ingreso y no en el momento cercano a la defunción. En esta última etapa ninguno de los casos estaba deshidratado. No se encontraron algunos factores de riesgo en nuestro estudio mencionados en la literatura (TABLA 10).

ETIOLOGIA INFECCIOSA. En 15 casos la tromboembolia fue séptica con datos de inflamación ya sea en la pared de la vena o en la válvula cardiaca (endocarditis). En el grupo control se encontraron 9 casos con datos anatómicos de sepsis de diversos orígenes. Se consignó el germen recuperado en el cultivo postmortem como el probable responsable de la infección. Estos se encuentran señalados en la TABLA 11. El germen más frecuentemente aislado en TEP fue *Staphylococcus aureus* seguido por *Pseudomona* y *Klebsiella*. Hubo diferencia significativa para *Staphylococcus aureus* ($p=0.017$).

CAUSA DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR (TABLA 12). La principal causa para desarrollar TEP es la endocarditis bacteriana. Esta ocurrió en nueve casos: 3 Aurícula derecha, 2 Válvula tricúspide, 2 Aurícula derecha y válvula tricúspide, 1 Válvula tricúspide y Vena cava superior y por último 1 Válvula pulmonar. En cinco casos la causa fue por la presencia de catéter central por tiempo prolongado. En cuatro casos fue la tromboflebitis de vena cava, como de venas de miembros inferiores. Dos casos fueron por desprendimiento de catéter los cuales se comentan en las páginas 24 y 25

(Casos clínicos No. 3 y 5).

ORIGEN DEL EMBOLO. Se encontraron trombos en las localizaciones señaladas en la TABLA 13 que pudieran ser el origen del embolo pulmonar. La vena cava superior presentó trombosis o tromboflebitis en 9 casos ya sea en forma aislada (3 casos) o asociada a trombos en cavidades derechas (6 casos). En 8 casos el origen es el corazón derecho tanto de trombos en las cavidades como en las válvulas. La válvula más frecuentemente afectada fue la válvula tricúspide, (4 casos). En tres casos se encontró tromboflebitis en venas de miembros inferiores

todas asociadas a infección de tejidos blandos y en dos casos el origen del trombo se ignora. Estos dos casos corresponden a los casos con obesidad en los que no se exploraron las venas de las extremidades en el estudio postmortem

CONSECUENCIA LOCALES Y SISTEMICAS. En la mayoría de los casos la consecuencia tisular pulmonar fue el infarto que se encontró en 18/22 caso (81%) (TABLA 14). La localización de los infartos se señala en la TABLA 15.

Otras alteraciones pulmonares importantes fueron: neumonía (10 casos) absceso pulmonar (9 casos) edema pulmonar (7 casos) ya sea como consecuencia de insuficiencia cardiaca o como manifestación de choque y en 4 casos se encontró hemorragia extensa dos de ellos con tratamiento con heparina. En 7 casos se encontró inflamación pleural secundaria.

En 12 casos hubo datos anatómicos de baja perfusión tisular (choque) casi siempre relacionado con estado séptico. Uno de los casos tuvo choque cardiogénico

La insuficiencia cardiaca manifestadas por datos clínicos de taquicardia, dificultad respiratoria e ingurgitación yugular y datos anatómicos de dilatación de cavidades cardiacas y congestión visceral generalizada se encontró en 10 casos y en dos fue responsable de la muerte.

Otras patologías pulmonares no relacionadas con la tromboembolia están referidas en la TABLA 16 y son similares a las encontradas en el Grupo Control.

CAUSA DE MUERTE. La septicemia fue la causa de muerte en más de la mitad de los casos. En dos casos no se estableció la causa de la muerte: uno presento paro cardiaco durante cateterismo y otro falleció en su domicilio y se ignora el cuadro clínico final (TABLA 17).

GAMMAGRAFIA PERFUSORIA. El método diagnóstico utilizado ante la sospecha clínica de TEP en esta serie fue la Gammagrafía pulmonar perfusoria. Este estudio fue realizado en 7 pacientes: 5 en el grupo TEP y 2 en el grupo control. Los resultados se muestran en la TABLA 18.

De los 5 casos con TEP todos mostraron datos de hipo perfusión pero en dos casos fueron interpretados como procesos infecciosos por lo que el diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar no fue realizado. En el grupo control se hicieron dos estudios que mostraron hipo perfusión uno fue interpretado como tromboembolia pulmonar que no se corroboró en la autopsia (véase caso clínico No. 5 pagina 25) y el otro portador de una hernia de Bochdalek. Se puede concluir que la hipo perfusión es altamente sensible para el diagnóstico de TEP pero muy poco específico.

DIAGNOSTICO CLINICO Se tuvo sospecha clínica de TEP en 4 casos con reporte de gamma grafía perfusoria positiva y por último el segundo de los casos complicado con desprendimiento de catéter que a continuación se relatan:

Caso 1. (No. Autopsia 83-69) Masculino de 7^a 7m de edad con diagnóstico de base una cardiopatía congénita acianógena (estenosis valvular con PCA), con datos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva y de una probable endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus*, sin embargo ante la ausencia de cuadro clínico, radiológico o por EKG de TEP, pero por la mala evolución del paciente y los antecedente se realizo un Gamagrama pulmonar perfusorio reportándose múltiples zonas pequeñas de hipoperfusión en ambos campos pulmonares de predominio derecho sugestivo de TEP, agregándose a su tratamiento medico dipiridamol. En la autopsia se corrobora la cardiopatía congénita con estenosis pulmonar y sobre agregada una endocarditis bacteriana secundaria, causada por *Staphylococcus aureus*, esto condiciono infarto pulmonar bilateral (Lóbulo superior derecho y Lóbulo superior izquierdo) y la causa de muerte fue una hemorragia cerebral masiva seguramente condicionada por la terapia anticoagulante.

Caso 2. (No. Autopsia 80-82) Masculino de 13 años con diagnostico de ingreso de una sepsis con celulitis en tobillo izquierdo, con probable artritis séptica de cadera izquierda la cual se descarto. Durante su evolución presento en forma súbita dolor retroesternal, disnea de pequeños esfuerzos, alteraciones del ritmo cardiaco, se sospecha en tromboflebitis de miembro inferior izquierdo con TEP se

inicia tratamiento con heparina se realiza Gammagrama pulmonar perfusorio reportándose múltiples zonas de hipoperfusión y sin perfusión en ambos campos, de predominio en región apical derecha, sugestiva de TEP múltiple. Se agrega al tratamiento dipiridamol y por la mala evolución se agrega cumarínicos, presentando posteriormente deterioro neurológico y datos clínicos de hemorragia pulmonar. En la autopsia se encontró una tromboflebitis de vena iliaca con infartos pulmonares bilaterales y falleció por hemorragia pulmonar masiva relacionada con el tratamiento anticoagulante.

Caso 3 (No. Autopsia 73-278). Femenino de 2^a6 m de edad, con los antecedentes de haber sido hospitalizado a los 23 meses de edad por sospecha de TB pulmonar con una neumonía concomitante probablemente bacteriana siendo tratada por 2 meses con estreptomycin y hasta este ingreso con isoniazida y ethambutol, en dicha hospitalización se introdujo accidentalmente a la circulación sanguínea un catéter (endocat) en extremidad inferior derecha que no se pudo rescatar. Inicia su padecimiento actual desde su egreso hospitalario al presentar tos seca y taquipnea recurrente, se agrega fiebre incremento de la tos y dificultad respiratoria, a la exploración física con cianosis distal, dificultad respiratoria, ingurgitación yugular, taquicardia, campos pulmonares con estertores alveolares bilaterales de predominio basal. Se diagnostica bronconeumonía e insuficiencia cardiaca, se inicia tratamiento con antibiótico y digoxina sin embargo cursa con mala evolución clínica respiratoria a pesar de cambio de antibiótico y control de la insuficiencia cardiaca, por los antecedentes se realiza Flebografía reportándose datos sugestivos de tromboflebitis en vena femoral derecha por lo cual se realiza Gammagrama pulmonar perfusorio, reportándose pulmón derecho normal, pulmón izquierdo excluido en su totalidad, iniciándose heparina y se cambia esquema de antibiótico, cursando hacia la mejoría, sin embargo a los 30 días de estancia hospitalaria presenta mal estado general, hiporexia sin fiebre con datos clínicos de insuficiencia cardiaca y dificultad respiratoria progresiva con presencia nuevamente de estertores alveolares localizados en base izquierda, se agrega deterioro neurológico. En la autopsia se encontró un trombo mural en

ventrículo derecho con reacción granulomatosa sin infarto con datos anatómicos de insuficiencia cardiaca que aunado a la hemorragia pulmonar condiciono la muerte.

Caso 4. (No. Autopsia 88-20) Masculino de 9 años con diagnóstico de piodermatitis y desnutrición grado II, historia de cuadro gripal y de amigdalitis, no responde a tratamiento, persistiendo febril, siendo ingresado con estridor y dificultad respiratoria, con edema facial y masa en cuello con lesiones ulcero necróticas difusas en piel y glotis hiperemica con lesiones purulentas y sangrantes, considerando una laringotraqueitis así como datos clínicos de sepsis. Paciente con exantema, dermatología por biopsia hace el diagnostico de vasculitis. Al día siguiente presenta deterioro respiratorio requiriendo incremento de parámetros ventilatorios, se considera por clínica una tromboembolia pulmonar, apoyándose en Gammagrama pulmonar perfusorio reportando hipocaptación hilar pulmonar derecho iniciando tratamiento con heparina. A los 2 días presenta convulsiones tónico clónicas generalizadas, se controlan las mismas y se extuba, al día siguiente inicia con deterioro neurológico, se vuelve a intubar se inicia tratamiento con dexametasona, fenobarbital, fosfomicina y ceftriaxone por sospecha de neuroinfección, se agrega hemorragia de tubo digestivo bajo anemizante con insuficiencia cardiaca. En la autopsia se encontró un Linfoma T periférico afectando piel y árbol respiratorio, no se encontraron datos de tromboembolia y el pulmón tenía una extensa bronconeumonía. La causa de muerte fue la hemorragia cerebral parenquimatosa por el tratamiento con anticoagulante.

Caso 5. (No. Autopsia 84-115) Femenino de 3 meses con deshidratación grave secundaria a una gastroenteritis, presentando convulsiones tónico clónico generalizada, con citoquímico de liquido cefalorraquídeo dentro de limites normales, presenta además moniliasis oral e infección de vías urinarias, se coloca catéter central para PVC, se inicia tratamiento con TMP-SMX, fenobarbital y la tratan como convulsiones de etiología a determinar, la paciente se recupera con

buena evolución clínica sin embargo a los 12 días de colocado el catéter central al retirarlo se reporta por enfermería la duda de haber cortado precipitadamente la punta del catéter, por lo que se deja en vigilancia por 3 días al paciente en espera de alguna complicación, cursa con buena evolución por lo que dan egreso, al segundo día de su egreso inicia con hiporexia, irritabilidad, a los 19 días de su egreso tos seca no cianozante ni deisnizante, fiebre no cuantificada y estertores bronquiales se diagnostica Infección de vías respiratorias bajas y se da tratamiento con TMP-SMX, persiste la fiebre y el mal estado general, posteriormente se agrega distensión abdominal con ictericia, acolia y coluria, es llevada a urgencias en donde diagnostican hepatitis y se indica tratamiento ambulatorio, al día siguiente refieren los padres que aumenta la irritabilidad e inicia con quejido, presentando dificultad para respirar y cianosis presentando paro respiratorio, falleciendo en domicilio. En la autopsia se encontró una endocarditis bacteriana en Aurícula derecha y Válvula tricúspide, en pulmón con una neumonía sin presencia de infartos pero con absceso y hemorragia multifocal.

TABLAS

TABLA 1. DISTRIBUCION POR DECADAS

Décadas	# Casos	Total Autopsias	%	Total Contribuyentes	%
71-80	4	3251	0.123	59	6.7
81-90	10	2279	0.438	76	13.15
91-2000	8	970	0.824	50	16
Total	22	6500	0.33	185	11.89

TABLA 2. DISTRIBUCION POR EDAD

	CASO		CONTROL	
Edad	No. Casos	%	No. Casos	%
< 1 mes	3	13.6	3	13.6
1 - 12 meses	7	31.8	8	36.6
1 - < 5 años	5	22.7	4	18.1
5 - 12 años	6	27.2	6	27.2
> 12 años	1	4.5	1	4.5
Total	22		22	

	CASO	CONTROL
Mediana *	19.5	19.5
Media *	43	44
Rango	5 días - 13 años	4 días - 14 años

* Edad en meses

TABLA 3. DISTRIBUCION DE CASOS Y CONTROLES POR SERVICIO TRATANTE

SERVICIO	CASO	CONTROL	TOTAL	p
URGENCIAS	6	7	13	-
CIRUGIA	5	2	7	0.210
INFECTOLOGIA	3	5	8	-
NEONATOLOGIA	2	1	3	0.546
ONCOLOGIA	2	5	7	0.210
ORTOPEDIA	1	0	1	-
CARDIOLOGIA	1	0	1	-
UTI	1	0	1	-
NUTRICION	1	1	2	-
DERMATOLOGIA	0	1	1	-
Total	22	22	44	-

TABLA 4. SERVICIO DE EGRESO

SERVICIO	CASO	CONTROL	TOTAL	p
UTI	9	5	14	0.04*
URGENCIAS	6	7	13	-
ONCOLOGIA	2	3	5	-
INFECTOLOGIA	2	5	7	-
NUTRICION	1	0	1	-
NEONATOLOGIA	1	1	2	-
CARDIOLOGIA	1	0	1	-
CIRUGIA	0	1	1	-
TOTAL	22	22	44	-

* Significativo

TABLA 5. ENFERMEDADES PRIMARIAS

	CASO	CONTROL	p
CARDIOPATIA	2	2	-
Miocardiopatía	1	0	-
Cianógena	1	2	0.546
INFECCION	8	8	-
Infección de tejidos blandos en extremidades inferiores	4	0	0.015 *
Gastroenteritis infecciosa	2	2	-
Infección de vía respiratoria baja	1	5	0.08 *
Endocarditis bacteriana	1	0	-
Tuberculosis pulmonar	0	1	-
NEOPLASIA	3	7	-
Linfoma	1	3	0.284
Tumor de Willms	1	1	-
Linfangioma quístico de partes blandas	1	0	-
Leucemia	0	1	-
Meduloblastoma	0	1	-
Rabdomiosarcoma	0	1	-
OTROS	9	5	
Dermatosis varias	2	1	-
Obesidad	2	0	-
Malformaciones congénitas	2	4	0.380
Prematurez	1	0	-
Desprendimiento de catéter periférico	1	0	-
Enfermedad isquémica intestinal	1	0	-
TOTAL	22	22	-

* **Significativo**

TABLA 6. ENFERMEDADES CONCOMITANTES

	CASO	CONTROL	p
Desnutrición	13	19	0.039 *
Parasitosis	4	0	0.015 *
Secuelas Encefalopatía hipoxico isquemico Neonatal	3	4	0.680
Conducto arterioso	1	0	-
Prematurez	1	1	-
Epilepsia	1	0	-
Síndrome Down	1	0	-

* **Significativo**

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO

	CASO	CONTROL	p
Catéter venoso central	17	17	
Catéter venoso periférico	2	0	0.090
Cirugía mayor reciente	8	7	0.750
Cardiopatía cianógena (Miocardiopatía)	1	2	0.546
Endocarditis bacteriana	9	1	0.002 *
Neoplasia	3	7	0.146
Paciente inmovilizado	18	21	0.142
Policitemia, homocistinuria	0	1	1.000
Estasis venosa (Insuficiencia cardiaca derecha, pericarditis constrictiva)	8	9	0.757
Deshidratación grave, Síndrome nefrótico	3	10	0.018 *
Asfixia perinatal	2	1	0.546
Trombocitopenia por heparina	2	0	0.090
Obesidad	2	0	0.090
Tromboflebitis	5	0	0.006 *

* **Significativo**

TABLA 8. DURACION DE CATETER CENTRAL O PERIFERICO

	CASO	CONTROL
Menos 5 días	3	9
5 – 15 días	10	5
Mas 15 días	6	3
Total de casos	19	17

p= 0.174 (t de Student)
 χ^2 0.057

TABLA 9. DURACION DE CATETER

	CASO	CONTROL
Menos de 5 días	3	9
Más de 5 días	16	8

p= 0.017
 Significativo

TABLA 10. FACTORES DE RIESGOS DESCRITOS EN LA LITERATURA QUE NO SE ENCONTRARON PRESENTES EN LOS CASOS Y CONTROLES

Fractura de pelvis o miembros inferiores
Cirugía de traumatología
Estado de Hipercoagulabilidad
Quemados
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia drepanocítica
Hipercolesterolemia
Escleroterapia
Antecedentes de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar

TABLA 11. AGENTES AISLADOS EN CASOS DE TROMBOEMBOLIA SEPTICA

	CASO	%	CONTROL	%	p
	No. Casos		No. Casos		
SEPSIS	15		9		0.069
GERMENES					
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	53.3	0	0	0.001 7*
<i>Pseudomona</i>	5	33.3	2	22.2	0.210
<i>Klebsiella</i>	4	26.6	2	22.2	0.380
<i>Candida</i>	3	20	3	33.3	-
<i>E. coli</i>	1	6.6	0	0	-
<i>Enterobacter</i>	1	6.6	1	11.1	-
<i>Serratia</i>	1	6.6	0	0	-
<i>Streptococo</i> <i>Pneumoniae</i>	0	0	1	11.1	-
Se ignora	1	6.6	4	44.4	-

Prueba de Fisher

TABLA 12. CAUSAS DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR

CAUSA	No. DE CASOS	%
Endocarditis bacteriana	9	40.9
Presencia de catéter central	5	22.7
Tromboflebitis	4	18.1
Desprendimiento de catéter	2	9.0
Obesidad	2	9.0
TOTAL	22	100

TABLA 13. PROBABLE ORIGEN DEL EMBOLO

		TOTAL
Cavidades Cardiacas		4
Aurícula Derecha	2	
Ventrículo Derecho	1	
Orejuela Derecha	1	
Válvulas Derechas		3
Tricúspide	2	
Pulmonar	1	
Vena Cava Superior		3
Vena Cava Superior, Aurícula Derecha		5
Vena Cava Superior, Válvula tricúspides		1
Aurícula, Válvula Tricúspide		1
Venas de Miembros Inferiores		3
Se ignora		2
TOTAL		22

TABLA 14. CONSECUENCIAS LOCALES Y SISTEMICAS DE TEP

Consecuencia	No. Casos	%
Infarto Pulmonar	18	81.8
Choque	12	54.5
Insuficiencia cardiaca	10	45.4
Neumonía	10	45.4
Absceso Pulmonar	9	40.9
Pleuritis	7	31.8
Edema Pulmonar	7	31.8
Hemorragia Pulmonar	4	18.1

TABLA 15. LOCALIZACION DEL INFARTO PULMONAR

Bilateral	11
Sin Infarto	4
Derecho	4
Izquierdo	3

TABLA 16 . OTRA PATOLOGIA PULMONAR

	CASOS	CONTROL	p
Daño alveolar difuso	4	2	0.380
Barotrauma	2	3	0.630
Hidrotórax	2	0	-
Bronquiolitis	1	1	-
Displasia	1	0	-
Daño pulmonar por fibrosis	1	0	-
Hemosiderosis	1	0	-
Broncoaspiración	1	0	-
Aspiración de líquido amniótico	1	0	-
Metástasis pulmonar	0	3	-

TABLA 17. CAUSA DE MUERTE

Causa de Muerte	No. Casos	%
Sepsis	12	54.5
Hemorragia Pulmonar	2	9.0
Insuficiencia Cardiaca	2	9.0
Insuficiencia respiratoria	2	9.0
Paro Transcateterismo	1	4.5
Hemorragía cerebral	1	4.5
Choque Cardiogénico	1	4.5
Se ignora (muerte extrahospitalaria)	1	4.5

TABLA 18.
DIAGNOSTICO DE TEP POR GAMMAGRAMA PULMONAR PERFUSORIO

	CASO	CONTROL	TOTAL
GAMMAGRAFIA POSITIVA	5 (3)	2 (1)	7
GAMMAGRAFIA NEGATIVA	0	0	0
TOTAL	5	2	7

SENSIBILIDAD $5/5= 1$ ESPECIFICIDAD $7/0= 0$
(Diagnostico Clínico de TEP)

CONCLUSIONES

La presencia de trombo émbolos pulmonares en población de autopsia es muy frecuente como un hallazgo microscópico. La gran mayoría no tienen repercusión hemodinámica ni causan lesión pulmonar ya que ocurren en vasos pequeños en un territorio de doble circulación. Sin embargo una proporción importante repercuten en la percusión pulmonar ocasionando zonas de infarto complicadas o no con infección. Esta situación la encontramos en el 81.8 % de esta serie y fue a la que se le consideró como una complicación importante y contribuyente de la defunción.

La tromboembolia fatal se presentó en 22 casos en los que esta complicación fue la condicionante de la muerte.

La frecuencia ha aumentado al paso del tiempo seguramente relacionado con una modificación de la población que actualmente se atiende en el Instituto Nacional de Pediatría en donde predominan enfermedades graves que requieren de tratamientos invasivos o con permanencia prolongada en las áreas de cuidados intensivos.

En esta serie los factores de riesgo más importantes fueron la presencia de catéter central con una duración mayor de 5 días, la presencia de endocarditis bacteriana en cavidades derechas secundaria a lo anterior y la tromboflebitis de los miembros inferiores en casos de infección de los tejidos blandos o de artritis séptica. La mayoría de los casos estuvo asociada a infección y el germen predominante es el *Staphylococcus Aureus*.

Dado que la muestra es pequeña muchos de los factores de riesgo que han sido mencionados en la literatura no alcanzaron significancia estadística. En ese sentido hay que recordar que no se han hecho estudios de casos y controles en población autopsiada pediátrica por lo que es posible que los factores de riesgo que se han mencionado no cumplen estos criterios desde el punto de vista metodológico.

Este estudio de factores de riesgo debe completarse incluyendo los casos contribuyentes hasta alcanzar una muestra más grande que permita conclusiones más bien definidas. El hecho de encontrar que los únicos casos de obesidad uno con Síndrome de Prader Willie y otro de obesidad exógena hallan presentado tromboembolia pulmonar no séptica, podría expresar una tendencia para considerar esta condición como factor de riesgo para desarrollar trombosis de venas profundas en extremidades que fueran el origen de la tromboembolia pulmonar.

Solamente en 4 casos de tromboembolia pulmonar fatal se tuvo la sospecha clínica de esta complicación la cual fue corroborada en tres de ellos. El método diagnóstico utilizado en esta revisión fue el de Gammagrafía pulmonar perfusoria, esta prueba se realizó en 7 pacientes y se demuestra que la hipoperfusión es altamente sensible para el diagnóstico de obstrucción del flujo pulmonar sin embargo no todos son consecuencia de tromboembolia por lo que su especificidad es muy baja.

Una situación desafortunada es que en los cuatro casos en los que se sospecho la tromboembolia pulmonar y fueron tratados con antiagregantes plaquetarios y/o heparina la causa inmediata de muerte fue secundaria al tratamiento anticoagulante con hemorragia cerebral o hemorragia pulmonar masiva.

Las conclusiones sobresalientes de la presente Investigación son las siguientes:

- 1.- La tromboembolia pulmonar fatal aunque poco frecuente ocurre como condicionante de la muerte en los niños
- 2.- Los factores de riesgo son la permanencia prolongada de catéter con el desarrollo de tromboflebitis de la vena cava y endocarditis bacteriana de las cavidades derechas
- 3.- La infección de tejidos blandos de miembros inferiores complicada con tromboflebitis es un factor de riesgo importante.
- 4.- Esta complicación pocas veces fue considerada desde el punto de vista clínico

5.- Además del subdiagnóstico es necesario mejorar los esquemas terapéuticos ya que el uso de anticoagulantes en estos pacientes complicaron la situación con fenómenos hemorrágicos de gran magnitud

6.- El método diagnóstico usado para corroborar la sospecha clínica fue la Gammagrafía pulmonar perfusoria la cual demostró ser altamente sensible pero no específica por lo que se sugiere implementar otros métodos de mejor calidad ya que el tratamiento con lleva un alto riesgo y solo debe utilizarse en los casos verdaderamente positivos.

7.- La población de autopsia es el estándar de oro para saber si existe o no tromboembolia pulmonar. El análisis de casos y controles es necesario para validar los factores de riesgo. Esta Investigación debe continuar para incrementar la muestra incluyendo los casos contribuyentes para determinar con certeza cuales son los factores de riesgo para desarrollar tromboembolia pulmonar en la población pediátrica

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Evans DA, Wilmott RW. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Clin NA* 1994,41:569-584.
- 2.- Byard RW, Cutz E. Sudden and unexpected death in infancy and childhood due to pulmonary thromboembolism. *Arch Pathol Lab Med* 1990,114:142-144.
- 3.- Bernstein D, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents *AJDC* 1986,140:667-671
- 4.- Berquist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985,72:105-108
- 5.- Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chi SM, Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child* 2002,87:312-315
- 6.- Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Catelli WP, Kannel WB, McNamara PM et al. Risk factors for pulmonary embolisms. The framingham study. *Am J Med* 1983,74:1023-1028
- 7.- Stein PD, Tatel KC, Kaira NK, Petrina M, Savarapu P, Furlong JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest* 2002; 121:802-5.
- 8.- Arredondo CJL, Zelaya I, López Corella E. Tromboembolismo pulmonar séptico en niños. *Acta pediátrica Méx.* 1981, 2:97-105
- 9.- Green RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolisms in younger adults. *Chest* 1992, 101:1507-1511
- 10.- Nowak-Gottl U, Kpsch A. Factor VIII, D-dimer, and thromboembolisms in children. *N. Eng J Med* 2004, 351: 351:1051-1053
- 11.- Buck JR, Connors RH, Coon WW, Weintraub WH, Wesley JR, Coran AG Pulmonary Embolism in children. *J Pediatr Surg* 1981, 16:385-391.
- 12.- Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Jonson M, Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Eng J Med* 2004,351 :1081-1088

- 13.-** Stevenson GF, Stevenson FL, Pulmonary embolism childhood.
J Pediatr 62-69
- 14.-** Torre JM. Accidentes tromboembolicos del pulmón en niños.
Gac Med Mex 1962,42:845-853
- 15.-** Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, Woodard, Steiner ME, Manivel JC, Hite S, Ramsay NK, Baker KS. Pulmonary nodular lesion in bone marrow trasplant recipients: impact of histologic diagnosis on patient management and prgonosis: Am J Clin Pathol. 2004 Feb, 121:205-10
- 16.-** Bergquist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72:105.
- 17.-** Graziano JN, Charpie JR. Trombosis in the intensive care unit: Etiology, diagnosis, management, and prevention in adults an Children. Cardiol Rev 2001;9:173-82.
- 18.-** Nowark-Gottl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WD, et al. Thrombolysis in newborns and infants. Thromb Haemost 1999 82:112-6.
- 19.-** Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. Thromb Haemost 2001; 86: 464-74.
- 20.-** Lee LC, Shak K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. Emerg Med Clin North Am 2001; 19:925-42.
- 21.-** World health organization (WHO)/International Society. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. JAMA 1992; 268:1727-33.
- 22.-** Cuitanic O, Marino P. Improved use of arterial blood gas analysis in suspected pulmonary embolism. Chest 1989; 95:48-51.
- 23.-** Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. AJR Am J Roentgenol 2001;176:1415-20.

- 24.-** Vázquez García R, Azpitarge Almagro J, Calderón Sandubete, Infantes Alcón C, Mora Pardo JA, Pavón Jiménez R, et al. Tromboembolismo Pulmonar. En: Proceso Asistencial Integrado. Sevilla:Consejería de Salud, 2002.
- 25.-** Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107.
- 26.-** Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:65-70.
- 27.-** PIOPED Investigadors. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990; 263:2753-9.
- 28.-** Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Weyl M, Levin C, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:367-70.
- 29.-** Hatabu H, Uematsu H, Nguyen B, Miller WT, Hasegawa I, Geffer WB. CT and MR in pulmonary embolism: A changing role for nuclear medicine in diagnostic strategy. *Semin Nucl Med* 2002; 32:183-92.
- 30.-** Belle L, Martin M, Brunier S, Brunet N, Bosson JL, Gross C, et al. Validation of a diagnostic algorithm in non severe pulmonary embolism at the Annecy general hospital. D-dimers, venous lower limb ultra-sound and spiral CT scan. *Ann Cardiol Angeiol* 2002; 51:243-7.
- 31.-** Kruger S, Haage P, Hoffmann R, Breuer C, Bucker A, Hanrath P, et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001; 120:1556-61.

- 32.-** Oudkerk M, Van Beek EJ, Wielopolski P, van Ooijen PM, Brouwers- Kuyper EM Bongaerts AH, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: A prospective study. *Lancet* 2002; 359:1643-7.
- 33.-** Wilson HT, Meagher TM, Williams SJ. Combined helical computed tomographic pulmonary angiography and lung perfusion scintigraphy for investigation of acute pulmonary embolism. *Clin Radiology* 2002; 57:33-6.
- 34.-** Kurzyrna M, Torbicicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler-echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90:507-11.
- 35.-** Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001; 86: 464-74.
- 36.-** Hofmann S, Knoefler R, Lorenz N, Siegert G, Windisch J, Mueller TSH, et al. Clinical experiences with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb Res* 2001; 103:345-53.
- 37.-** Elhasid R, Lanir N, Sharon R, Weyl M, Levin C, et al. Prophylactic therapy with enoxaparin during L-asparaginase treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12:367-70.
- 38.-** Hillbom M, Erila T, Sotaniemi K, Tatlisumak T, Sarna S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: A randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:84-92.
- 39.-** Chalmers EA, Gibson BE. Thrombolytic therapy in the management of paediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 104:14-21.