



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología

Título de la Tesis

Variaciones en el TAFI y la respuesta
fibrinolítica neonatal

TESIS

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

JOSE LUIS VELEZ SALAS



DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ
DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Variaciones en el TAFI y la respuesta fibrinolítica neonatal

DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS ALBERTO FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. HECTOR ALFREDO BAPTISTA GONZALEZ
DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y una gran familia.

A Paty mi esposa por su amor, confianza y apoyo hacia mis metas.

A mis hijos Luis Emmanuel y Erick Ulises por ser mi motivación en cada uno de mis proyectos.

A mis padres y suegros por su apoyo moral y espiritual para mantenerme firme en esta etapa de mi vida.

Al Dr. Leal por el apoyo, recibido durante toda mi preparación como médico residente.

Al Dr. Baptista una extensa gratitud por la ayuda intelectual para la realización de esta tesis pero un mayor reconocimiento por su calidad humana.

A Rocio y Fanny por su contribución para la realización de este trabajo.

A todos los médicos de este instituto que dedicaron parte de su tiempo para contribuir a mi enseñanza.

A aquellos que compartieron dos años de su vida, no solo como compañeros si no como amigos regalando momentos de alegría cuando solo podria haber tristeza, Gracias Esthela, Aleyda, Alfonso, Victor, Edgar. Isael, Carlos.

A todos mis compañeros residentes de quinto y cuarto grado por ayudarme a terminar este trabajo.

A el Dr. Delgadillo un agradecimiento especial por el apoyo recibido durante este tiempo y la confianza que tiene hacia mi persona, Al Dr. Carrocera por el apoyo incondicional hacia sus residentes de neonatología.

GRACIAS.

ÍNDICE.

I.	Introducción.....	7
II.	Marco teórico.....	8
III.	Justificación.....	11
IV.	Objetivo.....	11
V.	Hipótesis.....	11
VI.	Material y métodos	11
VII.	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	12
VIII.	Recolección de datos	13
IX.	Plan de análisis	14
X.	Aspectos éticos	14
XI.	Resultados.....	15
XII.	Discusión	17
XIII.	Conclusiones	19
XIV.	Bibliografía	20
XV.	Anexos	22
	a. Tablas.	
	b. Gráficos.	

SINTESIS DEL PROYECTO (protocolo 212250-07231)

Diseño. Diseño de casos y controles incidentes, analítico.

Muestreo: Muestreo no probabilístico, discrecional.

Unidades de observación. Casos: Recién nacidos de alto riesgo. Controles: Recién nacidos de bajo riesgo.

Objetivo:

Primario: Determinar los cambios en la concentración plasmática de TAFI al nacimiento entre dos poblaciones de recién nacidos.

Secundarios: Establecer los cambios en los valores plasmáticos de TAFI en relación al factor de von Willebrand. Validar la fase preanalítica y analítica del protocolo.

Hipótesis exploratoria: Al nacimiento, los valores plasmáticos de TAFI muestran una correlación inversamente proporcional a los valores plasmáticos del factor de von Willebrand.

Variables Independientes: TAFI, factor de von Willebrand.

Dependientes: Edad gestacional, peso al nacer.

Tamaño de la muestra: Por ser un estudio exploratorio y limitado se propuso incluir a 70 neonatos en total.

Estadística descriptiva: Se obtuvo las proporciones de sujetos incluidos por grupo de edad gestacional y peso al nacer, así como la mediana de los valores de TAFI y factor de von Willebrand.

Estadística analítica. Para establecer las diferencias entre los grupos al momento del nacimiento mediante la prueba de la U de Mann Whitney..

Resultados.

Se incluyeron a 76 recién nacidos, 63 neonatos en el grupo 1, recién nacidos (de alto riesgo) hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales Y 13 neonatos en el grupo 2 ó control (de bajo riesgo). Los valores de TAFI en el grupo 1 fue de 30 % (25-38 %) y para aquellos de bajo riesgo 36 % (33-48), U de Mann-Whitney p 0.025. Para el factor de von Willebrand en el grupo 1, la mediana fue del 121 % (96-121 %) y para los de

bajo riesgo 137 % (103-137 %), U de Mann-Whitney p 0.526. Los valores de TAFI bajo (< 30 %). El grupo de bajo riesgo presentó menor frecuencia de valores bajos de TAFI (23.6 %), respecto al grupo de alto riesgo (50.3 %), sin diferencia estadísticamente significativa OR 3.44 (IC 95 % 0.83-13.70), U de Mann-Whitney (p 0.07).

Los valores plasmáticos de FvW definidos como anormales fueron aquellos con concentraciones igual o mayor a 120 %. El grupo de bajo riesgo presentó menor frecuencia de valores bajos de FvW (20.5 %), respecto al grupo de alto riesgo (79.6 %). Sin embargo, el grupo de neonatos de alto riesgo, no muestra una proporción estadísticamente significativa de valores bajos de FvW, con valores de OR 0.56 IC 95% (0.15-1.99). La diferencia de medias para dos grupos independientes no mostró diferencias estadísticas (p 0.366).

Conclusiones

Las concentraciones plasmáticas promedio de TAFI al nacimiento, están disminuidas respecto al adulto, con aumento en los valores de FvW, muy por encima de los valores referidos para el adulto. Se documentó un amplio rango en las variaciones interindividuales del antígeno TAFI y del FvW, independientes de la condición neonatal. Esto hace suponer que la expresión clínica de la alteración hematológica durante la enfermedad, sea hemorragia o trombosis, depende de otros mecanismos fisiopatogénicos distintos.

I. INTRODUCCION

En el recién nacido, las proteínas de la hemostasia, la coagulación, fibrinólisis y sus respectivos subsistemas inhibitorios, muestran diferencias significativas en la concentración de las proteínas y su actividad funcional respecto a otras edades. La edad gestacional es la variable independiente con mayor peso sobre las proteínas globales de la hemostasia. Sin embargo, las enfermedades maternas, relacionadas o no con la gestación, así como la patología propia del periodo neonatal, se agregan como variables determinantes en modificar la respuesta hemostática en una amplia gama de posibilidades.

Si bien las proteínas de la hemostasia no cruzan la barrera placentaria, la patología materna puede provocar cambios placentarios de suficiente magnitud para impactar a los diversos sistemas biológicos fetales. Tal es el caso de la preeclampsia, que es una enfermedad endotelial que conduce a la exageración de la respuesta vasopresora y procoagulante de la gestante, en combinación de diversos mecanismos como es la disminución en la concentración de los inhibidores de la coagulación (por ejemplo proteína C), menor actividad inhibitoria de la proteína C activada, así como un estado hipofibrinolítico, por aumento del TAFI y FvW (Factor Inhibidor Activable de Trombina y factor de Von Willebrand) y disminución de los dímeros D. El impacto clínico de estos trastornos maternos, se refleja principalmente por retardo en el crecimiento intrauterino. Sin embargo, no se ha demostrado la existencia o no de cambios en la actividad de la resistencia a la proteína C activada o en la concentraciones plasmáticas del TAFI en el recién nacido, así como su impacto en la respuesta fibrinolítica, neonatal.

II. MARCO TEORICO

El sistema fibrinolítico es iniciado después de la formación de fibrina, cuando ambos, el plasminógeno y el tPA (factor activador del plasminogeno) se unen a la superficie de fibrina. La unión es mediada por interacciones específicas de residuos de carbono terminal de lisina de la fibrina. La unión del plasminógeno y el tPA en la superficie de fibrina resulta de la formación de un complejo terciario y un incremento en la eficiencia catalítica de formación de plasmina. ^{(1,2)..}

La plasmina parte la fibrina y por eso genera nuevos residuos de lisina de carbono terminal que estimulan la formación de plasmina. El TAFI (Factor inhibidor de la fibrinolisis) inhibe la fibrinolisis por la remoción de esos residuos de carbono terminal de lisina de la fibrina y por eso limita la formación de plasmina. La activación del TAFI en plasma durante el sangrado resulta en remoción de la lisina del carbono terminal para digerir parcialmente la fibrina, con una concomitante disminución en la unión del plasminógeno y retardo en la lisis del coágulo ⁽³⁾

Mecanismo de acción del TAFI

El complejo trombina-trombomodulina, más eficaz que la trombina libre, es el mejor activador fisiológico del TAFI. La trombomodulina incrementa la eficiencia catalítica de la reacción en 1250 veces, un efecto expresado a través de un incremento en el K ^(3,4). La cinética de esta reacción de acuerdo al modelo en el cual la trombina puede interactuar tanto con el TAFI o con la trombomodulina y así, cada complejo binario formado, puede interactuar con el tercer componente para formar un complejo terciario trombina-trombomodulina-TAFI produciéndose la activación. Es así que la activación del TAFI regula en descenso la fibrinolisis inducida por tPA a por lo menos la mitad de su actividad a una concentración de 1nM en un sistema de componentes purificados. Esta

concentración del TAFI es alrededor de 2% del nivel del cimógeno en el plasma, el cual indica que la amplia activación del TAFI puede ser generada muy significativamente para modular la fibrinólisis in vivo. Por lo tanto, TAFI in vitro y posiblemente in vivo define una especial conexión molecular entre la cascada de la coagulación y la fibrinólisis, ambos expresan la actividad en forma de regulación negativa de la actividad de este último ^(3,4,5) El TAFI representa una conexión entre la coagulación y fibrinólisis, pero su rol patológico no es completamente conocido. Estudios recientes indican que la función de la vía del TAFI in vivo es relevante para mantener el balance entre la deposición de fibrina y su remoción. ⁽⁶⁾ También se ha establecido la presencia de TAFI en plaquetas, cuyo rol parece ser la protección del coágulo en contra de la fibrinólisis. La concentración de TAFI en las plaquetas es de alrededor de 50ng/ 1×10^9 y es secretado en la activación plaquetaria. ^(7,8)

También se ha mencionado el rol en enfermedades inflamatorias, el incremento en los niveles de TAFI durante la inflamación contribuye al estado protrombótico y antifibrinolítico que es característico de la coagulación intravascular diseminada ^(15, 16). Se ha demostrado que la fibrinólisis se encuentra deteriorada en mujeres embarazadas con preeclampsia y con retraso de crecimiento intrauterino. ⁽⁹⁾ Los antígenos de TAFI se encuentran disminuidos en estas pacientes comparados con mujeres embarazadas normales, se deben principalmente a una disminución en la síntesis y especialmente a la pérdida proteica por la proteinuria. ^(10,11)

Cambios en periodo neonatal.

Los cambios normales en las proteínas o componentes de la coagulación y fibrinólisis en el periodo neonatal, pueden deberse a disminución en su concentración plasmática (protrombina FVII, FIX, FX) o disminución en su función (plaquetas, fibrinógeno). Contrario a lo que podría creerse, el sistema hemostático del recién nacido es eficaz pues habitualmente no se presentan complicaciones hemorrágicas espontáneas. ⁽¹²⁾ Sin embargo, al ser comparado con el adulto, se refleja la profunda influencia de la edad

gestacional y edad postnatal en la concentración y funcionalidad de los componentes de la hemostasia. La mayor parte de las proteínas relacionadas, aumentan su concentración plasmática, dependiendo de la edad gestacional.⁽¹³⁾

La actividad funcional de las plaquetas circulantes en sangre placentaria y en el recién nacido, muestran diferencias con respecto al adulto. Aunque las diferencias en las pruebas de laboratorio no son uniformes, debido a la dificultad técnica que representan las técnicas de función plaquetaria, se acepta que el tiempo de sangrado es más corto atribuido al aumento en la circulación del factor de von Willebrand y de sus multímeros de alto peso molecular. No hay suficiente evidencia en la diferencia respecto al adulto en la adhesividad plaquetaria, toda vez que poseen la misma cantidad de receptores GPIb y GPIa-IIa. En donde si existen diferencias es en las pruebas de agregación plaquetaria, con menor actividad en presencia de epinefrina, colágeno y tromboxano A₂, así como aumento de la agregación en presencia de ristocetina.⁽¹⁴⁾

El factor de von Willebrand es una glicoproteína multimérica, sintetizada por los megacariocitos y células endoteliales. Juega un papel central en la adhesión e las plaquetas al subendotelio expuesto, además es mediador en la activación plaquetaria y aumenta la generación de trombina. Comparados con los adultos, los neonatos expresan mayor cantidad de multímeros del FvW, tal vez como un reflejo del aumento de expresión de los marcadores de activación plaquetaria neonatal. No hay información acerca de los cambios del FvW en neonatos enfermos⁽¹⁵⁾

III. JUSTIFICACION

Este estudio exploratorio, permitirá conocer la posible asociación entre las variaciones en la concentraciones plasmáticas del TAFI y FvW en el recién nacido de término y validar su aplicación en el estudio de las alteraciones hemostáticas en el recién nacido.

IV. OBJETIVOS

Primario: Determinar los cambios en lo concentración plasmática de TAFI al nacimiento entre dos poblaciones neonatales distintas.

Secundarios: Establecer los cambios en los valores plasmáticos de TAFI en relación al factor de von Willebrand. Validar la preanalítica y analítica del protocolo.

V. HIPOTESIS EXPLORATORIA.

Los valores plasmáticos de TAFI, muestran una correlación inversamente proporcional a los valores plasmáticos del factor de von Willebrand al nacimiento.

VI. MATERIAL Y METODOS

Mediante un diseño transversal, prospectivo, exploratorio, analítico

UNIVERSO:

Recién nacidos vivos atendidos en el Instituto Nacional de Perinatología.

UNIDADES DE OBSERVACION:

Casos: Recién nacidos de alto riesgo.

Controles: Recién nacidos de bajo riesgo.

METODOS DE MUESTREO:

Muestreo no probabilístico, discrecional.

VII. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Interrupción del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

Recién nacidos de término.

Edad materna 16-40 años.

Peso al nacer superior a 2000 g.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Transfusión intrauterina
- Ruptura prematura de membranas. Presencia de ruptura de membranas amnióticas de mas de 18 horas antes de la interrupción del embarazo.
- Síndrome febril durante el parto o puerperio. Temperatura de 38 grados centígrados o más.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ☒ Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- ☒ Pacientes que cursen con proceso séptico puerperal.
- ☒ Que cursen con evento trombótico periférico arterial o venoso al momento de la interrupción y hasta seis semanas después. Proceso diagnosticado por clínica o gabinete que cursen con anticoagulación o estén bajo trombolisis.
- ☒ Recién nacido con complicaciones intrahospitalarias.
- ☒ Dificultad par obtener las muestras de sangre venosa.

VIII. RECOLECCION DE DATOS.

Se reclutarán las mujeres que acuden en trabajo de parto o para la finalización de su evento obstétrico a la Unidad de toco cirugía del Instituto Nacional de Perinatología.

1. Si aplican los criterios de selección
2. Al ser seleccionado se entrevista a la madre y se proporcionan los folletos informativos
3. se obtendrá la autorización del consentimiento bajo información
4. Una vez autorizado se registra la información en la hoja de recolección de datos por caso.
5. Luego del nacimiento y posterior al doble pinzado del cordón umbilical, se efectuará la punción de la vena umbilical, recolectando 500 uL para depositarse en un tubo de recolección de muestras sanguíneas pediátricas con EDTAK₃ y 2.7 mL de sangre para depositarse en un tubo recolector de sangre con citrato de sodio al 3.2 %. Ambos tubos se mezclan por inversión gentil durante seis ocasiones.
6. Las muestras se colocan en un recipiente con hielo, son trasladadas de inmediato al laboratorio de Hematología Perinatal, para centrifugación, separación y congelamiento de plasma citratado dentro de la primera hora luego de su obtención.
7. La muestra con EDTA es procesada de inmediato, procesada por duplicado en un contador electrónico de partículas bajo el principio de impedancia (A_cT.5 diff Coulter electronics), para obtener los resultados de la cuenta de plaquetas, como indicador de viabilidad de la muestra.
8. En la muestra citratada se procederá a la cuantificación del factor de von Willebrand, mediante técnica de ELFA (miniVIDAS, Biomerieux, France), procesado en muestras por duplicado, los resultados se expresan en %.
9. El TAFI, se procesará en grupos de cuarenta muestras por duplicado, mediante la técnica de ELISA con un reactivo de marca comercial, COALIZA-TAFI (Chromogenix). Los resultados se expresan en unidades porcentuales.
10. Se obtiene el valor promedio de ambas pruebas y se consignan los resultados en la hoja de recolección de datos.

IX PLAN DE ANÁLISIS.

Estadística descriptiva:

Se obtendrán las proporciones de sujetos incluidos por grupo de edad gestacional, peso al nacer, así como la mediana de los valores de TAFI y FvW.

Se describirán los grupos de cambio y no cambio de los valores de TAFI, de acuerdo a la diferencia al nacimiento y se incluirán en una tabla de 2x2.

Estadística analítica.

Para establecer las diferencias entre los grupos al momento del nacimiento en las variables de estudio se determinara la diferencia de medias para dos muestras independientes (U de Mann Whitney) de las variables independientes.

X. ASPECTOS ÉTICOS.

III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

Debido a que existirá un procedimiento invasivo (toma de muestra de sangre) al neonato se considera un estudio con riesgo mayor al mínimo, por lo que se deberá obtener el consentimiento bajo informado.

Durante el reclutamiento se efectuará una entrevista con la madre, invitándola a participar, se entregará el folleto informativo, aclarando sus dudas, explicando en que consiste el estudio y los riesgos relacionados con la punción venosa. De aceptar se firmará la carta de consentimiento informado.

XI RESULTADOS

Se incluyeron a 76 recién nacidos. Los valores obtenidos de las variables de estudio en toda la muestra de neonatos evaluados (cuadro 1) con mediana de edad gestacional de 39.2 semanas (cuartil 25-75, 39.0-40.0. intervalo 36.3-40.5 semanas), con peso al nacer de 3222 g (cuartil 25-75, 2730-3580, intervalo 2550-3960 gramos). La mediana de los valores de

TAFI fue del 31.8 % (cuartil 25-75, 24-37, intervalo 14-74 %). El factor de von Willebrand presentó mediana de 136 % (cuartil 25-75, 96.0-180.0, intervalo 51.9-241.0 %).

Para establecer la validación se recolectaron las muestras de dos grupos de neonatos. El grupo 1 conformado 63 recién nacidos de alto riesgo y el grupo 2, por 13 recién nacidos conformado por neonatos de bajo riesgo. La distribución de de valores de las variables obtenidas para cada grupo de estudio se presentan, junto con en análisis bivariado mediante la prueba de la U de Mann-Whitney (cuadro 2).

En el análisis de la distribución de valores de TAFI por edad gestacional, se observa un aumento paulatino en la mediana de los valores. Sin embargo, debido a la dispersión de los resultados, estas diferencias no son estadísticamente significativo entre la semana 37 a la semana 40 del embarazo. Este aumento no es paralelo a las semanas de edad gestacional (figura 1). La mayor dispersión de los resultados observados en la semana 39, no parecen deberse al número de casos registrados a esa edad.

Para estimar la posible asociación entre los valores anormales de las variables de laboratorio por grupos de estudio (TAFI bajo vs normal), se estimó el valor de OR (Odds ratio, oportunidad relativa), así como el intervalo de confianza para cada uno de ellos, mediante la tabla de 2x2.

Los valores plasmáticos de TAFI definidos como anormales fueron aquellos con concentraciones igual o menor a 30 % (cuadro 3). El grupo de bajo riesgo presentó menor frecuencia de valores bajos de TAFI (23.6 %). Sin embargo, el grupo de neonatos de alto riesgo, no muestra una proporción estadísticamente significativa de valores bajos de TAFI, OR 3.44 (IC 95 % 0.83-13.70). La diferencia de medias para dos grupos independientes no mostró diferencias estadísticas (p 0.07).

Los valores plasmáticos de FvW definidos como anormales fueron aquellos con concentraciones igual o mayor a 120 % (cuadro 4). El grupo de bajo riesgo presentó menor frecuencia de valores bajos de FvW (20.5 %). Sin embargo, el grupo de neonatos de alto riesgo, no muestra una proporción estadísticamente significativa de valores bajos de FvW. OR 0.56 IC 95% (0.15-1.99). La diferencia de medias para dos grupos independientes no mostró diferencias estadísticas (p 0.366).

La distribución de los casos con valores anormales de TAFI y del FvW, de acuerdo a el peso y la edad gestacional, no mostraron un comportamiento característico (figura 2, figura 3).

XII DISCUSION

El FvW es una proteína que juega un papel clave en la adhesión plaquetaria al servir de enlace o puente entre la etapa vascular y la adhesión plaquetaria y adicionalmente entre plaqueta y plaqueta hecho que determina la agregación plaquetaria. Los resultados del este estudio, al igual que los de otros ⁽¹⁶⁾ han demostrado que los recién nacidos poseen una mayor cantidad en las concentraciones y multímeros del FvW. Este aumento en las

concentraciones plasmáticas en el FvW ha sido observado tanto en neonatos sanos y en neonatos enfermos sin diferencia ^(18,19)

Con menor precisión se tienen información acerca de las concentraciones y comportamiento funcional de las proteínas que intervienen en la fibrinólisis, así como de los productos generados durante la actividad funcional de este subsistema de la hemostasia ^(17,18)

Solo se han determinado los niveles de TAFI en plasma de cordón umbilical, donde se han reportado cifras de 4.20 ug/mL (3.80-6.40) que comparativamente con las cifras determinadas en la madre (10.5 ug/mL) es mas bajo, aproximadamente en un 50%. ⁽¹⁶⁾

El resultado de este estudio, muestra un amplio rango de las variaciones del antígeno TAFI, en toda la población estudiada. No existe diferencia estadística entre los niveles de TAFI cuando se compara con respecto al género en cualquier grupo de edad gestacional.

La hipoxia ha sido implicada, como un potente estimulador protrombótico. En adultos sanos, bajo condiciones de experimentación, luego de someterlos a hipoxia mediante el ejercicio no se documento aumento del tPA aunque si aumento la expresión del PAI 1 en este modelo no hubo cambios en las concentraciones de TAFI, pero aumentaron los valores promedio de el FvW en la comparación de casos y controles (110 vs 125 %), pero sin diferencia estadísticamente significativa. ⁽²⁰⁾ En los pacientes del grupo 1 de éste estudio se mostro un comportamiento similar.

No hay información que nos permita evaluar los posibles cambios que puedan existir entre TAFI y FvW. El FvW es una glicoproteína multimérica plasmática sintetizado en los megacariocitos y en el endotelio vascular, de tal suerte que es posible que las mayores concentraciones del FvW que se observan en los neonatos pudiera deberse a la liberación del FvW proveniente de los gránulos alfa de las plaquetas que es liberado durante la

activación y la agregación plaquetaria, o bien el aumento de la liberación de el FvW como producto de la lesión del endotelio vascular, generada por la punción venosa durante la recolección de la muestra sanguínea ⁽²¹⁾. Si bien no podemos diferenciar si el aumento en las concentraciones del FvW es debido a una variable preanalítica (la toma de muestra), queda abierta la posibilidad que esta es un reflejo de la activación moderada de las plaquetas del recién nacido, independientemente de las condiciones de salud neonatal.

En el endotelio vascular los receptores para el FvW no han sido determinados aún, pero la evidencia indirecta señala que están similares a otras edades.⁽¹⁹⁾ Los multímeros del FvW que circulan en el plasma tal como se demostró en este reporte se encuentran incrementados con respecto a los del adulto, este hecho contrasta con la disminución cuantitativa de los receptores plaquetarios para el FvW (complejo GPIIb/IIIa- α -IX) y con disminución de la activación intrínseca de las plaquetas por menor liberación de ADP de los gránulos alfa de las plaquetas. Los resultados respecto al FvW del presente trabajo, al no haber diferencia en las concentraciones plasmáticas del fvW entre neonatos sanos o enfermos, nos hace suponer que la expresión clínica de la alteración hematológica durante la enfermedad, sea hemorragia o trombosis, depende de otros mecanismos fisiopatogénicos.

XIII. CONCLUSIONES

Los resultados muestran un amplio rango de los valores del antígeno TAFI, en toda la población estudiada.

No existe diferencia estadística entre los niveles de TAFI cuando se compara entre género, en cualquier grupo de edad gestacional.

Los valores de FvW son semejantes a los reportados en la literatura independientemente del grupo de alto riesgo o control.

No existe correlación directa entre los valores de TAFI y FvW entre los recién nacidos sanos y enfermos.

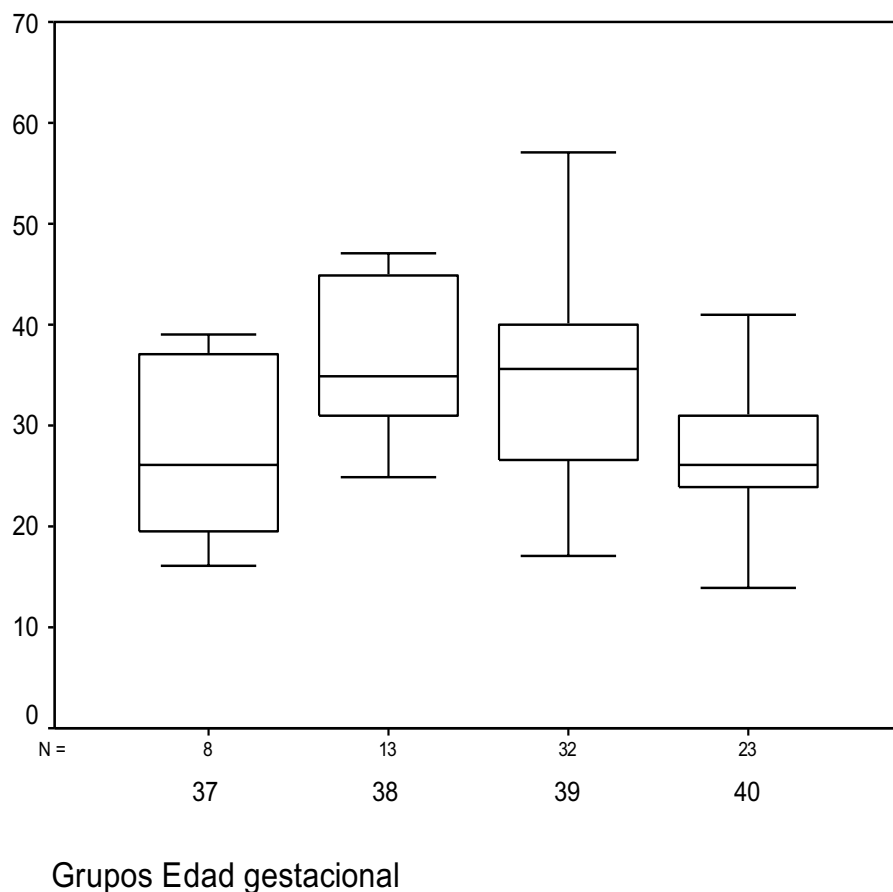
XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Michael N. Thrombin and Fibrinolysis. *Chest* 2003; 124: 335-95
- 2.-Mautone A, Giordano P, Montagna O, Quercia M, Altomare M, De Mattia D. Coagulation and fibrinolytic systems in the ill preterm newborn. *Acta Pediatr* 1997; 86: 1100-4.
- 3.-Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxipeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U) *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1566-74.
- 4.- Bajzar L., Nesheim M. TAFI or plasma Procarboxypeptidase B, Couples the Coagulation and Fibrinolytic Cascades through the Thrombin- Thrombomodulin Complex. *J Biol Chem* 1996; 271: 1603-08.
- 5.-Bajzar L. Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor and an Antifibrinolytic Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511-18.
- 6.-Chetaille P, Alessi C, Kouassi D, Morange E. Plasma TAFI Antigen Variations in Healthy Subjects. *Thromb Haemost* 2000; 83: 902-5.
- 7.-Mosnier LO, Buijtenhuis P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003; 15: 101-12.
- 8.-Laurent O, Buijtenhuis P, Pauline F, Joost M, Bonno B. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in human platelets. *Blood* 2003; 101: 4844-46.
- 9.- Antovic J, Rafik Hamad R, Antovic A, Blomback M, Bremme K. Does thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) Contribute to Impairment of Fibrinolysis in Patients with Preeclampsia and/or Intrauterine Fetal Growth Retardation?. *Thromb Haemost* 2002; 88: 644-47.
10. Schmutz M, Lucille M, Won K, Mody M, Stephen M, Sarpoong K. The relationship of von Willebrand factor binding to activated platelets from healthy neonates and adults. *Pediatr Res* 2003; 4: 474-479.

- 11.- Uszynski W., Zekanowska E., Szymansky W. Concentration of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in cord blood and maternal blood during labor. *Ginekol Pol* 2003; 74: 1329-34.
- 12.- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P and De Moerloose P. TAFI antigen and D dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J of Haematol* 2001; 115: 150-52.
- 13.- Mosnier LO, Von Dem Borne PA, Meijers JC. Plasma TAFI levels Influence the Clot Lysis Time in Healthy Individuals in the Presence of an Intact Intrinsic Pathway of Coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 829-35.
- 14.- Schmutz M, Lucille M, Won K, Mody M, Stephen M, Sarpoong K. The relationship of von Willebrand factor binding to activated platelets from healthy neonates and adults. *Pediatr Res* 2003; 4: 474-479.
- 15.- Chetaille P, Alesso C, Kouassi P, Morange E, Vague J. Plasma TAFI Antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost*. 2000; 83: 902-5.
- 16.- Tay SP, Cheong SK, Boo NY. . Circulating tissue factor, tissue factor pathway inhibitor and D-dimer in umbilical cord blood of normal term neonates and adult plasma. *Blood Coagul & Fibrinol*. 2003; 14: 125-129.
- 17.- Hock Toh C. Characterization of thrombin activable fibrinolysis inhibitor in normal and acquired haemostatic dysfunction. *Blood Coagul Fibrinol* 2003; 14 (Supp 1): S69-S71.
- 18.- Schmutz M, Rand LM, Annie AW, Mody M, Dunn SM, Amanwah SK et al. The relationship of von Willebrand Factor binding to activated platelets from healthy neonates and adults *Pediatr Res* 2003; 54: 474-79.
- 19.- Wasuluk A. The expression of vWF receptor on newborn platelets. *Med Sci Monit* 2005; 11: 545-48.

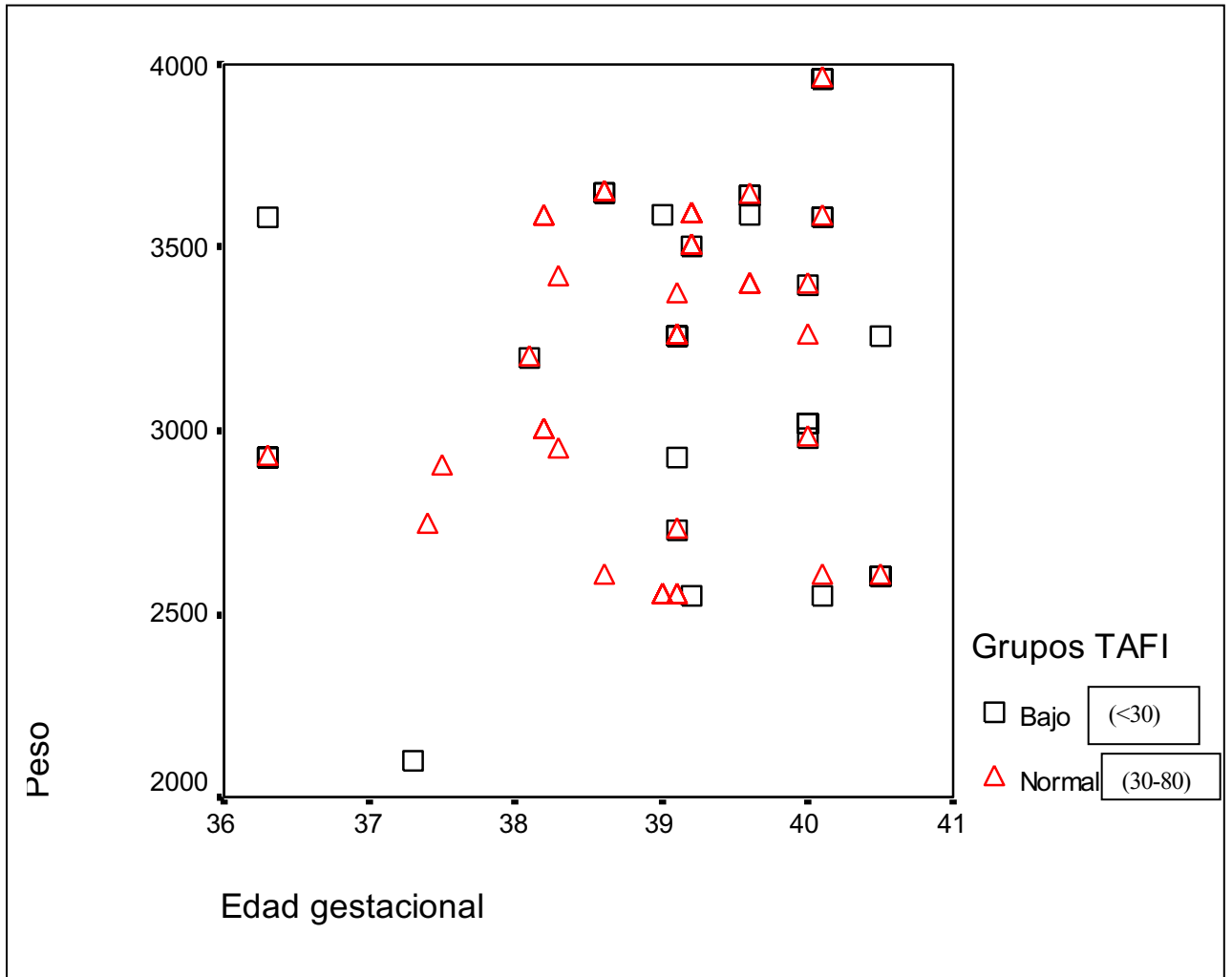
XVI. ANEXOS

Figura 1. Distribución en los valores de TAFI por edad gestacional.



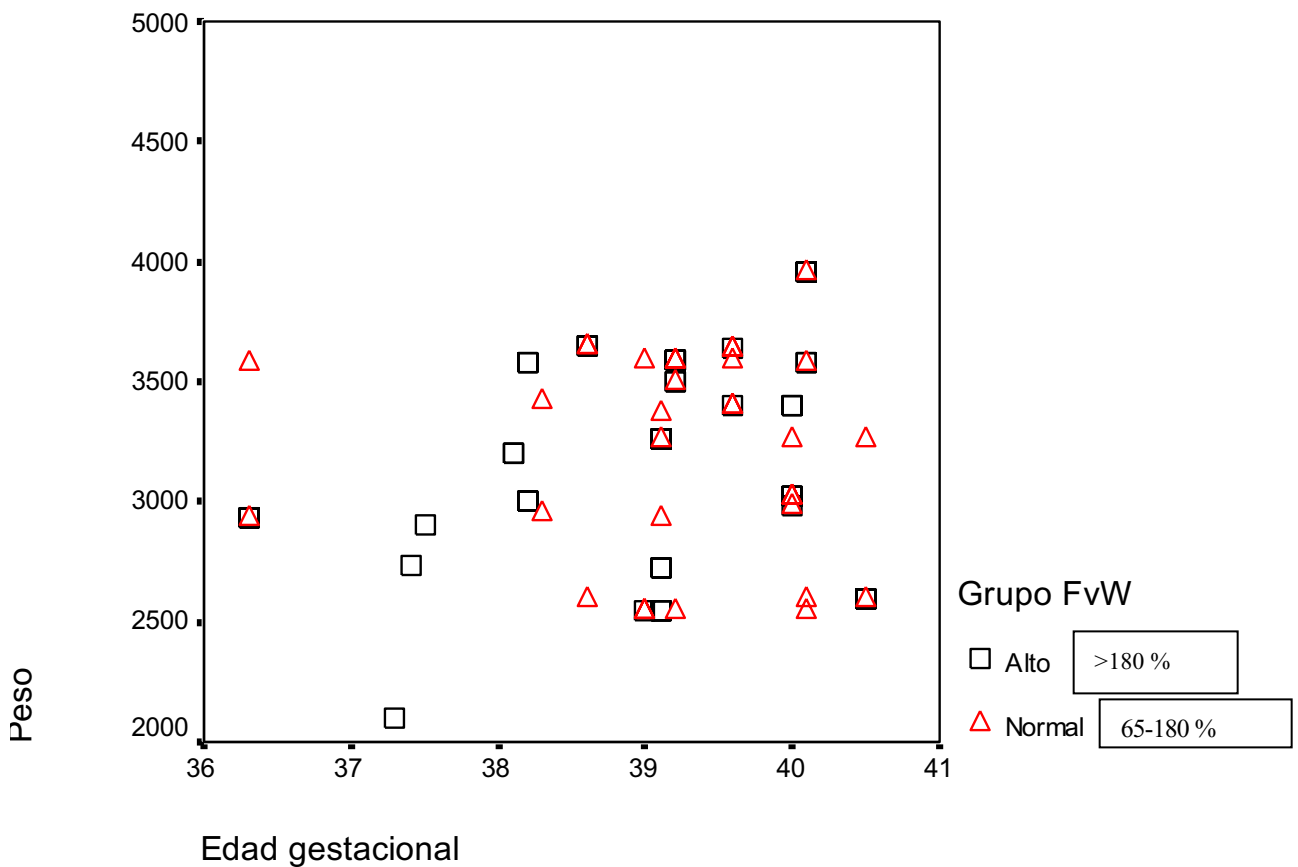
En el análisis de la distribución de valores de TAFI por edad gestacional, se observa un aumento paulatino en la mediana de los valores. Sin embargo, debido a la dispersión de los resultados, estas diferencias no son estadísticamente significativo entre la semana 37 a la semana 40 del embarazo. Este aumento no es paralelo a las semanas de edad gestacional.

Figura 2. Distribución de los casos con valores anormales de TAFI, de acuerdo al peso y la edad gestacional.



La presente figura muestra la distribución de TAFI comparando el peso con la edad gestacional, considerando bajo cuando era menor de 30, y normal entre 30 y 80. Sin mostrar algún comportamiento característico.

Figura 3. Distribución de los casos con valores anormales del FvW, de acuerdo al peso y la edad gestacional.



La figura muestra la distribución de FvW comparando el peso con la edad gestacional, considerando alto cuando era mayor de 180, y normal entre 65 y 180. Sin mostrar algún comportamiento característico

Cuadro 1.
Distribución de variables de toda la muestra.
n=73

Variable	Mínimo	Máximo	Prueba	resultado
Edad gestacional (semanas)	36.3	40.5	Mediana	39.2
Peso al nacer (g)	2550	3960	Porcentaje	3222
TAFI (%)	14	74	Porcentaje	31.0
Factor de von Willebrand (%)	51.9	241.0	Porcentaje	136

Cuadro 2.

Comparación de las variables de estudio en ambos grupos

Variables	Alto riesgo n=63	Bajo riesgo n=13	Valor de P *
Edadgestacional(sem)	39(39-40)	38 (38-39)	0.001
Peso(g)	3260 (2930-3590)	3200(2900-3370)	0.257
TAFI (%)	30 (25-38)	36 (33-48)	0.025
Factor de von Willebrand (%)	121 (96-121)	137 (103-137)	0.526

* U de Mann-Whitney

() Intervalo

Cuadro 3
Distribución de casos con valores anormales de TAFI por grupos de estudio.

TAFI	Alto riesgo (n=63)	Bajo riesgo (n=13)	P*	OR IC 95%
Bajo <30%	32 (50.3 %)	3 (23.6 %)	0.07	3.44 0.83-13.70
Normal 30-80%	31 (49.7 %)	10 (76.4 %)		

* U de Mann-Whitney

Cuadro 4.

Distribución de casos con valores anormales de Factor de Von Willebrand por grupos de estudio.

TAFI	Alto riesgo (n=63)	Bajo riesgo (n=13)	P*	OR IC 95%
Bajo <120%	35 (79.6 %)	9 (20.5 %)	0.366	0.56 (0.15-1.99)
Normal 120-180%	28 (87.5 %)	4 (12.5 %)		

* U de Mann-Whitney