



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DESCRIPCIÓN Y FRECUENCIA DE FACTORES DE  
RIESGO ASOCIADOS A TROMBOSIS EN PACIENTES  
DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMNSXXI**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN:**

**HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**DR. ELIO AARÓN REYES ESPINOZA**

**TUTOR:**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN RODRÍGUEZ ZEPEDA**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. JUAN MANUEL MEJÍA ARANGURÉ**



**MÉXICO, D. F.**

**2008**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

DESCRIPCION Y FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
TROMBOSIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMNSXXI.

TESISTA: Dr. Elio Aarón Reyes Espinoza.\*

TUTORES: Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda.\*\*

ASESOR METODOLÓGICO: Juan Manuel Mejía Aranguré.\*\*\*

\*Residente de Hematología Pediátrica, Hospital de Pediatría CMNSXXI.

\*\*Médico adscrito al servicio de Hematología Pediátrica HP CMNSXXI.

\*\*Médico adscrito al servicio de Investigación y Epidemiología Clínica del HP CMNSXXI.

Sinodales.

---

Dr. Miguel Angel Villasis Keever.

---

Dra. Herminia Benítez Aranda.

---

Dr. Luis Juan Shum.

---

Dr. Jorge A. Martín Trejo.

---

Dr. Jesús Arias Gómez.

## Agradecimientos

- A mi esposa Karen, por el gran amor que me ha dado, el apoyo incondicional durante todo este tiempo y por compartir todos mis sueños y esfuerzos. Te amo.
- A mis padres (Ulises y Lupita) y hermana (Cynthia) por ser mi respaldo y por darme fuerza y esperanza para continuar adelante con mis estudios y mi vida.
- A mis maestros de hematología, por los conocimientos y experiencias impartidas para el logro de mi preparación profesional.

## ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
3. JUSTIFICACIÓN.....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
5. OBJETIVO.....	13
6. METODOLOGÍA	
6.1 DISEÑO, POBLACIÓN, TAMAÑO DE LA MUESTRA, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
6.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	15
6.3 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
7. PLAN DE ANÁLISIS .....	20
8. ASPECTOS ÉTICOS.....	20
9. RESULTADOS.....	21
10. DISCUSIÓN.....	32
11. CONCLUSIONES.....	39
12. REFERENCIAS .....	40

## RESUMEN ESTRUCTURADO

Descripción y frecuencia de factores de riesgo asociados a trombosis en pacientes del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

**Introducción.-** Está bien descrita la prevalencia de eventos tromboticos en la población adulta así como los factores de riesgo asociados a los mismos, sin embargo como en los niños el sistema de la hemostasis así como las enfermedades y factores que se asocian a trombosis, difieren a las del adulto por lo que la información no se debe extrapolar a la población pediátrica. La frecuencia y factores de riesgo varían en cada grupo etario pediátrico, de acuerdo a las enfermedades subyacentes y los grupos de estudio; existe variación en grupos étnicos por lo que los resultados de la mayoría de los estudios anglosajones no reflejan las características que pueden presentar el grupo de pacientes hispanos. No existe información específica en nuestro medio acerca de la frecuencia de los factores de riesgo de los pacientes con trombosis y de la frecuencia de estos factores presentes en los que presentaron trombosis múltiple.

**Objetivo.-** Describir la frecuencia de trombosis y la frecuencia de los factores de riesgo para trombosis en niños del HP CMNSXXI en el periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre de 2007.

Describir la frecuencia de trombosis múltiple en los niños con factores de riesgo y la frecuencia entre los niños sin factores de riesgo para trombosis en el HP CMNSXXI.

**Material y métodos.-** Estudio ambispectivo realizado en el servicio de hematología del HP CMNSXXI. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con trombosis registrados en la base de datos del servicio de hematología pediátrica del HP CMNSXXI de enero de 1998 a diciembre de 2007. El diagnóstico de trombosis fue considerado si se confirmó por estudio de imagen, hallazgo quirúrgico o cateterismo; se obtuvieron los factores de riesgo identificados al momento de la evaluación por el servicio de hematología. De enero de 2005 a diciembre de 2007 se registraron los factores de riesgo de los pacientes con trombosis múltiple.

**Análisis estadístico.-** Se realizó análisis simple para obtener las frecuencias de trombosis, trombosis múltiple y de trombosis múltiple entre los niños con y sin factores de riesgo para trombosis.

**Resultados.-** Se registraron los datos de 143 pacientes en los cuales se documentaron 202 eventos de trombosis durante el periodo de enero de 1998 a diciembre de 2007. Los grupos de edad más afectados son el de los lactantes menores de un año y los adolescentes El rango de edad fue de 1 a 168 meses. La frecuencia de los eventos de trombosis fue mayor en el género masculino (relación de 1.7:1). La mayoría de los pacientes no tuvieron antecedentes personales ni familiares de trombosis y 93% de los casos tuvieron por lo menos 1 factor de riesgo asociado al evento de trombosis. La frecuencia de trombosis en el HP CMN SXXI fue de 0.041%. Los principales factores de riesgo por frecuencia fueron: infección, catéter venoso y cardiopatías con 39%, 35% y 27% respectivamente.

De 2005 a 2007 se revisaron 43 expedientes registrándose 67 eventos de trombosis. La frecuencia de trombosis múltiple fue de 37%. No se presentó ningún evento de trombosis múltiple en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos para trombosis; a diferencia de los niños con trombosis única el grupo de edad más afectado fue el de los adolescentes con 44% Vs 25% de los lactantes. Los factores de riesgo más frecuentes fueron la presencia de catéter venoso (38%) y la infección (38%). En este grupo se observaron los únicos tres casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (19%). La mayoría de los pacientes presentaron más de dos factores de riesgo.

### **Conclusiones.-**

-La frecuencia estimada de trombosis fue de 0.041%, con predominio en lactantes y adolescentes. Los factores de riesgo mas frecuentes fueron la infección y el catéter venoso como se describe en estudios internacionales.

-La frecuencia de trombosis múltiple fue de 37%, todos los pacientes con trombosis múltiple tuvieron al menos un factor de riesgo al momento del diagnóstico de trombosis y el grupo más afectado fue el de los adolescentes. No existen estudios nacionales que informen esta frecuencia ni los factores de riesgo asociados a este grupo de pacientes con trombosis.

-Es importante conocer la frecuencia de los factores de riesgo asociados a los eventos tromboticos ya que permite establecer guías de seguimiento y tratamiento específico.

-Este estudio permite conocer las patologías más frecuentemente asociadas al desarrollo de trombosis y el número de factores de riesgo, por lo que se podrán diseñar estudios de tratamiento profiláctico con anticoagulación en los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de trombosis.

## ANTECEDENTES

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de los eventos trombóticos en la población pediátrica, presentándose como la tercera enfermedad vascular en la población caucásica, lo cual se ha atribuido a múltiples factores como procedimientos invasivos que cada vez se realizan con mayor frecuencia para el diagnóstico y tratamiento de distintos padecimientos, así como por el incremento en la sobrevida de enfermedades crónicas y neoplásicas que se han asociado con factores que favorecen la presentación de trombosis arteriales o venosas <sup>1</sup>.

Los eventos trombóticos en los adultos son distintos de los que presentan los niños, debido a las diferencias de los mecanismos fisiológicos de la hemostasia sobre todo en la etapa neonatal y en los lactantes, así como por los distintos factores de riesgo a los que están expuestos.

El endotelio vascular del niño no presenta las alteraciones secundarias a la hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia y la mayoría no han sido expuestos a factores de riesgo presentes en los adultos como el tabaquismo y la anticoncepción hormonal <sup>1</sup>.

Algunos factores y co-factores de la coagulación como el fibrinógeno, Factor V, Factor VIII y Factor XII se encuentran en concentraciones plasmáticas similares en niños y adultos; otros se encuentran en mayor cantidad en niños como la alfa 2 macroglobulina, el Factor Von Willebrand (FVW), la actividad del colágeno fijador y los multímeros de alto peso molecular del FVW, que favorecen una agregación plaquetaria intensa en los primeros tres meses. La antitrombina se encuentra baja al nacimiento y los factores II, VII, IX y X, la proteína C y el co-factor II de heparina se encuentran disminuidos durante el primer año de vida. Estos cambios en las proteínas de la hemostasia así como el hecho de que la formación de trombina está disminuida en el RN y el lactante explican que la presentación de los eventos trombóticos en niños sea distinta al del adulto <sup>1,2</sup>.



La trombosis puede presentarse como consecuencia de un trastorno hereditario entre las más frecuentes están la deficiencia de antitrombina, proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada, mutación del factor V de Leiden, hiperhomocistinemia; por lo general para pacientes heterocigotos, es necesario que se presente alguna condición clínica patológica que favorezca el desarrollo de la trombosis <sup>3</sup>. Son más frecuentes los factores adquiridos como las enfermedades sistémicas, neoplasias, colagenopatías, cardiopatías, nefropatías, infecciones, por uso de catéteres vasculares, trastornos metabólicos y medicamentos entre otros <sup>2</sup>.

La génesis de la trombosis adquirida se da por tres circunstancias: anormalidades de la pared vascular, alteraciones del flujo venoso y alteraciones en los factores que intervienen en el sistema de la hemostasia.

Las causas asociadas al desarrollo de trombosis han cambiado a través del tiempo: por ejemplo, en 1970 las más comunes fueron los cortocircuitos arteriovenosos, las infecciones y las cardiopatías congénitas; el cáncer representaba un porcentaje bajo asociado a trombosis debido a la sobrevida corta durante los años 60's; actualmente el período libre de enfermedad mayor en pacientes con cáncer ha favorecido que se observen mayor número de trombosis secundarios a la biología de la enfermedad, el tratamiento y a la colocación de catéteres para su manejo <sup>3</sup>.

Las enfermedades en las que se ha observado mayor frecuencia de desarrollo de trombosis son: cáncer, cardiopatías congénitas, enfermedades renales, infección, trauma y alteraciones en la función hepática. Otras causas predisponentes de trombosis son la presencia de una trombosis previa, colocación de catéter venoso central, cirugía, prematurez, historia familiar con deficiencias hereditarias de anticoagulantes naturales, quimioterapia y terapia estrogénica entre otras <sup>4</sup>.

Las enfermedades mencionadas en el párrafo anterior, las causas predisponentes, las diferentes modalidades de tratamiento, la evolución y recurrencia de los eventos trombóticos han sido bien estudiadas en los pacientes adultos y existe menor información al respecto en los pacientes pediátricos.

Debido a lo anterior, las recomendaciones para el manejo de los eventos trombóticos se han extrapolado de los adultos a la población pediátrica, sin la validación adecuada <sup>2,5</sup>.

En la mayoría de los pacientes (96 a 98%) se identifica por lo menos un factor de riesgo reconocido al momento del diagnóstico de la trombosis, como lo menciona Donnelly K <sup>6</sup> y la mitad de los pacientes tienen 3 o más factores de riesgo reconocidos al momento del diagnóstico; otros mencionan encontrar un factor asociado durante la trombosis sólo en 12% de los casos. Monagle y col informan un 84% de trombosis cuando existen dos o más factores de riesgo <sup>3</sup>. Las series de casos informada por Nuss han publicado que 70% de los niños con trombosis tienen una enfermedad sistémica subyacente grave <sup>7</sup>.

Existen informes que en los niños hispanos hay un menor riesgo de trombosis que en el resto de los grupos étnicos; no existe información en este mismo grupo sobre el análisis de los factores de riesgo para trombosis <sup>8</sup>.

La trombosis idiopática no es frecuente, se presenta en general en menos del 10% de los pacientes pediátricos y en menos del 1% en neonatos <sup>1,3</sup>.

Se ha descrito como la causa predisponente de trombosis más importante en niños y adultos la presencia de un catéter venoso central (CVC), informándose una frecuencia de 66% en niños <sup>3</sup>; su patogenia es por acción trombogénica por cuerpo extraño, daño de la pared vascular, alteración del flujo venoso y medicamentos administrados a través del mismo. En relación al material, se menciona en algunos estudios una frecuencia de trombosis de 70% en los catéteres de polietileno, 20% en los de silicón y 17% en los de poliuretano <sup>9</sup>.

La localización de la trombosis tiene relación con el sitio de colocación de los catéteres intravasculares en los niños; se observa una frecuencia de 60% de los casos en el sistema venoso superior <sup>1</sup> ya que es en donde se colocan más frecuentemente los dispositivos intravasculares; ésta localización es poco frecuente en el adulto, menos de 2% de los casos. Se ha reportado una mayor probabilidad de presentar trombosis con los catéteres venosos localizados en las venas femorales y subclavias por lo que se prefiere su colocación en venas yugulares o braquiales <sup>10</sup>.

La tromboembolia pulmonar relacionada con el uso de catéter venoso se informa con una frecuencia de 31 a 35% <sup>11, 12, 13</sup> con una mortalidad muy variable entre 4 y 57% <sup>3</sup>.

Otra localización importante de trombosis es en sistema nervioso central; la literatura informa incidencias 0.35/100, 000 en niños mayores de 28 días. El sitio mas frecuente es el seno sagital superior con 62.4%, seguido por el seno lateral con 14% y 6.7% en el seno sigmoides <sup>14</sup>. En 50% de estos pacientes se han encontrado alteraciones vasculares subyacentes <sup>15</sup>. Es frecuente el desarrollo de trombosis en SNC en niños con leucemia, se han informado frecuencias de hasta 53% sin embargo ha sido difícil de estimar debido a los datos ambiguos utilizados para describir el diagnóstico específico de trombosis <sup>16</sup>. Algunos estudios informan incidencia de 0.95-11.5%, mas frecuente en leucemias de linaje T y que recibieron tratamiento con L asparaginasa, con una frecuencia de trombosis múltiple en senos en 18% <sup>17</sup>.

Como se ha comentado un factor de riesgo importante para el desarrollo de trombosis es el cáncer informándose una incidencia de tromboembolismo en niños de 3% por Sinfontes y col <sup>18</sup> y la prevalencia estimada en adultos es de 3 a 18%, considerándose que hasta 10 a 20% con tromboembolismo venoso tienen cáncer al diagnóstico de la trombosis.

En neoplasias distintas a leucemias, las trombosis se presentan generalmente en niños mayores de 9 años, siendo poco probable encontrar mutaciones protrombóticas <sup>10</sup>. Se observa una diferencia importante en el desarrollo de trombosis en niños y adultos en tumores de SNC, informándose un 20% en adultos en el periodo perioperatorio, con mayor incidencia en gliomas; en niños se observa que la frecuencia es sólo de 0.64 a 2.8% <sup>10, 19</sup>.

Los pacientes con leucemia tienen riesgo de presentar trombosis tanto por la biología de la enfermedad como por el tratamiento con quimioterapia y complicaciones durante la evolución. Se menciona que la frecuencia de tromboembolismo en pacientes pediátricos con leucemia varía de 1.1 a 36.7% debido a las distintas definiciones utilizadas de trombosis, distintos protocolos de quimioterapia y métodos de detección; Caruso y col informan una incidencia de 5.2%, con 4.8% durante la inducción de remisión <sup>16</sup>.

El uso de L asparaginasa se asocia al desarrollo de trombosis, sobre todo si el tratamiento dura más de 9 días, si se utiliza L asparaginasa obtenida de E Coli (4.8%) y si se utiliza con esteroides. Salzer y col han observado que los niños entre 9 y 18 años que reciben L asparaginasa tiene un riesgo de 15% de desarrollar trombosis, a diferencia de los niños menores de 9 años que tienen un riesgo de 2% <sup>16, 20</sup>.

La trombosis es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con cardiopatías congénitas, informándose por el registro Canadiense de trombofilia que esta enfermedad está presente en el 19% de los pacientes con tromboembolia, con una mortalidad de 7% <sup>3</sup>. Se ha observado recientemente que casi el 50% de los niños menores de 6 meses y 30% de niños mayores que padecen tromboembolia venosa tiene una cardiopatía subyacente, al igual que el 70% de los niños menores de 6 meses y 30% de los niños mayores con trombosis arterial. Se han observado incidencias de trombosis arteriales en el sitio de punción para el cateterismo cardiaco en 40% de los niños menores de 10 años y en 5% de los mayores de esta edad <sup>21</sup>.

Los niños con trastornos renales también presentan mayor riesgo de tromboembolia; en los pacientes con insuficiencia renal con manejo dialítico se observa pérdida del acceso vascular secundario a trombosis en el 30% de los casos <sup>2</sup>. Singh y col informan trombosis en trasplante renal de donador vivo o cadavérico en 1.8 y 4.2% respectivamente <sup>22</sup>. Si se realiza trasplante renal, se informa trombosis de la arteria renal en 20% de los casos aproximadamente y trombosis de la vena renal en 2.6 a 5.2% <sup>2, 23</sup>. En los niños con síndrome nefrótico se han informado incidencias variables de trombosis con 4.4, 9.8, 18.9 y 27.9% lo cual difiere de la incidencia de los adultos que es de 19 a 50% <sup>2</sup>. El sitio más frecuente es trombosis en la vena renal con una incidencia de 30% <sup>3</sup>.

Los niños con lupus eritematoso sistémico (LES) y anticuerpos antifosfolípidos tienen 16 a 25 veces más probabilidades de presentar trombosis que los niños con LES sin anticuerpos antifosfolípidos, sin embargo los reportes de asociaciones entre trombosis, lupus y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son menos frecuentes que en adultos <sup>2</sup>.

En adultos los eventos traumáticos y las cirugías son consideradas como factores de riesgo independientes para el desarrollo de trombosis, sin embargo se observa que la incidencia en niños es baja. Cyr y col informan que la trombosis secundaria a trauma grave en la edad pediátrica es aproximadamente de 0.3% <sup>24</sup>. El riesgo de trombosis relacionado a cirugía se ha descrito en pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y trasplante hepático. Las frecuencias varían de 5.2 a 12% en pacientes sometidos a trasplante renal <sup>2, 25</sup>, 7.4% en pacientes con trasplante hepático y de 1.1% en cirugía de corazón abierto; la incidencia para esta última se observa en neonatos en el 5.8% y en niños mayores en el 0.68% <sup>25</sup>.

La distribución de trombosis en niños es igual en hombres y mujeres; durante la adolescencia es mayor en el sexo femenino <sup>10</sup> debido a que inician con medicamentos anticonceptivos y a que las enfermedades inmunológicas son más frecuentes en esta edad.

La incidencia de trombosis en niños es de 0.07 a 0.14/ 10, 000 en la población general y de 5.3/ 10, 000 niños hospitalizados en el registro Canadiense <sup>10</sup>. El registro Holandés informa una incidencia global de 0.4/ 10, 000 en niños de 0 a 18 años, con incidencia anual de 0.05/ 10, 000 en pacientes fuera de la etapa neonatal <sup>2</sup>.

Existe poca información en relación a la mortalidad en pediatría. Se menciona que la trombosis puede ser causa directa de muerte en 0.5% a 8% de los casos <sup>6</sup>.

No existe información relacionada con la presencia de trombosis múltiple al diagnóstico en niños, mencionando algunos estudios únicamente el riesgo de recurrencia, con una incidencia acumulada que excede 30% a 8 años y el porcentaje de recurrencia puede ser hasta de 54.7% <sup>26</sup>. Los pacientes con tres factores adquiridos que predisponen a trombosis pueden presentar un riesgo mayor de trombosis residual o recurrencia <sup>27</sup>. Nowak-Gottl y col mencionan que 48% tienen un factor de riesgo protrombótico y 46.9% tienen más de dos factores al momento de la recurrencia; no se ha descrito correlación con la edad, género o con algún factor de riesgo adquirido específico <sup>28</sup> y tampoco se han realizado análisis similares en relación a trombosis múltiple en el momento del diagnóstico en niños hispanos.

Con respecto a los grupos etarios, se ha descrito que los neonatos y adolescentes son los que tienen mayor riesgo de presentar trombosis; otros estudios mencionan que es durante el primer año de vida <sup>3, 25</sup>.

Los neonatos constituyen un grupo muy susceptible para el desarrollo de trombosis con aproximadamente 12% de todas las trombosis en pediatría <sup>1</sup>, Andrew y col informan una incidencia de 2.4/ 1, 000 admisiones en UCIN y sintomática de 5.1/ 100, 000 nacimientos <sup>3</sup>; Nowak-Gottl <sup>29</sup> y col informan una incidencia de 0.51/ 100, 000 nacimientos y van Ommen y col <sup>30</sup> reportan una incidencia anual de hasta 14.5/ 10, 000 niños de 0 a 28 días; la localización arterial se presenta en 50% de los casos <sup>29</sup>.

En los niños de 1 mes a 1 año se presentan 50% de las trombosis que se observan en la edad pediátrica y 25% de éstas entre el segundo mes y el primer año de vida. Los factores de riesgo de importancia son: colocación de catéteres intravasculares, enfermedades neoplásicas, cardiopatías congénitas cianógenas, infecciones y cirugías <sup>1</sup>.

En este grupo es menos frecuente la trombosis asociada a colocación de catéteres intravasculares con respecto a los neonatos, con una frecuencia de 37% reportado por von Ommen y cols y los eventos que más frecuentemente se asocian, son los procesos infecciosos de 46% <sup>30</sup> hasta 68% <sup>31</sup> de los casos.

Los adolescentes son la siguiente cohorte más frecuente con trombosis. Cincuenta por ciento de los eventos trombóticos pueden ocurrir en esta etapa de la vida y los factores que los condicionan son similares a los factores de riesgo y condiciones asociadas del adulto, así como el incremento en la capacidad de formación de trombina y la disminución del inhibidor alfa 2 macroglobulina <sup>1</sup>.

Como se mencionó en párrafos previos, la información varía sobre la frecuencia de trombosis y de los factores de riesgo al momento del diagnóstico en niños. Es importante señalar que no se dispone de información en la literatura en relación a los factores de riesgo adquiridos en los pacientes pediátricos con trombosis múltiple al momento del diagnóstico.

El Hospital de Pediatría del CMNSXXI es una unidad médica de referencia de los Hospitales de la zona 3 del Distrito Federal y de los estados de Chiapas, Morelos, Guerrero y Querétaro; recibe pacientes con enfermedades crónico degenerativas, hemato-oncológicas, infecciosas, cardiopatías, etcétera y que requieren de la instalación de catéteres intravasculares y del manejo en unidades de terapia intensiva por la patología compleja y grave presentan.

Los pacientes que reciben atención en nuestra unidad durante su hospitalización presentan varios factores de riesgo reconocidos y aceptados para desarrollar trombosis en un mismo momento, por lo que es de esperarse que aumenten las probabilidades de presentar trombosis múltiples, de tal manera que consideramos importante conocer la frecuencia de trombosis en nuestra población e identificar los distintos factores de riesgo presentes en el momento del evento, ya que su identificación temprana impactará en un tratamiento oportuno y mejorará el pronóstico.



## JUSTIFICACIÓN

Está bien descrita la prevalencia de eventos trombóticos y los factores de riesgo asociados a trombosis en la población adulta. En pediatría los estudios y el análisis de estos factores son recientes en comparación con los del adulto y la experiencia obtenida por distintos grupos muestra que los factores de riesgo son diferentes en el niño y el adulto. De acuerdo a van Ommen <sup>30</sup>, Manco-Johnson <sup>25</sup>, Andrew <sup>5</sup> y Nuss <sup>7</sup>, entre otros, los factores de riesgo ya conocidos para trombosis son la presencia de un catéter venoso, las cardiopatías cianógenas, infecciones, nefropatías y neoplasias.

Conocer la frecuencia de los factores de riesgo asociados a trombosis que afectan a la población pediátrica mexicana del IMSS es importante para identificar a los grupos de riesgo y las condiciones que se asociaron al desarrollo de trombosis con el fin de establecer tratamiento profiláctico para evitar esta complicación.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A partir de los 90's la información de trombosis en el niño en la literatura mundial se ha incrementado. La mayoría de los estudios publicados hacen énfasis sobre los factores de riesgo presentes durante el evento.

En el servicio de hematología de la UMAE HP CMNSXXI se tiene la idea que se han incrementado los eventos de trombosis desde el año 2000; a pesar de este incremento no se conoce la prevalencia de los eventos trombóticos ni la frecuencia de los factores de riesgo asociados con trombosis. Conocer esta frecuencia permitirá establecer programas de prevención y diseñar líneas de investigación para el estudio y tratamiento profiláctico de la trombosis en pediatría por lo que se plantean las siguientes preguntas:

¿Cuál es la frecuencia de trombosis en niños del HP CMNSXXI en el periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre del 2007?

¿Cuál es la frecuencia de los factores de riesgo para trombosis presentes al momento del diagnóstico en los niños del HP CMNSXXI?

¿Cuál es la frecuencia de trombosis múltiple en los niños con factores de riesgo para trombosis en el HP CMNSXXI de enero de 2005 a diciembre de 2007?

¿Cuál es la frecuencia de trombosis múltiple en los niños sin factores de riesgo para trombosis en el HP CMNSXXI de enero de 2005 a diciembre de 2007?

## **OBJETIVOS**

1. Describir la frecuencia de trombosis en niños del HP CMNSXXI en el periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre del 2007.
2. Describir la frecuencia de los factores de riesgo para trombosis presentes al momento del diagnóstico de trombosis en los niños del HP CMNSXXI.
3. Describir la frecuencia de trombosis múltiple en los niños con factores de riesgo para trombosis en el HP CMNSXXI de enero de 2005 a diciembre de 2007.
4. Describir la frecuencia de trombosis múltiple en los niños sin factores de riesgo para trombosis en el HP CMNSXXI de enero de 2005 a diciembre de 2007.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio:**

Ambispectivo, transversal y descriptivo.

### **Población:**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, el cual es un centro de atención médica de tercer nivel que atiende a la población pediátrica desde el nacimiento hasta los 17 años de edad y es un centro de referencia regional, que recibe pacientes de los hospitales generales de la zona 3 del DF y de los estados de Chiapas, Morelos, Guerrero y Querétaro.

### **Tamaño de muestra:**

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de trombosis realizado por el servicio de hematología, del periodo comprendido de enero de 1998 a septiembre del 2007.

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de trombosis realizado por imagen o por clínica en cualquier localización corporal registrados en la base de datos y tratados por el servicio de hematología.
- Edad de 1 mes a 17 años de edad.

### **Criterios de exclusión:**

- Expediente incompleto o que no haya sido encontrado en el archivo clínico.

## **Variables.**

### **Trombosis.**

Definición conceptual: Es la condición patológica que se desarrolla como consecuencia de la alteración del balance entre el sistema de coagulación y su regulación por las proteínas inhibidoras de la coagulación y la fibrinólisis, lo que condiciona el desarrollo de un coágulo estable constituido por polímeros de fibrina, plaquetas, eritrocitos y otras proteínas y que produce la obstrucción parcial o total de un vaso sanguíneo.

Definición operacional: Presencia de un trombo en el corazón y/o sistema vascular periférico demostrado por estudios de imagen, endoscopia o cirugía vascular y que hayan sido evaluados por el servicio de hematología del HP CMNSXXI.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

### **Trombosis Múltiple:**

Definición conceptual: Es la presencia de trombos en distintos sistemas vasculares, detectados en un mismo momento.

Definición operacional: Presencia de más de un trombo en el corazón y/o sistema vascular periférico demostrado por estudios de imagen, endoscopia o cirugía vascular y que hayan sido evaluados por el servicio de hematología del HP CMNSXXI.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

### **Sistema vascular:**

Definición conceptual: Es el conjunto de venas, arterias y capilares localizados en un sitio anatómico específico.

Definición operacional: Se consideró sistema vascular superior al sistema venoso o arterial localizado por arriba del diafragma y sistema vascular inferior al localizado por debajo del mismo.

Escala de medición: Cualitativa nominal dicotómica.

**Factor de riesgo:**

Definición conceptual: Antecedente personal o familiar de trombosis, enfermedad que se asocia con el desarrollo de trombosis y procedimiento realizado para el diagnóstico o tratamiento de alguna enfermedad sistémica de base que se relaciona directamente al desarrollo de trombosis.

Definición operacional:

**Antecedente de trombosis:** Se consideró positivo al antecedente personal de trombosis en cualquier momento de la vida o a la presencia de trombosis de algún familiar de primer grado menor de 40 años.

**Infección:** Se consideró a la invasión por microorganismos patógenos, que provocan reacción tisular y liberación de toxinas, lo que produce respuesta inflamatoria sistémica o local en el individuo.

Se tomaron en cuenta a las infecciones determinadas por los servicios de pediatría, infectología ó hematología y que coexistieron con el evento de trombosis.

**Cardiopatía congénita:** Es la alteración estructural del corazón que se establece en las primeras 8 semanas de vida intrauterina y que se encuentra presente al nacimiento.

Se tomaron en cuenta las cardiopatías cianógenas y acianógenas cuyo diagnóstico se realizó por el servicio de cardiología del HP CMNSXXI.

**Anticuerpos antifosfolípidos:** Se define como una trombofilia mediada por el sistema inmune que se manifiesta por eventos trombóticos recurrentes en asociación con trastornos en las pruebas de coagulación, con evidencia de anticoagulante lúpico o con determinación de anticuerpos anticardiolipinas.

Se tomó en cuenta este diagnóstico solo si fue establecido por el servicio de hematología o reumatología del HP CMNSXXI.

**Leucemia:** Se define como una enfermedad con amplia heterogeneidad, consecuencia de la transformación o mutación maligna de una célula progenitora hematopoyética anormal, con capacidad de autorenovarse y con pérdida del control de la diferenciación y vías de apoptosis.

Se tomaron en cuenta las leucemias linfoblásticas y mieloides agudas con diagnóstico determinado por el servicio de hematología HP CMNSXXI.

**Catéter venoso:** Es un dispositivo tubular colocado en el sistema vascular venoso, constituido de poliuretano, polietileno, silicón, etc de acuerdo al tipo y que funciona para la administración de medicamentos, soluciones, productos sanguíneos y nutrición parenteral, etc.

Se tomaron en cuenta a los pacientes cuyo evento de trombosis fue consecuencia de la colocación o presencia de un catéter venoso o arterial.

**Colonización de catéter:** Es la presencia de un microorganismo en el catéter venoso, que puede o no producir signos de infección.

Se consideró si el diagnóstico fue realizado únicamente por el servicio de infectología del HP CMNSXXI y si coexistió con el evento de trombosis.

**Neoplasia:** Anormalidad clonal que produce autorenovación, proliferación, pérdida de la regulación de las vías de diferenciación y apoptosis celular del órgano o tejido involucrado.

Se tomaron en cuenta a los tumores sólidos (tumores de SNC, Neuroblastoma, tumor de Wilms, linfomas, etc) diagnosticados por el servicio de oncología e histológicamente por el servicio de patología del HPCMNSXXI.

**Cateterismo:** Es el procedimiento de hemodinamia que se lleva a cabo mediante la introducción de un catéter por un acceso vascular periférico y que llega hasta las cavidades cardiacas bajo comprobación radioscópica, utilizado para evaluación morfológica o tratamiento de una cardiopatía congénita.

Se tomaron en cuenta a los pacientes que desarrollaron el evento de trombosis ya sea en el corazón o en el vaso utilizado, posterior al cateterismo realizado por el servicio de cardiología.

**Quimioterapia:** Agentes químicos diversos que producen muerte celular por alteración en las distintas fases del ciclo celular y que se emplean en el tratamiento de cáncer.

Se consideraron a los pacientes que desarrollaron la trombosis durante el tiempo de administración de quimioterapia, especialmente con administración de L asparaginasa.

**Tratamiento hormonal:** Administración de estrógenos y progestágenos utilizados para la inhibición de la menstruación o como terapia sustitutiva.

Se tomaron en cuenta a los pacientes del género femenino que para la inhibición de la menstruación recibieron estrógenos durante el tiempo en que se desarrolló la trombosis.

**Insuficiencia renal:** Deterioro o pérdida de la función renal con retención de productos de degradación como la urea y de creatinina, y con disminución de la fracción de filtración glomerular.

Se tomaron en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica con diagnóstico realizado por el servicio de nefrología, que estuvieron en tratamiento con diálisis y que presentaron el evento de trombosis en cualquier momento de la enfermedad.



**Síndrome nefrótico:** Enfermedad caracterizada por proteinuria, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edema y que es resultado de distintas enfermedades renales que provocan aumento de la permeabilidad glomerular. Se tomaron en cuenta a los pacientes con diagnóstico establecido por el servicio de nefrología y que presentaron el evento de trombosis en cualquier momento de la enfermedad.

Escala de medición: Variables cualitativas nominales.

### **Descripción general del estudio**

Se revisaron los expedientes clínicos después de la autorización por el comité de ética e investigación de ésta unidad.

Los expedientes clínicos se tomaron de la base de datos del servicio de hematología del Hospital de Pediatría CMNSXXI de pacientes con diagnóstico de trombosis, únicamente si fue realizado por el servicio de hematología.

Los datos se anotaron en la hoja de recolección con información correspondiente a edad, género, tipo y localización de la trombosis, número de trombosis al momento del diagnóstico, antecedentes familiares de trombosis, la enfermedad, procedimiento o tratamiento causa del ingreso durante la trombosis, documentados en el expediente clínico por los servicios involucrados en la atención del paciente.

Se obtuvo la frecuencia de trombosis y la frecuencia de los factores de riesgo para trombosis en el periodo de enero de 1998 a septiembre del 2007.

Se logró obtener la información de trombosis múltiple en los expedientes a partir de enero de 2005 hasta diciembre de 2007. No se encontraron todos los expedientes en el archivo clínico de los pacientes con trombosis de la base de datos del servicio de hematología.

Se describió la frecuencia de trombosis múltiple entre los niños que presentaron factores de riesgo y los que no presentaron factores de riesgo para trombosis en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2007.

### **Análisis estadístico**

Se construyó una base de datos y se analizó con el paquete estadístico SPSS. Se realizó análisis simple para obtener las frecuencias de trombosis, trombosis múltiple y de trombosis múltiple entre los niños con y sin factores de riesgo para trombosis.

### **Aspectos éticos**

De acuerdo a la Ley General de Salud en su reglamento de investigación en Salud en el artículo 17, este estudio se consideró sin riesgo ya que sólo se revisaron expedientes clínicos, sin alterar aspectos sensitivos ni de conducta con los pacientes.

Se presentó al Comité local de ética e investigación y fue aprobado, asignándosele el número de registro 2008/3606/013.

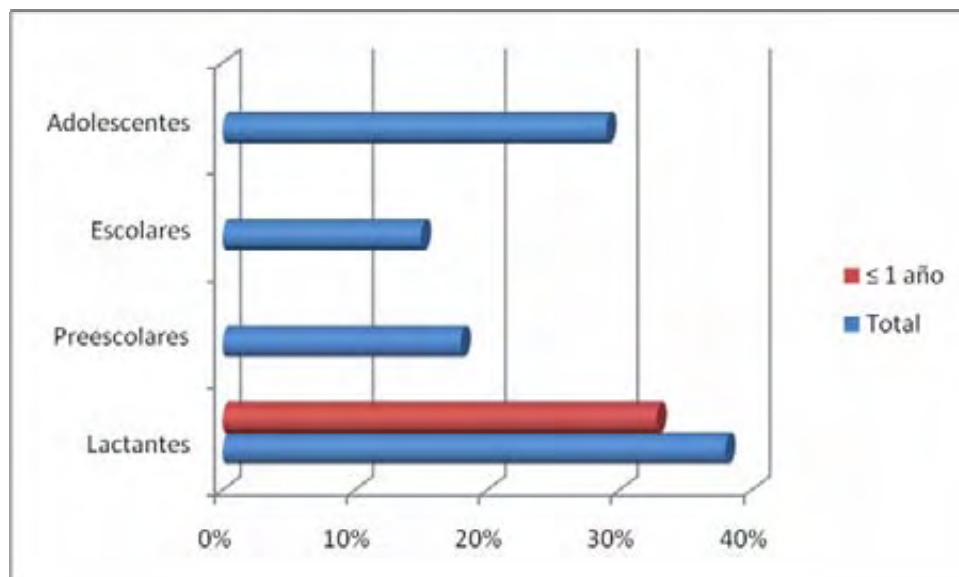
## RESULTADOS

En la base de datos del servicio de hematología se encontraron 162 pacientes con diagnóstico de trombosis. En el archivo clínico solo se encontraron los expedientes de 143 pacientes en los cuales se documentaron 202 eventos de trombosis durante el periodo de enero de 1998 a diciembre de 2007. Se logró tener la información completa acerca de trombosis única y múltiple sólo desde el 2005.

El rango de edad fue de 1 a 168 meses. El grupo de edad más afectado fueron los lactantes menores de un año y los adolescentes como se observa en la figura 1. En relación al género se presentaron más eventos de trombosis en los pacientes del género masculino (relación de 1.7:1). La mayoría de los pacientes no tuvieron antecedentes personales ni familiares de trombosis y el 93% de los casos tuvieron por lo menos 1 factor de riesgo asociado al evento de trombosis.

Las características generales de los pacientes se describen en la tabla 1.

**Fig. 1.- Frecuencia de trombosis por grupos de edad.**



**Tabla 1.- Características generales de los pacientes con trombosis**

	Total	Única*	Múltiple*
Pacientes	143		
Masculino	90 (63%)		
Femenino	53 (37%)		
Trombosis	202		
	43*	27 (62.7%)	16 (37.2%)
Tipo de trombosis:			
Arterial	34 (17%)		
Venosa	126 (62%)		
Ambos	4 (2%)		
Corazón	28 (14%)		
Pulmonar	10 (5%)		
Sistema vascular:			
Superior	150 (74.2%)		
Inferior	51 (25.24%)		
Ambos	1 (0.49%)		
*Sin factor de riesgo	9 (6%)		
*1 factor de riesgo	44 (30%)		
*2 o más factores de riesgo	90 (63%)		

\*Expedientes a partir del 2005.

La frecuencia estimada de trombosis que se observó fue de 0.041%, considerando 202 eventos de trombosis en la base de datos de 9 años, con 49, 186 ingresos al hospital en este periodo de tiempo.

## **Factores de riesgo**

El factor de riesgo más frecuente fue la infección con 39% (fig 2), 29% cursaron con sepsis y 23% presentaron colonización del CVC al momento del diagnóstico de la trombosis.

La presencia de catéter fue el segundo factor de riesgo observado con frecuencia de 35%; la mayoría (53%) fueron catéteres transitorios, 9% permanentes y sólo un paciente tenía un dispositivo intra-arterial.

El tercer factor de riesgo correspondió a las cardiopatías congénitas (27%), siendo las cianógenas las más frecuentes con 18% (Fig 2-a).

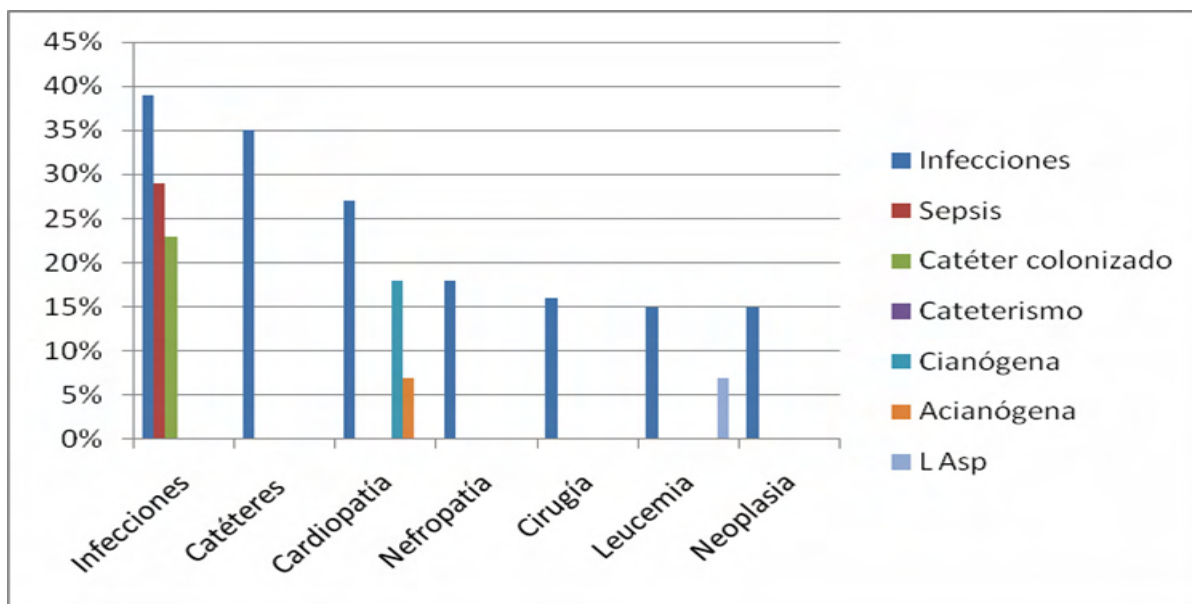
El cuarto factor de riesgo fue la nefropatía con 18%, solamente dos pacientes presentaron síndrome nefrótico, el resto correspondió a niños con insuficiencia renal.

La frecuencia del resto de los factores de riesgo fueron: leucemia aguda y neoplasia con 10.5% (46% de los pacientes con leucemia estaban recibiendo quimioterapia con L asparaginasa), 9% tenían antecedente de procedimiento quirúrgico, 8% con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 5.5% tuvieron traumatismo local, con desarrollo de la trombosis en extremidades, una paciente estaba recibiendo tratamiento hormonal para inhibición de sangrado transvaginal y solo una paciente que desarrolló trombosis en sistema nervioso central tuvo migraña como único factor de riesgo.

El número de factores de riesgo encontrados al momento de la trombosis mostró que solo el 6% de los casos cursaron sin factor de riesgo aparente. Un factor de riesgo estuvo presente en el 30% y la mayoría (63%) presentaron más de dos factores (con un rango de 2 a 7 factores de riesgo por paciente). El porcentaje de número de factores de riesgo presentes al momento del desarrollo de la trombosis se menciona en la tabla 2.

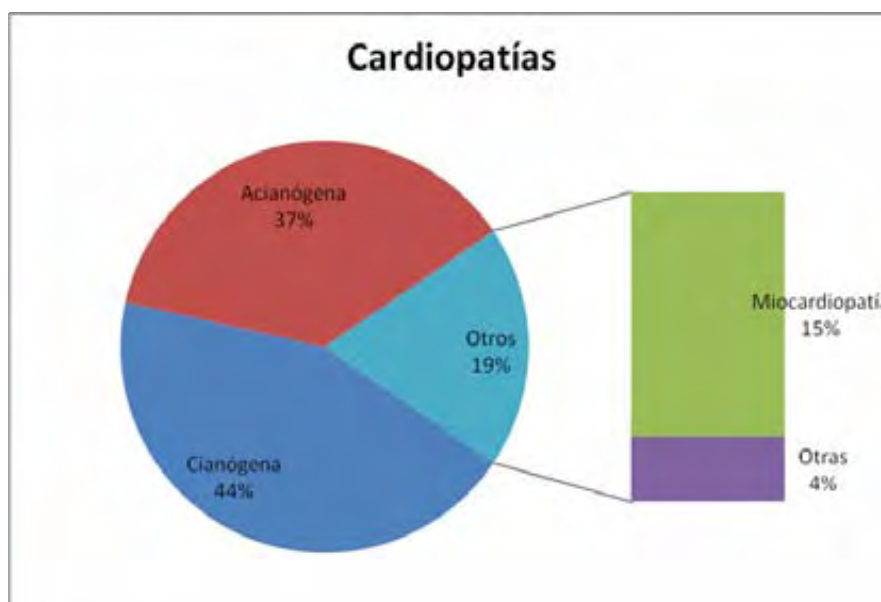
La localización de las trombosis se observó en mayor porcentaje en el sistema venoso superior que en el inferior (74.2% vs. 25.8%) y fue más frecuente la de tipo venoso que la arterial.

**Fig. 2. Factores de riesgo en la población total (n=143 pacientes)**



L asp= L asparaginasa.

**Fig. 2-a**

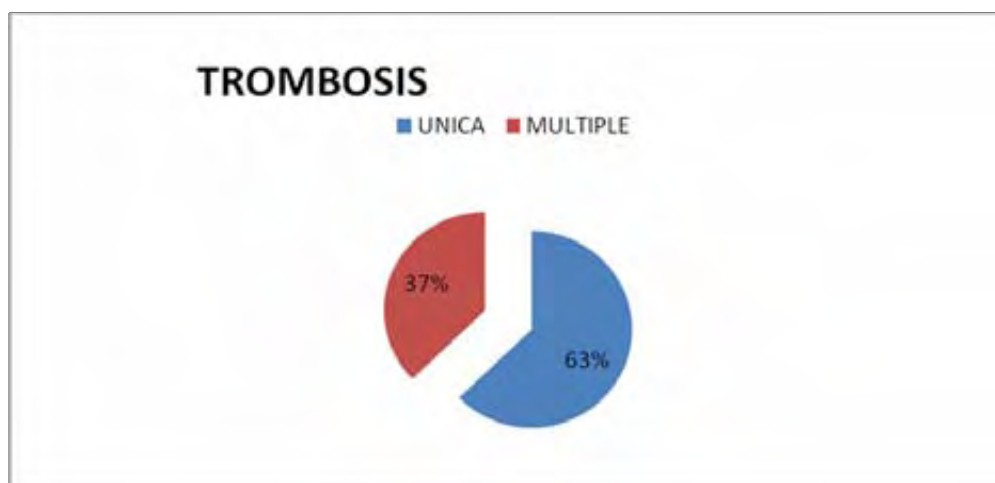


**Tabla 2.- Número de factores de riesgo en la población total (n=143).**

Número de factores	n (%)
Sin factores	9 (6.2)
1	44 (31)
2	34 (24)
3	30 (21)
4	16 (11)
5	6 (4)
6	3 (2)
7	1 (0.69)

Se logró obtener la información sobre trombosis múltiple en el archivo clínico de los expedientes con diagnóstico de trombosis ocurrida del 2005 al 2007. Se revisaron un total de 43 expedientes; de esta revisión se obtuvieron 67 eventos de trombosis; la más frecuente fue la trombosis única (fig 3). Las características generales se describen en la tabla 3.

**Fig. 3. Pacientes con trombosis de enero de 2005 a diciembre de 2007 (n=43).**



**Tabla 3.- Características generales de los pacientes con trombosis única y múltiple.**

	Total	Única	Múltiple
Pacientes	43	27	16
Masculino	29 (68%)	20 (74%)	9 (56%)
Femenino	14 (32%)	7 (26%)	7 (44%)
Localización			
Arterial	7 (16%)	5 (18.5%)	2(13%)
Venosa	22 (51%)	15 (55.5%)	7 (44%)
Ambos	2 (5%)	--	2 (12%)
Corazón	7 (16%)	5 (18.5%)	2 (12%)
FAV	2 (5%)	2 (7.5%)	--
Pulmonar	3 (7%)	--	3 (19%)
Sistema vascular			
Superior	29 (67%)	18 (66%)	11 (69%)
Inferior	13 (30%)	8 (30%)	5 (31%)
Ambos	1 (3%)	1 (4%)	--
*Sin factor de riesgo	3	3 (11%)	--
*1 factor de riesgo	13	8 (30%)	5 (31%)
*2 o más factores de riesgo	27	16 (59%)	11(69%)

FAV= fístula arterio-venosa.

De los pacientes en este grupo con trombosis única, se observó mayor frecuencia en el género masculino; los lactantes y adolescentes tuvieron la misma frecuencia (37%), seguida de preescolares de 19% y escolares de 7%. El sistema vascular más afectado fue el superior con 66% vs. 30% del inferior. En estos pacientes no se encontró tromboembolia pulmonar.



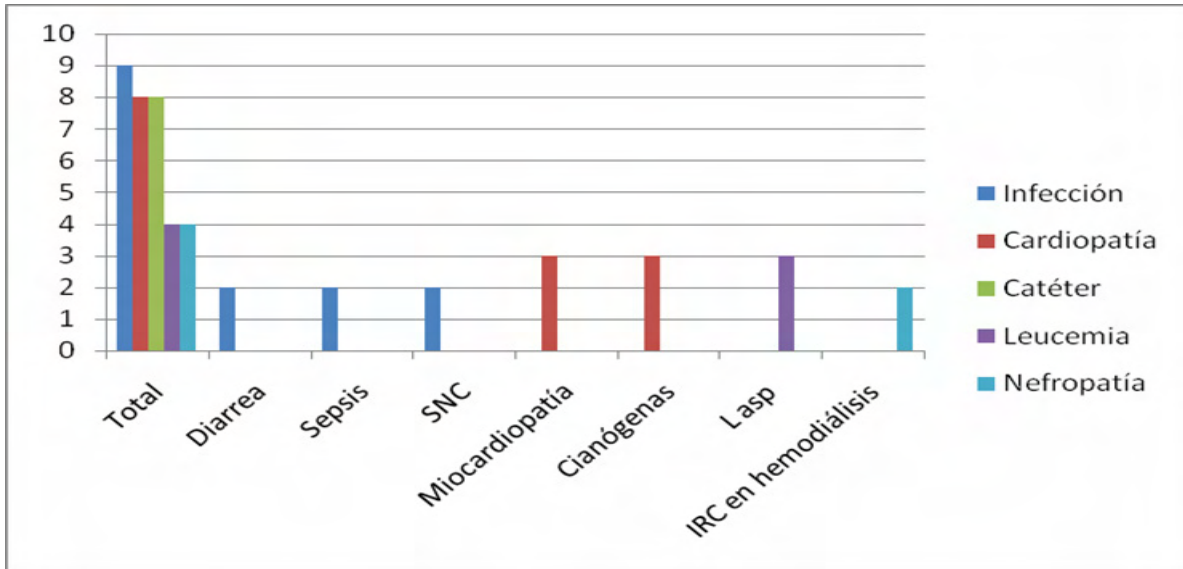
## **Factores de riesgo en trombosis única**

El factor de riesgo más frecuente fue la infección en 33%; el sitio de mayor afectación fue el sistema nervioso central, después sepsis y diarrea cada una con 22%. Las cardiopatías congénitas y la presencia de CVC fueron los siguientes factores de riesgo con 29% cada uno; 75% de los catéteres fueron transitorios y 37% estuvieron colonizados (dos con estafilococo aureus y uno con estafilococo coagulasa negativo). En el grupo de las cardiopatías congénitas que fueron 8 pacientes, 5 tuvieron antecedente de cateterismo (68%); todos presentaron trombosis intracardiaca y solamente en un caso se asoció con la presencia de un catéter venoso (Figura 4).

El cuarto sitio correspondió a las leucemias linfoblásticas, con una frecuencia de 14.8% cada una (4 pacientes); se utilizó quimioterapia con L asparaginasa en 3 pacientes (85%) con leucemia linfoblástica. Las nefropatías también presentaron una frecuencia de 14.8%, 2 pacientes tenían insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, 1 paciente con trasplante renal y 1 paciente con insuficiencia renal aguda.

El resto de los factores de riesgo fueron los siguientes: tres pacientes tuvieron neoplasia distinta a leucemia aguda, 2 pacientes presentaron un evento quirúrgico previo al evento de la trombosis, 2 pacientes tuvieron traumatismo directo por objeto punzocortante en extremidades y una paciente tenía tratamiento hormonal para supresión de sangrado transvaginal en el momento en que se presentó la trombosis.

**Fig. 4.- Factores de riesgo en trombosis única (n=27).**

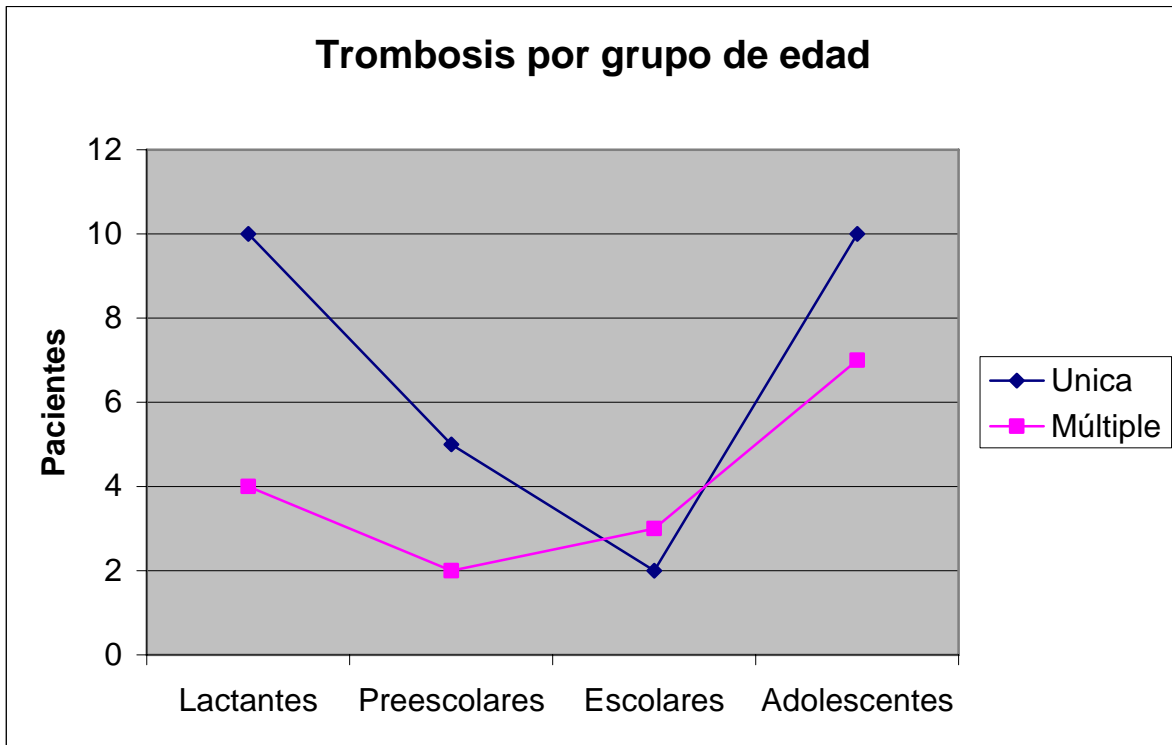


SNC=sistema nervioso central, L asp= L asparaginasa.

### **Frecuencia de trombosis múltiple**

La frecuencia de trombosis múltiple fue de 37%. Es importante mencionar que todos los pacientes con trombosis múltiple presentaron al menos un factor de riesgo adquirido al momento del diagnóstico de la trombosis. Se observó mayor frecuencia en el género masculino (tabla 3); a diferencia de los niños con trombosis única el grupo de edad más afectado fueron los adolescentes, 44% Vs 25% de los lactantes; 19% fueron escolares y sólo 12% preescolares (fig 5).

**Fig. 5.- Diferencia de tipo de trombosis por grupo de edad.**

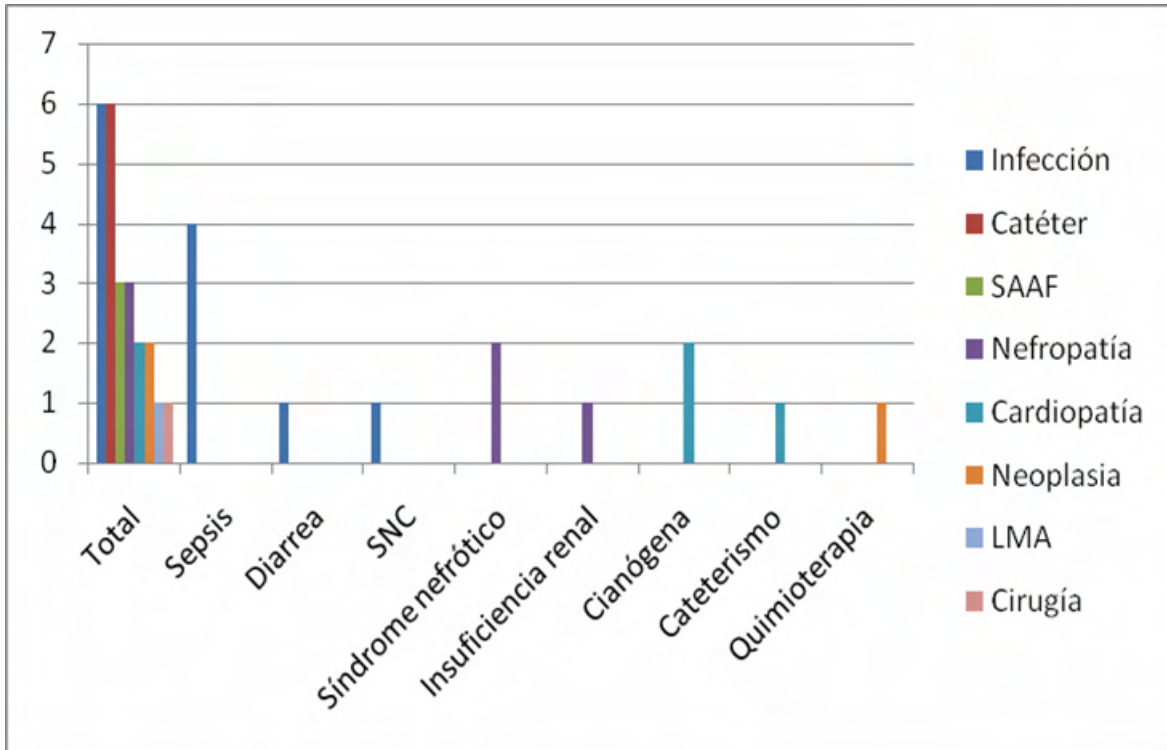


Los dos factores de riesgo más frecuentes fueron la presencia de catéter venoso (38%) y la infección (38%); 67% de los niños con infección tuvieron sepsis (4 pacientes) y sólo uno tenía colonización del catéter venoso (Fig 6).

En este grupo se observaron los únicos tres casos de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (19%). La frecuencia de nefropatía ocurrió en 19%, dos pacientes con síndrome nefrótico y uno con insuficiencia renal aguda; todos tenían otro factor de riesgo además de la nefropatía.

En este grupo fue baja la frecuencia de pacientes con cardiopatía congénita (dos con cardiopatía cianógena, ambos con otro factor de riesgo asociado). Sólo 2 pacientes tuvieron neoplasia, en ambos además se observaron 4 factores de riesgo asociados y sólo uno tenía tratamiento con quimioterapia (sin L asparaginasa). Sólo un paciente tuvo leucemia mieloide aguda.

**Fig. 6.- Factores de riesgo en trombosis múltiple (n=16).**



LMA= Leucemia mieloide aguda; QT= quimioterapia; CV= catéter venoso; SAAF= síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; SNC= sistema nervioso central.

El sistema vascular más afectado fue el superior en 11 pacientes (5 con trombosis en sistema nervioso central) y tres casos con tromboembolia pulmonar. El número de trombos encontrados fue de dos a 4 por paciente (10 pacientes con dos trombos, tres con tres trombos y tres con 4 trombos).

La mayoría de los pacientes presentaron más de dos factores de riesgo como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.- Factores de riesgo en pacientes con trombosis múltiple.**

Número de factores	%
Sin factores	0
1	31
2	38
3	13
4	12
5	6
Total	100
2 o más factores	69%

## DISCUSIÓN

El incremento en los eventos de trombosis observado en las últimas décadas es secundario a varios factores, como procedimientos invasivos, tratamientos utilizados en distintas enfermedades, mayor sobrevivencia en patologías neoplásicas, inmunológicas etc, así como mejores métodos de imagen y diagnóstico oportuno <sup>36</sup>.

Existen publicaciones por diferentes grupos pediátricos extranjeros, que mencionan múltiples factores de riesgo presentes en el momento de la trombosis, sin embargo en México no hay publicaciones que mencionen lo anterior, de tal manera que se consideró importante realizar este estudio para conocer que factores de riesgo asociados a trombosis y con que frecuencia se encuentran en nuestra población.

En un periodo de 9 años en el servicio de hematología del HP CMNSXXI se estudiaron 143 pacientes con 202 eventos de trombosis; este número de pacientes es mayor al informado en la mayoría de las publicaciones internacionales. Las características y factores de riesgo que se encontraron son similares a los informados por otros grupos pediátricos. Algunas de estas primeras publicaciones de Andrew y col <sup>5</sup> en 1994 que es el primer registro canadiense de trombosis, estudiaron 137 pacientes mayores de un mes durante un periodo de 30 meses, recolectados de 15 centros de tercer nivel de atención pediátrica. En el grupo de Nuss y col <sup>7</sup> en Denver, Colorado en un periodo de 6 años de dos centros pediátricos, informaron 61 casos de trombosis

La mayor frecuencia de trombosis se observó en lactantes y adolescentes, en menor proporción a lo informado por los grupos canadienses de Monagle y col y Andrew y col <sup>3, 33</sup> que mencionan que casi el 100% de las trombosis ocurren en niños menores de un año y adolescentes. Richardson y col <sup>1</sup> en su serie de casos encuentran que el 25% de las trombosis ocurrió en los pacientes entre dos a 12 meses y en los adolescentes se informa 50%.

En el presente estudio se encontró que el 38% de las trombosis se presentaron en los lactantes (32% menores de 1 año) y 29% en los adolescentes, porcentaje inferior a lo reportado por los autores mencionados. Es probable que la frecuencia en los adolescentes sea mayor, sin embargo no se encontraron en el archivo clínico todos expedientes de los adolescentes con enfermedades inmunológicas y trombosis registrados en la base de datos de hematología.

Se encontró mayor frecuencia del género masculino sobre el femenino con relación 1.7:1, distinto a los resultados de Nuss y col <sup>7</sup> que informan 1.1:1.

En relación a los factores de riesgo se encontraron con mayor frecuencia las infecciones y el catéter venoso. Al igual que menciona Andrew y col <sup>6</sup> la mayoría de los pacientes tuvieron varios factores de riesgo asociados en el desarrollo de la trombosis.

### **Factores de riesgo**

El análisis de los factores de riesgo de esta población asociados a un evento trombótico de acuerdo a su frecuencia fue el siguiente.

En esta serie de casos la infección fue el factor de riesgo de mayor frecuencia lo que difiere a lo mencionado por otros grupos como Andrew y col <sup>5</sup>, van Ommen y col <sup>20</sup> y Manco-Johnson y col <sup>25</sup> que encontraron como principal factor de riesgo la presencia de un catéter venoso; es importante comentar que estos autores mencionan al catéter venoso como el factor de riesgo más frecuente, sin embargo la mayoría de sus pacientes tenían una infección asociada; sólo Andrew y col <sup>6</sup> mencionan a la infección como factor único en 7.3% de 137 niños estudiados en distintos centros hospitalarios. Lo anterior podría explicarse debido a que este factor de riesgo se encontró en asociación con otros factores que favorecen al desarrollo de infección como la presencia de catéter venoso, cáncer y quimioterapia, entre otros.

La presencia de catéter venoso fue el segundo factor de riesgo en la serie de casos estudiada con frecuencia de 35%. En las primeras publicaciones realizadas por Andrew y col <sup>5</sup> en la década de los noventa se informó una frecuencia similar de trombosis asociada a catéter venoso de 32.8%. En otra publicación realizada por Nuss y col <sup>7</sup> en 1995 se informa una frecuencia de 36% y en la revisión de Parasuraman y col <sup>10</sup> se menciona más del 50% están asociados a este factor de riesgo. Es probable que se haya tenido un subregistro del número de catéteres en los pacientes con trombosis ya que no en todos los expedientes se encontró nota de procedimiento de colocación del mismo.

Las cardiopatías ocuparon el tercer factor de riesgo en frecuencia con 27%, la mayoría fueron cardiopatías cianógenas que son el grupo con mayor riesgo <sup>2</sup>. Semejante a lo mencionado con los factores de riesgo anteriores, la mayoría de los niños con trombosis y cardiopatía congénita tuvieron otro factor de riesgo en el momento del diagnóstico de la trombosis. La cardiopatía congénita se informó asociado a trombosis en 15% en el primer registro de trombosis por el grupo de Canadá <sup>5</sup>. En otros informes como el de Manco-Johnson y col <sup>25</sup> no se mencionan las cardiopatías congénitas asociadas a trombosis. Estas diferencias se explican por el tipo de pacientes atendidos en las distintas instituciones, ya que algunos son centros de referencia para el tratamiento médico y quirúrgico de pacientes con cardiopatía congénita, como es el caso del HP CMNSXXI.

En relación al tipo de trombosis, en el estudio realizado por Khule y col <sup>34, 36</sup> informan que la trombosis venosa es la más frecuente; situación semejante a la encontrada en el presente estudio con una frecuencia de la trombosis venosa sobre la arterial (62 vs. 17%).

La mayoría de los pacientes (94%) tenían una enfermedad subyacente durante el evento de trombosis; Nuss y col <sup>7</sup> encontraron que el 70% de niños con trombosis tuvieron enfermedades subyacentes en una serie de casos de 61 niños en un periodo de 6 años. Andrew y col <sup>6</sup> mencionan una frecuencia similar al presente estudio con 96%.



La mayoría de los pacientes también presentaron al menos un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis, al igual que en el grupo de pacientes informados por Monagle y col <sup>3</sup> y por Donnelly y col <sup>6</sup>; sin embargo a diferencia del grupo anterior se observó que más del 50% de los pacientes tuvieron menos de 3 factores de riesgo en el momento del diagnóstico. La trombosis idiopática (sin factores de riesgo evidentes) fue de 6% lo cual es similar a lo informado por otros estudios anglosajones <sup>1, 3</sup>. El predominio de trombosis arterial (sobre todo a nivel de sistema nervioso central) que se observó en pacientes sin factores de riesgo adquiridos está probablemente relacionado con alguna condición protrombótica hereditaria <sup>14</sup>, en donde se observan con mayor frecuencia las trombosis en sitios poco usuales, sin embargo no contamos con los estudios de trombofilia hereditaria en la mayoría de los pacientes.

El predominio de trombosis en el sistema venoso superior fue similar debido a la mayor frecuencia de colocación de CVC en este sistema como ya es conocido <sup>1, 10</sup>, sin embargo de los expedientes de los últimos 2 años llama la atención que sólo 6 de 29 pacientes (20%) con trombosis en sistema venoso superior tuvieron catéter venoso al momento de la trombosis.

### **Trombosis múltiple**

En la población estudiada se encontraron varios casos de trombosis múltiple que mostraron algunas características diferentes, por lo que se investigó cuáles fueron los factores de riesgo asociados al evento de trombosis. De la revisión de 43 expedientes a partir del 2005 se encontró una frecuencia de trombosis múltiple de 37%; no se encontraron en la literatura informes relacionados con este tipo de trombosis.

La trombosis múltiple se observó en pacientes con factores de riesgo adquiridos, en la mayoría con más de dos factores de riesgo. No se encontraron eventos de trombosis múltiple en pacientes sin factores de riesgo.

El grupo etario en el que se observó la mayor frecuencia de trombosis múltiple fueron los adolescentes. El predominio de trombosis múltiple en adolescentes puede ser secundario a patologías con alto riesgo trombogénico como las enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos <sup>1,2</sup> en asociación con otros factores adquiridos.

Los factores de riesgo fueron similares a los descritos para trombosis única observándose la infección y la presencia de catéter venoso como las causas más frecuentes con 38%; el mayor número de casos en esta serie cursó con otro factor de riesgo además de la infección y todos tenían una enfermedad sistémica grave subyacente; 4 pacientes (9.3%) tuvieron infección como factor de riesgo único y solo uno tenía catéter venoso también como factor de riesgo único.

Otros factores de riesgo que se asociaron a trombosis múltiple fueron el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y las nefropatías con 19% cada una. Los niños con anticuerpos antifosfolípidos no tuvieron otro factor de riesgo adquirido, lo cual muestra el alto riesgo de estos pacientes de presentar trombosis múltiple como primer evento. Esta frecuencia es igual a la informada por Berube y col quienes mencionan que el anticoagulante lúpico estuvo presente en 17% en el momento de la trombosis de su serie de casos de 59 pacientes <sup>35</sup>.

La frecuencia de síndrome nefrótico como factor de riesgo es variable en la literatura <sup>2</sup> y es similar a lo encontrado en esta serie de casos, sin embargo es probable que la frecuencia sea mayor ya que muchos expedientes no se encontraron en el archivo clínico.

La frecuencia de cardiopatías congénitas fue más baja en este grupo de pacientes. En la serie de casos reportados por Monagle y col <sup>21</sup> el 60% de los pacientes fueron lactantes y 50 a 70% tuvieron menos de 6 meses de edad. En este estudio 42% de los niños con cardiopatía congénita y trombosis fueron lactantes y solo el 20% (dos pacientes) fueron menores de 6 meses, lo cual es diferente a los hallazgos informados. Llamó la atención que el 40% las trombosis se encontraron en cavidades cardíacas sin estar relacionadas con presencia de catéter venoso. Lo anterior probablemente es debido a que la mayoría (60%) cursó con otro factor de riesgo agregado.

Es muy importante señalar que hay una mayor frecuencia de trombosis múltiple al incrementarse el número de factores de riesgo adquiridos lo cual podría ser secundario a un mayor estímulo trombogénico <sup>1</sup>.

Existen clasificaciones que consideran el riesgo de recurrencia de acuerdo al número de factores de riesgo que tiene el paciente al momento en que se presenta la trombosis, por lo que es posible que estos pacientes con trombosis múltiple pudieran ser considerados como de riesgo intermedio o alto <sup>32</sup>, lo anterior tendría implicación en la duración del tratamiento con anticoagulantes, sin embargo no fue el objetivo de este trabajo y se requieren de estudios con un diseño adecuado para agrupar a estos niños en una clasificación de riesgo específica debido a que se encontró trombosis múltiple también en niños con un sólo factor de riesgo.

Algunas de las debilidades que presenta este estudio fueron la dificultad para extender el análisis de trombosis única y múltiple a todos los pacientes (de 1998 a 2004) debido a que no se encontraron los expedientes en el archivo clínico por lo que es posible que la frecuencia de algunos factores de riesgo en pacientes con trombosis múltiple sea mayor.

Solamente en algunos pacientes se realizaron estudios para trombofilia hereditaria lo cual es de gran relevancia ya que esta condición es determinante (en especial en los heterocigotos) para la aparición de trombosis cuando se agrega algún factor de riesgo adquirido como los mencionados anteriormente<sup>3, 38</sup>.

La frecuencia real de trombosis puede ser mayor en el hospital ya que no a todos pacientes con que presentan trombosis durante su hospitalización se les solicita la evaluación por el servicio de hematología. No se tienen datos de las trombosis de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

- La frecuencia estimada de trombosis es de 0.041% en el HP CMNSXXI, con predominio en lactantes y adolescentes. Es probable que la frecuencia sea mayor debido a que no todos los pacientes hospitalizados con trombosis son evaluados por el servicio de hematología y no se cuenta con los datos de estos. Los factores de riesgo mas frecuentes fueron la infección y el catéter venoso como se describe en estudios internacionales.
- La frecuencia de trombosis múltiple fue de 37%, no se observó trombosis múltiple en ausencia de factores de riesgo y fue mas frecuente en adolescentes. Lo anterior es importante debido a que no se tiene información en la literatura nacional que informen previamente esta frecuencia ni los factores de riesgo asociados a este grupo de pacientes con trombosis.
- El conocer la frecuencia de los factores de riesgo asociados en el desarrollo de una trombosis, permite establecer guías para el seguimiento y un tratamiento específico en estos pacientes.
- Este estudio permite identificar las patologías mas frecuentemente asociadas al desarrollo de trombosis en el HP CMNSXXI y el número de factores de riesgo involucrados en la misma, por lo que se podrán diseñar estudios específicos de tratamiento profiláctico con anticoagulación en los pacientes con alto riesgo para el desarrollo de trombosis única o múltiple como son los que presentan más de dos factores de riesgo.
- Es necesario continuar el estudio de todos los pacientes con trombosis para descartar causas de trombofilia hereditaria a pesar de tener factores de riesgo adquiridos evidentes, ya que si estas alteraciones hereditarias están presentes se favorece la recidiva en situaciones de riesgo si no se emplean medidas preventivas adecuadas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Richardson M, Geoffrey A, Monahan P. Thrombosis in Children: Current perspective and distinct challenges. *Thromb Haemost* 2002;88:900-911.
2. Monagle P, Maureen A. Acquired disorders of hemostasis. En: Nathan D, Orkin S, Ginsburg D, Look A (eds): *Hematology of infancy and childhood*, 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B Saunders Company, 2003;1631-1667.
3. Andrew M, Monagle P, Broker L. Epidemiology of venous thromboembolic events. En: Maureen A, Monagle P, Brooker L (eds): *Thromboembolic complications during infancy and childhood*. University of Toronto Press, Canada: B.C Decker Inc, 2000:111-146.
4. Ho S, Wu J, Hamilton D, Dix D, Wadsworth L. An assessment of published pediatric dosage guidelines for enoxaparin. *J Ped Hematol Oncol* 2004;26:561-565.
5. Andrew M, Michelle D, Margaret A, Kaiser A, Ron A, Dorothy B, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: First analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;5;1251-1257.
6. Donnelly K. Venous thromboembolic disease in the pediatric intensive care unit. *Current Opinion in Pediatrics* 1999;11:213-217.
7. Nuss R, Hays T, Manco-Johnson M. Childhood Thrombosis. *Pediatrics* 1995 ;96 :291294.
8. Fullerton H, Wu Y, Zhao S, Johnston C. Risk of stroke in children. *Neurology* 2003;61:189-194.
9. Pottecher T, Forrler M, Picardat P. Thrombogenicity of central venous catheters : prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post mortem examination. *Eur J Anesthesiol* 1984;1:361-365.

10. Parasuraman S, Goldhaber S. Venous thromboembolism in children. *Circulation* 2006;17:12-16.
11. Massicote, Dix D, Monagle P. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatr* 1998;133:770-776.
12. Ament J, Newth C. Deep venous lines and thromboembolism. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:349-354.
13. Uderzo C, Faccini P, Ravelli A. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8-years experience in a pediatric hematology center. *J Clin Oncol*;1995:2805-2812.
14. Heller C, Heinecke A, Junker R, Knöfler R, Kosch A, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-1367.
15. Ganesan V, Prengler M, McShane MA, Wade A, Kirkham F. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol* 2003;53:371-378.
16. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006;108:2216-2222.
17. Santoro N, Giordano P, Del Vecchio G, Guido G, Rizzari C, Varotto S. Ischemic stroke in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:153-157.
18. Sinfantes M, Nuss R, Hunger S, et al. The factor V Leiden mutation in children with cancer and thrombosis. *Br J Haematol* 1997;96:484-489.
19. Tabori U, Beni-Adani L, Dvir R, Burstein Y, Feldman Z, Pessach I, et al. Risk of venous thromboembolism in pediatric patients with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:633-636.

20. Salzer W, Devidas M, Shuster J, Wang C, Chauvenet A, Asselin B, et al. Intensified PEG-L asparaginase and antimetabolite-based therapy for treatment of higher risk precursor-B acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:369-375.
21. Monagle P. Thrombosis in pediatric cardiac patients. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:547-555.
22. Singh A, Stablein D, Tejani A. Risk factor for vascular thrombosis in pediatric renal transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Group. *Transplantation* 1997;63:1263-1267.
23. McEnery P, Stablein D, Arbus G. Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Group. *N Eng J Med* 1992;326:1727-1732.
24. Cyr C, Michon B, Pettersen G, David M, Brossard J. Venous thromboembolism after severe injury in children. *Acta Hematol* 2005;115:198-200.
25. Manco-Johnson M. Disorders of hemostasis in childhood: risk factors for venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis* 1997;78:710-714.
26. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
27. Bank I, Tick L, Hutten B, Kramer M, Middeldorp S, et al. Acquired and inherited thrombophilic factors and the risk for residual venous thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:192-196.
28. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic factors. *Blood* 2001;97:858-861.



29. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. Arch Dis Child Fetal Neonatal Educ 1997;76:163-167.
30. Van Ommen, Heleen C, Harriet H, Buller H, Hirasing R, Heijmans H, et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year registry in the netherlands. J Pediatr 2001;139:676-681.
31. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23:159-164
32. Manco-Johnson M. How I treat venous thrombosis in children. Blood 2006;107:21-29.
33. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report of the Canadian Childhood thrombophilia registry. Pediatric Res 2004; 47:763-766.
34. Khule S, Masicote P, Chan A. Systemic thromboembolism in children. Thromb Haemost 2004;92:722-728.
35. Berube C, Mitchell L, David M. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus in children: a cross sectional study. Pediatr Research 1998;44:351-356.
36. Rodriguez M. Trombosis en pediatría. En: Gamez J, Troconis G (eds): Introducción a la pediatría 7ma ed. México DF: Mendez Editores, 2006:575-578.
37. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. Hematology 2006;86-96.
38. Monagle P, Chan A, Massicote P, Chalmers E, Michelson A. Antithrombotic therapy in children. Chest 2004;126:645S-687S.