



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA NEONATAL

### TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

### NEONATOLOGÍA

PRESENTA:

**Dr. Jesús Elías Ontiveros Rojo.**

### DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Esther Santillán Orgas.

### ASESORA ESTADISTICA:

M en C. Gabriela Tercero Quintanilla.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

México, DF. Febrero 2011



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.

**AUTOR:**

Dr. Jesús Elías Ontiveros Rojo

---

**DIRECTORA DE TESIS:**

Dra. María Esther Santillán Orgas

---

**ASESOR ESTADÍSTICO:**

M en C. Gabriela Tercero Quintanilla

---

## **DEDICATORIA.**

A mi esposa Oly, gracias por aparecer en mi vida, cambiarla y llenarla de paz, amor y felicidad.

A mis Padres: que me enseñaron todo en la vida y me dieron las armas para seguir adelante.

A mi hermana: por su apoyo incondicional

Y por sobre todo a DIOS por darme la vida y permitirme tener una preciosa familia, conocer personas invaluable y llegar a culminar mi carrera.

**A TODOS MIL GRACIAS.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mis maestras: gracias por tener el don de la enseñanza, por sus conocimientos brindados para mi formación como subespecialista y prepararme para ser cada día mejor.

En especial gracias a la Dra. María Esther Santillán Orgas, por creer en mí desde el principio desde pediatría, por apoyarme siempre y guiarme durante todo este tiempo.

A la Licenciada Gabriela Tercero Quintanilla por orientarme y ayudarme tanto sobre la metodología a seguir en esta tesis.

## ÍNDICE.

I	Introducción.	6
II	Marco teórico.	6
III	Planteamiento del problema.	23
IV	Justificación	23
V	Pregunta de investigación	23
VI	Objetivos	24
VII	Hipótesis	24
VIII	Metodología.	24
IX	Resultados.	30
X	Discusión	44
XI	Conclusiones	47
XII	Bibliografía	48

## I. INTRODUCCIÓN.

La trombosis en el período neonatal es probablemente más común que en cualquier otro período de la vida. Pocos días después del nacimiento se produce la llamada trombosis fisiológica que incluye la oclusión de vasos umbilicales, el ducto venoso, el ducto arterioso y otros vasos<sup>1</sup>.

Para neonatos saludables las diferencias en concentraciones de factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos son fisiológicas y no resultan en problemas clínicos significativos, no obstante el equilibrio hemostático es inestable en el recién nacido y este hecho lo coloca en riesgo de desarrollar trombosis debido a la facilidad con la que se produce desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes<sup>1</sup>.

La trombosis patológica tiende a ocurrir en neonatos gravemente enfermos particularmente los pretérmino y la mayoría de los casos ocurren asociados a catéteres venosos centrales<sup>1</sup>.

Los problemas tromboticos más frecuentes en el neonato incluyen: trombosis inducida por trauma al endotelio vascular, trombosis de la vena renal, trombosis de la aorta y sus ramas, trombosis de los vasos umbilicales, microtrombosis pulmonar, trombosis endocárdica o trombosis de los grandes vasos<sup>1</sup>.

En México la prevalencia de la enfermedad tromboembólica en el recién nacido se desconoce debido a la falta de procesos de evaluación rutinaria y que idealmente deberían realizarse en todo neonato con riesgo de desarrollarla<sup>2</sup>.

Los procesos tromboembólicos representan una rara pero grave complicación en diversos padecimientos infantiles<sup>2</sup>.

La incidencia estimada se reporta en 0.7 x 100 000 año persona, donde los neonatos y los lactantes son los más afectados. El diagnóstico no es sencillo, y fácilmente puede pasar desapercibido, no obstante en los hospitales de tercer nivel, como el nuestro, se diagnostica cada vez con mayor frecuencia, probablemente en relación con una sospecha clínica más temprana y la utilización de procedimientos diagnósticos especiales<sup>2</sup>.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN EL RECIEN NACIDO.**

#### **Consideraciones generales.**

La enfermedad tromboembólica (ETE) debe considerarse como multifactorial y multigénica. El riesgo a padecerla se relaciona con diversos factores congénitos o adquiridos a los que cada paciente se ve expuesto<sup>1</sup>.

En los niños la trombosis espontánea o idiopática es rara<sup>1</sup>.

Con frecuencia se identifican dos o más factores precipitantes, en el momento en que se produce la trombosis. Los factores de riesgo adquiridos (asfixia perinatal, catéter venoso

central, infección, cáncer, etc), pueden explicar por sí mismos el desarrollo de trombosis, por lo que en muchos casos no se investiga la coexistencia de otros factores asociados (como los factores congénitos), por lo que el impacto de los procesos tromboembólicos en el niño no ha sido completamente evaluado<sup>1</sup>.

## **HEMOSTASIA Y COAGULACION**

La hemostasia es la detención de la hemorragia por los mecanismos fisiológicos de vasoconstricción y coagulación, o técnicas quirúrgicas<sup>1</sup>.

Para que la hemostasia se mantenga normal y regulada, debe haber integridad vascular, la cual se mantiene a través de cuatro factores biológicos<sup>3</sup>:

- Endotelio Vascular
- Macromoléculas subendoteliales que forman el vaso sanguíneo
- Plaquetas
- Factores de coagulación plasmática

El desequilibrio entre factores pro-coagulantes y anti-coagulantes puede llegar a producir alteraciones hemorrágicas y trombóticas<sup>3</sup>.

La hemostasia previene la pérdida de sangre mediante los siguientes mecanismos principales<sup>3</sup>:

- Espasmo Vascular
- Formación del tapón plaquetario (Hemostasia Primaria)
- Cascada de Coagulación (Hemostasia secundaria)

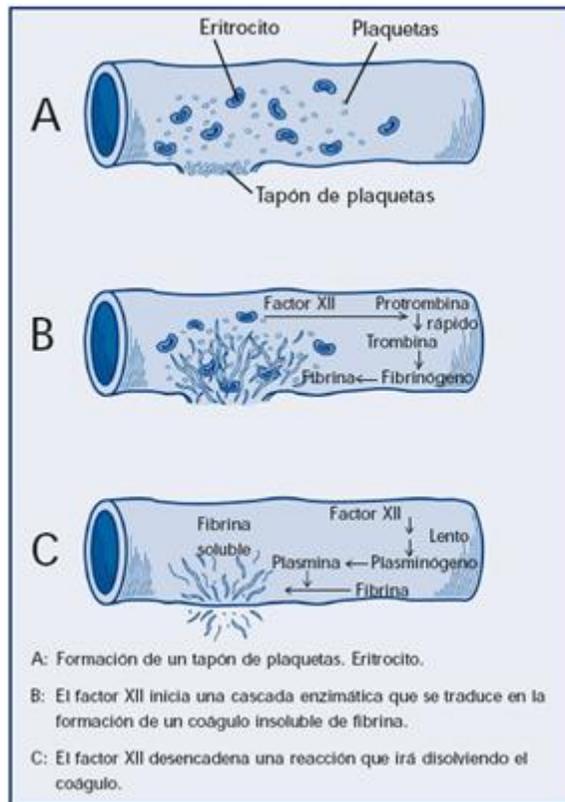
### **Espasmo Vascular:**

Vasoconstricción neurogénica transitoria, que reduce la salida de sangre, con duración aproximada de 20 minutos<sup>3</sup>.

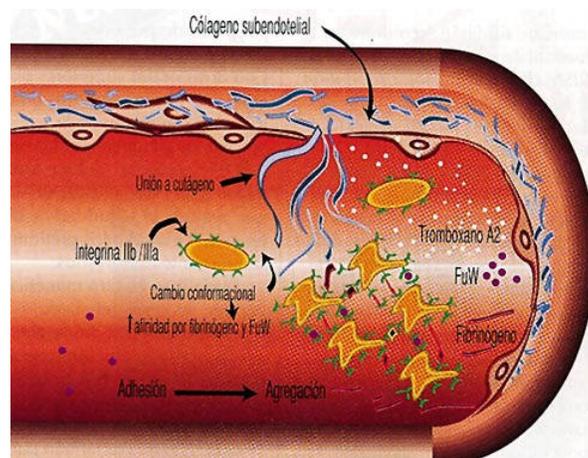
### **Formación del tapón plaquetario (hemostasia primaria):**

Es el intento de las plaquetas por ocluir el vaso sanguíneo. Las plaquetas son células en forma de discos redondos de 2 micras, producidos por la fragmentación de los megacariocitos que circulan por la sangre y cuya concentración normal es de 200,000-400,000 /mm<sup>3</sup>.

Cuando las plaquetas entran en contacto con las fibras colágenas del vaso roto o lesionado, se hinchan de inmediato y se vuelven adherentes, secretan grandes cantidades de ADP, el cual activa a otras plaquetas, que se adhieren a la matriz sub-endotelial, endotelio vascular y entre ellas, en esta reacción se necesita el factor de Von Willebrand (Fact. VIII). A medida que ocurre este proceso, las plaquetas continúan su activación y liberan tromboxano A<sub>2</sub>, que es el principal inductor de la agregación plaquetaria y constrictor de músculo liso arterial, produciendo mayor vasoconstricción<sup>3</sup>.



**Figura 1. Formación del tapón plaquetario.**  
 (Tomada de Glaxo Smith Kline España área de la Salud, Trombosis <http://www.gsk.es/html/area-de-salud/trombosis.html>)



**Figura 2. Hemostasia Primaria.**  
 (Tomada de [http://apuntes.rincondelvago.com/farmacologia-clinica\\_7.html](http://apuntes.rincondelvago.com/farmacologia-clinica_7.html))

### Cascada de Coagulación (hemostasia secundaria):

Es una secuencia compleja de reacciones proteolíticas que terminan con la formación del coágulo de fibrina, que se normalmente se desarrolla en 15-20 segundos.

El proceso de coagulación es iniciado por sustancias activadoras secretadas por el vaso, las plaquetas y proteínas sanguíneas adheridas a la pared del vaso<sup>3</sup>.

La cascada de coagulación cuenta con dos vías: extrínseca e intrínseca, que al unirse, forman una vía común, de la que resulta en fibrina entrecruzada que es la formadora del coágulo<sup>3</sup>.

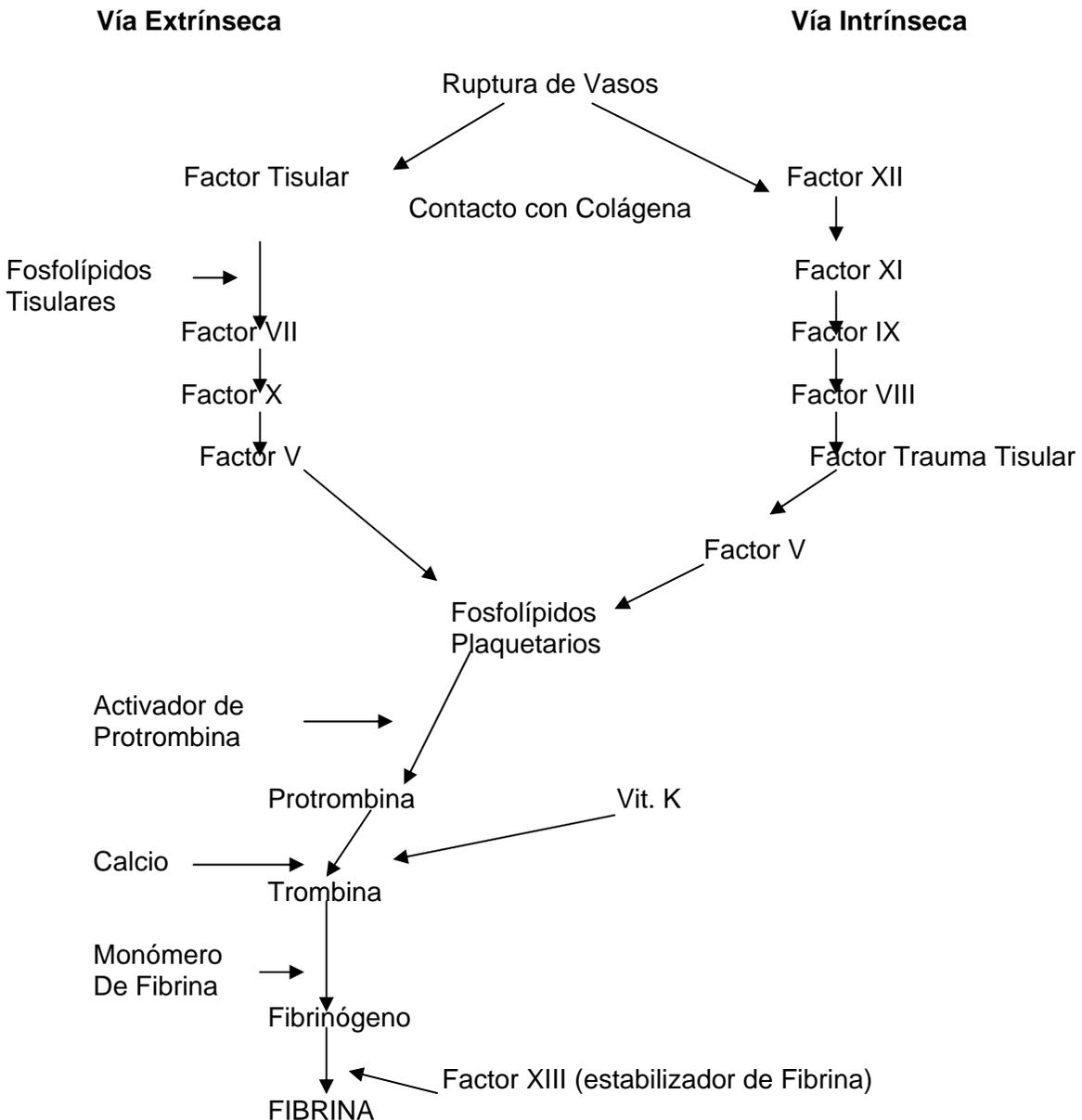


Figura 3. Esquema general de la cascada de la coagulación.

La coagulación en el recién nacido (RN) es un proceso dinámico y en desarrollo que depende de la edad gestacional (EG) y de la edad postnatal. Requiere la interacción del endotelio vascular, las plaquetas y los factores de coagulación, así alteraciones a estos tres niveles pueden provocar trombóticos o hemorrágicos<sup>1</sup>.

El estudio del sistema de la coagulación requiere del análisis de varios elementos como son el recuento y volumen plaquetario, determinar los niveles de fibrinógeno, factores de coagulación y tiempo de sangría<sup>1</sup>.

El sistema extrínseco de la coagulación debe valorarse con la determinación del tiempo de protrombina (TP). El Ratio Internacional Normalizada (INR) nos da idea del valor normalizado independiente de las técnicas de laboratorio para el TP<sup>1</sup>.

La vía intrínseca de la coagulación se valora con el tiempo parcial de tromboplastina activado TTPa<sup>1</sup>.

Los niveles fisiológicamente bajos de las pruebas de coagulación que deben evaluarse dificultan el diagnóstico, porque varían de acuerdo a la edad gestacional y posnatal, y es que es necesario determinar rangos normales de referencia, que aún no están bien definidos.

Entre los diferentes valores de referencia reportados en la literatura encontramos los siguientes:

**Tabla 1. Valores de referencia de estudios de coagulación en neonatos nacidos a término<sup>1</sup>**

*(Tomada de Andre WM, Paes B, Jonson M; Am J Pediatr Hematol Oncol 12:95,1990)*

	<b>Día 1</b>	<b>Día 5</b>	<b>Día 30</b>	<b>Adulto</b>
TP (seg)	13.0 (10.1-15.9)	12.4 (10.0-15.3)	11.8(10.0-14.3)	12.4 (10.8-13.9)
TPT (seg)	42.9 (31.3-54.5)	42.6 (25.4-59.8)	40.4 (32.0-55.2)	33.5 (26.6-40.3)
INR	1.0 (0.53-1.62)	0.89 (0.53-1.48)	0.79 (0.53-1.26)	0.89 (0.64-1.17)

**Tabla 2. Valores de referencia de estudios de coagulación en neonatos nacidos a término y pretérmino<sup>15</sup>.**

*(Tomada de Handbook of transfusión medicine, British Society of Transfusion and Tissue Transplantation, 2006)*

	<b>Término</b>	<b>Pretérmino</b>
TP (s)	12-17	14-22
TPT (s)	25-45	35-50
Fibrinógeno (g/l)	1.5-3.0	1.5-3.0

**Tabla 3. Valores de referencia de estudios de coagulación en neonatos nacidos a término sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1987, American Society of Hematology)

Examen	Día 1	Día 5	Día 30	Día 90	Día 180	Adulto
TP (s)	13.0 + 1.43 (61)	12.4 + 1.46 (77)	11.8 + 1.25 (67)	11.9 + 1.15 (62)	12.3 + 0.79 (47)	12.4 + 0.78 (29)
TPT (s)	42.9 + 5.8 (61)	42.6 + 8.62 (76)	40.4 + 7.42 (67)	37.1 + 6.52 (62)	35.5 + 3.71 (47)	33.5 + 3.44 (29)
TCT (s)	23.5 + 2.38 (58)	23.1 + 3.07 (64)	24.3 + 2.44 (53)	25.1 + 2.32 (52)	25.5 + 2.86 (41)	25.0 + 2.66 (19)
Fibrinógeno (g/l)	2.83 + 0.58 (61)	31.2 + 0.75 (77)	2.70 + 0.54 (67)	2.43 + 0.68 (47)	2.51 + 0.68 (47)	2.78 + 0.61 (29)
II (U/ml)	0.48 + 0.11 (61)	0.63 + 0.15 (76)	0.68 + 0.17 (67)	0.75 + 0.15 (62)	0.88 + 0.14 (47)	1.08 + 0.19 (29)
V (U/ml)	0.72 + 0.18 (61)	0.95 + 0.25 (76)	0.98 + 0.18 (67)	0.90 + 0.21 (62)	0.91 + 0.18 (47)	1.06 + 0.22 (29)
VII (U/ml)	0.66 + 0.19 (60)	0.89 + 0.27 (75)	0.90 + 0.24 (67)	0.91 + 0.26 (62)	0.87 + 0.20 (47)	1.05 + 0.19 (29)
VIII (U/ml)	1.00 + 0.39 (60)	0.88 + 0.33 (75)	0.91 + 0.33 (67)	0.79 + 0.23 (62)	0.73 + 0.18 (47)	0.99 + 0.25 (29)
V W F(U/ml)	1.53 + 0.67 (40)	1.40 + 0.57 (43)	1.28 + 0.59 (40)	1.18 + 0.44 (40)	1.07 + 0.45 (46)	0.92 + 0.33(29)
IX (U/ml)	0.53 + 0.19 (59)	0.53 + 0.19 (75)	0.51 + 0.15 (67)	0.67 + 0.23 (62)	0.86 + 0.25 (47)	1.09 + 0.27 (29)
X (U/ml)	0.40 + 0.14 (60)	0.49 + 0.15 (76)	0.59 + 0.14 (67)	0.71 + 0.18 (62)	0.78 + 0.20 (47)	1.06 + 0.23(29)
XI (U/ml)	0.38 + 0.14 (60)	0.55 + 0.16 (74)	0.53 + 0.13 (67)	0.69 + 0.14 (62)	0.86 + 0.24 (47)	0.97 + 0.15 (29)
XII (U/ml)	0.53 + 0.20 (60)	0.47 + 0.18 (75)	0.49 + 0.16 (67)	0.67 + 0.21 (62)	0.77 + 0.19 (47)	1.08 + 0.28 (29)
PK (U/ml)	0.37 + 0.16 (45)	0.48 + 0.14 (51)	0.57 + 0.17 (48)	0.73 + 0.16 (46)	0.86 + 0.15 (43)	0.12 + 0.25 (29)
HMW-K (U/ml)	0.54 + 0.24 (47)	0.74 + 0.28 (63)	0.77 + 0.22 (50)	0.82 + 0.32 (46)	0.82 + 0.23 (48)	0.92 + 0.22(29)
XIII a(U/ml)	0.79 + 0.26 (44)	0.94 + 0.25 (49)	0.93 + 0.27 (44)	1.04 + 0.34 (44)	1.04 + 0.29 (41)	1.05 + 0.25 (29)
XIII b(U/ml)	0.76 + 0.23 (44)	1.06 + 0.37 (47)	1.11 + 0.35 (45)	1.16 + 0.34 (44)	1.10 + 0.30 (41)	0.97 + 0.20 (29)

**Tabla 4. Valores de referencia de inhibidores de coagulación en neonatos nacidos a término sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1987, American Society of Hematology)

Inhibidores	Día 1	Día 5	Día 30	Día 90	Día 180	Adulto
AT	0.63 + 0.12 (58)	0.67 + 0.13 (74)	0.78 + 0.15 (66)	0.97 + 0.12 (60)	1.04 + 0.10 (56)	1.05 + 0.13 (28)
$\alpha_2$ -M	1.39 + 0.22 (54)	1.48 + 0.25 (73)	1.50 + 0.22 (61)	1.76 + 0.25 (55)	1.91 + 0.21 (55)	0.86 + 0.17 (29)
CIE-INH	0.72 + 0.18 (59)	0.90 + 3.07 (64)	0.89 + 0.21 (63)	1.15 + 0.22 (55)	1.41 + 0.26 (55)	1.01 + 0.15 (29)
$\alpha_1$ -AT	0.93 + 0.22 (57)	0.89 + 0.20 (75)	0.62 + 0.13 (51)	0.72 + 0.15 (56)	0.77 + 0.15 (55)	0.93 + 0.19 (29)
HCH	0.43 + 0.25(56)	0.48+ 0.24 (72)	0.47 + 0.20 (58)	0.72 + 0.37 (58)	1.20 + 0.35 (55)	0.96 + 0.15 (29)
Proteína C	0.35 + 0.09 (41)	0.42 + 0.11 (44)	0.43 + 0.11 (43)	0.54 + 0.13 (44)	0.59 + 0.11 (52)	0.96 + 0.16 (28)
Proteína S	0.36 + 0.12 (40)	0.50 + 0.14 (48)	0.63 + 0.15 (41)	0.86 + 0.16 (46)	0.87 + 0.16 (49)	0.92 + 0.16 (29)

**Tabla 5. Valores de referencia de estudios de coagulación en neonatos nacidos a pretérmino sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1987, American Society of Hematology)

Examen	Día 1		Día 5		Día 30		Día 90		Día 180	
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B
TP (s)	13.0	(10.6-16.2)	12.5	(10.0-15.3)	11.8	(10.0-13.6)	12.3	(10.0-14.6)	12.5	(10.0-15.0)
TPT (s)	53.6	(27.5-79.4)	50.5	(26.9-74.1)	44.7	(26.9-62.5)	39.5	(28.3-50.7)	37.5	(21.7-53.3)
TCT (s)	24.8	(19.2-30.4)	24.1	(18.8-29.4)	24.4	(18.8-29.9)	25.1	(19.4-30.8)	25.2	(18.9-31.5)
Fibrinógeno (g/l)	2.43	(1.50-3.73)	2.80	(1.60-4.18)	2.54	(1.50-4.14)	2.46	(1.50-3.52)	2.28	(1.50-3.60)
II (U/ml)	0.45	(0.20-0.77)	0.57	(0.29-0.85)	0.57	(0.36-0.95)	0.68	(0.30-1.06)	0.87	(0.51-1.23)
V (U/ml)	0.88	(0.41-1.44)	1.00	(0.46-1.54)	1.02	(0.48-1.56)	0.99	(0.59-1.39)	1.02	(0.58-1.46)
VII (U/ml)	0.67	(0.21-1.13)	0.84	(0.30-1.38)	0.83	(0.21-1.45)	0.87	(0.31-1.43)	0.99	(0.47-1.51)
VIII (U/ml)	1.11	(0.50-2.13)	1.15	(0.53-2.05)	1.11	(0.50-1.99)	1.06	(0.58-1.88)	0.99	(0.50-1.87)
V W F(U/ml)	1.36	(0.78-2.10)	1.33	(0.72-2.19)	1.36	(0.66-2.16)	1.12	(0.75-1.84)	0.98	(0.54-1.58)
IX (U/ml)	0.35	(0.19-0.65)	0.42	(0.14-0.74)	0.44	(0.13-0.80)	0.59	(0.25-0.93)	0.81	(0.50-1.20)
X (U/ml)	0.41	(0.11-0.71)	0.51	(0.19-0.83)	0.56	(0.20-0.92)	0.67	(0.35-0.99)	0.77	(0.35-1.19)
XI (U/ml)	0.30	(0.08-0.52)	0.41	(0.13-0.69)	0.43	(0.15-0.71)	0.59	(0.25-0.93)	0.78	(0.46-1.10)
XII (U/ml)	0.38	(0.10-0.66)	0.39	(0.09-0.69)	0.43	(0.11-0.75)	0.61	(0.15-1.07)	0.82	(0.22-1.42)
PK (U/ml)	0.33	(0.09-0.57)	0.45	(0.26-0.75)	0.59	(0.31-0.87)	0.79	(0.37-1.21)	0.78	(0.40-1.15)
HMW-K (U/ml)	0.49	(0.09-0.89)	0.62	(0.24-1.00)	0.64	(0.16-1.12)	0.78	(0.32-1.24)	0.83	(0.41-1.25)
XIII a(U/ml)	0.70	(0.32-1.08)	1.01	(0.57-1.45)	0.99	(0.51-1.47)	1.13	(0.71-1.55)	1.13	(0.65-1.61)
XIII b(U/ml)	0.81	(0.35-1.27)	1.10	(0.68-1.58)	1.07	(0.57-1.57)	1.21	(0.75-1.67)	1.15	(0.67-1.63)

**Tabla 6. Valores de referencia de inhibidores de coagulación en neonatos nacidos a pretérmino sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1987, American Society of Hematology)

Inhibidores	Día	1	Día	5	Día	30	Día	90	Día	180
	M	B	M	B	M	B	M	B	M	B
AT	0.38	(0.14-0.62)	0.56	(0.30-0.82)	0.59	(0.37-0.81)	0.83	(0.45-1.21)	0.90	(0.52-1.28)
$\alpha_2$ -M	1.10	(0.56-1.82)	1.25	(0.71-1.77)	1.38	(0.72-2.04)	1.80	(1.20-2.6)	2.09	(1.10-3.21)
CIE-INH	0.65	(0.31-0.99)	0.83	(0.45-1.21)	0.74	(0.40-1.24)	1.14	(0.60-1.68)	1.40	(0.96-2.04)
$\alpha_1$ -AT	0.90	(0.36-1.44)	0.94	(0.42-1.46)	0.76	(0.38-1.12)	0.81	(0.49-1.13)	0.82	(0.48-1.16)
HCH	0.32	(0.00-0.60)	0.34	(0.00-0.69)	0.43	(0.15-0.71)	0.61	(0.20-1.11)	0.89	(0.45-1.40)
Proteína C	0.28	(0.12-0.44)	0.31	(0.11-0.51)	0.37	(0.15-0.59)	0.45	(0.23-0.67)	0.57	(0.31-0.83)
Proteína S	0.26	(0.14-0.38)	0.37	(0.13-0.61)	0.56	(0.22-0.90)	0.76	(0.40-1.12)	0.82	(0.44-1.20)

**Tabla 7. Valores de referencia de componentes sistema fibrinolítico en neonatos nacidos a término sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1990, American Society of Hematology)

Componente fibrinolítico	Día 1	Día 5	Día 30	Día 90	Día 180	Adulto
Plasminógeno (U/ml)	1.95 (1.25-2.65)	2.17 (1.41-2.93)	1.98 (1.26-2.70)	2.48 (1.74-3.22)	3.01 (2.21-3.81)	3.36 (2.48-4.24)
TPA (ng/ml)	9.60 (5.0-18.9)	5.60 (4.0-10.0)	4.10 (1.00-6.00)	2.1 (1.0-5.0)	2.8 (1.0-6.0)	4.9 (1.4-8.4)
$\alpha_2$ -AP (U/ml)	0.85 (0.55-1.15)	1.00 (0.70-1.30)	1.00 (0.76-1.40)	1.08 (0.76-1.40)	1.11 (0.83-1.39)	1.02 (0.63-1.35)
PAI (U/ml)	6.40 (2.0-15.1)	2.30 (0.0-8.10)	3.40 (0.0-8.80)	7.2 (1.0-15.3)	8.1 (6.0-13.0)	3.6 (0.0-11.0)

**Tabla 8. Valores de referencia de componentes sistema fibrinolítico en neonatos nacidos a pretérmino sanos durante los primeros 6 meses de vida<sup>11</sup>**  
(Tomada de Andrew et al 1990, American Society of Hematology)

Componente fibrinolítico	Día 1	Día 5	Día 30	Día 90	Día 180	Adulto
Plasminógeno (U/ml)	1.70 (1.12-2.48)	1.91 (1.21-2.61)	1.81 (1.09-2.53)	2.38 (1.58-3.18)	2.75 (1.91-3.59)	3.36 (2.48-4.24)
TPA (ng/ml)	8.48 (3.00-16.7)	3.97 (2.0-6.93)	4.13 (2.00-7.79)	3.31 (2.0-5.07)	3.48 (2.0-5.48)	4.96 (1.46-8.46)
$\alpha_2$ -AP (U/ml)	0.78 (0.40-1.16)	0.81 (0.49-1.13)	0.89 (0.55-1.23)	1.06 (0.64-1.48)	1.15 (0.77-1.53)	1.02 (0.68-1.36)
PAI (U/ml)	5.40 (0.0-12.2)	2.50 (0.0-7.1)	4.30 (0.0-10.9)	4.8 (1.0-11.8)	4.90 (1.0-10.2)	3.60 (0.0-11.0)

El mecanismo del funcionamiento global de la hemostasia muestra marcadas diferencias en el neonato con respecto a niños mayores de 6 meses o al adulto. Las concentraciones plasmáticas de varias proteínas procoagulantes o con actividad fibrinolítica, anticoagulante o reguladores de la hemostasia alcanzan los valores normales entre los 6 y 12 meses de edad cronológica. Las concentraciones neonatales de factores dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X) y de factores de contacto (XI, XII) precalicreína y cininógeno de alto peso molecular (CAPM) son menores del 60% de los valores del adulto. Concentraciones de fibrinógeno, Factor V, VIII, FvW y FXIII son mayores del 70% de los valores del adulto. Las concentraciones plasmáticas de las proteínas reguladoras de la hemostasis tales como antitrombina III, cofactor de heparina II, proteína C, S, son bajas en el neonato. Las proteínas de los sistemas profibrinolíticos y antibibrinolíticos muestran reducción significativa del plasminógeno, con aumento del activador tisular del plasminógeno (tPA) y del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-I)<sup>14,16</sup>.

En el período de vida neonatal, existen algunas otras variables que pueden modificar profundamente el comportamiento de las diversas proteínas de la coagulación y fibrinólisis, como son el diferente grado de madurez hepática y hematopoyética relacionados con la edad gestacional y la administración de vitamina K al nacer.

En el estudio realizado por Baptista y colaboradores con población mexicana en el 2004 mostraron que la concentración y función de algunos de los inhibidores de la coagulación son proporcionales a la edad gestacional<sup>14</sup>:

**Tabla 9. Valores de referencia encontrados en población mexicana en 2004<sup>14</sup>.**

*(Tomado de Boletín Hospital Infantil de México. Vol 61. Sept. Octubre 2004.  
Baptista GH, Jirón TRE, Rosenfeld MF, Trueba GR).*

Variable	Neonatos pretérmino (14)	Neonatos término (53)	Valores adulto (23)
PC (U/ml)	0.23(0.20-0.27)	0.28(0.13-0.49)	0.96
PST(%)	30.5 (19-34)	38 (16-53)	73-151
PSL (%)	24.0 (14-32)	24.0 (6-63)	30-60
ATIII (%)	24.9 (17.3-33.1)	41.7 (10.3-88.1)	75-125
DD (mcg/L)	500 (500-2000)	500 (0-32000)	Menor 500
PDFg (ng/ml)	213 (88-771)	110 (1-7482)	Menor 250
PDFb (ng/ml)	780 (243-3400)	502 (134-15513)	Menor 300
PLG (%)	41 (32.0-43.8)	56 (38.3-77.7)	75-140
$\alpha$ 2AP(%)	71.6 (62-81.3)	82 (25.1-110)	80-120
PAI-I(ng/ml)	40 (23.6-77.8)	37.9 (25-115)	4-43
CP(x 10 <sup>3</sup> )	205 (40-273)	239 (60-459)	150-450
VPM (fL)	6.9 (6.2-7.8)	7.1 (6.7-10.3)	7.0-10.0

**Tabla 10. Valores de referencia encontrados en población mexicana en 2004<sup>14</sup>.**

*(Tomado de Boletín Hospital Infantil de México. Vol 61. Sept. Octubre 2004.  
Baptista GH, Jirón TRE, Rosenfeld MF, Trueba GR).*

Prueba	Menor 2500 g (n 18)	2500-3000 g (n 16)	Mayor 3000 g (n 33)
Edad gestacional (semanas)	35.3 (34.6-36.0)	38.6 (38.0-39.5)	39.3 (38.6-39.6)
PC (U/ml)	0.23(0.19-0.27)	0.26(0.22-0.30)	0.29 (0.26-0.32)
PST(%)	30.7 (26.3-35)	36 (31.4-40.6)	37.4 (43.2-40.6)
PSL (%)	24.0 (18.1-29.9)	26.6 (20.4-32.8)	26.6 (22.3-30.9)
ATIII (%)	29.3 (22.9-35.7)	44.2 (37.4-50.9)	39.9 (35.2-44.6)
DD (mcg/L)	888 (500-2000)	656 (0-2000)	2068 (0-32000)
PDFg (ng/ml)	335 (52-1125)	418 (1-2054)	793 (37-7482)
PDFb (ng/ml)	554 (181-3406)	1924 (134-13432)	2278 (681-5513)
PLG (%)	41.8 (37.5-45.6)	57.2 (52.9-61.6)	57.8 (54.7-60.8)
$\alpha$ 2AP(%)	71.3 (63.3-79.4)	75.8 (67.2-84.3)	78 (72-83.5)
PAI-I(ng/ml)	43.3 (31.2-55.5)	35.3 (22.4-44.8)	47.1 (38.1-56.1)
CP(x 10 <sup>3</sup> )	187 (126-249)	234 (207-260)	219 (142-297)
VPM (fL)	7.4 (6.4-8.4)	6.9 (6.5-7.4)	8.0 (6.7-9.3)

## **PREVALENCIA.**

La incidencia de eventos tromboembólicos en niños es mucho menor que en pacientes adultos. Entre los niños, la población neonatal tiene el riesgo más alto con una incidencia para trombosis venosa de 0.24 a 0.51 por cada 10000 nacimientos<sup>10</sup>.

La incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes de unidades de cuidados intensivos neonatales no se conoce de manera precisa. Un registro internacional reportó la incidencia de trombosis en 2.4 por cada 1000 ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>8,9</sup>.

El registro de trombosis canadiense reporta 97 casos confirmados de trombosis neonatal en 33 centros en un lapso de 3.5 años, lo que significa, poco menos de un caso por centro por año<sup>9</sup>.

El registro alemán de trombosis reporta una incidencia de trombos neonatales sintomáticos de 5.1 por cada 100000 nacidos vivos. La incidencia de trombos asintomáticos o no identificados es aún mucho mayor<sup>9</sup>.

Síntomas sugestivos de complicaciones trombóticas ocurren en hasta 1 % de los neonatos con catéter. La incidencia de trombos asintomáticos asociados con catéteres se describe entre 20 y 30%<sup>13</sup>.

Así pues la mayor incidencia de trombosis en período neonatal está relacionado con catéteres, en algunas series como la de Albisetti y colaboradores encontraron que hasta en un 79% de los casos de trombosis estaban relacionados con la presencia de catéter<sup>12</sup>. Así pues la mayoría de las series reportan hasta 80'-90% de trombosis relacionada a catéter<sup>13</sup>.

En cuanto a trombosis neonatal en sistema nervioso central se reporta incidencia de trombosis cerebral venosa de 41 por cada 100000 nacidos vivos, y en el caso de trombosis cerebral arterial de 28.6 a 93 por cada 100 000 nacidos vivos<sup>8</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO.**

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de trombosis congénitos y adquiridos, y se ha planteado la duda de si los factores de riesgo hereditarios son suficientes para que aisladamente condicionen trombosis en pediatría.

De acuerdo a estudios realizados en México por Baptista y colaboradores, aproximadamente 12% de los niños que desarrollan enfermedad tromboembólica tienen un solo factor de riesgo adquirido, mientras 84% presentan dos o más factores asociados<sup>2</sup>.

Los factores de riesgo también pueden clasificarse en factores maternos y factores del recién nacido.

Factores maternos a considerar en el interrogatorio: Historia clínica materna y familiar:

- Antecedente preclampsia
- Hijo de madre diabética
- Hijo de madre síndrome antifosfolípidos
- Infertilidad
- Infección
- Hijo madre lupus
- Hijo de madre diabética
- Trombofilia materna
- Enfermedad cardíaca

- Migraña
- Tabaquismo
- Oligohidramnios
- Antecedente de enfermedad tromboembólica materna
- Antecedente tratamiento anticoagulante materno
- Antecedente pérdidas fetales
- Restricción crecimiento intrauterino
- Drogas
- Medicamentos tomados en embarazo y dosis
- Primigesta
- Embarazo gemelar
- Antecedentes heredofamiliares
  - Trombosis
  - Flebitis
  - Otros tipos de trombosis

#### Factores periparto y posnatales.

- Tipo de nacimiento
- APGAR (Sufrimiento fetal, tiempo en presentar la primera respiración, etc.)
- Patología placentaria
- RPM
- Corioamnionítis
- Anormalidades cordón umbilical
- Cesárea, uso de fórceps
- Deshidratación
  - Tipo
  - Grado
- Asfixia perinatal
  - Tipo
  - Grado
- Infección
- Prematurez
- Policitemia neonatal
- Cardiopatía congénita neonatal
- Antecedente cateterismo cardiaco, y/o uso de catéteres
- Antecedente cirugía cardiaca
- Antecedentes trombofilia hereditaria

Como ya se ha mencionado la mayor incidencia de trombosis en el período neonatal está relacionada con la presencia de catéteres, esto debido a que los neonatos son particularmente susceptibles por el pequeño calibre de sus vasos sanguíneos, así como la inmadurez cualitativa y cuantitativa de los sistemas trombolíticos y fibrinolíticos<sup>13</sup>.

Aunque con frecuencia podemos ver que se asocian uno o más de los factores adquiridos, con alguna alteración congénita, es probable que la incidencia de enfermedades tromboticas congénitas (trombofilia hereditaria), sea menor que la de los factores adquiridos en el desarrollo del evento trombotico venoso.

En diferentes series de pacientes con trombosis, hubo asociación con deficiencias congénitas de la hemostasia (FV Leiden, protrombina) hasta en 68% de los casos con un

proceso infeccioso, es decir, que existe una estrecha interacción gen-medio ambiente en el desarrollo de trombosis en cierta población pediátrica. Se ha mencionado que hasta el 98% de los niños con trombosis no relacionada a catéter, se ha detectado la existencia de uno o más factores de riesgo congénitos<sup>2</sup>.

## CUADRO CLÍNICO.

Los datos clínicos son variables e incluyen la presencia de trombosis subcutánea, trombosis distal en manos, pies, infarto no hemorrágico (cerebral o renal), edema, congestión, disminución del llenado capilar y/o frialdad de una o más extremidades, cara, cuello o área corporal relacionada con un catéter intravascular, trombosis de los vasos renales (tumoración abdominal, hematuria y trombocitopenia inexplicable, en un neonato que progresa rápidamente a estado de choque). También la presencia de quilotórax de etiología indeterminada, descompensación cardiopulmonar súbita en paciente con trombosis previa, disfunción del catéter intravascular o trombosis aórtica (disminución del pulso distal, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda). Se incluyen lesiones sugestivas de púrpura fulminante o de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o necrosis rápidamente progresiva de las extremidades y el desprendimiento de retina<sup>2</sup>.

**Tabla 11. Signos clínicos y síntomas de tromboembolismo en neonatos<sup>7</sup>**

(Tomado Veldman Alez y colaboradores. *Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. Vascular health and risk management. 2008:4(6) 1337-1348*).

	<b>Extremidades</b>	<b>Intestino</b>	<b>Riñón</b>	<b>Aorta</b>	<b>SNC</b>	<b>Pulmón</b>
<b>Arterial (signos tempranos)</b>	Extremidades pálidas y/o frías Pulsos débiles o ausentes Presión sanguínea baja	Intolerancia alimentación Drenaje biliar Pneumosis intestinal Evacuaciones sanguinolentas	Presión sanguínea elevada	Presión sanguínea más alta en brazos que en piernas	Letargia Crisis convulsivas (NO hemiplejia)	Falla cardíaca derecha Saturación de oxígeno baja Falla ventilación/Perfusión
<b>Venoso (signos tempranos)</b>	Inflamación Dolor Cianosis Hiperemia	<b>Vena Porta</b> Función hepática alterada Esplenomegalia	Hematuria Proteinuria Masa abdominal	<b>Vena cava inferior</b> Hematuria Edema flancos Ambos riñones palpables Dificultad respiratoria	Letargia Crisis convulsivas	
<b>Signos Tardíos</b>	Colaterales venosas Síndrome post-trombótico	<b>Vena porta</b> Hipertensión portal Hemorragia GI Esplenomegalia	Presión sanguínea anormal	<b>Vena cava inferior</b> Venas varicosas dolorosas en piernas y abdomen Síndrome posttrombótico	Retraso neurodesarrollo Parálisis cerebral	Hipertrofia corazón derecho.

## **DIAGNÓSTICO.**

La secuencia diagnóstica debe iniciar ante la presencia del cuadro clínico sugestivo, así como los antecedentes de factores de riesgo. Es importante obtener el registro de imagenología de la oclusión vascular en al menos una de las pruebas como el angiograma (prueba estándar en la trombosis venosa, cuyo valor predictivo positivo aumenta cuando se emplea marcaje con radio fármacos), el ultrasonido doppler, la ecocardiografía (útil en el estudio de trombos intracavitarios o de punta de catéter) el angiograma de línea vascular, útil cuando se sospeche de trombosis relacionada con catéter o en su caso el gammagrama pulmonar. En el caso de sospecha de trombosis en sistema nervioso central se incluye en el abordaje diagnóstico estudios de gabinete como tomografía y resonancia de cráneo así como angiografía.

El estudio cardinal de laboratorio es por medio de la determinación seriada de dímeros D elevados (>1000 mcg/L) y que aumentan progresivamente. Aunque de fácil acceso y frecuente uso, la utilidad diagnóstica de los tiempos de coagulación es limitada.

La realización de las pruebas especiales de hemostasia así como búsqueda de mutaciones o perfil de trombofilia como tal, en nuestro medio es complicado y costoso, por lo que en muchas ocasiones sólo son solicitados y realizados posterior a una valoración por Hematología.

Los valores anormales no son elementos para asegurar la deficiencia de la proteína específica, ya que se encuentran alterados por efecto de la edad al nacer y por eventos agudos de trombosis, que determinan que los neonatos reciban tratamiento al menos durante los primeros 6 meses de vida, cuando se considera que los valores de laboratorio alcanzan su "madurez", por lo que los estudios iniciales en la etapa neonatal únicamente se emplean para establecer la condición basal, e iniciar el tratamiento y en mayoría de los casos, la identificación de la etiología de la trombosis se corrobora hacia el año de edad. Dadas estas condiciones, resulta prioritario el estudio de los padres, sobretodo para determinar si existe alguna condición de tipo hereditaria relacionada con alteraciones congénitas de la coagulación<sup>2</sup>.

## **MUTACIONES:**

Las alteraciones de la coagulación que se han encontrado con mayor frecuencia son el FV de Leiden (G1691A), la mutación de la protrombina (G20210A), la reductasa del metilentetrahidrofolato (MTHFR), deficiencia de proteína S (PS), antitrombina III (AT III) y las alteraciones en la molécula del fibrinógeno o disfibrinogenemia.

Actualmente el diagnóstico puede ser tan fino que podemos a través de pruebas moleculares identificar algunas de las mutaciones genéticas puntuales relacionadas con trombofilia congénita, como son el factor V de Leiden, la deficiencia de MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) y protrombina G20210A, facilitan técnicamente su determinación simultánea para el diagnóstico genético.

La mutación del FV de Leiden y la de la protrombina, se ha reportado que ocurren hasta en el 32% de los pacientes pediátricos con trombosis. La presentación de defectos ya ha

sido descrita previamente en población mexicana, observándose hasta en 10% de los pacientes con trombofilia primaria.

En trabajos del doctor Baptista en México, se tiene descrita la asociación de heterocigoto para la mutación FV Leiden (G1691A) y homocigoto para la MTHFR (C677T).

Resulta interesante que a pesar de la existencia de una doble y hasta triple mutación protrombótica, la literatura es coincidente en señalar que la mayor parte de estos sujetos no presentarán evento trombótico clínico alguno, aunque el riesgo global de los sujetos mutados para el desarrollo de la ETE es mayor que en la población general<sup>2</sup>.

## **TRATAMIENTO**

En la trombosis neonatal, los trabajos en México de Baptista y colaboradores proponen diferenciar la fase diagnóstica de la terapéutica debido a dos razones fundamentales, la primera es la dificultad para establecer el diagnóstico etiológico de la enfermedad tromboembólica en este período de la vida y la segunda, derivada de la anterior, es la prioridad de establecer el tratamiento temprano oportuno para limitar el daño posible relacionado con la oclusión vascular.

Así pues el diagnóstico definitivo, de las alteraciones congénitas de la coagulación es complicado por las diferentes manifestaciones clínicas tan variadas que se pueden presentar así como la dificultad para tener completo los estudios diagnósticos de laboratorio e imagen<sup>2</sup>.

Las modalidades terapéuticas de la ETE en la edad pediátrica, son el producto de estudios aislados en la literatura y adaptados de las experiencias en adultos o niños mayores.

Además de las medidas de sostén, se emplean tratamientos antiplaquetarios, anticoagulantes, trombolíticos y tratamiento quirúrgico.

### **Medidas de soporte inicial.**

Incluyen corrección de volumen, de anomalía de electrolitos, de anemia, de trombocitopenia, así como manejo de sepsis. El retiro de catéteres intravasculares asociados con trombos es recomendado. Ocasionalmente estos catéteres se dejan sin mover cuando se decide realizar trombolisis a través de dicho catéter<sup>3</sup>.

### **Tratamientos antiplaquetarios:**

La aspirina, dipiridamol e indometacina, son los más frecuentemente empleados. Las bajas dosis de ácido acetilsalicílico (10mg/kgd), usualmente no presentan efectos secundarios, pero en general no deberán emplearse dosis mayores por el riesgo del síndrome de Reyé o problemas gastrointestinales<sup>2</sup>.

### **Tratamientos anticoagulantes:**

#### **Heparina estándar.**

La heparina estándar cataliza la habilidad de la antitrombina para inactivar ciertas enzimas de la coagulación, en particular trombina<sup>3</sup>.

La heparina estándar (porcina o de pulmón bovino) tiene sus indicaciones principales<sup>2</sup>:

- a) Profilaxis de trombosis
- b) Tratamiento de trombosis
- c) ECMO
- d) Permeabilidad de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total.

Para aplicarse por vía endovenosa a dosis de<sup>2</sup>:

- a) 5 U/kg/hr
- b) 15-25 U/kg/hr
- c) 25 U/kg/hr
- d) 1 U/mL

También se describen dosis de heparina considerando edad gestacional<sup>6</sup>:

**Tabla 12. Dosis inicial de heparina en neonatos<sup>6</sup>.**

(Tomado Neoreviews Vol. 1 No. 10 Octubre 2000).

Edad gestacional	Bolo (U/kg)	Infusión inicial (U/kh/hr)
Pretérmino (Menor 28 sem)	50	15
Pretérmino (28 a 36 sem)	50	20
Término (Mayor 37 semanas)	100	25
Mayores de 4 semanas	50	20

Los ajustes en la dosis de heparina se realizan con el objetivo de mantener TPT entre 60 y 85 segundos, lo que corresponde a un nivel de anti-FXa de entre 0.3 y 0.7 U/ml. Las muestras de sangre debieran tomarse 4 horas después de la dosis de carga y 4 horas después de cada cambio en la dosis de infusión<sup>3</sup>.

**Tabla 13. Ajuste dosis de heparina en neonatos<sup>6</sup>.**

(Tomado Neoreviews Vol. 1 No. 10 Octubre 2000).

Heparina (U/ml)	TPT/Base TPT radio	Ajuste de dosis (U/Kg/hr)
0.0 a 1.4	1.00 a 1.24	Nuevo bolo, incrementar 10
0.15 a 0.29	1.25 a 1.49	No bolo, incrementar 5
0.30 a 0.70	1.50 a 2.49	Continuar misma dosis
0.71 a 0.85	2.50 a 2.99	Disminuir dosis 5
Mayor a 0.85	Mayor a 3	Esperar una hora, volver a checar nivel e iniciar infusión 10 menos

La duración óptima de anticoagulación con heparina no se conoce con certeza, pero por lo general se continua por 5 a 14 días<sup>3</sup>.

Sus efectos secundarios incluyen las complicaciones hemorrágicas a diferentes sitios, que pueden ser en el sitio de punción venosa (10%), hemorragia pulmonar (0.6%), sangrado

gastrointestinal (0.6%), hemorragia periventricular (2.7%) o cerebral, así como otras complicaciones descritas como embolismo pulmonar (1.1%) o hidrocefalia aguda poshemorrágica e incluso la muerte (<1.0%)<sup>2</sup>.

### Heparina de bajo peso molecular.

La heparina de bajo peso molecular (LMWHs) es preparada a partir de la heparina estándar por medio de métodos químicos o enzimáticos para producir fracciones que pueden tener masas moleculares de aproximadamente 5000 daltons.

La LMWHs tienen una actividad específica muy alta in Vitro contra el factor Xa, con menor actividad contra trombina.

Es por esto que se monitoriza con anti FXa y no con TPT. Las propiedades anticoagulantes de las LMWHs son mediadas por su unión a la antitrombina y por mejorar la inhibición de antitrombina de proteasas séricas<sup>3</sup>.

Las dosis propuestas para enoxaparina en general son:

- a) Profilaxis 0.75 mg/kg cada 12 horas subcutánea
- b) Tratamiento trombosis de 1.5 a 2 mg/kg cada 12 horas subcutánea

Se describe la siguiente dosificación dependiendo edad gestacional<sup>6</sup>:

**Tabla 14. Dosis de Heparinas bajo peso molecular en neonatos<sup>6</sup>.**

(Tomado Neoreviews Vol. 1 No. 10 Octubre 2000).

Edad gestacional	Enoxaparina (U/kg cada 12 hrs SC)	Dalteparina (U/kg cada 12 hrs SC)
Pretérmino (Menor 28 sem)	1.0	100
Pretérmino (28 a 36 sem)	1.5	150
Término (Mayor 37 semanas)	2.0	200
Mayores de 4 semanas a 6 meses	1.2	120
Mayor a 6 meses	1.0	100

Contrario a lo demostrado en la tabla anterior estudios más recientes de Streiff y colaboradores demostraron que los prematuros tratados con enoxaparina requirieron dosis más altas que los de término (2.1 contra 1.7 mg/kg cada 12 horas) para mantener la concentración de anti- FXa en rango terapéutico deseado<sup>3</sup>.

**Tabla 15. Ajuste de dosis de Heparinas bajo peso molecular en neonatos<sup>6</sup>.**

(Tomado Neoreviews Vol. 1 No. 10 Octubre 2000).

Anti Xa (U/ml)	Ajuste de dosis
0.0 a 0.24	Incrementar 50%
0.25 a 0.49	Incrementar 25%
0.50 a 1.20	Continuar misma dosis
1.21 a 1.50	Disminuir dosis 25%, volver a checar niveles 2 dosis después
Mayor a 1.50	Esperar próxima dosis, disminuir dosis 50%, volver a checar nivel 2 dosis después

Las heparinas de bajo peso molecular, muestran las mismas ventajas en los niños que en los adultos. Es especialmente útil en aquellos pacientes con accesos venosos difíciles, por administración subcutánea, además de alta biodisponibilidad, farmacocinética predecible, y la menor necesidad de monitorización frecuente. En adultos se ha visto menor incidencia de trombocitopenia inmune así como de osteoporosis, así como disminución en frecuencia de sangrado<sup>3</sup>.

Los efectos adversos descritos con el uso de heparina son sangrado mayor, sangrado o hematoma en el sitio de administración, síndrome compartamental, hemorragia intracraneal y gastrointestinal.

### **Anticoagulantes orales**

La warfarina es un antagonista de la vitamina K que disminuye la concentración plasmática de los factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X)<sup>3</sup>

En niños menores de un año, deberá tenerse precaución extrema en el empleo de los anticoagulantes orales derivados de la cumarina. Esto es debido al estado de deficiencia natural y transitoria de las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K que ocurre en los primeros meses de la vida<sup>2</sup>.

Además los neonatos alimentados al seno materno son muy sensibles a la warfarina por lo bajos niveles de vitamina K de la leche materna. Los recién nacidos alimentados con fórmula son resistentes a la warfarina porque la fórmula está suplementada con vitamina K para prevenir enfermedad hemorrágica de el recién nacido. La warfarina está disponible en tabletas, y su seguridad y eficacia cuando se disuelve en agua para la administración en neonatos se desconoce. Así pues la terapia con warfarina requiere monitorización muy estrecha en neonatos, cambios por edad, considerar que otras medicaciones, enfermedades y dieta pueden tener impacto en su efecto anticoagulante. Por todo esto, no se recomienda su uso en neonatos<sup>3</sup>.

Fuera de la etapa neonatal, frecuentemente en pacientes que requieren tratamiento anticoagulante prolongado, la actividad terapéutica de la acenocumarina, es bajo los mismos criterios que para otras edades, con valores de índice de anticoagulación de 2.0 a 2.5. se deben evitar dosis mayores, por el riesgo de desarrollar necrosis de la grasa subcutánea o eventos hemorrágicos graves<sup>2</sup>.

### **Terapia trombolítica:**

Hay reportes aislados en la experiencia de la terapia trombolítica en el manejo de la trombosis intracardiaca en neonatos o lactantes. Sin embargo, no hay estudios clínicos controlados que demuestren claramente sus beneficios o riesgos potenciales en población neonatal<sup>5</sup>.

### **Estreptoquinasa.**

La estreptocinasa, es una preparación de proteína purificada derivada del estreptococo beta hemolítico del grupo C, es un activador del plasminógeno no específico<sup>3</sup>.

Sus indicaciones principales en la trombosis de la punta de catéter, hidrocefalia poshemorrágica o trombosis arterial. Las dosis por vía endovenosa son: a) 200 U/kg/día. b) 1000 UI/hora. C) Dosis de carga: 400 U/kg con dosis de mantenimiento: 4000-8000 U/kg/hr<sup>2</sup>.

## **Uroquinasa**

La uroquinasa, es producida de cultivo primario de células de riñón postmortem de neonatos humanos.

Las dosis recomendadas son<sup>5</sup>:

- a) Bolo: 4400 U/Kg
- b) Infusión continua: 4400 U/kg/hr

Duración de 6-12 horas.

## **Activador del plasminógeno tisular**

La tecnología con DNA recombinante es utilizada para producir activador del plasminógeno tisular (t-Par) humano. In Vitro estimula la trombolisis de manera más eficiente que uroquinasa. Su fuerte afinidad por la fibrina puede localizar la actividad fibrinolítica al área de trombosis, además de tener vida media corta<sup>3</sup>.

Las dosis propuestas para neonatos y niños<sup>5</sup>:

- a) Régimen de dosis baja:
  - a. No bolo
  - b. Infusión continua:
    - i. 0.03-0.1 mgkghr, máximo 2 mg/hr
    - ii. Duración 6 horas a 4 días
    - iii. Estudio de imagen debe realizarse cada 12 horas
    - iv. Neonatos pueden requerir dosis iniciales más altas: 0.06-0.1mgkghr
- b) Régimen dosis alta:
  - a. No bolo
  - b. Infusión continua:
    - i. 0.5-0.6 mgkghr
    - ii. Duración 6 horas
    - iii. Se asocia con riesgo de mayor sangrado.

## **Monitorización trombolíticos**

La monitorización de la respuesta a la terapia requiere estudios de imagen cada 4 a 12 horas para permitir la suspensión del agente trombolítico tan pronto como se haya logrado la disolución del coágulo.

Tiempo de trombina, concentraciones de fibrinógeno y plasminógeno deben ser medidos 3 a 4 horas antes del inicio de la terapia fibrinolítica, y de 1 a 3 veces por día posterior a terapia. La respuesta fibrinolítica neonatal es medida por una disminución en la concentración de fibrinógeno y un incremento en la concentración de los productos de degradación de la fibrina<sup>3</sup>.

## **Complicaciones trombolíticos**

Sangrado es una complicación significativa de la terapia fibrinolítica, reportándose hasta en un 68% de los pacientes tratados con t-Par, requiriendo transfusiones hasta 39%. La complicación más temida en recién nacidos es la hemorragia intracraneal<sup>3</sup>.

## **Tratamiento quirúrgico.**

El tamaño pequeño de los vasos sanguíneos neonatales, la relativa poca frecuencia de trombos en neonatos, así como la severidad de la enfermedad de base del paciente, hace que sea poco empleado el tratamiento quirúrgico para manejo de esta patología. La trombectomía ha sido realizada exitosamente en casos reportados de manera aislada<sup>9</sup>.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:**

En México al igual que en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se desconoce la prevalencia la enfermedad tromboembólica neonatal.

La prevalencia de trombofilia en la población mexicana en general es variable, en promedio del 27%, y actualmente se realizan algunos estudios al respecto, sin embargo aparentemente existe una mayor prevalencia secundaria al carácter multigénico de este grupo de enfermedades de la coagulación, y que incluso se piensa que hasta un 60% de la población mexicana es portadora de la mutación enzimática de metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) que confiere a los portadores de tal alteración un mayor riesgo para el desarrollo de trombosis.

Sabemos que en nuestro medio no existen procesos de evaluación rutinaria y obligada en todo neonato con riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica.

En los hospitales de tercer nivel se ha observado que la enfermedad tromboembólica neonatal parece ser más frecuente, probablemente debido a patología de base más compleja, procedimientos diagnósticos invasivos y tratamientos más agresivos.

### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La prevalencia de la enfermedad tromboembólica en el recién nacido se desconoce debido a la ausencia de procesos de evaluación rutinaria y obligada en todo neonato con riesgo de desarrollarla.

Los procesos tromboembólicos representan una rara pero grave complicación en diversos padecimientos infantiles.

Su incidencia se estima en 0.7 x 100 000 año persona, siendo los neonatos y los lactantes los más afectados.

En los hospitales de tercer nivel parecen ser cada vez más frecuentes, posiblemente en relación con la mayor complejidad de la patología de base, que requiere la utilización de procedimientos diagnósticos invasivos y esquemas terapéuticos cada vez más agresivos.

### **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad tromboembólica neonatal, en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)?

¿Qué factores están asociados al desarrollo de trombosis en el periodo neonatal?

## VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

### OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de la enfermedad tromboembólica en la UCIN del HIMFG.
- Identificar los principales factores de riesgo para la presentación de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados en el periodo de estudio

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar si existe relación entre la trombosis y el antecedente de uso de catéter vascular en la población de estudio
- Identificar los factores maternos que favorecen la presentación de enfermedad tromboembólica
- Identificar los factores neonatales que favorecen la presentación de enfermedad tromboembólica
- Identificar las principales localizaciones de los eventos trombóticos
- Identificar los principales métodos de diagnóstico por laboratorio y gabinete utilizados para confirmación diagnóstica
- Describir las principales mutaciones genéticas asociadas a los casos de trombosis tanto en recién nacido y sus padres
- Mencionar los principales tratamientos utilizados en el tratamiento de eventos trombóticos
- Evaluar el resultado terapéutico final con el esquema terapéutico empleado

## VII. HIPÓTESIS

La frecuencia de enfermedad tromboembólica en la etapa neonatal en los pacientes del Departamento de Neonatología del HIM es diferente a la reportada en la literatura.

## VIII. METODOLOGÍA.

### 1. Lugar.

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### 2. Diseño.

#### ***Tipo de investigación:***

- Es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo

***Diseño del estudio:*** Casos y controles anidados en una cohorte

Se tomaron todos los pacientes que ingresaron a UCIN HIMFG durante el periodo de estudio e identificaron todos aquellos pacientes que durante su estancia hubieran tenido el diagnóstico de Enfermedad tromboembólica para obtener la incidencia de la enfermedad y sus características descriptivas (casos). Se formó otro grupo pareado por edad gestacional, sexo, año de ingreso y peso al nacimiento para buscar asociación sin

la enfermedad para estudiar asociación (controles). Para la investigación se utilizó información previamente recolectada en el departamento de Neonatología del HIMFG en formatos individuales y se revisaron exhaustivamente los expedientes de hospitalización de todos los pacientes que ingresaron en el periodo de estudio.

### 3. Población.

Recién nacidos ingresados al Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) ingresados en el período Enero 2003 a Mayo del 2010

### 4. Criterios de inclusión.

Todo RN ingresado al departamento de Neonatología del HIMFG en el período de estudio con diagnóstico de trombosis.

### 5. Criterios de exclusión.

Que no se haya encontrado el expediente clínico.

### 6. Limitaciones del estudio.

- El abordaje diagnóstico integral de los pacientes con trombosis requiere de muchos recursos (ya que incluye estudios especiales de laboratorio, de gabinete y de tipo genético), además de experiencia clínica, ya que la sospecha se hace en base a hallazgos clínicos sutiles.
- Validez externa.

### 7. Variables del estudio y definición.

#### Variables

Nombre.	Definición.	Escala de medición.	
Trombosis	Evento de trombosis a cualquier nivel en neonatos durante su estancia en UCIN del HIMFG	Cualitativa nominal	0. No 1. No
Trombosis relacionada a catéter	Evento de trombosis corroborado debido a colocación de catéter	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No

#### FACTORES MATERNOS

Nombre.	Definición.	Escala de medición.	Indicador.
Factores de riesgo maternos	Factores maternos identificados en pacientes que desarrollaron trombosis.	Cualitativa nominal	Se determinará la presencia SI o NO de lo siguiente: 0. Ninguno 1. Preclampsia 2. Diabetes 3. Enfermedad antifosfolípidos 4. Lupus

			<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Infección</li> <li>6. Trombofilia</li> <li>7. Cardiopatía</li> <li>8. Migraña</li> <li>9. Tabaquismo</li> <li>10. Drogas</li> <li>11. Enfermedad tromboembólica</li> <li>12. Tratamiento anticoagulante</li> <li>13. Antecedente pérdidas fetales</li> <li>14. Oligohidramnios</li> <li>15. Restricción crecimiento intrauterino</li> <li>16. Primigesta</li> <li>17. Embarazo gemelar</li> <li>18. Antecedente familiar de trombosis</li> <li>19. Artritis Reumatoide</li> </ol>
Edad Materna	Numero de años cumplidos por la madre	Cuantitativa discreta	Años
<b>FACTORES NEONATALES</b>			
Factores de riesgo Neonatales (periparto y posnatales)	Factores periparto y posnatales identificados en pacientes que desarrollaron trombosis.	Cualitativa nominal	<p>Se determinará la presencia SI o NO de lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Patología placentaria</li> <li>2. Ruptura prematura de membranas</li> <li>3. Corioamnionitis</li> <li>4. Anormalidades cordón umbilical</li> <li>5. Cesárea</li> <li>6. Deshidratación</li> <li>7. Asfixia</li> <li>8. Sepsis neonatal</li> <li>9. Prematuridad</li> <li>10. Policitemia</li> <li>11. Cardiopatía congénita</li> <li>12. Antecedente cateterismo cardiaco diagnóstico</li> <li>13. Antecedente cateterismo cardiaco terapéutico</li> </ol>

			14. Antecedente cirugía cardíaca 15. Antecedente trombofilia hereditaria
Tipo de parto	Tipo de parto por el que se obtuvo el bebe	Cualitativa nominal	1. Parto 2. Cesárea
Edad gestacional	Determinación de semanas por características físicas y neurológicas con evaluación Capurro y/o Ballard	Cuantitativa discreta	Semanas
Peso al nacimiento	Determinación al nacer en toco cirugía.	Cuantitativa continua	Gramos
Talla al nacimiento	Determinación al nacer en tococirugía	Cuantitativa continua	Centímetros
Perímetro cefálico al nacimiento	Determinación al nacer en tococirugía	Cuantitativa continua	Centímetros
Peso al ingreso a UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Gramos
Talla al ingreso UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Centímetros
Perímetro cefálico al ingreso UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Centímetros
Sexo	Sexo del recién nacido	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Apgar	Apgar a los 5 minutos de nacimiento	Cualitativa Ordinal	Numérico
Diagnóstico de ingreso de base	Principal entidad nosológica del paciente a su ingreso	Cualitativa nominal	1. Síndrome dificultad respiratoria 2. Sepsis neonatal 3. Cardiopatía 4. Quirúrgico 5. Enfermedad hemorrágica recién nacido 6. Asfixia 7. Prematuridad 8. Hiperbilirrubinemia 9. Crisis Convulsivas 10. Trombosis 11. Probable deficiencia de proteína C y S 12. Genético 13. Insuficiencia renal aguda 14. Quilotórax congénito

Localización del catéter	Lugar de ubicación de catéteres colocados	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Umbilical</li> <li>2. Yugular interna</li> <li>3. Yugular externa</li> <li>4. Femoral</li> <li>5. Percutáneo</li> <li>6. Subclavio</li> </ul>
Días de estancia intrahospitalaria	Total de duración de internamiento	Cualitativa discreta	Días
Días de ventilación mecánica	Total de duración bajo ventilador mecánico	Cuantitativa discreta	Días
Días de antibiótico	Total de duración tratamiento antibioticoterapia	Cuantitativa discreta	Días
Días de ayuno	Total de duración sin recibir alimentación enteral	Cuantitativa discreta	Días
Días NPT	Total de duración apoyo parenteral nutricio	Cuantitativa discreta	Días
<b>CONFIRMACIÓN POR GABINETE</b>			
Confirmación diagnóstica gabinete	Método con el que se confirmó diagnóstico	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguno</li> <li>1. Ultrasonido</li> <li>2. Angiotomografía</li> <li>3. Gammagrafía</li> <li>4. Angiorresonancia</li> </ul>
<b>CONFIRMACIÓN POR LABORATORIO</b>			
Confirmación laboratorio	Estudios de laboratorio alterados sugestivos de trombosis	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Normal o NO realizado</li> <li>1. Dimero D</li> <li>2. Proteína C</li> <li>3. Proteína S</li> <li>4. Fibrinógeno</li> <li>5. TP</li> <li>6. TPT</li> <li>7. Factor Von Willebrand</li> <li>8. Antitrombina III</li> </ul>

			9. Factor VIII
<b>CONFIRMACIÓN POR GENÉTICA</b>			
Confirmación genética	Estudios con mutaciones genéticas en padres o RN	Cualitativa nominal	0. Estudio genético normal 1. Factor V 2. Trombina 3. MTHFR 4. Deficiencia antitrombina 5. Deficiencia proteína S 6. Deficiencia Proteína C 99. Se desconoce
<b>TRATAMIENTO</b>			
Tratamiento empleado	Métodos terapéuticos para manejo de trombosis	Cualitativa Nominal	0. Ninguno (sólo vigilancia) 1. Ácido acetilsalicílico 2. Heparina 3. Enoxaparina 4. Estreptoquinasa 5. Uroquinasa 6. Factor activador plasminógeno 7. Trombectomía 8. Plasma 9. Acenocumarina 10. Vitamina K 11. Ácido fólico 12. Piridoxina 13. Retiro catéter
Resultado terapéutico	Defunción o no del paciente	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

### **Análisis estadístico.**

Se procesó la información obtenida con el paquete estadístico SPSS. Versión 17

- Se identificó la incidencia de la enfermedad tromboembólica en el periodo de estudio.
- Se realizaron análisis de frecuencias, medidas de tendencia central, riesgo relativo y ji cuadrada
- Valor de  $p < 0.05$
- Intervalo de confianza 95%

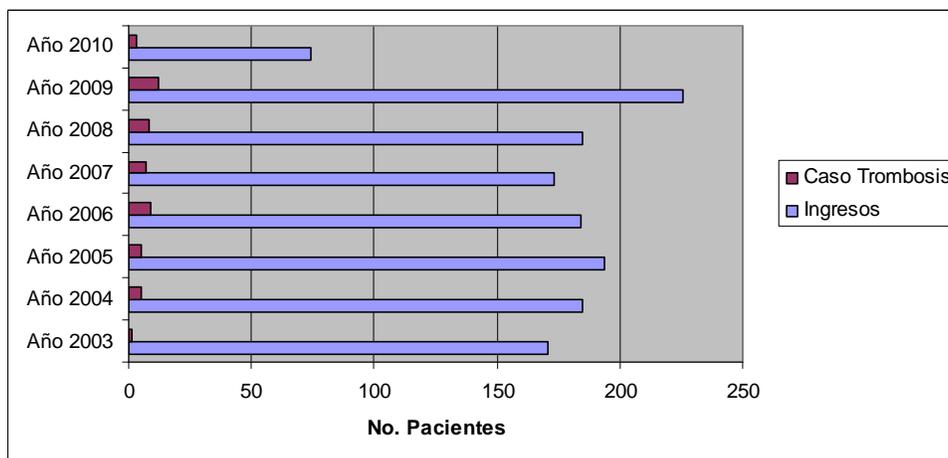
## IX. RESULTADOS.

Durante el período de estudio hubo un total de 1392 ingresos, se encontró un total de 50 casos de trombosis, la prevalencia calculada fué del 35.9 por cada 1000 ingresos; con la siguiente distribución por año. (Tabla 16, Grafica 3 y 4).

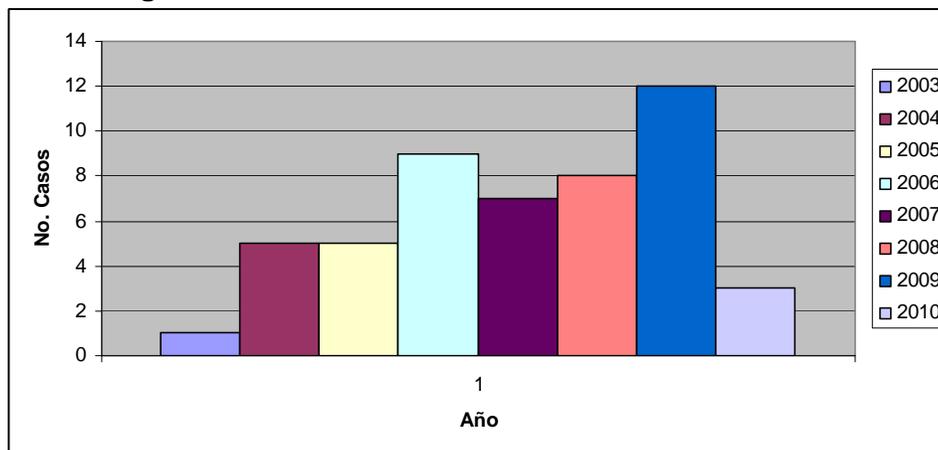
**Tabla 16. Numero de casos de trombosis e ingresos desde el 2003 al 2010.**

Año	No. Ingresos	Casos trombosis
2003	171	1
2004	185	5
2005	194	5
2006	184	9
2007	173	7
2008	185	8
2009	226	12
2010	74	3
<b>TOTAL</b>	<b>1392</b>	<b>50</b>

**Figura 4. Número de caso de ingresos totales en la UCIN y casos de trombosis desde el 2003 al 2010**



**Figura 5. Número de trombosis desde el 2003 al 2010**



Se demuestra un número creciente en el número de casos reportados con la enfermedad, que podría relacionarse con la mayor sospecha diagnóstica.

### Características demográficas generales de la población.

Las características generales de la población estudiada, fueron las siguientes: se diagnosticaron y analizaron un total de 100 pacientes, 50 casos y para cada caso un control. (Tabla 17).

**Tabla 17. Características generales de la población.**

Variable	Casos	Controles	P
Sexo	Masculino 29 (58%) Femenino 21 (42%)	Masculino 29 (58%) Femenino 21 (42%)	1.00
Tipo nacimiento	Parto 21 (42%) Cesárea 29 (58%)	Parto 22 (44%) Cesárea 28 (56%)	0.840
Edad gestacional nacimiento (sem)	Mediana 38 Media 36.76 (25-41)	Mediana 38 Media 36.34 (22-41)	0.223
Peso nacimiento (g)	Mediana 2700 Media 2553.28 (730-4000)	Mediana 2700 Media 2548.62 (740-3956)	0.479
Talla nacimiento (cm)	Mediana 49 Media 46.52 (27-55)	Mediana 49 Media 46.5 (31-54)	0.215
Perímetro cefálico nacimiento (cm)	Mediana 34 Media 32.63 (23-39)	Mediana 34 Media 33 (22-50)	0.432
Edad al ingreso (días)	14.56 (0-90)	8.28 (0-84)	0.048
Peso ingreso (g)	Mediana 2660 Media 2550.3 (840-4000)	Mediana 2660 Media 2450.54 (570-4000)	0.251
Talla ingreso (cm)	Mediana 49 Media 46.78 (33-57)	Mediana 49 Media 46.68 (26-54)	0.726
Perímetro cefálico nacimiento (cm)	Mediana 33 Media 32.74 (24-39)	Mediana 38 Media 32.64 (21-50)	0.793
Número de Factores de riesgo materno	1.08 (0-3)	1.24 (0-4)	0.494
Número de Factores de riesgo perinatal	1.26 (0-3)	1.52 (0-3)	0.204
Número de Catéteres	1.76 (0.6)	1.36 (0.4)	0.001

### Diagnóstico de ingreso.

Los principales diagnósticos de ingreso fueron (Tabla 18.)

:

**Tabla 18. Diagnósticos de ingreso y su relación con trombosis.**

Diagnóstico	Casos	Controles
SDR	7	3
Sepsis neonatal	1	7
Cardiopatía	8	8
Quirúrgico	8	9
Enfermedad hemorrágica del RN	1	0
Asfixia perinatal	4	6
Prematuridad	4	8
Hiperbilirrubinemia	1	5
Crisis convulsivas	7	2
Trombosis	2	0
Deficiencia de proteína C y S	2	0
Genético	3	1
Insuficiencia renal aguda	1	1
Quilotórax congénito	1	0

### Riesgo materno.

En cuanto al número de factores de riesgo materno se encontró que la mayoría presentaron 1 factor de riesgo materno (Tabla 19.):

**Tabla 19. Número de factores de riesgo materno en relación a casos y controles de trombosis.**

No. De Factores riesgo	Casos	Controles
0	10 (20%)	11 (22%)
1	27 (54%)	20 (40%)
2	12 (24%)	16 (32%)
3	1 (2%)	2 (4%)
4	0 (0%)	1(2%)

En el grupo de casos, tres pacientes tuvieron antecedente de **preclampsia**, mientras que sólo uno del grupo de controles. Tanto en el grupo control como en los casos sólo un paciente tuvo antecedente de **diabetes materna**. En cuanto a **infección** el 36% del grupo de casos la presentó en relación a un 48% en el grupo control. Sólo un paciente de los casos tuvo antecedente de **trombofilia materna** y ninguno en el grupo control. Tanto en el grupo de casos como en el control solo un paciente tuvo antecedente de **drogas materna** Sólo un paciente del grupo control tuvo antecedente de **terapia anticoagulante** y ninguno de los casos. El 14% de los casos tuvo antecedente de **pérdidas fetales** en relación al 22% de los controles. 19 pacientes de los casos la madre era **primigesta** en relación a 22 pacientes de los controles. Un paciente de los casos era producto **gemelar**, mientras que ninguno en el grupo control. Tanto en el grupo de casos como en el control solo un paciente tuvo antecedente de **antecedente familiar de trombofilia**.

Dos pacientes del grupo de casos tuvieron madre con antecedente de artritis reumatoide y ninguno en el grupo control.

### Riesgo perinatal.

La mayoría de los pacientes presentó factores de riesgo perinatal tanto en casos como en controles (Tabla 20).

**Tabla 20. Número de factores de riesgo perinatal en relación a casos y controles de trombosis.**

No. Factores de riesgo	Casos	Controles
0	9 (18%)	8 (16%)
1	21 (42%)	16 (32%)
2	18 (36%)	18 (36%)
3	2 (4%)	8 (16%)

Tres pacientes tuvieron ruptura prematura de membranas en los casos y cuatro en el grupo control. El 60% de los pacientes de los casos fueron obtenidos por cesárea por un 56% del grupo control. En cuanto asfixia al nacimiento estuvo presente en cinco pacientes de los casos y en ocho de los controles. Sólo un paciente del grupo de casos presentó sepsis a diferencia de siete pacientes del grupo control. Fue más común prematuridad en el 42% del grupo control a diferencia del 32% en el grupo de casos. Tanto en el grupo de casos como controles ocho pacientes presentaron alguna cardiopatía congénita.

En cuanto a algunas **características propias del grupo de casos** encontramos:

- La **edad promedio al diagnóstico de la trombosis** fue de 26.5 días.
- **Trombosis relacionada a catéter** en un 56% de los pacientes (Tabla 21).

**Tabla 21. Frecuencia de trombosis relacionada a catéter.**

	Frecuencia	%
No	22	44.0
Si	28	56.0
Total	50	100.0

**Localización trombosis** (Tabla 22)

**Tabla 22. Localización de la trombosis**

Localización	n	%
Extremidades	13	26
SNC	15	30
Vasos renales	2	4
Venas yugulares	11	22
Vena cava superior	8	16
Vena cava inferior	1	2
Intracardiacas	6	18

La **confirmación diagnóstica por gabinete** fue realizada por un método de gabinete en el 64% de los casos, por dos métodos de gabinete en 16% y hasta en un 20% no hubo confirmación por método de gabinete (Tabla 23).

**Tabla 23. Número de estudios de gabinete con los que se realizó el diagnóstico de trombosis...**

No. de Estudios de Gabinete	No. de pacientes	Porcentaje
Ninguno	10	20%
1	32	64%
2	8	16%

De estos el ultrasonido fue el más comúnmente utilizado en un 50% de los casos, seguido por la angiotac que logró confirmación diagnóstica de un 40% de los casos. Sólo en un caso (2%) se utilizó gamagrafía y en dos (4%) angiorresonancia. (Tabla 24)

**Tabla 24. Estudios de gabinete realizados en los pacientes con trombosis.**

Estudio de Gabinete	No. de pacientes	Porcentaje
Ultrasonido	25	50%
Angiotac	20	40%
Gamagrafía	1	2%
Angioresonancia	2	4%

La **confirmación por estudios de laboratorio** fue posible en 66% de los casos (33 pacientes) y en un 34 % (17 pacientes) no hubo laboratoriales para confirmar diagnóstico o fueron normales (Tabla 25).

**Tabla 25. Estudios de laboratorio realizados y alterados en pacientes con trombosis.**

Parámetro	Valor mínimo	Valor máximo	Promedio	% pacientes evaluados	% pacientes alterado
Dímero D	50	7363	1289	54	32
Proteína S	10	121	59.07	28	16
Proteína C	2	119	46.69	26	22 (incluyendo 3 pacientes resistencia proteína C)
Antitrombina III	32	119	81	24	10
Factor VIII	45	312	168.08	24	24
Fibrinógeno	121	855	327.29	54	18
TP	11	60	16.6	98	14% (incluyendo 2 no coagulan)
TPT	37	120	32.3	98	14% (incluyendo 2 no coagulan)
Factor Von Willebrand	150	150	150	2	100%

En cuanto al **estudio genético** se logró realizar en el 32% de los casos (n= 16), de los cuales solamente el 4% (n=2) fue normal, el 26% (n=13) presentaron mutación en la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), y en el 2% (n=1) deficiencia de proteína S. (Tabla 26).

**Tabla 26. Estudio genético en los pacientes con trombosis.**

ESTUDIO GENETICO EN LOS CASOS	Frecuencia	%
Normal	2	4.0
MTHFR	13	26.0
Deficiencia de proteína S	1	2.0
Se desconoce	34	68.0
Total	50	100.0

De los 13 pacientes con mutación de la metilen tetrahidrofolato reductasa, 4 pacientes presentaron MTHFR homocigoto mutado, 8 pacientes MTHFR heterocigoto c677, y un paciente MTHFR heterocigoto mutado A1298.

En cuanto al estudio genético de los padres, (es importante mencionar que en quienes no se tuvo el resultado fue porque el padre no está integrado a la familia) y en algunos hermanos reportamos lo siguiente: (Tabla 27).

**Tabla 27. Estudio genético en los padres y hermanos de los pacientes con trombosis.**

:

	Madre n(%)	Padre n(%)	Hermanos n(%)
Se desconoce	43 (86)	44(88)	48 (96)
Deficiencia proteína C	3 (6)	2 (4)	1 (2)
Homocigoto mutado MTHFR A 1298	1(2)	0 (0)	0 (0)
Homocigoto mutado MTHFR C677	2(4)	1 (2)	0 (0)
Heterocigoto mutado para MTHFR C677	1(2)	3 (6)	1 (2)
Total	50	50	50

La **terapéutica** más frecuentemente utilizada fue enoxaparina (23 pacientes, 46%), 3 pacientes (6%) fueron tratados con heparina. De los 50 pacientes con trombosis 9 (18%) fueron tratados con plasma en algún momento de su evolución. Sólo un paciente recibió acenocumarina. En 2 de los pacientes se aplicó vitamina K. Se le administró tratamiento con ácido fólico en 10 pacientes (20%) y en 6 pacientes(12%) pridoxina. Ningún paciente recibió ácido acetilsalicílico, estreptoquinasa, factor inhibidor de plasminógeno. Sólo un paciente recibió tratamiento quirúrgico (trombectomía). En el 12% de los casos (6 pacientes) se retiró el catéter como parte del tratamiento.

En cuanto a la evolución que tuvieron los pacientes, 14 de los 50 casos fallecieron, y sólo 1 paciente del grupo control falleció. (Tabla 28).

**Tabla 28. Número de defunciones en los pacientes con trombosis y en los controles.**

Defunción	Casos	Controles	%
Sí	14	1	15
No	36	49	85

#### **Factores de riesgo a considerar para la trombosis.**

De todos los factores de riesgo evaluados, en donde se encontró significancia estadística fue en los siguientes: (Tabla 29).

**Tabla 29. Factores de riesgo evaluados con significancia estadística para trombosis.**

:

Factor	Valor de $X^2$ (R)	p
Diagnóstico de ingreso de base	23.746	.034
Número de catéteres.	18.637	.005
Localización de catéter	21.580	.001
Edad al ingreso	46.390	.048
Días de estancia	17.195	.004
Días ventilación mecánica	19.030	.004
Días de ayuno	17.618	.003

Una vez que se detectó que en estos factores hubo diferencias estadísticamente significativas, se agruparon cada una de esas variables para búsqueda de factores de riesgo: (Tabla 30).

**Tabla 30. Factores de riesgo protectores para trombosis.**

<b>Factor</b>	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
Diagnóstico de ingreso de Sepsis	.020	7.977	0.943-67.456
Un catéter o ninguno	.008	0.337	0.148- 0.767
Localización de catéter en yugular externa	.011	0.259	0.086 - 0.782
Localización de catéter en femoral	.035	0.316	0.103– 0.969
Edad al ingreso menor a 30 días	.020	0.125	0.015– 1.060
Días de ventilación mecánica menor a 30	.014	0.247	0.074– 0.823
Días de ayuno menor a 30	.011	0.259	0.086– 0.782
Defunción	.000	0.052	0.007-0.417

A continuación describiré con más detalle cada uno de los factores evaluados:

**Sexo:** no hubo diferencia significativa (p 1.00) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 1.00 IC<sub>95%</sub>: .452-.2.213).

**Peso al nacimiento:** no hubo diferencia significativa (p 0.868) y no fue factor de riesgo para trombosis (Tabla 31).

**Tabla 31. Peso al nacimiento en los casos y controles**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
< 28 semanas	1 (2%)	2 (4%)
28-33 semanas	7 (14%)	5 (10%)
34-36 semanas	10 (20%)	11 (22%)
37-41 semanas	32 (64%)	32 (64%)

**Edad gestacional al nacimiento:** no hubo diferencia significativa (p 0.999) y no fue factor de riesgo para trombosis (Tabla 32).

**Tabla 32. Edad gestacional en los casos y controles.**

	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>
< 750 gr	1 (2%)	1 (2%)
750 - 1499 gr	7 (14%)	8 (16%)
1500 - 2499 gr	8 (16%)	8 (16%)
2500 - 3499 gr	28 (56%)	27 (54%)
3500 >	6 (12%)	6 (12%)

**Tipo de nacimiento:** no hubo diferencia significativa (p 0.840) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 0.922 IC<sub>95%</sub>: .417-.2.035).

**Diagnóstico de ingreso de base.-**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p.034 R=23.746) (Tabla 33).

**Tabla 33. Diagnósticos de ingreso de los casos y controles.**

		Grupo		Total
		Casos	Controles	
Diagnóstico de ingreso de base	SDR	7	3	10
	Sepsis neonatal	1	7	8
	Cardiopatía	8	8	16
	Quirúrgico	8	9	17
	Enfermedad hemorrágica del RN	1	0	1
	Asfixia perinatal	4	6	10
	Prematuridad	4	8	12
	Hiperbilirrubinemia	1	5	6
	Crisis convulsivas	7	2	9
	Trombosis	2	0	2
	Deficiencia de proteína C y S	2	0	2
	Genético	3	1	4
	Insuficiencia renal aguda	1	1	2
	Quilotórax congénito	1	0	1

**Tabla 34. Diagnósticos con significancia estadística en los casos de trombosis.**

<b>Diagnósticos de ingreso</b>	<b>p</b>	<b>RR</b>	<b>IC<sub>95%</sub></b>
SDR	.177	0.392	0.095-1.613
<b>Sepsis</b>	<b>.020</b>	<b>7.977</b>	<b>0.943-67.456</b>
Cardiopatía	1.000	1.000	0.343- 2.913
Quirúrgico	.790	1.152	0.405– 3.277
Enfermedad hemorrágica del Recién nacido	.237	0.495	0.406-0.604
Asfixia	.504	1.568	0.414– 5.935
Prematuridad	.214	2.190	0.615– 7.808
Hiperbilirrubinemia	.079	5.444	0.612–48.39
Crisis convulsivas	.073	0.256	0.050-1.299
Trombosis	.093	0.490	0.400-0.599
Deficiencia proteína C y S	.093	0.490	0.400-0.599
Síndrome genético	.297	0.320	0.032-3.184
Insuficiencia renal aguda	1.00	1.000	0.061-16.444
Quilotórax	.237	0.495	0.406-0.604

Así pues encontramos sólo dos diagnósticos al ingreso estadísticamente significativos:

- **Sepsis:** el no tener sepsis como diagnóstico principal al ingreso fue un factor de riesgo para trombosis con  $p$  0.020, RR 7.977 IC<sub>95%</sub>: 0.943- 67.456

**Riesgos maternos:** no hubo diferencia significativa ( $p$  0.494) y no fue factor de riesgo para trombosis.

**Riesgos perinatales:** no hubo diferencia significativa ( $p$  0.204) y no fue factor de riesgo para trombosis.

**Número de catéteres:** Hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $p$ .005  $R=18.637$ ). (Tabla 35)

**Tabla 35. Número de catéteres colocados en casos y controles.**

		Grupo		Total
		Casos	Controles	
Numero de catéteres	0	12	11	23
	1	10	24	34
	2	10	11	21
	3	11	2	13
	4	3	2	5
	5	1	0	1
	6	3	0	3
Total		50	50	100

Al agrupar a los pacientes en dos grupos: uno de 1 catéter o ninguno y otro con dos o más catéteres encontramos diferencias significativas: (Tabla 36)

**Tabla 36. Catéteres colocados en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
1 catéter ó ninguno	22	35	57
2 catéteres ó mas	28	15	43

Hubo diferencia significativa ( $p$  0.008) y el NO tener 2 catéteres o más fue un factor protector para trombosis (RR 0.337 IC<sub>95%</sub>: 0.148- 0.767).

#### **Localización del catéter:**

Se describe el número total de catéteres utilizados en ambos grupos y su localización. Si hay diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $p$ .001  $R$  21.580) (Tabla 37)

**Tabla 37. Localización de los catéteres colocados en casos y controles.**

		Grupo		Total
		Casos	Controles	
Localización del catéter	Ninguno	12	12	24
	Umbilical	3	6	9
	Yugular interna	30	26	56
	Yugular externa	15	5	20
	Femoral	13	5	18
	Percutáneo	8	11	19
	o Subclavia	7	3	10
Total		88	68	156

**Localización del catéter.-** Al analizar uno por uno la localización de catéter encontramos:

- **Catéter umbilical:** no hubo diferencia significativa ( $p = 0.290$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 2.136 IC<sub>95%</sub>: 0.503 – 9.068).
- **Catéter yugular interna:** no hubo diferencia significativa ( $p = 0.420$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 0.722 IC<sub>95%</sub>: 0.327 – 1.595).
- **Catéter yugular externa:** hubo diferencia significativa ( $p = 0.011$ ) y el NO tener catéter localizado en yugular externa fue factor protector para trombosis (RR 0.259 IC<sub>95%</sub>: 0.086 – 0.782).
- **Catéter femoral:** hubo diferencia significativa ( $p = 0.035$ ) y el NO tener catéter localizado en femoral fue factor protector para trombosis (RR 0.316 IC<sub>95%</sub>: 0.103 – 0.969).
- **Catéter percutáneo:** no hubo diferencia significativa ( $p = 0.444$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 1.481 IC<sub>95%</sub>: 0.540 – 4.064).
- **Catéter subclavio:** no hubo diferencia significativa ( $p = 0.177$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis (RR 0.392 IC<sub>95%</sub>: 0.095 – 1.613).

### **Edad al ingreso.**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.048$  R=46.390); sin embargo, la edad al ingreso no es un factor de riesgo para la trombosis.

Al agruparlos en pacientes que ingresaron antes de 30 días de vida con aquellos que ingresaron con 30 ó más días de vida encontramos diferencias significativas. (Tabla 38)

**Tabla 38. Edad al ingreso en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
Menor 30 días	43	49	92
Mayor 30 días	7	1	8

Hubo diferencia significativa ( $p = 0.020$ ) y el tener menos de 30 días de vida al ingreso fue factor protector para trombosis (RR 0.125 IC<sub>95%</sub>: 0.015 – 1.060).

**Días de estancia.**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.004$  R=17.195) (Tabla 39)

**Tabla 39. Días de estancia en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
< 14 días	1	8	9
14 - 29 días	9	10	19
30 - 59 días	15	23	38
60 - 89 días	14	3	17
90 - 119 días	5	3	8
120 días >	6	3	9

Al agrupar a los pacientes en pacientes con menos de 30 días de estancia hospitalaria y pacientes con más de 30 días de estancia no encontramos diferencias significativas: (Tabla 40)

**Tabla 40. Días de estancia en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
Menos 30 días	10	18	28
Más de 30 días	40	32	72

No hubo diferencia significativa ( $p = 0.073$ ) y el tener menos o más de 30 días de estancia intrahospitalaria no fue factor de riesgo para trombosis (RR 0.444 IC<sub>95%</sub>: 0.180 – 1.095).

**Ventilación mecánica.-**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.004$  R=19.030) (Tabla 41)

**Tabla 41. Días de ventilación mecánica en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
0 días	14	15	29
< 14 días	10	26	36
14 - 29 días	14	5	19
30 - 59 días	7	3	10
60 - 89 días	1	1	2
90 - 119 días	2	0	2
120 días >	2	0	2

Al agruparlos en pacientes con menos de 30 días de ventilación mecánica y pacientes con más de 30 días con ventilación mecánica, encontramos diferencia significativa ( $p = 0.014$ ) y el tener menos de 30 días con ventilación mecánica fue factor protector para trombosis (RR 0.247 IC<sub>95%</sub>: 0.074 – 0.823). (Tabla 42)

**Tabla 42. Días de ventilación mecánica en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
Menos de 30 días	37	46	83
Más de 30 días	13	4	17

### **Días de ayuno.**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0.003$   $R=17.618$ ) (Tabla 43)

**Tabla 43. Días de ayuno en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
0	10	5	15
< 14 días	14	34	48
14 - 29 días	12	6	18
30 - 59 días	9	4	13
60 - 89 días	4	1	5
90 días >	1	0	1

Al agruparlos en pacientes con menos de 30 días de ayuno y pacientes con más de 30 días de ayuno, encontramos diferencias significativas: (Tabla 44)

**Tabla 44. Días de ayuno en casos y controles.**

	Grupo		Total
	Casos	Controles	
Menos de 30 días	35	45	80
Más de 30 días	15	5	20

Hubo deferencia significativa ( $p = 0.011$ ) y el tener menos de 30 días con ayuno fue factor protector para trombosis (RR 0.259 IC<sub>95%</sub>: 0.086 – 0.782).

Para **Edad materna, Apgar, Días NPT y Días antibiótico**: no hubo diferencia entre los grupos y además no son factor de riesgo.

**Edad materna**: no hubo deferencia significativa ( $p = 0.615$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis.

**Días de Nutrición parenteral**: no hubo deferencia significativa ( $p = 0.298$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis.

**Días de Antibiótico**: no hubo deferencia significativa ( $p = 0.064$ ) y no fue factor de riesgo para trombosis.

**Defunción.**

Hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p.000$ ); y el no presentar un trombo es un factor protector para la vida (RR.052; IC<sub>95%</sub>: .007-.417). (Tabla 45)

**Tabla 45. Defunción en casos y controles.**

		Grupo		Total
		Casos	Controles	
Defunción	No	36	49	85
	Si	14	1	15
Total		50	50	100

## X. DISCUSIÓN.

La prevalencia de la enfermedad tromboembólica neonatal en pacientes hospitalizados en el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de estudio del Enero 2003 a Mayo del 2010 fue de 35.9 por cada 1000 ingresos, fue mucho más frecuente que lo reportado en la literatura mundial que es entre 2.4 a 5.1 por cada 1000 ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales<sup>8,9</sup>, con lo que comprobamos la hipótesis de estudio, con una incidencia de 0.36.

La mayor incidencia de trombosis en período neonatal está relacionado con catéteres, en algunas series como la de Albisetti y colaboradores encontraron que hasta en un 79% de los casos de trombosis estaban relacionados con la presencia de catéter<sup>12</sup>. Así pues la mayoría de las series reportan hasta 80-90% de trombosis relacionada a catéter<sup>13</sup>.

En nuestro estudio la trombosis relacionada a catéter fue menos frecuente encontramos presente en un 56% de los casos.

La enfermedad tromboembólica (ETE) debe considerarse como multifactorial y multigénica. El riesgo a padecerla se relaciona con diversos factores congénitos o adquiridos a los que cada paciente se ve expuesto<sup>1</sup>.

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de trombosis: congénitos y adquiridos, y se ha planteado la duda de si los factores de riesgo hereditarios son suficientes para que aisladamente condicionen trombosis en pediatría.

De acuerdo a estudios realizados en México por Baptista y colaboradores, aproximadamente 12% de los niños que desarrollan enfermedad tromboembólica tienen un solo factor de riesgo adquirido, mientras 84% presentan dos o más factores asociados<sup>2</sup>.

En nuestro estudio fue similar ya que sólo 20% presentó un sólo factor asociado en relación al 80% que tuvo al menos dos factores asociados.

Los factores de riesgo pueden clasificarse en factores maternos y factores del recién nacido.

Analizamos los principales factores maternos y perinatales reportados en la literatura, en ninguno de ellos se pudo comprobar estadísticamente que fueran factores de riesgo para el desarrollo de trombosis, además de algunos otros que en la experiencia con estos pacientes pudieran también condicionar este problema.

Entre los factores de riesgo materno y perinatal no encontramos diferencias, aunque en problemas como preclampsia, trombofilia materna, producto gemelar, artritis reumatoide materna y cesárea, detectamos mayor frecuencia de trombosis.

En cuanto al diagnóstico de ingreso de base, aunque hubo diferencias estadísticamente significativas (p.020 RR 7.977 IC<sub>95%</sub> 0.943-67.456), a favor de la ausencia de diagnóstico de sepsis al ingreso, el intervalo de confianza es muy amplio y clínicamente no es significativo ya que lo esperado en estos pacientes es el desarrollo de complicaciones

hematológicas entre las que se encuentran desarrollo de coagulación intravascular diseminada y trombosis.

En relación al número de catéteres hubo diferencias estadísticamente significativas (p 0.008) encontramos que el no tener 2 catéteres o más fue un factor protector para trombosis (RR 0.337 IC<sub>95%</sub>: 0.148- 0.767).

Hubo diferencias estadísticas en la localización de catéter en ambos grupos (p.001 encontramos que en el Catéter yugular externa hubo diferencia significativa (p 0.011) y el NO tener catéter localizado en yugular externa fue factor protector para trombosis (RR 0.259 IC<sub>95%</sub>: 0.086 – 0.782). Así como en Catéter femoral hubo diferencia significativa (p 0.035) y el NO tener catéter localizado en femoral fue factor protector para trombosis (RR 0.316 IC<sub>95%</sub>: 0.103 – 0.969).

En relación a edad materna, edad gestacional, peso al nacimiento e ingreso, talla al nacimiento e ingreso, perímetro cefálico al nacimiento e ingreso, Apgar, Días nutrición parenteral y Días antibiótico: no hubo diferencia entre los grupos y no son factor de riesgo.

Al analizar la edad al ingreso hubo diferencias estadísticamente significativas (p 0.020), el tener menos de 30 días de vida al ingreso fue factor protector para trombosis (RR 0.125 IC<sub>95%</sub>: 0.015 – 1.060).

En relación a los días de estancia hospitalaria se observó el mismo patrón de comportamiento con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p.004); siendo más frecuente la aparición de trombosis en pacientes con más de 60 días de estancia en relación al grupo control.

En ventilación mecánica también hubo diferencias estadísticamente significativas (p 0.014) y el tener menos de 30 días con ventilación mecánica fue factor protector para trombosis (RR 0.247 IC<sub>95%</sub>: 0.074 – 0.823).

De igual manera en los días de ayuno también diferencias significativas (p 0.011) y el tener menos de 30 días con ayuno fue factor protector para trombosis (RR 0.259 IC<sub>95%</sub>: 0.086 – 0.782).

En lo que respecta a los objetivos específicos, pudimos identificar las principales localizaciones de los eventos de trombosis, la cual fue muy diversa, en algunos pacientes presentaron durante su evolución trombosis en varias localizaciones a la vez, siendo la localización más frecuente sistema nervioso central, seguido de extremidades y posteriormente trombosis en venas yugulares. Todo esto muy similar a lo reportado en la literatura<sup>7</sup>.

El principal método de diagnóstico por gabinete utilizado para la confirmación diagnóstica fue el ultrasonido hasta en un 50% de los casos, seguido de angiotomografía en 40% de los casos. Esto confirma al ultrasonido como la principal herramienta de gabinete para confirmación diagnóstica igual a lo reportado en la literatura<sup>2</sup>.

La confirmación por estudios de laboratorio fue posible en el 70% de los casos, siendo lo más frecuentemente encontrado: Dímero D del cual tenemos reporte en 54% de los casos, teniendo como valor mínimo 50 y como valor máximo de 7363. 10 de los pacientes con valores menores a 500 y 16 mayores a 500, con un promedio de 1289. Este fue el

principal indicador de laboratorio que confirma lo reportado en literatura en donde valores de Dímero D mayores a 500, son altamente predictivos de trombosis<sup>2</sup>.

En cuanto al estudio genético se logró realizar en el 32% de los casos, siendo la mutación más frecuentemente encontrada la del gen de metileno tetrahidrofolato reductasa. De igual manera en el estudio de padres y hermanos la mutación más frecuentemente encontrada fue de la metileno tetrahidrofolato reductasa, a diferencia de lo reportado en literatura donde ubican como principales mutaciones encontradas en trombosis a la mutación del FV de Leiden y la de la protrombina<sup>2</sup>

En relación al tratamiento empleado para trombosis: lo más frecuentemente utilizado fue enoxaparina. Sólo un paciente recibió tratamiento quirúrgico (trombectomía), el cual el trombo estaba localizado intracardiaco y dicho paciente falleció el mismo día de la cirugía.

Respecto a la evolución que tuvieron los pacientes, 14 de los 50 casos fallecieron, y sólo 1 paciente del grupo control falleció, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p.000$ ); y el no presentar un trombo es un factor protector para la vida (RR.052; IC<sub>95%</sub>: .007-.417).

## XI. CONCLUSIONES.

- La prevalencia de enfermedad tromboembólica neonatal fue 35.9 por cada 1000 ingresos, lo cual es mayor a lo reportado en la literatura
- Encontramos como factores protectores para la presentación de trombosis el tener el antecedente de haberse colocado menos de dos catéteres por paciente, el que no estuviera colocado en vena yugular externa o vena femoral, una edad al ingreso menor a 30 días, así como el haber tenido menos de 30 días de ventilación mecánica y de ayuno.
- Las principales localizaciones de eventos de trombosis fueron en sistema nervioso central, seguido de extremidades y venas yugulares.
- El principal método de confirmación diagnóstica por laboratorio fue Dímero D; y en cuanto a gabinete el ultrasonido, aunque no se realizó angiotac a todos los pacientes y este estudio no se desarrolló para comparar la sensibilidad y especificidad de estos métodos de estudio diagnóstico.
- La principal mutación genética encontrada tanto en el recién nacido como en padres y hermanos fue la mutación del gen de la enzima mutilen tetrahidrofolato reductasa.
- El tratamiento más utilizado fue la enoxaparina, lo que se explica por las propiedades terapéuticas buscadas para delimitar el crecimiento del trombo.
- El no presentar un trombo es un factor protector para la vida (RR.052; IC<sub>95%</sub>: .007-.417), es decir, que la presencia de trombosis es un factor que incide en la mortalidad neonatal.
- Muy pocos pacientes contaban con estudios completos tanto de laboratorio como de genética, por lo que considero que este estudio puede servir como un inicio para poder establecer un protocolo bien definido para el abordaje, diagnóstico y manejo de todo paciente con sospecha de enfermedad tromboembólica neonatal.
- Se trató de un estudio transversal, en el cual encontramos que existen otros factores que probablemente se asocien al desarrollo de trombosis además de lo reportado en la literatura mundial como son la presencia de dos o más catéteres, la localización del mismo en vena yugular externa o femoral, edad al ingreso mayor a 30 días, así como el tener más de 30 días con ayuno o ventilación mecánica.
- Es necesario realizar estudios prospectivos para definir estrategias de diagnóstico, manejo preventivo y terapéuticas tempranas y efectivas, ya que el desarrollo de problemas trombóticos oscurece el resultado y pronóstico de los recién nacidos, quienes suelen complicarse gravemente al presentar trombosis e incluso fallecer.

## **XII. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Bello Abel, Hemorragia y Trombosis en los niños. Editorial Prado. Primera edición 2009. Páginas 317-330.
2. Baptista G. H.A, Álvarez A.C y Rosenfeld M. F. PAC Neonatología 2. Enfermedad tromboembólica del recién nacido. Ed. Edición Pág 118-123.
3. Ramasethu Jayashrer Ramasethu. Management of vascular thrombosis and spasm in the newborn. Neoreviews 2005; 6; e298-e311
4. Guzmán Cabañas Juana y cols. Trastornos de la coagulación en el recién nacido. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología 2008:389-397
5. Raffini, J. Thrombolysis for intravascular trombosis in neonatos and children. Current opinion in Pediatrics 2009, 21:9-14
6. Manco-Johnson Marilyn y Rachelle Nuss. Neonatal thrombotic disorders. Neoreviews 2000; Vol. 1. No. 1. e201-e205.
7. Veldman Alez y colaboradores. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. Vascular health and risk management. 2008:4(6) 1337-1348
8. Andrew, Maureen y cols. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns. American Society of Hematology. 2001.Pag 358-378
9. Edstrom Cynthia S y cols. Evaluation and treatment of thrombosis in the neonatal intensive care unit. Neonatal Hematology. Clinics in Perinatology. Volume 27. No. 3. September 2000.
10. Kenet, G y Nowat-Gottl, U. Fetal and neonatal thrombophilia. Obstetrics ND Gynecology Clinics of North America. 33 (2006) 457-466
11. Guideline. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. British journal of Haematology, 2002. 119. 295-309.
12. Albisetti Manuela y cols. Congenital Prothrombotic disorders in children with peripheral veous and arterial thromboses. Acta Haematologica 2007:117:149-155
13. Ramasethu Jayashree. Complications of vascular catheters in the neonatal intensive care unit. Cinnics in Perinatology 35 (2008) 199-222
14. Baptista-González Héctor y ocols. Efectos de la edad gestacional y peso al nacer sobre los inhibidores de la coagulación y sistema fibrinolítico neonatal. Boletín Médico Hospital Infantil de México. Vol. 61. Septiembre-octubre 2004, 384-392.
15. Vasudevan y cols. Need for consensus in interpreting coagulation profile in preterm neonates. Archives of disease in childhood, fetal and Neonatal. Ed. 2010 95:F77

16. Salonvaara M y cols. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal. Ed 2003;88;319-323.
17. Kenet Gili y Nowak-Gottl. Fetal and neonatal thrombophilia. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 33 (2006) 457-466
18. Price V. y Massicotte M.P Arterial thromboembolism in the pediatric population. Seminars in thrombosis and hemostasis. Volume 29. Number 6, 2003.
19. Barnette A. Evaluation and management of stroke in the neonate. Clinics in Perinatology. 36 (2009) 125-136
20. Lau K.K, y otros. Neonatal renal vein thrombosis: Review of English-Language literature between 1992 and 2006. Pediatrics Vol 120 Number 5 November 2007.
21. De Veber, G. Arterial ischemic strokes in infants and children: an overview of current approaches. Seminars in thrombosis and hemostasis Volume 29 Number 6, 2003.
22. Girolami, A y otros. Venous and arterial thrombophilia. Haematologica 1997;82:96-100
23. Gómez C.S y otros. Trombofilias y trombosis venosas profundas. MAPFRE, 2002; vol 13 No. 1.
24. Newall F. y otros Assessing the outcome of systemic tissue plasminogen activator for the Management of venous and arterial thrombosis in pediatrics. Journal of Pediatric hematology Oncology. Vol 29 Number 4 April 2007.
25. Marcucci R y otros. The role of Cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease. Coagulation and transfusion medicine. American Journal of Clinical Pathologists. 2001;116:56-60
26. Kirton Adam y Gabrielle de Veber. Advances in Perinatal ischemic stroke. Pediatric neurology 2009;40;205-214
27. Aslam Muhammad y cols. Neonatal arterial thrombosis at birth: case report and literature review. American Journal of Perinatology. Vol. 25. No. 6, 2008: 347-352