



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN
UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
PEDIÁTRICOS: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DEL ENFERMO
PEDIÁTRICO EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A:

Dra. SAYANI DEL CARMEN VALDEZ VILLARRUEL



**TUTOR DE TESIS
Dra. María de Lourdes Marroquín Yáñez**

MÉXICO D.F. FEBRERO 2013



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.

TESIS:

**FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS PEDIÁTRICOS: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS**

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO

DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO

DRA. MARÍA LOURDES MARROQUÍN YÁÑEZ

DIRECTORA DE TESIS

R6. SAYANI DEL CARMEN VALDEZ VILLARRUEL

TESISTA

INDICE

ANTECEDENTES.....	4
INCIDENCIA.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
FACTORES DE RIESGO.....	8
CUADRO CLÍNICO.....	9
DIAGNÓSTICO.....	11
TRATAMIENTO.....	12
MORTALIDAD.....	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVO.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS.....	33

ANTECEDENTES

Aunque la incidencia del tromboembolismo en la edad pediátrica es considerablemente menor que en el adulto, actualmente es una realidad cotidiana en los hospitales terciarios donde se tratan niños críticamente enfermos y causa una importante morbimortalidad.

Sin embargo, los estudios específicos aleatorizados en niños son todavía escasos, motivo por el cual en la última guía basada en la evidencia (8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica, si bien se alcanzaron niveles de consenso A en más del 50% de las recomendaciones para adultos, prácticamente en casi ningún punto se tuvo este consenso para niños.

Por ello, en ausencia de estos estudios, con frecuencia se utiliza la información obtenida de los estudios realizados en el adulto. Los conocimientos que se van adquiriendo sobre el tromboembolismo infantil ponen de manifiesto la existencia de importantes diferencias relacionadas con la edad, fundamentalmente en lo referente a la epidemiología, factores de riesgo, manifestaciones clínicas específicas, pruebas diagnósticas y farmacocinética de los antitrombóticos, etc., aspectos estos que vamos a revisar a continuación.

INCIDENCIA

La práctica constata que el niño tiene una mayor tendencia a la hemorragia que a la trombosis. Esta especie de protección frente al tromboembolismo se explicaría por las peculiaridades del sistema de coagulación en la infancia, con una franca disminución de la capacidad de generación de trombina, así como por la integridad del endotelio vascular.

La frecuencia con que se presentan los procesos de tromboembolismo en los niños es considerablemente menor que en los adultos. Según los datos disponibles de varios registros publicados²⁻⁷, la incidencia anual de tromboembolismo oscila entre el 0.07 y el 0.5 por cada 10.000 niños (1 mes-18 años), y se sitúa en 5.3 casos por cada 10.000 ingresos hospitalarios infantiles (excluyendo los neonatos y los accidentes cerebrovasculares), pero en general se subestima, ya que muchos casos no llegan a diagnosticarse.

La trombosis venosa es más frecuente que la arterial (infarto de miocardio), con excepción de los accidentes cerebrovasculares⁸. Se estima que la incidencia anual de accidentes cerebrovasculares en el niño es de 3-8 por cada 100.000 y alcanza a 25-35 casos por cada 100.000⁹⁻¹¹ nacidos vivos en el periodo neonatal. No hay diferencia de sexos, a excepción de la trombosis venosa renal, que al parecer es el doble de frecuente en el sexo masculino^{3,4}.

La mayor tendencia a la trombosis se manifiesta en la primera infancia (neonato-lactante) y en la pubertad, y se estima que el 9-18% de todos los casos se presentan en el primer año de vida, y el 50-58%, en la segunda década^{2,6}. Durante el primer mes de vida el riesgo de padecer complicaciones trombóticas es 40 veces superior al de cualquier otra edad pediátrica, y la tasa se sitúa en 24 casos por cada 10.000 ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales³. En los adolescentes, la incidencia es similar a la de los adultos jóvenes.

Las consecuencias del tromboembolismo son importantes, pudiendo acarrear graves secuelas a los niños que las padecen, como embolia pulmonar (6-8%), síndrome posflebítico y tendencia a la recurrencia. La mortalidad por todas las causas se estima entre el 9 y el 17%²⁻⁶, mientras que la directamente atribuida a la trombosis venosa y embolia pulmonar es del 1.5-2.2%². El riesgo de recurrencia después de una trombosis venosa profunda espontánea se ha cifrado en el 6-21%^{1,5,12}; puede ser significativamente mayor asociado a un anticoagulante lúpico o en aquellos casos en que se combina un factor congénito con otro adquirido¹².

Niveles elevados de Factor VIII, dímeros D o ambos al diagnóstico y la persistencia de al menos 1 de ellos después de los 3-6 meses de anticoagulación predice una mala evolución en niños con trombosis¹³. El síndrome posttrombótico lo desarrolla al menos un tercio de los pacientes con trombosis venosa profunda. Usualmente es moderado y consiste en un aumento de la circunferencia de los miembros afectados, edema, venas varicosas, dolor y pigmentación^{14,15}.

MARCO TEÓRICO

La coagulación sanguínea es un proceso multifactorial y dinámico cuyas alteraciones pueden ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos, existen moléculas que estimulan la coagulación, llamadas procoagulantes, y otras que la inhiben llamadas anticoagulantes, que la sangre coagule o no depende de un equilibrio entre ellas⁷³.

La causa de la tendencia a sufrir una trombosis, fenómeno también llamado trombofilia, es claramente identificada en muchos pacientes aunque en otros esto no es posible. Trombofilia es toda situación en la que está latente la posibilidad de que se formen trombos arteriales o venosos. Puede considerarse un estado del sistema de coagulación en el que la hemostasia no está activa pero en el cual la resistencia a la trombosis está disminuida⁷³. El término se usó por vez primera en 1937 para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa, considerándose como un antónimo de la hemofilia.

Los estados trombofílicos pueden ser hereditarios como la mutación Leiden del FV, la mutación G20210A de la protrombina y la mutación de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) responsable de la hiperhomocisteinemia. También pueden ser adquiridos (cirugía, embarazo, ingesta de anticonceptivos orales)^{68,73}.

Pueden ser propios del sistema de coagulación y se conocen como trombofilia primaria: incremento en la concentración del factor VIII de la coagulación o la deficiencia de antitrombina; o bien pueden ser parte de una enfermedad de otro sistema (trombofilia secundaria: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, cáncer). Finalmente, ocurren estados trombofílicos agudos (traumatismos, coagulación intravascular diseminada, quimioterapia), o crónicos (asociados con cáncer, aterosclerosis)⁵³.

Virchow postuló que existen tres situaciones que predisponen a la trombosis venosa aunque hoy sabemos que también explican, en gran medida, la trombosis arterial: alteraciones en la pared vascular; cambios en las características del flujo sanguíneo; y alteraciones en la sangre entre las que se encuentran las trombofilias primarias. Esta triada fisiopatológica sigue vigente. La alteración de alguno de sus componentes o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico⁶⁹.

Dentro de la triada, el componente correspondiente a los factores sanguíneos permite un estado trombofílico si se desequilibra la actividad de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Así, la trombosis es consecuencia de una activación desbordada de la hemostasia que sobrepasa los mecanismos de regulación.

La lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio, provoca la aparición de una trombofilia. Como ya se mencionó, el flujo sanguíneo es uno de los principales mecanismos anticoagulantes del organismo. El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activados en un sitio específico. Además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso, un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuadamente. La estasis sanguínea, especialmente la venosa, debida a cualquier circunstancia, es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la aparición de una trombosis^{68,69}.

Los factores hemodinámicos determinan las características clásicas de los trombos arteriales o venosos. En las arterias, la sangre circula a una gran velocidad y sometida a una presión muy alta. Los trombos arteriales se forman sobre todo en vasos que tienen una placa ateromatosa o que están expuestas a una zona de turbulencia importante (como suele suceder en las bifurcaciones arteriales). Debido a este entorno hemodinámico, el trombo arterial se forma principalmente de plaquetas con una discreta malla de fibrina lo que le da el aspecto típico de trombo blanco. Por el contrario, el trombo venoso se genera en vasos en los que la velocidad y presión de la sangre son muy bajas. En las piernas, la trombosis venosa se inicia en torno a las válvulas venosas en las que existen turbulencias de la sangre⁶⁹.

Si disminuye la velocidad del flujo se generan cambios en el sistema de coagulación como activación plaquetaria y de la fase fluida con la consecuente caída de los anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis. Durante los traumatismos o en otro tipo de lesión de los tejidos, se liberan sustancias tromboplásticas y activación de la fase fluida y de las

plaquetas. Por lo tanto, de los componentes de la triada, el daño vascular no es tan importante mientras que la estasis venosa y la hipercoagulabilidad son cruciales. Esto determina que en estos trombos la malla de fibrina, abundante y fuerte, sea el componente más importante englobando una gran cantidad de eritrocitos y muy pocas plaquetas.

Los determinantes del flujo sanguíneo en la circulación venosa hacen que la trombosis venosa ocurra preferentemente en las venas de los miembros inferiores. La inmovilización, asociada a cualquier causa, está presente en la gran mayoría de los casos. Los pacientes con mayor riesgo de trombosis venosa tienen lesiones vasculares grandes como las que ocurren en los traumatismos abdominales o de las piernas, están sometidos a cirugías extensas o tienen una limitación motora importante. Otros factores son la historia personal o familiar de trombosis venosa, venas varicosas, edad avanzada, obesidad, cáncer, inmovilización prolongada, sexo femenino, embarazo, grupo sanguíneo O, uso de hormonales en la mujer, colocación de catéteres venosos centrales, insuficiencia cardíaca e insuficiencia venosa periférica. Todas estas situaciones son trombofilias adquiridas, sin embargo, con cualquiera de ellas y en cualquier momento puede coexistir una trombofilia primaria lo que irremediablemente eleva el riesgo trombótico del individuo^{68,69}.

Trombosis de vena renal.

Presente principalmente en neonatos, más relacionada con síndrome nefrótico, quemaduras, deshidratación y fiebre, deficiencia de Antitrombina III, LES y enfermedades protrombóticas.

Trasplante renal.

Asociado a la técnica de la cirugía, alteraciones de la perfusión, daño pre-implantación, mecanismos inmunes, trasplantes previos y uso de ciclosporina.

Síndrome nefrótico.

Niveles de proteínas plasmáticas incrementados, niveles inhibidores de Antitrombina III disminuidos, componentes fibrinolíticos y agregación plaquetaria incrementados.

Leucemia linfoblástica aguda.

Asociada a quimioterapéuticos y a la leucemia en sí. L-asparginasa interfiere con la síntesis proteica al catalizar la hidrólisis de L-aspargina a ácido L-aspartico y amonio, disminuye los niveles de proteínas de la coagulación y sus inhibidores; los eventos tromboembólicos ocurren más en fases de consolidación y con mayor frecuencia en SNC.

Lupus eritematoso sistémico.

Actividad anticoagulante del plasma por anticuerpos antifosfolípidos que son un grupo heterogéneo de anticuerpos que reaccionan con proteínas (protrombina, B2 glicoproteína-I) unidos a fosfolípidos.

Anemia de células falciformes.

Aumento en la activación del sistema de coagulación y en las plaquetas, que favorece la adhesión de las células falciformes al endotelio y ocasionan trombosis. Niveles de B-

tromoglobulina incrementados, disminución de plaquetas por secuestro, incremento de factor VIII y disminución de Proteína C, S y factor XII.

Fístula de Blalock-Taussig.

En un análisis de 624 pacientes en 20 series se reporta una incidencia de trombosis de 1-17%.

Prótesis de válvulas cardiacas.

Válvulas cardiacas biológicas sufren de una degeneración prematura, así como calcificaciones, solo se usan en reemplazo pulmonar y tricuspídeo, en mitral se utilizan mecánicas; si no se recibe terapia anticoagulante se reportan eventos tromboembólicos en 5.7 x 100 con válvulas St. Jude.

FACTORES DE RIESGO

Una de las diferencias más notables con respecto al adulto (40%) es la rareza de la trombosis espontánea. En las series publicadas²⁻⁸ sólo 5% de los tromboembolismos se producen de forma espontánea y generalmente en niños mayores (preadolescentes y adolescentes). Más del 80% de todos los procesos trombóticos durante la infancia se producen en niños enfermos o con factores predisponentes⁸. Los factores de riesgo protrombótico pueden ser congénitos o adquiridos y es frecuente que en un mismo paciente se acumulen 2 o más factores de riesgo.

Entre los factores de riesgo adquiridos, el catéter endovascular es el factor más importante (está presente en el 60% de los casos de trombosis en cualquier tramo de edad pediátrica y llega al 90% de los procesos de tromboembolismo neonatales¹). Hay que tener en cuenta que el catéter venoso central se coloca en niños enfermos, afectados de patologías importantes que por sí solas ya predisponen al tromboembolismo, tales como septicemia, hipoxia neonatal, cáncer, trauma, cirugía, cardiopatía congénita, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal, síndrome nefrótico o enfermedad inflamatoria intestinal crónica^{5,16-19,72}.

La inmovilización, la corticoterapia y en los adolescentes el uso de contraceptivos, embarazo, obesidad y tabaquismo son también situaciones de riesgo protrombótico.

Existen diversas circunstancias en el neonato que pueden predisponerle al tromboembolismo: a) La fragilidad del sistema hemostático (deficiencia fisiológica de antitrombina, proteína C, proteína S y plasminógeno); b) El aumento de la viscosidad sanguínea (como consecuencia del incremento del hematocrito); c) Procesos patológicos concomitantes como distrés respiratorio, sepsis, asfixia, policitemia, insuficiencia y diabetes materna; d) La presencia de catéter endovascular y la trombofilia congénita o adquirida⁵⁴.

Varios defectos genéticos de los factores que regulan la coagulación predisponen a la trombosis. Los más significativos son las deficiencias de Proteína C, Proteína S y Antitrombina^{12,13,16,19-21}. La resistencia a la Proteína C activada/factor V Leiden y la mutación del gen de la protrombina G2021A tienen menos importancia en cuanto a riesgo trombotogénico individual, pero son más frecuentes en la población general (especialmente en la raza caucásica) y adquieren importancia cuando se asocian a un segundo defecto genético o a un factor de riesgo adquirido⁷³.

No está clara la contribución al tromboembolismo de las deficiencias en la fibrinólisis. El papel de otros factores potenciales de condición trombofílica como la hiperhomocisteinemia, niveles altos de factor VIII y Lipoproteína A aún no han sido bien establecidos en la población pediátrica. En niños con tromboembolismo, el defecto congénito hallado con más frecuencia es el factor V Leiden (4,7-13%), seguido de la mutación de la protrombina (2,3-3%), deficiencia de antitrombina (1%), deficiencia de Proteína C (0,6-1%), deficiencia de Proteína S (1-1,2%), deficiencias combinadas (2-6%) y aumento de la Lipoproteína A (7,5%)^{22,23,73}.

CUADRO CLÍNICO

En el niño las trombosis pueden tomar formas clínicas que son poco frecuentes en los adultos, como la *Purpura fulminans* en las deficiencias severas de Proteína C o Proteína S, o la localización inusual (senos venosos cerebrales) y extensa de la trombosis.

En el neonato muchos casos son asintomáticos. El primer signo de alarma puede ser el mal funcionamiento de un catéter o una trombocitopenia sin causa explicable. La trombosis venosa es más frecuente (50-76%) y afecta a la vena umbilical, a la aurícula derecha y a las extremidades^{54,72}. Generalmente está relacionada con el catéter. En ausencia de éste, la trombosis con mayor incidencia es la de la vena renal.

La trombosis de la vena renal supone el 10% de las trombosis venosas neonatales. Clínicamente se caracteriza por la triada: nefromegalia, trombocitopenia y hematuria. En el 24% de los casos es bilateral. Si en su progresión alcanza la cava inferior, se presenta edema y cianosis en los miembros inferiores. Deja como secuela afectación de la función renal en el 24% e hipertensión arterial en más de un tercio de los casos. También puede aparecer en niños mayores, usualmente secundaria a síndrome nefrótico, quemaduras o trasplante renal²².

La trombosis de la porta suele relacionarse con una mala posición del catéter umbilical. En general, no suele dar sintomatología clínica y deja como secuela hipertensión portal. La trombosis de la aurícula derecha, como consecuencia del catéter venoso central, puede presentarse con signos de insuficiencia cardíaca derecha, sepsis persistente, malfuncionamiento del catéter o aparición de un soplo cardíaco.

La trombosis venosa profunda en las extremidades suele presentar dolor, calor, tumefacción, cambio de coloración e ingurgitación venosa. Cuando la trombosis afecta a las extremidades inferiores puede haber dolor inguinal o abdominal. La trombosis en la vena cava inferior puede manifestarse por la presencia de venas cutáneas prominentes y disfunción hepática o renal dependiendo de la localización y extensión del trombo. La trombosis en la vena cava superior puede ser asintomática o presentar cianosis e hinchazón del cuello y la zona superior del tórax, circulación colateral y finalmente conducir a una insuficiencia cardíaca aguda.

Las complicaciones más temidas son la embolia pulmonar y el accidente cerebral vascular y su incidencia se desconoce porque es difícil poder objetivarlas⁷⁰. La embolia pulmonar es de difícil diagnóstico en los niños, en la mayoría de los casos porque no se sospecha. Se ha llegado a encontrar hasta en un 20% de niños con trombosis²², y en el 24% de las autopsias de pacientes de UTIP.

La clínica puede consistir en taquipnea y disnea transitoria sin más, o bien presentar tos, febrícula, dolor torácico, sibilancias, arritmia, hemoptisis, derrame pleural e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax e incluso colapso cardiovascular con hipotensión y coma en el caso de la embolia pulmonar masiva. El embolismo pulmonar recurrente puede pasar desapercibido hasta que se presenta hipertensión pulmonar o fallo cardíaco. Debería ser considerado en el diagnóstico diferencial del deterioro cardiopulmonar de todo niño críticamente enfermo⁵⁵⁻⁶⁶.

En el caso de trombosis arterial la sintomatología clínica dependerá de la extensión y el grado de obstrucción al flujo sanguíneo y puede dar manifestaciones dispares como isquemia de miembros (los miembros afectados se encuentran pálidos, fríos con disminución de los pulsos y mala perfusión periférica), hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (arteria renal), enterocolitis necrotizante (arteria mesentérica) e incluso embolia cerebral (por la persistencia de foramen oval).

El accidente cerebral vascular podría ser mayor que en otras edades por las características de la circulación neonatal (*shunt* derecha-izquierda, persistencia de foramen oval). La trombosis/infarto a nivel del sistema nervioso central puede manifestarse como una deficiencia focal con o sin convulsiones, letargo o coma. Muchos casos son asintomáticos. Puede dejar secuelas como hipertensión arterial, nefropatía, dismetría, claudicación, pérdida del miembro o paroplejía.

La *Purpura fulminans neonatal* es la manifestación clínica característica de las deficiencias severas de Proteína C (tasas muy bajas de PC < 1%) y de Proteína S. Se caracteriza por la aparición, a las pocas horas de vida, de lesiones equimótico-purpúricas que van extendiéndose por todo el cuerpo y progresan hasta llegar a la necrosis cutánea. El cuadro clínico se acompaña de anemia microangiopática y coagulación intravascular intensa. Tanto el cuadro clínico como el analítico ceden con la administración de plasma fresco congelado y reaparecen a las 24-36 horas. Si no se trata con prontitud, deja importantes secuelas (neurológicas, renales), como por ejemplo, ceguera²⁴.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la determinación de los dímeros D y la prueba de imagen.

Dímeros D. La presencia de los dímeros D plasmáticos > 500 mg/L es de alta sensibilidad, aunque menor especificidad, para el diagnóstico de la trombosis y tiene un valor predictivo negativo evidente (superior al 95%).

Pruebas de imagen. La ecografía Doppler color, la tomografía computarizada, tomografía computarizada helicoidal y la resonancia magnética son los métodos no invasivos de elección para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica en la infancia²⁵, aunque en determinadas ocasiones se requiere la angiografía para la confirmación diagnóstica.

La ecografía (eco-Doppler color) es el procedimiento más utilizado, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del proceso de tromboembolismo. La incapacidad para comprimir completamente la luz venosa es diagnóstica de trombosis venosa profunda, pero es difícil de valorar en presencia de catéter o por la baja presión del pulso de los neonatos. Tiene zonas ciegas, sobre todo a nivel del sistema venoso superior. Con la ecocardiografía podemos valorar la presencia de trombos intracardiacos y de grandes vasos, puede mostrar incremento del tamaño del ventrículo derecho, posición del septum y regurgitación tricuspídea. La eco-Doppler transcraneal se utiliza para valorar el riesgo de accidente cerebro vascular en niños afectados de drepanocitosis.

En los casos de trombosis relacionadas con la presencia de un catéter, puede ser útil la administración de contraste por el mismo⁷². La tomografía computarizada con contraste y la angiorresonancia magnética son de utilidad para el estudio de trombosis de localización distinta a las extremidades (vena cava superior, subclavia proximal y los vasos pélvicos) así como en la trombosis del SNC.

La angiografía es la exploración más específica y sensible pero no siempre es practicable en niños pequeños o críticamente enfermos, ya que requiere la cateterización generalmente de la femoral (lo que puede ser causa de trombosis local).

El escáner gammagráfico de ventilación-perfusión sigue siendo una prueba recomendada para el diagnóstico del embolismo pulmonar, tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 10%, aunque no suele ser practicable en niños pequeños, siendo una alternativa el escáner helicoidal, que ofrece alta especificidad (95%) y aceptable sensibilidad (72%).

Radiografía de tórax. En tromboembolismo pulmonar puede encontrarse infiltrado parenquimatoso, atelectasia y derrame pleural en un 33%. El signo de Westermark (hipovascularidad en una zona pulmonar) y la Jiba de Hampton (infiltrado piramidal dirigido al íleo).

Electrocardiografía. Útil en caso de embolismo pulmonar, excluye otras entidades como pericarditis e infarto agudo al miocardio. En pacientes con cor-pulmonar agudo hay incremento de la onda P, desviación del eje a la derecha e inversión de la onda T⁷⁰.

Trombofilia. El papel de la investigación de los estados protrombóticos en la edad pediátrica permanece en controversia. En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos que justifican por sí solos la presencia de la trombosis hace que en muchos casos no se investigue la coexistencia de factores genéticos protrombóticos, por lo que el impacto de la trombofilia primaria aún no ha sido correctamente evaluado.

La búsqueda de trombofilia ante un proceso de tromboembolismo puede estar justificado en función de la existencia de tratamiento específico (concentrados de Antitrombina, Proteína C o Plasma fresco congelado), y las consecuencias para el futuro manejo y el consejo familiar. El estudio de trombofilia se impone cuando la trombosis es espontánea o de severidad desproporcionada al factor presuntamente desencadenante, recurrente, con historia de tromboembolismo familiar o de localización inusual (senos venosos cerebrales, mesentérica, renal, subclavia, cava, axilar, etc.).

Determinación de hipercoagulabilidad, fragmentos 1 y 2 de protrombina, complejo trombina-antitrombina, anticuerpo lúpico, fenotipo, proteína C y S, antitrombina III y plasminógeno, tromboglobulina, Tromboxano A2⁵³.

La toma de muestra no debe ser en la etapa aguda de la trombosis, sino hasta 6 a 8 semanas después del evento agudo. En caso de que el paciente ingiera anticoagulantes orales no se deben determinar niveles de proteína C y S, sí se pueden medir niveles de antitrombina III, aunque ésta se afecta con la administración de heparina y plasminógeno.

TRATAMIENTO

La prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en los niños difieren de los de los adultos por varias razones: por las diferencias fisiológicas en el sistema hemostático dependientes de la edad, por la diferente etiología y localización de los procesos tromboembólicos y por la distinta respuesta a los agentes antitrombóticos²⁶.

Heparina. La heparina es el fármaco de elección para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Requiere de una tasa adecuada de antitrombina III para ejercer su acción anticoagulante y ésta está disminuida de forma fisiológica en el neonato y severamente disminuida en el prematuro enfermo.

La farmacocinética de la heparina varía en función de la edad, lo que se tendrá en cuenta a la hora de dosificarla (rápido aclaramiento debido al gran volumen de distribución del niño). En relación con el adulto, el niño generalmente precisa a) más dosis, b) con más frecuencia y c) más monitorización.

Heparina no fraccionada. Se administra por vía endovenosa, en perfusión continua a dosis adecuada a la edad y el peso corporal. El objetivo es conseguir un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) entre 1.5 y 2.5 veces su valor basal o una actividad frente al factor X activado (anti-Xa) de entre 0.3 y 0.7 U/mL, lo que se consigue en el 90% de los casos utilizándola a dosis de 18 U/kg/h en adolescentes, de 20 U/kg/h en mayores de 1 año, y de 28 U/kg/h en menores de 1 año, tras un bolo de 75 U/kg a pasar en 10 minutos²⁷.

La monitorización se efectuará a las 4 horas de iniciado el tratamiento y cada vez que se modifique la dosis administrada. Cuando se alcanza el nivel terapéutico, se controla diariamente el TTPA. La duración del tratamiento es de 5-10 días generalmente (7-14 días en caso de trombosis venosa profunda extensa o embolia pulmonar), continuando la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. En neonatos se aconseja prolongar hasta la resolución del problema (10-14 días) y no se administran antagonistas de la vitamina K.

Heparinas de bajo peso molecular. Se emplean cada vez más en pediatría, tanto en el tratamiento como en la profilaxis (para sustituir a la heparina no fraccionada y a los antagonistas de vitamina K) porque tienen una serie de conocidas ventajas, sobre todo la administración subcutánea, menor interferencia con otras drogas y menor riesgo hemorrágico^{2,16,27-37}. Han resultado ser eficaces en el tratamiento de la trombosis venosa, incluyendo el embolismo pulmonar, las trombosis secundarias a catéter y la trombosis venosa cerebral.

Como en el adulto, el objetivo terapéutico es conseguir un nivel de anti-Xa de 0.5-1 U/mL a las 4 horas de la administración, pero se diferencia de él fundamentalmente en dos aspectos: requiere más dosis (de forma inversamente proporcional a la edad) y es necesaria la monitorización del nivel de anti-Xa, ya que en muchas ocasiones se administra en niños con enfermedades de base importantes, con un riesgo aumentado de sangrado, disfunción renal o con mala perfusión, con lo que la reabsorción subcutánea puede ser irregular.

Así como con la heparina no fraccionada con el esquema terapéutico propuesto se acierta en la mayoría de los casos, no ocurre lo mismo con la heparina de bajo peso molecular. De hecho, en los últimos años se está evidenciando la necesidad de aumentar la dosis de enoxaparina en neonatos (1.7 mg/kg/12 h en neonato a término y 2 mg/kg/12 h en prematuros). Se ha observado que la recurrencia de tromboembolismo en los niños se asocia con frecuencia a niveles subóptimos de anti-Xa. La trombocitopenia inducida por heparina no se ha comunicado en casos en los que sólo se ha administrado heparina de bajo peso molecular^{39,40}.

Antagonistas de la vitamina K. Los derivados cumarínicos (acenocumarol, warfarina) inhiben la γ -carboxilación de las proteínas dependientes de la vitamina K, de lo cual resulta una disminución plasmática de los factores II, VII, IX, X y de la Proteína C y la Proteína S. Se emplean en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, tras la heparina, durante 3-6 meses para evitar recurrencias. A largo plazo se administran en las deficiencias severas protrombóticas sintomáticas, en la profilaxis de determinadas

cardiopatías y en portadores de prótesis valvulares. Las recomendaciones del uso de antagonistas de vitamina K han sido extrapoladas del adulto. Sin embargo, como ocurre con la heparina, se han identificado diferencias. En primer lugar, su uso en pediatría es problemático. La deficiencia fisiológica de los citados factores (en recién nacidos llega a ser del 50%), la menor capacidad para la generación de trombina durante la infancia (lo que aumenta el riesgo hemorrágico) hacen desaconsejable su uso en los primeros meses de vida.

Los lactantes son muy sensibles a los antagonistas de vitamina K ya que la leche materna tiene poca vitamina K. Las concentraciones de vitamina K varían de unas leches artificiales a otras. En los niños, los cambios dietéticos son necesarios durante los primeros meses de vida, y los procesos infecciosos intercurrentes tratados con antibióticos, vómitos y diarrea son más frecuentes que en otras edades, causando fluctuaciones en el INR, por lo que se precisa una monitorización más frecuente.

A diferencia de los adultos, el control mensual de los antagonistas de vitamina K es suficiente en sólo el 20% de los niños. Requieren, por tanto, una monitorización más frecuente (en ocasiones hasta 4 veces al mes) dependiendo de la edad y la situación clínica. Se ha observado que los requerimientos de antagonistas de vitamina K varían con la edad y que se necesitan más dosis cuanto más joven es el paciente^{41,42}. La dosis inicial de warfarina recomendada es de 0.2 mg/kg/día (máximo: 10-15 mg). No hay recomendaciones consensuadas con respecto al acenocumarol y se utiliza a dosis de 0.1 mg/kg/día entre 1 y 5 años, de 0.07 entre 6 y 10 años, y de 0.06 entre 11 y 18 años⁴³. Cuando se consigue $\text{INR} \geq 2$ durante 2 días consecutivos, se retira la heparina. El solapamiento heparina/ antagonistas de vitamina K suele durar 4-6 días, así que se inicia su administración en base a la duración prevista de la heparinoterapia.

Posteriormente la dosis se va ajustando para mantener el INR en el rango deseado. No hay estudios clínicos que definan cuál es el rango de INR óptimo en niños; no obstante, se acepta el de 2.5 (2-3) para trombosis venosa profunda extrapolando de las recomendaciones para adultos. Sin embargo, hay autores que avalan que un INR de 1.4-1.9 podría ser suficiente para un tratamiento eficaz y con menos riesgos en niños. En las deficiencias congénitas severas de Proteína C o Proteína S se requiere INR de 3.5- 4.5 y de 2.5-3.5 para pacientes con prótesis valvulares cardíacas.

La duración del tratamiento va a estar relacionada con la patología asociada o la coexistencia de un defecto trombofílico congénito. En pacientes con un primer episodio de trombosis sin defecto protrombótico adicional, es recomendable mantener la anticoagulación durante 3-6 meses tras el episodio agudo, mientras que en niños con deficiencias homocigotas trombofílicas o con historia abigarrada de trombosis familiar se deberá considerar la anticoagulación indefinida. La principal complicación es la hemorragia, siendo muy infrecuente la calcificación traqueal, alopecia y desmineralización ósea o pérdida de audición. Se desconoce la incidencia de necrosis cumarínica en niños y debe de ser muy escasa, quizá porque generalmente la administración de antagonistas de vitamina K se efectúa en niños previamente heparinizados.

Trombólisis. La actividad de los agentes trombolíticos depende de la conversión farmacológica del plasminógeno endógeno en plasmina. La capacidad total del sistema fibrinolítico se encuentra globalmente disminuida en la infancia, sobre todo en el neonato, que tiene una concentración de plasminógeno del 50% con relación al adulto, lo que da lugar a una lenta generación de plasmina.

La decisión de utilizar los trombolíticos requiere una cuidadosa evaluación, dados los importantes riesgos potenciales del tratamiento. A diferencia del adulto, disponemos de datos limitados en relación con la eficacia, dosificación y seguridad del empleo de antifibrinolíticos en niños, por lo que la indicación de su uso debe ser siempre individualizada. La trombólisis sistémica está indicada en casos de oclusión arterial con compromiso de órgano o miembro, en la embolia pulmonar masiva que no responde al tratamiento con heparina y se discute su utilización en la trombosis venosa profunda aguda y extensa⁶⁶.

Esta modalidad terapéutica tiene un mayor riesgo hemorrágico, por lo que puede no estar indicada en pacientes que presenten riesgo de sangrado en zonas críticas^{2,27,44-46}. Las contraindicaciones formales en pediatría están por definir. Antes de iniciar su administración se debe excluir la existencia de otras deficiencias asociadas como trombopenia o hipofibrinogenemia. Asimismo, es conveniente la realización de eco para descartar hemorragia intracraneal previa en los prematuros.

Su eficacia se reduce con el tiempo transcurrido entre la presentación del proceso trombótico y el inicio de la trombólisis, por lo que se desaconseja en trombosis de más de 10 días de evolución. Es conveniente administrarlo conjuntamente con heparina convencional a bajas dosis o heparina de bajo peso molecular para evitar la progresión del trombo iniciando la heparinización durante o inmediatamente después de la terapia trombolítica⁴⁶.

Los dos fármacos más empleados en nuestro medio son la uroquinasa y el activador tisular del plasminógeno (r-tPA). Se emplean en perfusión continua endovenosa, el riesgo hemorrágico disminuye utilizando dosis bajas de rtPA (0.01-0.06 mg/kg/h). La duración se estima entre 6 y 12 horas, pero en ocasiones requiere más tiempo. El control clínico y de laboratorio debe ser estricto por el riesgo de sangrado. Valoraremos la fibrinólisis con el incremento de los dímeros D y vigilaremos la consiguiente disminución de fibrinógeno. Si el citado incremento no se produce adecuadamente, pensaremos en la posibilidad de un déficit de plasminógeno fisiológico (neonatos) o adquirido y lo repondremos con Plasma fresco congelado (10 mL/kg).

Para evitar el sangrado debemos mantener el fibrinógeno por encima de 100 mg/dL. Las medidas de compresión local y terapia de soporte suelen ser suficientes para controlar el sangrado leve. En caso de hemorragia importante, se suspenderá la infusión y se administrará crioprecipitado (1 U/5 kg). Si hay riesgo vital, se añadirán antifibrinolíticos por vía endovenosa. Con este tratamiento se consigue una lisis parcial o total del trombo en

el 70% de los casos. El riesgo de hemorragia mayor se estima en un 11% de los niños tratados y se observan sangrados menores en el 50% de los casos.

MORTALIDAD

La mortalidad es menor en niños que en adultos, reflejando mejor tolerancia fisiológica. En los registros canadienses 2.2% de los niños mueren como un resultado directo debido a embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

La mayor morbilidad se encuentra representada por casos de embolia pulmonar (6-8 %), síndrome posflebítico (12-19 %), y recurrencia 10-20% en el caso de que no existan factores protrombóticos congénitos⁷⁰.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Los eventos tromboembólicos en el paciente pediátrico grave se diagnostican con muy poca frecuencia por lo que no se trata de manera oportuna esta patología, incrementando la morbilidad, los costos hospitalarios y el riesgo de mortalidad asociada a estos eventos, así como la incidencia de recurrencias.

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ?

JUSTIFICACIÓN

El estudio sobre trombosis ha tomado mayor importancia debido al incremento en su incidencia, en la población mexicana hay pocos estudios sobre factores asociados a trombosis y prácticamente ninguno en niños, por lo que se pretende conocer la frecuencia en niños críticamente enfermos.

OBJETIVOS

GENERAL

- Reportar la frecuencia de eventos trombóticos en una terapia intensiva.

ESPECÍFICOS

- ❖ Conocer las características epidemiológicas.

- ❖ Describir las complicaciones
- ❖ Describir tratamiento utilizado.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo y retrospectivo que consistió en localizar en el archivo clínico del Hospital Infantil de México los expedientes de los pacientes registrados de Enero de 2008 a 25 de junio de 2012 con diagnóstico de trombosis arterial o venosa al egreso, codificados de acuerdo a la 10ma Clasificación Internacional de Enfermedades como: Embolia y trombosis de vena no especificada (I829), Embolia y trombosis de otras venas especificadas (I828), Embolia pulmonar sin mención de corazón pulmonar agudo (I269), Embolia y trombosis de arteria no especificada (I749), Flebitis y tromboflebitis de otros vasos profundos de los miembros inferiores (I802).

Se realizaron 2 grupos principales del total de los pacientes (ingresados a sala de terapia intensiva o ingresados a sala de hospitalización general), y estos a su vez fueron divididos en subgrupos: aquéllos quienes recibieron tratamiento trombolítico y quienes sólo recibieron anticoagulantes. Se describen las características generales de la población estudiada y se comparan con lo descrito en la literatura.

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de trombosis por registro radiológico y/o clínico ingresados en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de Enero 2008 a 25 de junio de 2012, que hayan recibido tratamiento con terapia trombolítica ó anticoagulante.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ser paciente del Hospital Infantil de México con diagnóstico de trombosis arterial o venosa.
2. Paciente menor de 18 años al momento del diagnóstico.
3. Diagnóstico clínico y/o radiológico confirmatorio de trombosis.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expediente clínico incompleto.
2. Ausencia de registros radiológicos del diagnóstico.
3. Falta de tratamiento al momento del diagnóstico.

VARIABLES

	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA	UNIDAD
SEXO	Hombre o mujer.	Cualitativa nominal	Género: 1. Femenino 2. Masculino
SITIO DE TROMBOSIS	Región anatómica donde se documenta por imagen el sitio de trombosis.	Cualitativa nominal	Sitio: 1. Cabeza 2. Tórax

			3. Abdomen 4. Extremidades superiores 5. Extremidades inferiores
TIPO DE TROMBOSIS	Consignada como arterial o venosa.	Cualitativa nominal	Tipo: 1. Arterial 2. Venosa
PRESENTACIÓN CLÍNICA	Considerada como afectación localizada o sistémica.	Cualitativa nominal	Afectación: 1. Local 2. Sistémica
ENFERMEDAD DE BASE	Estado mórbido de salud previo a su ingreso a la UTIP.	Cualitativa nominal	Causas: 1. Cardiopatía congénita 2. Proceso infeccioso 3. Enfermedad autoinmune 4. Hemato-Oncológico 5. Otros
DX DE INGRESO A UTIP	Estado mórbido de salud que motivó su ingreso a terapia intensiva.	Cualitativa nominal	Causas: 1. Paciente posquirúrgico 2. Choque 3. Sepsis 4. Sospecha de trombosis 5. Otros
ESTADO NUTRICIONAL	Utilizando la clasificación de Gómez consta de tres grados, que dependen de la severidad de la falta de peso para la edad.	Cualitativa nominal	Grados: 1. Primer grado o DNT leve, déficit 10-25% del peso para la edad. 2. Segundo grado o DNT moderada, déficit del 26-40% del peso para la edad. 3. Tercer grado o DNT grave, déficit mayor al 40% del peso para la edad.
LOCALIZACIÓN DE CATÉTER CENTRAL	Sitio anatómico de localización del acceso vascular central.	Cualitativa nominal	Sitio: 1. Yugular 2. Subclavio 3. Femoral 4. Otros
LOCALIZACION DE CATETER ARTERIAL	Sitio anatómico de localización del acceso arterial	Cualitativa Nominal	Sitio: 1.- Radial 2.- Pedio 3.- Femoral 4.- Axilar 5.- Otros
MÉTODO DE DX	Estudio radiológico confirmatorio.	Cualitativa nominal	Estudio: 1. Ecocardiograma 2. USG Doppler 3. Gammagrama

			4. AngioTAC
COMPLICACIONES	Procesos mórbidos asociados a la instauración del tratamiento trombolítico o anticoagulante, o a la no resolución del evento de trombosis.	Cualitativa nominal	Complicaciones: 1. Hemorragias 2. Pérdida de la extremidad 3. Muerte
TROMBOCITOPENIA	Recuento de plaquetas menor a 150 mil.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
DESENLACE	Final de un acontecimiento o suceso que se ha desarrollado durante cierto tiempo: vivo ó muerto.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
USO DE PROTROMBÓTICOS	Descrito como el uso de vitamina K, fenobarbital a cualquier dosis.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
PRESENCIA DE CATÉTER CENTRAL	Presencia de acceso vascular central, instalado previo al evento de trombosis y relacionado al sitio de trombosis	Cualitativa dicotómica	Sí/No
PRESENCIA DE CATETER ARTERIAL	Presencia de catéter arterial instalado previo al evento de trombosis y relacionado con el sitio de trombosis	Cualitativa dicotómica	Sí/No
ANTECEDENTE DE CIRUGÍA	Cirugía mayor realizada en los 15 días previos al evento de trombosis.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
INICIO OPORTUNO DEL TRATAMIENTO	Inicio de tratamiento al momento del diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
INFECCIÓN	Proceso infeccioso activo en tratamiento al momento del evento de trombosis.	Cualitativa dicotómica	Sí/No
EDAD	Edad del paciente transcurrida en meses desde el nacimiento hasta el momento del evento de trombosis.	Cuantitativa continua	Meses
DÍAS DE ESTANCIA EN UTIP	Definida desde su llegada hasta su egreso de terapia.	Cuantitativa continua	Días
DÍAS DE VENTILACIÓN	Total de tiempo bajo intubación orotraqueal durante su estancia en UTIP.	Cuantitativa continua	Días
DÍAS DE CATÉTER CENTRAL	Total de días desde la instalación del catéter central hasta el evento de trombosis.	Cuantitativa continua	Días
TIEMPO DE TRATAMIENTO	Total de días desde el inicio del tratamiento hasta el momento del egreso hospitalario o su suspensión hospitalaria.	Cuantitativa continua	Días

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki y las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS

En el periodo de tiempo en el cual se realizó la revisión se ingresaron en el Hospital Infantil de México un total de 28,581 pacientes con un promedio de 6,351 pacientes por año, mientras que el número de ingresos a las salas de terapia intensiva constituyeron el 13% (n= 3,718) del total de ingresos, encontrando una prevalencia del 0.011% para los casos observados de trombosis.

Se revisaron 49 expedientes, de los cuales se excluyeron 15 por no contar con expediente completo, 3 por tener error en la codificación del diagnóstico, y 2 más en los cuales se descartó el diagnóstico de trombosis. Se clasificaron 2 grupos: los ingresados a salas de hospitalización general (n=16) y los ingresados a sala de terapia intensiva (n=13), de éste último se dividió aquellos que recibieron trombolisis (n=7), de los que solo recibieron anticoagulación (n=6).

Grupo 1 (n=16): En este grupo quedaron incluidos los pacientes que ingresaron, se diagnosticaron y recibieron tratamiento en las salas de hospitalización general. Se encontró una distribución de 68.7% (n=11) en el sexo femenino vs 32.2% en el masculino (n=5); el grupo de edad más afectado fue el de menores de 5 años 43.7% (n=7), seguido por el grupo de 5-10 años 31.2% (n=5), con sólo el 6.2% (n=1) de casos en edad de 10-15 años, y un 18.7% (n=3) en los mayores de 15 años.

Haciendo una división entre las etiologías registradas con mayor frecuencia, destaca las cardiopatías congénitas en un 18.7% (coartación aórtica, conducto arterioso persistente, anomalía de Ebstein, un caso de cada uno), seguidas de enfermedades autoinmunes 12.5% (2 casos de lupus eritematoso sistémico, uno de ellos con síndrome antifosfolípidos). Por aparatos y sistemas, se presentaron alteraciones del SNC 6.2% (estado epiléptico), afectación pulmonar 12.5% (malformación adenomatoidea quística, hipertensión pulmonar), situaciones hemato/oncológicas 18.7% (malformación arteriovenosa, hepatoblastoma, leucemia linfoblástica aguda, un caso de cada uno), renales 6.2% (síndrome nefrótico), infecciosas 6.2% (sepsis neonatal temprana), ortopédicas 6.2% (displasia esquelética con pseudoartrosis de tibia y peroné distal bilateral), traumáticas 6.2% (caída de su propia altura) y un paciente previamente sano 6.2%.

El promedio de días en la estancia hospitalaria fue de 31.1 días, con un máximo de 128 y un mínimo de 6 días. Los sitios de trombosis fueron: cabeza 18.7% (2 casos en venas yugulares, 1 caso a SNC), tórax 31.2% (4 tromboembolias pulmonares y un caso a vena cava superior), abdomen 6.2% (arteria hepática derecha), extremidades inferiores 43.7%, no se presentaron eventos de trombosis en las extremidades superiores. La presentación clínica más común fue con afectación local 50% con la presencia de dolor, aumento de volumen y edema en la región afectada, 12.5% con disnea y desaturaciones, 6.2% con cuadro de choque, 6.2% con síndrome de vena cava superior, 6.2% con afectación neurológica, 12.5% con sintomatología inespecífica, mientras que en 6.2% se mantuvo asintomático.

Se encontró que el 31.2% tenían antecedente de cirugía previa en los últimos 15 días (limpieza del foco de pseudoartrosis, toracotomía posterolateral y lobectomía inferior, plastia aórtica, laparatomía con apendicectomía, trombectomía fallida). El 18.7% contaba con catéter venoso central al momento del evento trombótico (2 subclavios, 1 yugular), y mientras que uno había recibido quimioterapia reciente con L-asparinasa (6.2%), no se observó el uso de otros medicamentos protrombóticos, 1 paciente (6.2%) se encontraba recibiendo anticoagulación con antagonista de vitamina k por diagnóstico previo de sx antifosfolípidos. Tres pacientes (18.7%) tenían antecedente

de eventos tromboticos previos (2 con trombosis venosa profunda de miembros inferiores, 1 infarto cerebral), en 3 (18.7%) se encontró mutación de la MTFHR.

El método de imagen diagnóstico ante la sospecha clínica se realizó en 8 pacientes mediante ultrasonido doppler 50%, gammagrama pulmonar 12.5%, angiogramografía computada 18.7%, ecocardiografía 12.5% y mediante visión directa en cirugía en 6.2%. Para el tratamiento se realizó trombolisis sólo en un caso con alteplasa 0.3mg/kg, suspendiéndose al presentar hemorragia nasal activa. En 10 pacientes (62.5%) se inicio manejo con heparina no fraccionada al momento del diagnóstico a 20 UKH, en 5 (31.2%) se utilizó heparina de bajo peso molecular de 0.5-1mg/kg, mientras que 5 pacientes (31.2%) recibieron ambas, iniciando la HBPM posterior a 48 hrs de infusión de heparina no fraccionada. Se continuo posterior a 7 días con heparina la anticoagulación en el 50% de los pacientes con antagonistas de vitamina k siguiendo uno de los siguientes esquemas: warfarina 0.2mg/día (43.7%) o acenocumarina 2mg/día (6.2%).

Se registró una defunción en un paciente neonato que presento tromboembolia pulmonar con choque cardiogénico, que recibió anticoagulación con heparina. Al momento del egreso 5 pacientes (31.2%) continuaron tratamiento domiciliario con enoxaparina 1mg/kg, 6 pacientes (43.7%) con warfarina 0.1mg/día, uno (6.2%) con acenocumarina 2mg/día, otro con ácido acetilsalicílico 5mg/día (6.2%), mientras que en 2 casos (12.5%) se suspendió la anticoagulación.

Grupo 2 (n=13): En este grupo quedaron incluidos los pacientes que recibieron tratamiento en las salas de terapia intensiva. Se encontró una distribución de 61.5% (n=8) en el sexo masculino vs 38.4% en el femenino (n=5); el grupo de edad más afectado fue el de menores de 5 años 69.2% (n=9), seguido por los grupos de 5-10 años 15.3% y de 10-15 años (n=2), no se encontraron pacientes de más de 15 años.

Haciendo una división entre las etiologías registradas con mayor frecuencia, destacan las cardiopatías congénitas en un 61.5% (2 casos de heterotaxia visceral con estenosis pulmonar, doble vía de entrada ventrículo izquierdo, tetralogía de fallot, enfermedad de Kawasaki, doble vía de salida de ventrículo derecho, atresia tricuspídea, comunicación interventricular, uno de cada uno). Por aparatos y sistemas, se presentaron alteraciones pulmonares en 15.3% (neumonía comunitaria grave, hipertensión pulmonar), situaciones hemato/oncológicas 15.3% (púrpura de henoch-scholein, leucemia linfoblástica aguda) y afecciones autoinmunes en el 7.6% (lupus eritematoso sistémico con sx antifosfolípidos en 1 paciente).

El promedio de días en la estancia hospitalaria fue de 29.2 días, con un máximo de 84 y un mínimo de 1 día. Los sitios de trombosis fueron: tórax 46.1% (2 tromboembolias pulmonares, 2 en vena cava superior, aneurisma gigante de descendente anterior, fistula de blalock taussig), abdomen 7.6% (vena renal izquierda), extremidades inferiores 38.4%, extremidades superiores 7.6%, no se presentaron eventos de trombosis a cabeza. La presentación clínica más común fue con afectación local 61.5% con la presencia de dolor, aumento de volumen y edema en la región afectada, 15.3% con manifestaciones respiratorias, tos, disnea, desaturaciones, 15.3% con afectación sistémica y cuadro de choque, 7.6% con manifestaciones renales, hematuria.

Se encontró que el 61.5% tenían antecedente de cirugía previa en los últimos 30 días (2 cierres de comunicación interventricular, cierre fistula traqueoesofágica, cirugía de Glenn, fistula blalock taussig, fistula Ao-pulmonar derecha con coartectomía, biopsia renal, cerclaje pulmonar con ligadura de conducto arterioso). El 61.5% contaba con catéter venoso central al momento del evento trombotico (1 subclavio, 3 yugulares, 4 femorales), con un promedio de 5.8 días de estancia desde

su colocación hasta el momento de la trombosis, con un máximo de 16 y un mínimo de 1 día. Se observó el uso de medicamentos protrombóticos en 46.1% (5 con vitamina k, 1 con fenobarbital) y el 15.3% (2 pacientes) se encontraban cursando con arritmias ventriculares.

El método de imagen diagnóstico ante la sospecha clínica se realizó en 5 pacientes mediante ultrasonido doppler 38.4%, ecocardiografía 23%, angiotomografía computada 15.3%, gammagrama pulmonar 7.6%, flebografía 7.6%, cateterismo 7.6%. La determinación de Dímeros D al momento del diagnóstico se encontró por arriba de 500mg/L en el 100% de los pacientes de este grupo y se mantuvo por arriba de esta cifra en las primeras 72 hrs del tratamiento, observándose niveles marcadamente elevados en los pacientes con trombólisis exitosa. Para el tratamiento se realizó trombólisis en 7 pacientes, mientras que 6 recibieron sólo anticoagulación. Los niveles de fibrinógeno permanecieron estables o disminuyeron solo ligeramente durante la terapia con rt-PA. La determinación de niveles de plaquetas previo al inicio del tratamiento se encontró por arriba de 150,000 en 9 pacientes (69.2%), mientras que en 4 casos (30.7%) se encontró por debajo de esta cifra; el 100% de los pacientes contaban con actividad de ATIII mayor al 80%.

De los 6 pacientes en el grupo de solo anticoagulación, 4 de ellos (66.6%) recibieron desde el momento del diagnóstico heparina no fraccionada a dosis de 20UKHR y 2 (33.3%) recibieron 10 UKHR, iniciando en 2 casos (33.3%) la HBPM posterior a 72 hrs de infusión de heparina no fraccionada. Los niveles de TPT a 4 hrs del tratamiento se encontraron por arriba de 60 seg en el 100% de los pacientes. En 3 pacientes (50%) se continuo posterior a 7 días con heparina la anticoagulación con antagonistas de vitamina k siguiendo uno de los siguientes esquemas: warfarina 0.3mkdia (16.6%) o acenocumarina 1mgdia (33.3%). En 5 de estos pacientes (83.3%) se utilizó como tratamiento coadyuvante pentoxifilina en dosis de 200mkh y en ninguno de ellos se reportaron complicaciones a propósito del tratamiento.

Al momento del egreso continuaron tratamiento domiciliario con enoxaparina 0.5mkdo en un caso (16.6%), warfarina 0.3mkdia otro (16.6%), acenocumarina 1mgdia en 2 casos (33.3%), y se suspendió la anticoagulación en un paciente (16.6%). Se registró una defunción (16.6%) en un paciente lactante que presento sospecha de tromboembolia pulmonar con choque cardiogénico, que recibió anticoagulación solamente con heparina. De los 7 pacientes trombolisados, en 2 de ellos (28.5%) se realizo trombólisis dirigida, la primera en un caso de tromboembolia de la rama derecha de la arteria pulmonar, documentándose remisión completa, y en el segundo caso por trombosis total de la vena renal izquierda, requiriendo de dos intervencionismos, con posterior remisión parcial. La dosis estándar utilizada durante estos procedimientos fue de 30mg. En los 5 pacientes restantes (71.4%) se utilizó alteplasa en infusión continua dentro de las primeras 2 horas del diagnóstico a dosis de 0.2-0.4 mcgkh durante 6 hrs. La determinación de fibrinógeno fue mayor a 100mg/dl en el 100% de los pacientes durante la trombólisis y sólo se reportó una hemorragia nasal menor como evidencia de sangrado.

En los 7 pacientes se continuó con heparina la anticoagulación posterior a la trombólisis a 20 ukh y posterior a 7 días se inicio acenocumarina 1mgdia continuando hasta el momento de su egreso con antagonistas de vitamina K. Se documentó remisión total en 5 pacientes (71.4%), mientras que en 2 pacientes (28.5%) sólo se alcanzó remisión parcial. En uno de éstos 2 pacientes (trombo en vena cava superior y en 30% de aurícula derecha) incluso se realizó trombectomía, sin embargo persistió con oclusión parcial de vena inominada 70%. Se registró la defunción de este paciente posteriormente debido a choque séptico.

DISCUSIÓN

Los datos clínicos disponibles acerca de trombolisis con rt-PA en niños en la literatura representan tratamientos con diferentes rangos de éxito terapéutico. Aunque no se han mostrado diferencias en los resultados clínicos para el uso de urokinasa, estreptoquinasa y rt-PA, pareciera que el rt-PA tiene la ventaja de evitar un estado lítico sistémico, motivo por lo cual es preferido en nuestro centro.

En el periodo de tiempo en el cual se realizó la revisión encontramos una prevalencia del 0.011% para los casos observados de trombosis igual a lo encontrado por Monagle et al en el registro canadiense en 2000⁵. Encontramos una mayor afectación en el sexo femenino que en el sexo masculino, a diferencia de Nowak-Gottl y Monagle^{4,5} en sus series donde no encontraron diferencia excepto en el caso de trombosis renal con mayor afectación en los varones.

El grupo etáreo más afectado fue el de menores de 5 años, con predominio en lactantes similar a lo reportado en el registro canadiense por Andrew y Van Ommen^{2,6}. Los reportes publicados por Kuhle et al en 2004 señalan que los pacientes pediátricos que presentan episodios de trombosis espontánea son escasos, siendo que la mayoría se encuentran previamente enfermos hasta en un 80% de los casos, encontrando nosotros este porcentaje más elevado probablemente por ser un centro de referencia de 3er nivel de atención, con lo que la casuística de nuestro hospital es mayormente la de una población previamente enferma. La mayoría de los pacientes en nuestro registro contaban con patologías de base, encontrando de manera predominante la presencia de cardiopatías congénitas, afectaciones infecciosas, autoinmunes, pulmonares y situaciones hemato-oncológicas.

Entre los factores de riesgo adquiridos, el catéter endovascular es el factor más importante reportado tanto en los registros canadienses por Andrew² como en los holandeses por Van Ommen⁶, encontrando nosotros una frecuencia menor a la señalada. Encontramos igual predisposición a la trombosis en relación al sitio de colocación de catéteres endovasculares entre yugulares y femorales, mientras que Gibson y Monagle^{5,7} describen una mayor afectación en la inserción femoral.

Encontramos menor frecuencia en la mutación de la MTFHR como factor congénito para trombosis de la reportada por Rodríguez Castillejos⁷³ en este mismo hospital en 2009, sin embargo no en todos los pacientes se realizó el tamizaje a descartar defectos congénitos de la coagulación. La forma clínica de presentación más frecuente fue la localizada manifestándose primordialmente como aumento de volumen y dolor de la región afectada, siendo la trombosis venosa de extremidades inferiores la más frecuente coincidiendo con lo descrito en las series alemanas¹⁸, inglesas⁷ y americanas¹⁵ por Nowak-Gottl, Gibson y Kuhle respectivamente.

Encontramos similitud en el valor predictivo negativo de la determinación de dímeros D de acuerdo a lo descrito por Goldenberg en 2004¹³. El monitoreo de las concentraciones de Dímero D parece ser útil durante la terapia trombolítica especialmente en pacientes con trombosis extensa, podría permitir una mejor evaluación de la eficacia del tratamiento. Encontramos que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de imagen se optimizó hasta el 100% al contar con la fuerte sospecha diagnóstica como encontrado en los registros canadienses por Monagle en 2000⁵ y más tarde por Kuhle en 2004⁸.

Se utilizó el tratamiento recomendado por el consenso logrado en la 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy iniciando de manera preferente con heparina no fraccionada, dado las facilidades para su administración y mejor monitoreo, estableciendo perfil de

coagulación previo al inicio del manejo. Encontramos niveles de ATIII adecuados en la totalidad de los pacientes, a diferencia de lo señalado por Andrew en 1995¹⁴ y por Schneppenheim en 2006¹⁶.

La monitorización se efectuó a las 4 horas de iniciado el tratamiento y cada vez que se modificó la dosis administrada, alcanzando niveles deseados de TPT en la totalidad de los pacientes en las primeras 24 hrs como sugiere la 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy, de igual manera la duración del tratamiento fue mínimo de 7 días continuando la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K.

Se realizó trombolisis considerando cada caso de manera individual en el 27.5% de los pacientes, viéndose beneficiados aquéllos con manifestaciones sistémicas o trombosis localizadas extensas. Debido a que el riesgo potencial de sangrado severo con la terapia trombolítica es bien conocido, cada paciente fue vigilado cuidadosamente durante el tratamiento. De las complicaciones reportadas por Manco-Johnson en 2000⁴⁶ y Knofler en 2001⁴⁵, sólo observamos una hemorragia nasal menor suspendiendo la trombolisis.

Al momento del egreso 6 pacientes continuaron tratamiento domiciliario con enoxaparina, 7 pacientes con warfarina, 3 con acenocumarina, otro con ácido acetilsalicílico como sugiere la 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy para disminuir el riesgo de recurrencia de eventos protrombóticos. Se documentó remisión total en el 89.6% de nuestros pacientes y remisión parcial en el 6.8% con el uso de rt-PA mostrando la eficacia del tratamiento en rango más alto que lo reportado durante la 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. El éxito de la terapia trombolítica parece depender de la duración de la oclusión vascular.

Ocurrieron 2 defunciones durante el tiempo de la revisión aunque sólo una directamente relacionada a la presencia de tromboembolia pulmonar que desarrolló choque cardiogénico.

CONCLUSIONES

- El tromboembolismo en el niño es una enfermedad emergente y multifactorial que rara vez se presenta de forma espontánea, acompañando en muchas ocasiones a enfermedades complejas que precisan de catéter endovascular.
- A la hora del diagnóstico y de decidir el plan terapéutico se deben tener en cuenta los cambios evolutivos de la hemostasia y coagulación propios de la infancia.
- En los niños, la presencia de factores de riesgo adquiridos (catéter, infección, cáncer, cardiopatía, nutrición parenteral, quimioterapia, etc.) que justifican por sí solos la presencia de la trombosis hace que no se investigue, en muchos casos, la coexistencia de los factores genéticos de riesgo.
- Las deficiencias fisiológicas de la coagulación del niño dificultan la acción de fármacos como la heparina, los trombolíticos y los anticoagulantes orales empleados en el tratamiento del tromboembolismo.
- La trombólisis con rt-PA representa una terapia efectiva y segura en los niños a la dosis utilizada.
- Los efectos sistémicos como la disminución del fibrinógeno y efectos adversos serios fueron eventos raros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in neonates and children: the 8th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;133;887S-968S.
2. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-7.
3. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and International registry. *Pediatrics* 1995; 96: 939-43.
4. Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1997; 76: 163-7.
5. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Reseach* 2000; 47: 763-6.
6. Van Ommen CH, Heijboer H, Butler HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two year in the Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139: 675-81.
7. Gibson BES, Chalmers EA, Bolton-Maggs P, Henderson DJ, Lynn R. Thromboembolism in childhood: a prospective two year BPSU study in the United Kindom. February 2001-February 2003. *Thromb Haemost* 2003 1 (Supl. q): OC422.
8. Kuhle S, Massicotte P, Chan A, Adams M, Abdolele M, de Veber G, et al. Systemic thromboembolism in children: data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service. *Thromb Haemost* 2004; 92: 722-8.
9. Giroud M, Lemesle M, Gouyon JB, Nivelon JL, Milan C, Dumas R. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1343-8.
10. Lynch J, Hirtz D, deVeber G, Nelson K. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002; 109: 116-23.
11. Chalmers EA. Perinatal stroke – risk factors and management. *Br J Haematol* 2005; 130: 333-43.

12. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W, von Eeckardstein A, Kosch A, None N et al. Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97: 858-62.
13. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. Elevated plasma factor VIII and D-dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Engl J Med* 2004; 351: 1081-8.
14. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995; 74: 415-25.
15. Kuhle S, Koloshuk B, Marzinotto V, Bauman M, Massicotte P, Andrew M, et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2003; 111: 227-33.
16. Schneppenheim R, Greiner J. Thrombosis in infants and children. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 86-96.
17. Manco-Johnson M. Disorders of hemostasis in childhood: risks factors for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 710-4.
18. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001; 86:464-74.
19. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part I: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Reser* 2003; 111: 125-31.
20. Ehrenforth S, Junker R, Koch HG, Kreuz W, Munchow N, Scharrer I, Nowak-gottl UI. Multicentre evaluation of combined prothrombotic defects associated with thrombophilia in childhood; the Childhood Thrombophilia Study Group. *Eur J Pediatr* 1999; 158 (s): 97-104.
21. Kosch AK, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Günter G, Koch HG, Nowak-Göttl U. Prothrombotic risk factors in children with spontaneous venous thrombosis and their asymptomatic parents: a family study. *Thrombosis Research* 2000; 99: 531-7.
22. Van Ommen CH, Heijboer H, van den Dool EJ, Hutten BA, Peters M. Pediatric venous thromboembolic disease in one single center: congenital prothrombotic disorders and clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2516-22.
23. Revel-Vilk S, Chan A, Bauman M, Massicotte P. Prothrombotic conditions in an unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 915-21.

24. Estellés A, García-Plaza I, Dasí MA, Aznar J, Duart M, Sanz G, et al. Severe inherited “homozygous” protein C deficiency in a newborn infant. *Thromb Haemost* 1984; 52: 53-6.
25. Male C, Chait P, Ginsberg J, Hanna K, Anrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. *Thromb Haemost* 2002; 87: 593.
26. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicote P. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998; 132: 575-88.
27. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-9.
28. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996; 128: 313-8.
29. Dix D, Andrew M, Marziotto V, Charpentir K, Bridge S, Monagle P, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Paediat* 2000; 136: 439-45.
30. Kuhle S, Massicotte P, Dinyari M, Vegh P, Mitchell D, Mazzinotto V, et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events. *Thromb Haemost* 2005; 94: 1164-71.
31. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: 1120-7.
32. Nohe N, Flemmer A, Rümmler R, Praun M, Auberger K. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases. *Eur J Pediatr* 1999; 158: S134-S139.
33. Michaels LA, Gurian M, Hegyi T, Drachtman RA. Low molecular weight heparin in the treatment of venous and arterial thromboses in the premature infant. *Pediatrics* 2004; 114:703-7.
34. Schobess R, Düring C, Bidlingmaier C, Heinecke A, Merkel N, Nowak-Göttl U. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of oncedaily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica* 2006; 91: 1704-7.
35. Ho SH, Wu JK, Hamilton DP, Dix DB, Wadsworth LD. An assessment of published pediatric dosage guidelines for enoxaparin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 561-6.

36. Hofmann S, Knoefler R, Lorenz N, Siegert G, Wendisch J, Mueller D, et al. Clinical experience with low-molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb Res* 2001; 103: 345-53.
37. Massicotte P, Julian JA, Marzinotto V, Gent M, Shields K, Chan AK, et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin-sodium) in pediatric patients. *Thromb Res* 2003; 109: 93-9.
38. Malowany JI, Monagle P, Knoppert DC, Lee DS, Wu J, Mc Cusker P, et al. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for a higher dose for neonates. *Thromb Res* 2008
39. Ranze O, Ranze P, Magnani HN, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in paediatric patients-a review of the literature and a new case treated with danaparoid sodium. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 130-3.
40. Newall F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 289-92.
41. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, Massicotte P, Chan AKC, Julian JA, et al. Analysis of warfarin therapy in pediatric patients: a prospective cohort study. *Blood* 1999; 94: 3007-14.
42. Andrew M, Marzinotto V, Brooker L, Adamns M, Ginsberg J, Freedom R, et al. Oral anticoagulant therapy in pediatric patients: a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 1: 265-9.
43. Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP, Servidio RM. Acenocumarol therapy in pediatrics patients. *J Thromb Haemost* 2003; 8: 1740-3.
44. Chalmers EA, Gibsin BES. Thrombolytic therapy in the management of pediatric thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999; 104: 14-21.
45. Knoefler R, Dinger J, Kabus M, Müller D, Lauterbach I, Rupprecht E, et al. Thrombolytic therapy in children: clinical experiences with recombinant tissue plasminogen activator. *Seminars in Thromb Hemost* 2001; 27: 169-74.
46. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Hays T, Krupski W, Drose J, Manco-Johnson ML. Combined thrombolytic and anticoagulant therapy for venous thrombosis in children. *J Pediatr* 2000; 136: 446-53.
47. Neil A, Goldenberg, Janette D, Durham, R, Knapp-Clevenger, Marilyn J, Manco-Johnson. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood* 2007 110: 45-53.

48. Mitchell LG, Goldenberg NA, Male C, Kenet G, Monagle P, Nowak-Göttl U, on behalf of the Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the SSC of the ISTH. Definition of clinical efficacy and safety outcomes for clinical trials in deep venous thrombosis and pulmonary embolism in children. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1856–8.
49. Elizabeth Chalmers, Vijeya Ganesen, Ri Liesner, Sanjay Maroo, Timothy Nokes, D. Saunders, Michael Williams. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *British Journal of Haematology* 2011; 154, 196–207.
50. Goldenberg, NA, Donadini MP, Kahn SR, Crowther M, Kenet G, Nowak-Göttl U, and Manco-Johnson MJ. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010; 95: 1952-1959.
51. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, and Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica* 2012; 97: 509-515.
52. Ulrike Nowak-Göttl, Ralf Junker, Wolfhart Kreuz, Arnold von Eckardstein, Andrea Kosch, Natascha Nohe, Rosemarie Schobess, Silke Ehrenforth. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001 97: 858-862.
53. Neil A. Goldenberg. Thrombophilia states and markers of coagulation activation in the prediction of pediatric venous thromboembolic outcomes: A comparative analysis with respect to adult evidence. *Hematology* 2008; 236-244.
54. Alex Veldman, Marcel F Nold, Ina Michel-Behnke. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management* 2008;4; 1337–1348.
55. C. Heleen Van Ommen, Marjolein Peters. Acute pulmonary embolism in childhood. *Thrombosis Research* 2006; 118, 13-25.
56. Tina T. Biss, Leonardo R. Branda, Walter H. Kahr, Anthony K. Chan, Suzan Williams. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *British Journal of Haematology* 2008; 142, 808–818.
57. Dong BR, Hao Q, Yue J, Wu T, Liu GJ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004437.
58. Jamie L. Todd, Victor F. Tapson. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A critical appraisal. *Chest* 2009;135;1321-1329.

59. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2008; 29, 2276–2315.
60. J. Scott Baird, James S. Killinger, Kathy J. Kalkbrenner, Michael R. Bye, Charles L. Schleien. Massive pulmonary embolism in children. *J Pediatr* 2010;156:148-51.
61. Leonardo R. Brandao, Veerle Labarque, Yaser Diab, Suzan Williams, David E. Manson. Pulmonary embolism in children. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011; volume 37, number 7.
62. Andrew S. Johnson, Robert G. Bolte. Pulmonary embolism in the pediatric patient. *Pediatric Emergency Care* 2004; Volume 20, Number 8: 555-563.
63. Madhvi Rajpurkar, Indira Warriar, Meera Chitlur, Cynthia Sabo, Mary Jane Frey, Wendy Hollon, Jeanne Lusher. Pulmonary embolism—experience at a single children’s hospital. *Thrombosis Research* 2007; 119, 699-703.
64. Paul S. Babyn, Harpal K. Gahunia, Patricia Massicotte. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 258–274.
65. Antonella Tufano, Mirko Di Capua, Antonio Coppola, Claudia Arturo, Paola Ierano, Anna Maria Cerbone, Giovanni Di Minno. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in children, pregnant women, and elderly patients: A descriptive review of the literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2011, volume 37, number 8, 908-917.
66. Susan Wan, Daniel J. Quinlan, Giancarlo Agnelli, John W. Eikelboom. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004, 110:744-749.
67. Uma H. Athale, M.D., Anthony K.C. Chan, M.B.B.S. Thromboembolic complications in pediatric hematologic malignancies. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2007: Volume 33, number 4; 416-426.
68. Majluf-cruz A, Espinosa-larrañaga F. Fisiopatología de la trombosis. *Gac Méd Méx* 2007; Vol. 143 Supl 1: 11-14.
69. Majluf-cruz A. Mecanismos hemostáticos. En *fundamentos de hematología*, Ruiz Argüelles GJ, Ed.; Ed. Med. Panamericana 1998:264-288.
70. Vazquez Zavala Genoveva. Tesis de Grado de Subespecialidad en Medicina del Paciente Pediátrico Críticamente Enfermo: Factores de Riesgo para el Desarrollo de Tromboembolismo Pulmonar en Pacientes Pediátricos 2000; 1-39.

71. Gonzalez Urban Claudia Irene. Tesis de Grado de Subespecialidad en Reumatología Pediátrica: Síndrome Antifosfolípido y Trombosis, Experiencia en el Hospital Infantil de México 1999; 1-50.

72. Cortes Sauza Jorge. Tesis de Grado de Subespecialidad en Cirugía Pediátrica: Estudio comparativo sobre la utilidad de heparina en la prevención de trombosis de catéteres venosos centrales en pacientes pediátricos 2006; 1-32.

73. Rodríguez Castillejos Cecilia. Tesis de Grado de Subespecialidad en Hematología Pediátrica: Frecuencia del polimorfismo de la Metilenotetrahidrofolato Reductasa, Protrombina G20210A y Factor V de Leiden en pacientes pediátricos con trombosis 2009; 1-35.

ANEXO 1

NOMBRE:	EDAD:	SEXO:	REGISTRO:					
EDO. NUTRICIONAL:	F. DE NAC:							
DX DE BASE:	DX DE INGRESO UTIP:							
F. INGRESO UTIP:	F. DE EGRESO UTIP:							
F. DE TROMBOSIS:								
PRESENTACIÓN CLÍNICA:	(SISTÉMICA)	(LOCALIZADA)						
PROCESO INFECCIOSO:	MEDICAMENTOS PROTROMBÓTICOS:							
CATÉTER: (SI) (NO)	SITIO:	FECHA DE COLOCACIÓN:						
QX PREVIA: (SI) (NO)	FECHA:							
OTROS FACTORES DE RIESGO:								
MÉTODO DE DX POR IMAGEN:								
INICIO DE TX:	PLAQU	TP	TPT	INR	FIB	ATIII	DD	
24 HRS:	PLAQU	TP	TPT	INR	FIB	ATIII	DD	
72 HRS:	PLAQU	TP	TPT	INR	FIB	ATIII	DD	
TROMBOLISIS: (SI) (NO)	DOSIS:		TIEMPO:					
HEPARINA: (SI) (NO)	DOSIS:		TIEMPO:		HBPM: (SI) (NO)		DOSIS:	TIEMPO:
AVK: (SI) (NO)	DOSIS:		TIEMPO:		OTRO TX COADYUVANTE: (SI) (NO)			
TROMBOFILIA: (SI) (NO)								
REMISIÓN: (TOTAL) (PARCIAL)					FECHA:			
COMPLICACIONES:								
DESTINO AL EGRESO:					TRATAMIENTO:			