



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

“FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE
ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR.
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA”

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO EN
MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIÁTRIA**

PRESENTA:

DRA. ALICIA MONTSERRAT VEGA ROJAS

ASESOR DE TESIS:

DR RUY XAVIER PÉREZ CASILLAS
HEMATOLOGIA PEDIATRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA

NO. DE REGISTRO: R-2021-3502-032

CIUDAD DE MÉXICO
MARZO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

M.C. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

M.C. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DR. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA ASESOR DE TESIS UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA. ALICIA MONTSERRAT VEGA ROJAS

MEDICO RESIDENTE DE PEDIATRÍA UMAE
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR DE TESIS

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas

Adscripción: UMAE HG CMN la Raza, Servicio de hematología pediátrica

Email: ruyperex@live.com.mx

Matrícula: 8184313

Cédula: 1620185

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 57245900

INVESTIGADOR ASOCIADOS

Dra. Alicia Montserrat Vega Rojas R3 PM

Adscripción: UMAE hospital general CMN La Raza, Servicio de hematología pediátrica

Cargo institucional: Residente de tercer año de la especialidad de pediatría médica

Email: l_monse_747@hotmail.com

Matrícula: 97155363

Cédula: 91557323

Domicilio: Jacarandas y Vallejo s/n, col, La Raza, Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 312 1522080

Servicios participantes:

Hematología pediátrica del Hospital General del CMN La Raza



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOETICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 22 de febrero de 2021

Dr. RUY XAVIER PEREZ CASILLAS

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-3502-032

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Carabga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

A mi madre por darme la vida, su amor, su tiempo, pero sobre todo el mejor ejemplo de bondad. A mi padre por ser el mejor, mi héroe, mi inspiración y la persona que me hizo creer en mí misma. A mis hermanos Jesús y Sergio por ser mis compañeros de aventuras los hombres más talentosos y el amor más puro que puede haber. A mi esposo por ser un hombre imparable, noble, mi mayor apoyo en todo momento y el amor de mi vida.

A todas las personas que han estado conmigo a lo largo de mi vida y que han hecho de mí la mujer que soy.

ÍNDICE	
RESUMEN.....	8
MARCO TEÓRICO	10
Antecedentes	10
Sistema de coagulación	11
Modelo clásico de la coagulación	12
Principales actores de la hemostasia primaria.....	12
Formación del trombo plaquetario	14
Modelo celular de la coagulación.....	16
Iniciación.....	17
Amplificación.....	17
Propagación.....	18
Fibrinólisis.....	19
Trombofilia	20
Resistencia a la proteína c activada y factor V de Leiden.....	23
Mutación puntual del gen de la protrombina (g20210a)	24
Déficit de anticoagulantes naturales.....	25
Otras anomalías constitucionales asociadas a un riesgo de trombosis	31
Riesgo tromboembólico de diferentes trombofilias constitucionales.....	32
Defectos combinados	33
Test de trombofilia	34
Tratamiento de trombosis en niños	35
Agentes de primera línea y duración de la terapia anticoagulante	36
Anticoagulantes convencionales	37
Heparina no fraccionada.....	37
Heparina de bajo peso molecular	39
Antagonista de vitamina k.....	40
Inhibidor directo del factor Xa	42
Anticoagulantes orales directos.....	42
JUSTIFICACIÓN	44
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	44
Pregunta de investigación.....	45
OBJETIVO GENERAL:	46

Objetivos específicos	46
HIPÓTESIS	49
Hipótesis 1	49
Hipótesis 0	49
MATERIAL Y MÉTODO	49
Tipo de estudio	49
Diseño de estudio	49
Límite de espacio	49
Universo de trabajo	49
Criterios de selección	49
Operacionalización de variables.....	51
Análisis estadístico	55
ASPECTOS ÉTICOS	56
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	58
RESULTADOS	59
DISCUSIÓN.....	73
CONCLUSIÓN	74
BIBLIOGRAFÍA.....	75
ANEXOS.....	77

RESUMEN

TITULO

“FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

INTRODUCCIÓN. La trombosis en población pediátrica es una entidad que se presenta con una incidencia baja en comparación con la población adulta. A diferencia de los adultos la mayoría de los pacientes pediátricos que presentan trombosis, esta es secundaria, ya sea a una condición adquirida o congénita, definida como trombofilia primaria. La trombofilia primaria es una condición congénita que predispone a los pacientes a presentar trombosis y una importante causa desencadenante de trombosis en población pediátrica. Se ha descrito polimorfismo y mutaciones en factores proteicos que intervienen en la coagulación como responsables de esta trombofilia. Las guías actuales recomiendan se busque intencionadamente estas alteraciones en pacientes pediátricos con trombosis debido a su gran incidencia en esta edad y que ante su presencia se deben realizar cambios en las conductas terapéuticas. El principal tratamiento de los eventos de trombosis en niños es con heparina de bajo peso molecular debiendo de individualizar el tiempo de su administración según la situación clínica de cada paciente y la presencia o no de trombofilias primarias.

JUSTIFICACIÓN. En los últimos años ha ido aumentando la incidencia de trombosis en la población pediátrica, sin embargo, no se conoce en nuestra población la incidencia de trombofilia primaria en estos pacientes con eventos de trombosis. En este estudio buscaremos describir la incidencia de trombofilia primaria en nuestra población en tratamiento con anticoagulantes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. Las trombofilias congénitas son un grupo de enfermedades cuya frecuencia se desconoce actualmente en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza del centro médico nacional la raza, así como su relación a los eventos trombóticos, ya que estos se presentan asociados a otros factores agregados; por lo que se busca encontrar la relación entre ambos en el grupo de pacientes que reciben alguna terapia de anticoagulación en dicha unidad.

OBJETIVO. Determinar la frecuencia de trombofilia primaria en los pacientes pediátricos con terapia anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional la raza.

HIPÓTESIS: La frecuencia de trombofilia primaria es alta en los pacientes con trombosis en terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional la raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Encuesta transversal, retrolectivo, observacional y descriptivo. Se utilizará estadística descriptiva, medias, frecuencias. Se presentan valores de odds ratio (OR) ajustados. Se representarán los resultados en tablas, porcentajes y gráficos. Se incluirán a todos los pacientes menores de 16 años, de ambos géneros, con diagnóstico de trombosis ya sea arterial o venosa y que se encuentren con terapia de anticoagulación, que presentaron el evento trombótico del 1 enero del 2015 al 31 diciembre del 2018.

RESULTADOS: Incluimos 31 pacientes con diagnóstico de trombosis y tratamiento con anticoagulación, los cuales se diagnosticaron en un periodo de 3 años. De los 31 pacientes, el sexo masculino representaba 54.84% y el sexo femenino 45.16%. La edad de los pacientes al momento de presentar la trombosis con media de 5.8 años, con una desviación estándar de 5.92 y varianza de 35.14. 3 de los 31 pacientes estudiados 9.68 % tenían antecedentes familiares de trombosis. El tipo de vaso sanguíneo más afectado por la trombosis fue de tipo venosa en un 83.9%. El sitio más frecuencia de trombosis fue el SNC con un 25.8%. Dentro de las manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes, el edema fue el más frecuente en un 25%. Se encontró una frecuencia de trombofilia primaria en esta población del 32.3%. La deficiencia de proteína C se encontró en 16.1% del total de pacientes estudiados y en un 50% de los pacientes que presentaban trombofilia primaria. La deficiencia de antitrombina se encontró solo en un 3.2% del total de pacientes y en un 10% de los pacientes con trombofilia y la deficiencia de proteína S en un 12.9% y siendo del 40% de los pacientes con trombosis. De los pacientes con trombofilia primaria 9 fueron del sexo masculino y 1 del sexo femenino, con una p estadísticamente significativa de 0.007. La relación entre trombofilia primaria y tipo de vaso sanguíneo con trombosis encontrando una p 0.522 no significativa, realizándose la misma prueba para la relación entre trombofilia primaria y sitio de trombosis con una p 0.458 tampoco con significancia estadística.

MARCO TEÓRICO

La hemostasia constituye un sistema biológico de defensa donde intervienen elementos celulares y plasmáticos que interaccionan entre sí para mantener la sangre en estado fluido y al mismo tiempo reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo con el objetivo de detener el sangrado, de la forma más rápida posible. La hemostasia comprende un sistema de coagulación y un sistema de fibrinólisis, en estos sistemas participan plaquetas, endotelio, eritrocitos, leucocitos, factores plasmáticos (factor de Von Willebrand, fibronectina, prostaglandinas, factores de coagulación, cininas, proteínas C y S, antitrombina, etc.). Existiendo entonces un equilibrio entre el mecanismo procoagulante que favorece la hemostasia y la trombosis y un mecanismo anticoagulante encargado de prevenir la excesiva formación de trombina cuando se activa la coagulación. ⁽¹⁾

Los desequilibrios de la hemostasia pueden dar lugar a manifestaciones de tendencia hemorrágica (diátesis hemorrágica) o de tendencia trombótica (trombofilias). Las diátesis hemorrágicas incluyen tanto alteraciones de la hemostasia primaria (anomalías vasculares, trombocitopenias y trombocitopatías) como alteraciones de la coagulación o coagulopatías. En ambos grupos de enfermedades, estas pueden tener un origen congénito/hereditario o adquirido. ⁽¹⁾

Antecedentes

El conocimiento sobre el sistema de coagulación ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. La primera teoría fue propuesta por Paul Morawitz en el año del 1905, denominada la teoría clásica, en el año de 1964 se describió la teoría de la cascada de la coagulación propuesta por Mc Farlane, Davie y Ratnoff, en la cual se incluían la mayoría de los factores de coagulación ya conocidos. Esta contemplaba una cascada enzimática compuesta por una serie de etapas secuenciales en las que la activación de un factor de coagulación activaba el siguiente. De acuerdo con este modelo existirían dos vías de activación: intrínseca (iniciada por el factor XII) y extrínseca (iniciada por complejo factor tisular/ factor VII) que convergen en una vía común con el factor X activado. Este esquema sigue siendo útil para explicar las pruebas de

laboratorio empleadas para la monitorización de la hemostasia, como el tiempo de protrombina que evalúa la vía extrínseca y el tiempo de tromboplastina parcial activado para la vía intrínseca. Sin embargo, se comprobó que estas vías no actúan de manera independiente, por lo que actualmente se propone la participación de superficies celulares y del factor tisular como iniciador de la coagulación. ⁽¹⁾

Las diferencias en el sistema hemostático entre pacientes adultos y pediátricos nacieron de estudios seminales dirigidos por Maureen Andrew a fines de los años ochenta y principios de los noventa. Esos estudios, por primera vez, definieron los cambios normales en la expresión de proteína hemostática y su actividad en neonatos y niños sanos en comparación con adultos. Hasta entonces, el conocimiento y las investigaciones clínicas de la hemostasia se basó principalmente en adultos. En los últimos 30 años ha habido un importante esfuerzo internacional para mejorar nuestra comprensión de la hemostasia pediátrica. ⁽²⁾

El uso de anticoagulantes en niños es un área donde se han realizado importantes avances. Específicamente, los últimos 10 a 15 años se ha visto acumulación de evidencia del efecto clave de los anticoagulantes en niños. La epidemiología de la trombosis arterial y venosa en niños ha sido estudiada extensamente y hemos aprendido que si bien es espontáneo; la trombosis es rara en niños, los niños hospitalizados tienen un alto riesgo de trombosis. ⁽²⁾

Sistema de coagulación

Intervienen en este proceso proteínas procoagulantes (factores de la coagulación) y proteínas anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteínas S). Estas últimas modulan el proceso, evitando una activación patológica de la misma y la consiguiente formación de trombos. ⁽¹⁾

Los factores procoagulantes tienen una nomenclatura internacional. Mayoritariamente se denominan con números romanos e incluyen, factor I o fibrinógeno, factor II (FII) o protrombina, factor V (FV), factor VII (FVII), factor VIII (FVIII), factor IX (FIX), factor X (FX), factor XI (FXI), factor XII (FXII), factor XIII (FXIII) y también el factor de Von Willebrand (FVW), la precalicreina y el quinínogeno de alto peso molecular. En condiciones fisiológicas circulan en forma inactiva y durante el proceso de la coagulación son activados y se representan con el sufijo «a». ⁽¹⁾

La síntesis de los factores de la coagulación se realiza principalmente en el hígado y en el endotelio vascular. Los factores II, VII, IX y X, así como las dos principales proteínas anticoagulantes, proteína C y proteína S, requieren para su síntesis hepática la presencia de la vitamina K. El FVIII y el FV actúan como cofactores plasmáticos, el FVIII circula en plasma unido al FVW y el FV como una proteína monomérica. El factor tisular (FT) y la trombomodulina (TM) son cofactores celulares. El FT está presente sobre la membrana de células como los monocitos o células endoteliales y se activa únicamente al entrar en contacto con el FVII, momento en el que se inicia la coagulación plasmática. La TM se expresa sobre las células del endotelio vascular y participa como anticoagulante activando a la proteína C. ⁽¹⁾

Modelo clásico de la coagulación

La hemostasia clásicamente se divide en dos sistemas fisiológicos que funcionan en paralelo: Hemostasia primaria: en la cual participan endotelio y plaquetas siendo estas fundamentales a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para formar el tapón hemostático plaquetario inicial. Las células endoteliales llevan a cabo funciones específicas de trombo-regulación, esto provoca que normalmente las plaquetas no se adhieran al vaso sanguíneo, estas se activan cuando hay una lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio. ⁽¹⁾

Hemostasia secundaria: en la cual participan los factores de coagulación, que interaccionan sobre una superficie catalítica, para formar una red de fibrina e integrar el coágulo sanguíneo. La coagulación representa el cese fisiológico de la hemorragia por medio de un mecanismo complejo que involucra el cambio físico de la sangre, de líquido a sólido. ⁽¹⁾

Principales actores de la hemostasia primaria

Pared vascular

En la íntima, túnica en contacto con la luz vascular, se distinguen el endotelio, constituido por una monocapa de células endoteliales, y el subendotelio, formado por tejido conjuntivo y células musculares lisas. El endotelio en contacto con la sangre es tromboresistente, porque

produce diferentes moléculas que inhiben la activación plaquetaria (prostaglandina I₂, monóxido de nitrógeno), regula negativamente la coagulación (trombomodulina, inhibidor de la vía del factor tisular [TFPI]) o tiene una actividad profibrinolítica (activador tisular del plasminógeno [t-PA]). El subendotelio, rico en moléculas adhesivas (colágeno, factor de Von Willebrand), es espontáneamente trombógeno. ⁽³⁾

Factor de Von Willebrand

El factor de Von Willebrand (FVW) es una glucoproteína sintetizada por las células endoteliales y los megacariocitos. Está presente en la sangre en una forma multimérica que soporta la adhesión y la agregación plaquetaria en la microcirculación en presencia de fuerzas de cizalladura elevadas. También interviene en la coagulación estabilizando el factor VIII (FVIII) que, en ausencia de FVW, se elimina prematuramente de la circulación. ⁽³⁾

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados de 3 µm de diámetro que proceden de la fragmentación citoplasmática de células hiperploides situadas en la médula ósea, los megacariocitos (MC). La maduración de los MC se produce siguiendo tres etapas sucesivas, asociadas a remodelaciones del citoesqueleto: la poliploidización del núcleo por un mecanismo de endomitosis, la formación de proplaquetas a partir de las membranas de demarcación y la migración de los MC hacia el nicho vascular, donde las plaquetas se liberan al flujo sanguíneo. ⁽³⁾

La trombopoyetina (TPO) es el principal factor de crecimiento que estimula la megacariopoyesis. Interactúa con los receptores membranarios Mpl expresados por los progenitores MC y las plaquetas. La concentración de TPO se correlaciona inversamente con el nivel de expresión de Mpl por la masa MC/plaquetas. Numerosos factores de transcripción modulan los genes implicados en la megacariocitopoyesis en diferentes estadios de diferenciación (GATA-1, *friend leukemia integration 1* [FLI-1], factor de transcripción relacionado con Runt-1 [RUNX-1], factor nuclear, factor nuclear eritroide 2 [NF-E2], etc.). ⁽³⁾

La envoltura membranaria plaquetaria está constituida por una bicapa fosfolipídica de distribución asimétrica, con un predominio de fosfolípidos aniónicos en la lámina interna,

exteriorizados durante la activación plaquetaria, que contienen receptores glucoproteicos esenciales para la fisiología plaquetaria. Un citoesqueleto submembranario mantiene la plaqueta en reposo en una forma discoide y permite la adquisición de una forma equinoidea después de la activación plaquetaria. El citoesqueleto comporta dos redes de canales membranarios: el sistema canalicular abierto (SCA), constituido por invaginaciones profundas de la membrana plasmática, que facilita el despliegue plaquetario y la exocitosis rápida del contenido granular en caso de activación plaquetaria, y el sistema tubular denso, lugar de almacenamiento del calcio. Existen tres tipos de granulaciones citoplásmicas: los gránulos densos (ricos en calcio, trifosfato de adenosina [ATP], difosfato de adenosina [ADP], pirofosfatos, serotonina e histamina), los gránulos α (ricos en factores de coagulación, factores de crecimiento y proteoglicanos) y los lisosomas (ricos en enzimas proteolíticas, como las catepsinas, las hidrolasas o las heparinasas). Durante la activación plaquetaria, se secretan los gránulos densos y α , y liberan su contenido. ⁽³⁾

Formación del trombo plaquetario

En condiciones de flujo arterial, la captación y la adhesión inicial de las plaquetas en el subendotelio se efectúan principalmente por medio del complejo membranario glucoproteína (GP) Ib-IX-V, que tiene como ligando al FVW. En presencia de fuerzas de cizalladura elevadas, el FVW unido al colágeno subendotelial adopta una conformación que le permite unirse a la GPIb α plaquetaria. Esta interacción permite una adhesión reversible de las plaquetas al subendotelio. La adherencia iniciada por la interacción GPIb α -FVW se estabiliza después gracias a los receptores del colágeno (GPVI, α 2 β 1). La acción de los receptores plaquetarios GPIb-IX-V y GPVI desencadena la activación plaquetaria a través de cascadas de señalizaciones intracelulares que convergen hacia la activación de la fosfolipasa C (FLC) γ 2 y la producción de dos segundos mensajeros: el trifosfato de inositol (IP3) y el diacilglicerol (DAG). Estos dos mediadores activan respectivamente la movilización cálcica y la proteína-quinasa C (PCK) necesarias para la activación de la integrina α Ib β 3. En la transducción de la señal desencadenada por la unión del colágeno a la GPVI, expresada en la superficie de las plaquetas en forma de un complejo no covalente con la cadena γ común a los receptores de los fragmentos constantes de las inmunoglobulinas (FcR), intervienen

cinastas de la familia Src (Fyn y Lyn), que fosforilan las dos tirosinas del motivo de inmunorreceptor activable por tirosina (ITAM) de la cadena γ del FcR. Los motivos ITAM fosforilados permiten la captación de otra tirosina-cinasa (Syk), que induce la formación de un complejo de señalización que conduce después a la activación de la fosfoinositida-3-cinasa (PI3K) y de la PLC γ 2. La unión del FVW a la GPIb α en condiciones de flujo desencadena también una cascada de señalización que contribuye a la activación de la integrina α IIB β 3 igualmente por medio de la PI3K y de la PLC γ 2. ⁽³⁾

La activación plaquetaria se acompaña de una modificación de la morfología plaquetaria, indispensable para las reacciones de secreción y de agregación. La plaqueta pasa de discoide a esférica, con emisión de pseudópodos y centralización de los orgánulos intracelulares. La centralización de los gránulos y después la fusión de sus membranas con la del SCA permite una liberación rápida del contenido granular. Las plaquetas activadas en contacto con la brecha vascular liberan localmente agonistas solubles como el ADP y el tromboxano A2 (TXA2), que amplifican la captación y la activación de las plaquetas cercanas, principalmente por medio de receptores de siete dominios transmembranarios acoplados a proteínas G (RAPG). Los principales RAPG implicados en la activación plaquetaria son los receptores de la trombina (receptor activado por proteasas PAR1 y PAR4), del ADP (P2Y1 y P2Y12) y del TXA2 (TP α). La trombina, el TXA2 y el ADP inducen la activación de la FLC β y la formación de los segundos mensajeros IP3 y DAG por medio de los receptores PAR1, PAR4, TP α y P2Y1 acoplados a proteínas Gq. P2Y12 y PAR1 también se acoplan a receptores Gi, que inducen una eliminación de la inhibición de la activación plaquetaria regulando negativamente diferentes inhibidores fisiológicos, como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la molécula RASA3. El ADP y la trombina también desempeñan un papel esencial, a la vez en la iniciación (por medio de la vía Gq) y el mantenimiento de la activación plaquetaria (por medio de la vía Gi). Los receptores PAR1, PAR4 y TP α también se acoplan a receptores G12/13 implicados en la remodelación del citoesqueleto de actina-miosina a través de RhoA y sus efectores. ⁽³⁾

La integrina α IIB β 3, específica de las plaquetas, es un receptor esencial para la agregación plaquetaria. En la plaqueta en reposo, la α IIB β 3 está en un estado de baja afinidad, incapaz de unirse al fibrinógeno soluble. La activación plaquetaria por los agonistas fisiológicos induce una señalización dentro-fuera que da lugar a un aumento de la expresión membranaria

y a un cambio de conformación de la GP α IIb β 3. Los receptores de la α IIb β 3 activados, agrupados en grupos en la superficie plaquetaria, adquieren la capacidad de fijarse al fibrinógeno y al FVW, lo cual permite la formación de puentes interplaquetarios. El FVW es el ligando preferido de la GP α IIb β 3 en presencia de fuerzas de cizalladura elevadas, condición reológica observada en la microcirculación. La unión del fibrinógeno y el FVW a la α IIb β 3 también es el origen de una vía de señalización fuera-dentro (*outside-in*), que aumenta la estabilidad del agregado plaquetario y la retracción del coágulo. Las plaquetas activadas externalizan, en la lámina externa de su membrana plasmática, fosfolípidos aniónicos que constituyen una superficie procoagulante esencial para la captación de los complejos enzimáticos de la tenasa y la protrombinasa. La trombina formada amplifica la activación de las plaquetas en el seno del trombo por medio de los receptores PAR y permite la formación de un polímero de fibrina que estabiliza el trombo plaquetario. ⁽³⁾

Este modelo además divide el proceso de la coagulación en dos vías, intrínseca y extrínseca, dando mayor importancia a la vía intrínseca como iniciadora de la coagulación a través del FXII, denominada fase de contacto. Ambas vías convergen en una vía común y son capaces de activar al FX, el cual, uniéndose al cofactor FVa, activa el FII y genera trombina. Este modelo, denominado cascada de la coagulación, es un modelo *in vitro*, de mucha utilidad en el laboratorio, para medir los factores de la coagulación a través del tiempo de protrombina (TP) o vía extrínseca y del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) o vía intrínseca. No obstante, el modelo clásico de la cascada de la coagulación es inconsistente con el comportamiento clínico de las alteraciones de la hemostasia. ⁽¹⁾

Modelo celular de la coagulación

El modelo celular identifica las membranas de las células receptoras del FT y las plaquetas como los lugares donde tiene lugar la activación de los factores de coagulación. El modelo tradicional de la coagulación, propuesto hace 40 años separaba las fases celular y humoral de la coagulación y considerada que el proceso de hemostasia se conseguía a través de la activación secuencial de enzimas efectoras en 2 vías independientes. Recientemente se desarrolló un nuevo modelo que ha permitido un mejor entendimiento de cómo el sistema de hemostasia funciona *in vivo*. Esta nueva teoría, conocida como modelo celular de la

coagulación, enfatiza la interacción entre los factores solubles y las superficies celulares y considera a las células como elementos esenciales capaces de dirigir el proceso hemostático. El nuevo modelo resalta la importancia del complejo FT/FVIIa en la fase de activación del sistema y considera que la coagulación sucede en 3 fases que ocurren en distintas superficies celulares y de manera simultánea: iniciación, amplificación y propagación. ⁽⁴⁾

Iniciación

El factor VIIa y el factor tisular son elementos esenciales en el inicio de los procesos de hemostasia. El factor VII circula en la sangre predominantemente como molécula inactiva y sus funciones a las concentraciones fisiológicas, son virtualmente nulas en ausencia de su cofactor. El factor tisular no está en contacto con elementos de la sangre; la célula que alberga este receptor (fibroblasto, miocito, célula mononuclear, macrófago) se encuentra fuera del sistema vascular hasta que existe pérdida de la integridad de este. La interacción entre el factor tisular y el factor VIIa es el proceso fundamental en la iniciación de la coagulación; tal interacción incrementa la actividad del factor VII en 1×10 . El complejo FT/FVIIa, de forma directa e indirecta a través del factor IX, activa inicialmente el factor X transformando pequeñas cantidades de protrombina en trombina, que son aún insuficientes para completar el proceso de formación de fibrina. ⁽¹⁻⁴⁾

Amplificación

La fase de amplificación es dependiente de la presencia de membranas plaquetarias activadas y de la interacción de estas con los factores de la coagulación, especialmente con las cantidades limitadas de trombina que se generan en la vecindad de la célula portadora de factor tisular. Las plaquetas se activan y degranulan, al tiempo que se adhieren y agregan formando un tapón en el vaso dañado; una característica muy importante en la activación de las plaquetas es el cambio de polaridad de las cabezas negativas de los fosfolípidos para permitir su interacción con los factores de la coagulación involucrados en dichos procesos. Aunque es insuficiente para la formación de un coágulo, la pequeña cantidad de trombina

producida por la vía VIIa/FT, durante la fase de iniciación, es esencial para amplificar el proceso. La trombina es un ávido reclutador de plaquetas y retroalimenta de manera positiva al sistema al poseer la capacidad de activar a los factores V, VIII y XI. Finalmente, el complejo IXa/VIIIa se ensambla en la superficie plaquetaria y genera grandes cantidades de factor X; parte de este complejo se ensambla en la célula portadora de factor tisular y puede difundir a la superficie plaquetaria dada su resistencia relativa a los efectos de anticoagulantes naturales. El papel de este complejo eventualmente supera la del complejo VIIa/FT en la producción de Xa, ya que es 50 veces más eficiente y dada la inactivación creciente del VIIa/FT por el TFPI. La fase de amplificación también se caracteriza por la activación del sistema de retroalimentación negativa a través de los anticoagulantes naturales: TFPI (inhibidor de la activación del complejo FT/FVIIa), antitrombina y proteína C, cuya función es importante en regular los procesos procoagulantes. ⁽¹⁻⁴⁾

Propagación

La amplificación del proceso por mecanismos de retroalimentación entre trombina y plaqueta y la activación de todos estos factores permiten activar grandes cantidades del factor X y formar el complejo protrombinasa para convertir la protrombina en trombina y, a expensas de esta, el fibrinógeno en fibrina. El proceso final, siempre en la superficie de la plaqueta, se acelera para generar de forma explosiva grandes cantidades de trombina y fibrina. La fase de propagación presenta un cambio de locación de los procesos que llevan a la generación de la trombina, de la célula portadora de factor tisular a la plaqueta activada. La presencia de fosfolípidos en la membrana plaquetaria activada permite el ensamblaje del complejo IXa/VIIIa y potencia sus acciones en 1×10 . Grandes cantidades de trombina se producen durante esta fase, resultando en la escisión proteolítica del fibrinógeno y en la formación de monómeros de fibrina que se polimerizan para consolidar el inestable coágulo inicial de plaquetas en un firme coágulo organizado de fibrina. El fibrinógeno es una proteína soluble de 340 kDa, el cual se encuentra circulando en la sangre total a concentraciones de 2 a 4 mg/dl. Consiste en dos sets de tres distintas cadenas de disulfido unidos a polipéptido ($A\alpha$, $B\beta$, $\gamma\gamma$), que son sintetizadas por tres genes separados en el cromosoma 4. El objetivo molecular principal de la trombina es el fibrinógeno, el cual es convertido en monómeros de

fibrina, debido a la eliminación de la trombina en fibrinopéptidos N- terminales A y B. El monómero resultante es un disulfido unido a una proteína trinodular que sus dominios N y C terminales se convierten en los nódulos E y D respectivamente. La trombina, a su vez, activa al factor XIII y al TAFI con efectos positivos adicionales en la estabilidad del coágulo y en la resistencia a los efectos de la plasmina. El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) es un zimógeno que puede ser activado (TAFIa) por la trombina o por la plasmina. Como la fibrina es degradada por la plasmina, sus lisinas C-terminal son expuestas y mejoran la activación de plasminógeno adicional a la plasmina. El TAFIa elimina las lisinas C terminales desde la fibrina y así inhibe el cofactor de actividad de la fibrina para la activación del plasminógeno. ⁽¹⁻⁴⁾

Fibrinólisis

La fibrina tiene un papel esencial en la hemostasia, como producto primario de la cascada de coagulación y como substrato último en la fibrinólisis. La eficiencia de la fibrinólisis es altamente influenciada por la estructura del coágulo, las isoformas del fibrinógeno, los polimorfismos, el grado de generación de trombina y el ambiente bioquímico en el que se desarrollan. El estado fisiológico normal corresponde a una tendencia en donde los mecanismos inhibitorios prevengan el inicio patológico o la propagación exagerada de la coagulación, ello limita el fenómeno a la región vascular dañada. El primero de ellos bloquea la iniciación, a través de un polipéptido de cadena única producido por el endotelio sano, llamado el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que bloquea las consecuencias de la unión entre el factor VIIa y el factor tisular. ⁽¹⁾

Otros mecanismos inhibitorios son capaces de bloquear la coagulación una vez iniciada, como la antitrombina (antes antitrombina III), que fisiológicamente es activada por un glicosaminoglicano de origen endotelial (el heparán sulfato) y farmacológicamente por la heparina. La antitrombina actúa inhibiendo todos los factores de coagulación con acción de serinproteasas (IX, X, XI, XII y trombina). Otro producto del endotelio sano, la trombomodulina, en unión con la trombina, activa la proteína C que, junto a su cofactor, la proteína S, inhibe los cofactores de la coagulación (factores VIII y V). La agregación

plaquetaria también es constantemente inhibida por productos secretados por el endotelio sano: óxido nítrico, prostaciclina (PGI₂, la cual ejerce la función contraria al tromboxano A₂) y la ecto-ADP-asa, que degrada el ADP circulante. Una vez formado el coágulo, la fibrinólisis mediada por plasmina es la responsable de removerlo, tanto en etapas tardías del trauma vascular como en trombosis patológica. La trombina y la oclusión vascular inducen al endotelio a producir el activador tisular de la plasmina (t-PA). Otro activador es inducido por los factores de contacto (PK, HMHK y XII), que convierten la prourocinasa en activador del plasminógeno de tipo urocinasa (u-PA). Cuando estos activadores superan los mecanismos inhibidores de activación del plasminógeno (TAFI), antes mencionados, se activa la plasmina, que corta los residuos de lisina y arginina en el extremo carboxilo terminal de la fibrina y revierten la polimerización, con lo que la convierten en productos de degradación de la fibrina, como el dímero D. ⁽¹⁾

Un sistema antifibrinolítico efectivo que tiende a proteger contra el proceso crónico de la enfermedad aterosclerótica vascular y del proceso agudo de trombosis. A la inversa, los defectos en la fibrinólisis incrementan el riesgo de enfermedad aterotrombótica. La efectividad de la homeostasia en vivo no depende únicamente de las reacciones procoagulantes, sino también del proceso de fibrinólisis. Finalmente, los procesos de hemostasia y fibrinólisis en condiciones normales guardan un equilibrio perfecto entre ellos, lo que permite mantener la integridad del sistema vascular. Cuando estos mecanismos se pierden pueden aparecer diversos síndromes que van desde la hemorragia hasta la trombosis. ⁽¹⁾

Trombofilia

La noción de que la trombosis venosa podría tener un componente hereditario es realmente antigua, pero las evidencias que lo demuestran no aparecieron hasta hace 40 años, con la descripción de la deficiencia de antitrombina, el mayor regulador del sistema hemostático. Dadas la escasa frecuencia de esa deficiencia y la tardanza de más de 20 años en identificar anomalías hereditarias de nuevos reguladores del sistema hemostático, como las proteínas C y S, se estableció la idea de que la trombofilia hereditaria era una situación con poca

relevancia clínica, ya que no podía encontrarse en más del 5% de los pacientes con trombosis venosa. ⁽⁵⁾

Esas ideas, vigentes hace 20 años, debían convivir con situaciones clínicas no resueltas, como la observación de amplias familias en las que varios miembros presentaban frecuentes manifestaciones tromboticas espontáneas en el territorio venoso, en ocasiones en territorios inusuales, con aparición frecuente del primer episodio en edades jóvenes, y en las que la recurrencia no era rara; características que definían los estados de trombofilia hereditaria ya caracterizados. ⁽⁵⁾

La incidencia de trombosis en el paciente pediátrico se estima en 0,07/10.000, aunque esta incidencia varía, ya que algunos informes mencionan una incidencia de 2-8 por cada 100 000 niños menores de 14 años. La incidencia de trombofilia idiopática en niños es del 5%, en contraste con la población adulta en la que se aproxima al 40%. Esto también varía dentro de los grupos de edad en Pediatría, ya que en neonatos se ha descrito una incidencia 5.1 por cada 100 000 nacidos vivos, de los que mueren únicamente 3%. ⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾

La trombofilia se define como la tendencia a la trombosis derivada de cambios hereditarios o adquiridos de la coagulación o de la fibrinólisis, que conducen a un estado protrombótico. La trombofilia se clasifica como hereditaria (primaria) cuando se demuestra la presencia de una anomalía hereditaria que predispone a la oclusión vascular, pero que requiere la interacción con otro componente, hereditario o adquirido (secundaria, cuando se asocia a un factor adquirido de riesgo, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a otra enfermedad de base), para desencadenar el episodio trombotico. Las trombofilias hereditarias son, en la mayoría de los casos, derivadas de alteraciones ligadas a los inhibidores fisiológicos de la coagulación (antitrombina, proteína C, proteína S y resistencia a la proteína C activada) o de mutaciones de factores de la coagulación (FV G1691A, Factor V Leiden y mutación G20210A de la protrombina). La trombofilia adquirida es consecuencia de otras condiciones clínicas, como neoplasia, síndrome antifosfolípido, inmovilización, o del uso de medicamentos, como terapia de reemplazo hormonal y anticonceptivos orales. Los niveles plasmáticos moderadamente elevados de homocisteína también pueden ser responsables de los episodios vaso-occlusivos. Estos factores pueden estar presentes aisladamente en cerca del 5% de la población general y en el 40% de los individuos con

trombosis venosa. Actualmente se sabe que el fondo genético difiere entre los caucásicos y los asiáticos orientales. ⁽¹¹⁾

Clínicamente, las trombofilias hereditarias generalmente se manifiestan como tromboembolismos venosos, pero con algunas características propias: a) ocurrencia en individuos jóvenes (<45 años); b) recurrencia frecuente; c) historia familiar de eventos trombóticos; d) trombosis migratoria o difusa o en un lugar poco común, y e) un episodio trombótico desproporcionalmente grave en relación con el estímulo desencadenante. ⁽¹¹⁾

La trombosis venosa profunda (TVP) en los niños se asocia más a menudo con condiciones patológicas subyacentes que con la trombofilia hereditaria. Las revisiones sistemáticas recientemente reportadas sobre Trombosis venosa en pediatría (70% provocado) han mostrado asociaciones significativas entre la trombosis y la presencia de factores de riesgo trombofílicos (IT) hereditarios, como proteína C, proteína S y deficiencia de antitrombina, mutaciones del factor V y factor II, incluso más pronunciadas cuando se combinaron IT. ⁽¹¹⁾

La TEV pediátrica tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados. Las complicaciones a corto plazo incluyen hemorragia asociada con la terapia de anticoagulación o el evento trombótico en sí, TEV recurrente temprano, desarrollo de isquemia de las extremidades y, lo que es más significativo, una tasa de mortalidad estimada secundaria a trombosis de venas grandes del 1 al 4% y un estimado de dos a seis veces mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Las complicaciones a largo plazo más importantes son la trombosis recurrente y el desarrollo del síndrome posttrombótico (SPT), una condición caracterizada por dolor crónico en las extremidades, edema, ulceración y limitación de la actividad, que impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes afectados. ⁽¹¹⁾

En 2002, el Subcomité Científico Perinatal / Pediátrico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia propuso que a todos los pacientes pediátricos con TEV o trombosis arterial se les realizara una prueba de trombofilia hereditaria y adquirida en un enfoque escalonado. En 2012, el American College of Chest Physicians propuso que la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante para eventos tromboembólicos venosos o arteriales

pediátricos sea independiente de si el paciente tiene una trombofilia hereditaria, aunque como una recomendación débil con poca evidencia para apoyarlo.

Por último, se debe considerar que, por ser defectos hereditarios, la demostración de un defecto trombofílico congénito determina cuál será la investigación de los familiares y aquellos que sean portadores asintomáticos deberán recibir orientación adecuada en situaciones de riesgo, con el fin de evitar la ocurrencia de eventos trombóticos. Detectar la predisposición que presentan estos pacientes permite adecuar el tratamiento del episodio trombótico y prevenir los episodios a repetición, disminuyendo el riesgo de morbilidad con secuelas invalidantes e incluso eventual mortalidad.

En nuestro país no existen estudios de prevalencia de trombofilia hereditaria y tampoco conocemos la frecuencia relativa de cada uno de estos cuadros en relación con estadísticas de otros países. ⁽¹¹⁾

Resistencia a la proteína c activada y factor V de Leiden

La resistencia a la proteína C activada descrita en 1993 por Dahlback se halla asociada, en la mayoría de los casos, a una mutación puntual del gen del factor V, mutación Arg506Gln o factor V de Leiden, por el nombre de la ciudad en la que fue descrita. El factor V de Leiden es el resultado de una mutación puntual que cambia la arginina por glutámico en el primer sitio de ruptura proteolítica del FV activo por la proteína C activada (Arg506Gln). La consecuencia funcional de este cambio es un FVa más resistente a la inactivación por la proteína C activada, que provoca que el tiempo de tromboplastina parcial activado de un portador de la mutación no se prolongue tras la adición de proteína C activada, lo que se denomina resistencia a la proteína C. Todos los casos con mutación del FV de Leiden presentan resistencia a la proteína C activada, pero existen casos de resistencia a la proteína C que no presentan mutación del factor V de Leiden. La frecuencia de esta alteración en la población general es alta (4% de la población española y hasta el 14% en el norte de Europa) y aumenta al 20% en pacientes no seleccionados con trombosis venosa, por tanto, incrementa de forma moderada el riesgo de trombosis venosa (3-7 veces en heterocigotos y hasta 20 veces en homocigotos). Los eventos trombóticos se producen generalmente en territorio venoso, afectando a las extremidades inferiores. No obstante, se ha descrito algún evento

trombótico aislado en territorio arterial, en forma de infarto cardíaco o ictus. El riesgo de trombosis se multiplica por 7 en ciertas situaciones como cirugías, traumatismos o embarazos. Este riesgo se multiplica por 15 si se administra terapia hormonal sustitutiva, pero se eleva hasta 35 veces en aquellas pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales. La presencia de una mutación homocigota del factor V de Leiden se asocia con la aparición de trombosis en individuos más jóvenes y mayor tasa de recurrencia. ⁽¹²⁻¹³⁾

Otras mutaciones a nivel del gen del factor V producen variantes de esta mutación, como son el factor V de Hong Kong y el factor V de Cambridge que están asociadas con menor riesgo trombótico que la propia mutación del factor V de Leiden. ⁽¹³⁾

La identificación molecular del FV de Leiden se puede realizar tras la amplificación mediante la PCR de la zona del ADN que contiene la alteración, con diferentes aproximaciones metodológicas (curva de *melting* empleando sistemas de amplificación en cadena de la polimerasa en tiempo real [RT-PCR], análisis de conformación de cadena sencilla [SSCP], análisis de restricción, etc.). En cualquier caso, al tratarse de un cambio genético puntual que es igual en todos los portadores, es un procedimiento rápido, sencillo, específico, sensible y barato. ⁽¹⁰⁾

Mutación puntual del gen de la protrombina (g20210a)

La secuenciación sistemática de genes relacionados con el riesgo de trombosis ha permitido identificar una mutación puntual del gen de la protrombina (G20210A). Esta mutación está asociada a un aumento de los niveles de protrombina o factor II. ⁽¹²⁾

Se trata del segundo polimorfismo claramente protrombótico. Como el factor V de Leiden, se hereda de forma autosómica dominante y es la segunda alteración más frecuente en cuanto a los estados trombofílicos. Se trata de un cambio de un solo nucleótido que afecta a la zona 3' no codificante del gen de la protrombina y se asocia con mayores niveles de esta molécula en plasma, produciendo con ello un incremento de la incidencia de trombosis venosa. El alelo A20210 está presente en el 3% de la población española sana, pero aumenta hasta un 6-9% en pacientes con antecedentes de trombosis venosa. Por ello, el riesgo relativo de padecer una trombosis venosa en portadores es 3-4 veces mayor que en no portadores. Si la mutación es homocigota, este riesgo es 10-20 veces mayor. El riesgo absoluto de desarrollar trombosis

venosa en portadores del polimorfismo es similar al del factor V de Leiden y el riesgo de recurrencia bajo. ⁽¹³⁾

Como las diferencias funcionales de la molécula son pequeñas, el sistema diagnóstico que se emplea es exclusivamente genético, con las mismas características que las indicadas para el FV de Leiden. ⁽¹⁰⁾

Déficit de anticoagulantes naturales

Los déficits de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) se producen por mutaciones puntuales que afectan a un solo alelo. Dependiendo del efecto final de la alteración genética, se diferencian dos tipos de déficit:

Tipo I: ausencia prácticamente total de la proteína mutada en plasma, debido a que el alelo mutado no se traduce o la proteína mutada no se secreta.

Tipo II: niveles plasmáticos elevados de una proteína mutada con menor o nula actividad funcional.

Estas deficiencias se asocian con un elevado riesgo trombótico y la ausencia completa de estas proteínas, es incompatible con la vida produciendo letalidad embrionaria o púrpura *fulminans*. Estas características justifican que actualmente sean los únicos defectos trombofílicos cuya identificación, tanto en pacientes sintomáticos como en familiares asintomáticos, tenga demostrada utilidad clínica en la prevención del primer episodio trombótico. Es necesario, por tanto, utilizar profilaxis antitrombótica ante situaciones de riesgo y prolongar el tratamiento anticoagulante oral para prevenir recurrencias. ⁽¹³⁾

Déficit de antitrombina

Se trata de la primera trombofilia congénita identificada (año 1965) y la de mayor riesgo trombótico asociado, aunque existe una notable heterogeneidad clínica. La antitrombina es una proteína hemostática que actúa como un inhibidor de las principales serínproteasas de la coagulación, incluyendo a la trombina, FXa y FVIIa, en un proceso que es potenciado significativamente por la activación de la heparina y que explica el éxito anticoagulante de la misma. La relevancia fisiológica de este anticoagulante explica que la alteración de un solo alelo (defecto en heterocigoto) incremente de forma significativa el riesgo trombótico (10-

50 veces), mientras que la deficiencia homocigota produce letalidad embrionaria, con excepción de escasos casos en los que se asocia con una muy severa clínica trombótica. (10-13)

Aunque el riesgo trombótico asociado a la deficiencia de antitrombina sea alto, la muy baja incidencia del déficit de este anticoagulante en la población general (0,02%) explica que sean pocos los pacientes con trombosis venosa que presentan esta trombofilia congénita (0,5-2%). Sin embargo, la gravedad de la trombosis venosa, la elevada tasa de recurrencia en portadores (20-30%) y las ventajas clínicas de su diagnóstico justifica claramente su estudio tanto en pacientes con trombosis venosa como en sus familiares. (13)

La clínica más frecuente es la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y el TEP, aunque se han descrito trombosis a nivel de las extremidades superiores, cerebral y mesentérica y puede existir un elemento desencadenante como un traumatismo o el embarazo. (13)

El diagnóstico de deficiencia de AT evalúa la actividad anticoagulante de la molécula en plasma en presencia de heparina empleando sistemas normalmente cromogénicos. Mayoritariamente se analiza la actividad anti-factor Xa, aunque también existen sistemas de cuantificación de la actividad anti-IIa. No obstante, un diagnóstico completo precisa determinar los niveles antigénicos y la afinidad por heparina de la AT plasmática (normalmente empleando inmunoelectroforesis cruzada en presencia de heparina) para poder clasificar correctamente la deficiencia de AT en:

Tipo I

Es el resultado de una significativa reducción (cercana al 50% respecto a un sujeto sano) de los niveles circulantes de AT (antigénica y funcional) debido a que el alelo mutado no se traduce o no se secreta. Normalmente son los casos con mayor gravedad trombótica.

Tipo II

Estos pacientes tienen niveles plasmáticos de AT cercanos a la normalidad (70-100%), debido a que el alelo mutado se encuentra en el plasma, aunque no sea funcional (alrededor del 50% funcional). Este tipo de deficiencia se subclasifica en tres grandes grupos.

Defectos del sitio reactivo. Causados por mutaciones que afectan directamente al centro reactivo de la molécula. Son bastante heterogéneas desde el punto de vista clínico, pero suelen ser graves.

Defectos del sitio de unión a la heparina. Reducen la afinidad por heparina y por tanto la activación de la AT con glucosaminoglicanos. Generalmente son las que menor riesgo trombótico tienen.

Defectos pleiotrópicos. Son las variantes en las que la mutación afecta a diferentes dominios o funciones de la molécula. Suelen ser graves desde un punto de vista clínico. ⁽¹³⁾

Los valores de la AT no varían con el sexo o la edad, son ligeramente menores en mujeres que usan anticonceptivos o siguen tratamientos hormonales sustitutivos y durante el embarazo. Más importante es el descenso de actividad que se observa en pacientes tratados con heparina y durante el evento trombótico. Finalmente, un importante descenso se observa en la coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad hepática y síndrome nefrótico. La elevada gravedad de la TV (el 70% de los pacientes con deficiencia de AT suelen desarrollar trombosis tempranas antes de los 50 años, pero no antes de la pubertad), el alto riesgo absoluto de TV asociado (8,1 veces más riesgo de sufrir un evento trombótico en familiares afectados comparados con familiares no afectados) y la elevada tasa de recurrencia en portadores (20-30%) justifica claramente su estudio tanto en pacientes con TV como en familiares de sujetos con deficiencia de AT, por los beneficios clínicos y profilácticos que tiene su diagnóstico. ⁽¹⁰⁾

Recientemente, se ha confirmado que la alteración responsable de la variante Cambridge II (A384S) es relativamente frecuente en diferentes poblaciones europeas (0,2%), incrementa el riesgo trombótico (hasta 9 veces) y es la principal causa de deficiencia de AT en pacientes con TV (1,7%). Esta alteración no se identifica si se emplean sistemas antigénicos o funcionales, especialmente anti-factor Xa, por lo que ha sido subestimada y quizá debería incluirse específicamente en estudios de trombofilia mediante sistemas moleculares. ⁽¹⁰⁾

Clásicamente se considera que la caracterización molecular de la mutación responsable de la deficiencia de AT no es relevante para el manejo clínico del paciente. No obstante, la identificación de la base genética de la deficiencia no es compleja ni costosa por el reducido tamaño del gen (7 exones) y porque la mayoría de las deficiencias son ocasionadas por mutaciones puntuales. Además, la identificación de la mutación responsable de la deficiencia puede ser de utilidad diagnóstica y clínica, ya que puede identificar pacientes con mayor o menor riesgo trombótico. Por ejemplo, la variante London (del Arg393) presenta gran

severidad clínica (trombosis muy tempranas, recurrentes y en localización inusual) pues la mutación no solo causa la pérdida de la función anticoagulante, sino que adquiere una ganancia de función que reduce la eficacia anticoagulante de las moléculas no mutadas. Por otro lado, la mutación del mismo residuo Arg393His solo causa pérdida de función, y se asocia con una clínica menos trombótica (restringida a casos en los que se combina con factores de riesgo trombótico como la protrombina 20210A o el embarazo). ⁽¹⁰⁾

Déficit de proteína C

El segundo sistema anticoagulante más importante del organismo es el de la proteína C. Una vez activada esta por la trombina en presencia de trombomodulina, ejerce su papel anticoagulante inactivando los factores VIIIa y Va, por lo que inhibe a los complejos tenasa y protrombinasa. Por ello, el déficit heterocigoto de proteína C supone un importante riesgo trombótico. Su incidencia aproximada es de 1/16.000. ⁽¹³⁾

Como para la AT, la mayoría de los pacientes tienen un solo alelo alterado mientras que la deficiencia homocigota (extraordinariamente infrecuente) causa púrpura *fulminans* en neonatos; los niveles son prácticamente indetectables y los síntomas ocurren tras el nacimiento en forma de equimosis, lesiones necróticas en la piel, trombosis en el sistema nervioso central y ceguera. Las manifestaciones trombóticas afectan predominantemente a las extremidades inferiores y a nivel pulmonar, con mucha menor incidencia de trombosis arteriales. ⁽¹³⁾

El diagnóstico de deficiencia de proteína C se realiza mediante sistemas funcionales (tanto coagulantes como cromogénicos, estos últimos más recomendables) y antigénicos que permiten identificar cualquiera de los dos tipos de deficiencia de proteína C:

El tipo I es el más común. Los pacientes son en su mayor parte heterocigotos con mutaciones que llevan a la aparición de codones *de parada*, y por tanto con niveles circulantes de proteína C cercanos al 50% del normal. ⁽¹⁰⁾

El tipo II presenta niveles de proteína C normales, pero una reducida actividad funcional.

Los valores de actividad de proteína C se afectan por el contenido lipídico y varían en función del género y la edad. ⁽¹⁰⁾

Los niveles de proteína C se reducen significativamente en pacientes con CID y enfermedad hepática. Como proteína dependiente de vitamina K, la actividad de la proteína C está marcadamente reducida en pacientes con anticoagulación oral por cumarínicos. ⁽¹⁰⁾

La prevalencia de este defecto congénito es también infrecuente en la población sana (0,2-0,4%) y aumenta en pacientes con TV (2,5-6%). Por ello, el riesgo trombótico asociado es alto (10-15 veces), los estudios familiares muestran un riesgo absoluto también elevado (7,3 veces) y una elevada tasa de recurrencia (60%). La probabilidad de trombosis en diferentes edades en pacientes con deficiencia de proteína C es también elevada, especialmente a partir de los 40 años. Sin embargo, existe una marcada variabilidad en el riesgo trombótico asociado con la misma mutación (diferente penetrancia) tal y como se ha constatado en estudios familiares. ⁽¹⁰⁾

El estudio genético también es relativamente sencillo de realizar (el gen contiene solo 8 exones codificantes), pero se cuestiona la utilidad clínica de dicha información. Se han descrito más de 160 mutaciones diferentes en el gen que codifica la proteína C en pacientes con deficiencia de este anticoagulante. ⁽¹⁰⁾

Déficit de proteína S

Como cofactor de la proteína C, el déficit de proteína S afecta al mecanismo anticoagulante de la proteína C, aunque recientes estudios también avalan su papel anticoagulante como cofactor del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Aproximadamente, el 60-80% de la proteína S en plasma forma un complejo con una proteína reguladora del complemento (C4b-BP) y solo la proteína S libre va a tener actividad anticoagulante. Esta característica hace complicado su diagnóstico. Existen sistemas que determinan los niveles antigénicos totales y libres de la proteína S, así como sistemas funcionales que evalúan la actividad de la proteína S como cofactor de la proteína C activada. Tres tipos de deficiencia de proteína S se pueden definir de acuerdo con estos métodos diagnósticos:

El tipo I, con niveles antigénicos de proteína S total y libre reducidos. Por supuesto tienen una baja actividad funcional. Suponen la mayoría (dos terceras partes) de los casos con déficit de proteína S.

El tipo III (también llamado IIa) presenta niveles de proteína S libre bajos debido al aumento de la proteína S unida al C4BP. Se identifican en una tercera parte de los casos con déficit de proteína S.

Por último, el tipo II se caracteriza por presentar niveles antigénicos (totales y libres) normales, pero con una baja actividad cofactor de la proteína C activada. Es el más raro, y su diagnóstico, dependiente de los sistemas funcionales, es muy sensible al anticoagulante lúpico, a la resistencia a la proteína C activada, o a las altas concentraciones de factor II, VIIa y VIIIa. ⁽¹⁰⁻¹³⁾

A diferencia de los otros dos anticoagulantes, para los que las deficiencias adquiridas son poco frecuentes, en el caso de la proteína S, los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo reducen significativamente sus niveles. El embarazo también causa una importante y progresiva reducción de los niveles. Un estado adquirido de déficit de proteína S se ha observado en pacientes anticoagulados con dicumarínicos, pacientes con anticuerpos antifosfolípido u otro tipo de anticuerpos, así como en casos de coagulación intravascular diseminada y hepatopatías. Por todas estas razones, no es infrecuente realizar diagnósticos incorrectos de déficit congénitos de proteína S especialmente en mujeres, y por ello se recomienda repetir las pruebas diagnósticas en aquellos pacientes que presenten un déficit de proteína S. ⁽¹³⁾

La prevalencia del déficit de proteína S en la población general se estima entre el 0,03 y el 0,13%, mientras que aumenta hasta un 1-3% en pacientes con trombosis venosa. Se transmite de forma autosómica dominante y el déficit generalmente es heterocigoto, siendo muy infrecuente el estado homocigoto. Al igual que con el déficit de proteína C, el estado homocigoto causa púrpura *fulminans* en neonatos. El riesgo relativo de trombosis venosa en portadores de déficit de proteína S es de 11,5 y puede haber recurrencia hasta en el 77% de los portadores. ⁽¹³⁾

El análisis genético es más complejo, pues existen dos genes homólogos para la proteína S: PROS1 (responsable de la mayoría de las deficiencias tipo I y II) y el pseudogen PROSP. Además, solo un 50% de los pacientes con deficiencia de proteína S tienen alguna mutación en el gen PROS1. Se han descrito más de 130 mutaciones puntuales diferentes, siendo la responsable del cambio la Ser460Pro (proteína S Heerlen), en realidad un polimorfismo presente en el 0,5% de la población (identificada en la mayoría de los casos con déficit tipo III), la más frecuente, aunque con discutido papel trombótico. ⁽¹⁰⁾

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia se reconoce como un factor de riesgo de trombosis venosa: un valor superior a 18,5 $\mu\text{mol/l}$ multiplica por 2 el riesgo de trombosis venosa. La asociación de hiperhomocisteinemia a otra alteración hereditaria podría incrementar este riesgo. La hiperhomocisteinemia puede deberse a causas genéticas y/o adquiridas: carencia de aporte vitamínico (B6, B12, ácido fólico), insuficiencia renal, polimorfismo de uno de los genes del metabolismo de la metionina. El más frecuente es la variante (C677T) del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que ocasiona la termolabilidad de la MTHFR y la hiperhomocisteinemia. Esta mutación de la MTHFR es muy frecuente: en la población general se encuentra un 10 % de homocigotos y un 35 % de heterocigotos. ⁽¹²⁾

La hiperhomocisteinemia inicialmente se asoció con un mayor riesgo trombótico; sin embargo, en la actualidad, esta asociación es muy controvertida y el estudio del polimorfismo C677T de la metiltetrahidrofolato-reductasa MTHFR (MTHFRC677T) no debería incluirse en los estudios de trombofilia congénita. La administración de complejos vitamínicos con ácido fólico y vitamina B6 reduce los niveles circulantes de homocisteína y estos no se relacionan con una disminución de complicaciones cardiovasculares. ⁽¹³⁾

Aumento del factor VIII

El equipo de Leiden propone que un nivel elevado de factor VIII superior al 150 %, aparte de toda patología inflamatoria, constituye un factor de riesgo, ya que multiplica por 2,7 veces el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP): existe un aumento del 150 % del factor VIII en el 10 % de la población de control y en el 25 % de la población que presenta una TVP. Son necesarios nuevos estudios prospectivos para evaluar mejor el riesgo trombótico del aumento de este factor. Si bien hasta la fecha no se ha caracterizado la alteración genética responsable. ⁽¹²⁻¹³⁾

Mutaciones de la trombomodulina

La trombomodulina presente en las células endoteliales fija la trombina que pierde así sus propiedades coagulantes y, en un mismo tiempo, el complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C. Se han comunicado dos mutaciones de la trombomodulina en pacientes con accidentes tromboembólicos (ATE) venosos. ⁽¹²⁾

Riesgo tromboembólico de diferentes trombofilias constitucionales

Todas estas trombofilias no inducen el mismo nivel de riesgo tromboembólico. Los estudios de casos testigos y de familiares portadores o no portadores de trombofilia han permitido recientemente definir mejor los niveles de riesgo tromboembólico asociado a estas diferentes trombofilias. El déficit de antitrombina se considera la causa más grave de trombofilia, particularmente durante la anticoncepción y el embarazo. El déficit homocigoto de antitrombina de tipo I es verdaderamente incompatible con la vida. El déficit de tipo II-HBS (defecto en la Unión de la heparina) se distingue de otros tipos de déficit de antitrombina por una expresión Clínica menos grave. ⁽¹²⁾

El déficit homocigoto en proteína C puede expresarse desde el nacimiento por púrpura fulminante y trombosis extensas cuyo pronóstico ha mejorado gracias a la utilización de concentrados de proteína C. Se han descrito igualmente formas homocigotas de revelación tardía con necrosis cutáneas por la introducción de antagonistas de K (AVK). ⁽¹²⁾

La resistencia a la proteína C activada por mutación Arg506 → Gln del factor V (factor V de Leiden) constituye la causa más frecuente de trombofilia, hallada en el 20 % de los pacientes con trombosis venosas. La expresión clínica de la resistencia a la proteína C activada parece menos grave que las otras trombofilias, con una primera manifestación tromboembólica a una edad más avanzada y a menudo en presencia de un factor predisponente. Las formas homocigotas de resistencia a la proteína C activada no son excepcionales y son menos graves que las formas homocigotas de déficit en proteína C. ⁽¹²⁾

Dos estudios realizados entre familiares de los enfermos han comparado el riesgo tromboembólico ligado a diferentes trombofilias: la resistencia a la proteína C activada es un factor de riesgo inferior al del déficit en inhibidores de la coagulación. El déficit en

inhibidores fisiológicos de la coagulación (antitrombina, proteínas C o S) multiplica por 10 el riesgo de ATE venoso en los portadores (incidencia anual de 10,1/1 000 entre los portadores contra 1/1 000 entre los no portadores). En comparación, el factor V de Leiden multiplica por 2,8 el riesgo de ATE (incidencia anual de 2,8/1 000 entre los familiares portadores del factor V de Leiden, 0,9/1 000 entre los familiares no portadores). En este estudio, la anticoncepción con estroprogestágenos asociada a la presencia del factor V de Leiden multiplica por 3,3 el riesgo de ATE; el embarazo por 4,2 mientras que la cirugía no está asociada a la ocurrencia de flebitis. Para estos autores, la investigación familiar es dudosa en el déficit de inhibidores (antitrombina, proteínas C o S). Para la resistencia a la proteína C activada, la investigación familiar podría reservarse para las mujeres en edad de procrear. (12)

Un segundo estudio retrospectivo realizado entre los familiares confirma el carácter más grave del déficit de antitrombina III: la incidencia anual de ATE es de 10,7/1 000 entre los pacientes portadores de un déficit de antitrombina, 5,4/1 000 para la proteína C, 5,0/1 000 para la proteína S, 3,0/1 000 para la resistencia a la proteína C activada y 6,7/1 000 entre los pacientes que presentan varias anomalías. Los ATE se observan más tempranamente en las mujeres, de 35,1 años en promedio (8 a 81 años), que, en los hombres, de 36,5 años (10 a 69 años). (12)

La heterogeneidad de manifestaciones clínicas en las diferentes causas de trombofilia hereditaria puede explicarse en parte por la asociación de dos alteraciones genéticas y/o la intervención de factores de riesgo adquiridos. La presencia de dos anomalías genéticas aumenta el riesgo tromboembólico (anomalías multigénicas). (12)

La naturaleza de la trombofilia, el carácter aislado o asociado a otros factores de riesgo constituyen elementos que serán tomados en cuenta en las decisiones sobre continuidad o interrupción del tratamiento anticoagulante y en la atención de situaciones de riesgo como el embarazo en particular. (12)

Defectos combinados

Estudios de familias trombofílicas y caso-control extensos han demostrado que los pacientes con más de una alteración trombofílica tienen mayor riesgo trombótico que los que portan

una sola. Además, los factores genéticos deben combinarse con una situación particular y factores ambientales que hacen que el balance hemostático se desequilibre y supere el umbral preciso para la formación del trombo. En otras palabras, la TV es una enfermedad multigénica y multifactorial. Es más, el riesgo trombótico de una persona quedará mucho más definido cuanto mayor sea el panel de factores de riesgo genéticos y ambientales que se estudie, lo que sin duda puede ayudar de forma notable al manejo clínico del paciente. ⁽¹⁰⁾

La incidencia de defectos combinados es obviamente baja. Sin duda, el defecto combinado más frecuente implica la combinación en un mismo sujeto de los polimorfismos protrombóticos. Los más estudiados son la combinación del FV de Leiden y la protrombina. La presencia simultánea de ambos defectos no es simplemente aditiva, sino sinérgica en cuanto al riesgo trombótico (incrementa 20 veces el riesgo de TV). Recientemente se ha sugerido un efecto similar para la combinación del grupo no-O con ambos polimorfismos protrombóticos. Aunque menos frecuente, pero mucho más severo, también se ha constatado el mayor riesgo trombótico asociado con la presencia simultánea de cualquiera de los dos polimorfismos y cualquiera de las deficiencias de anticoagulantes. ⁽¹⁰⁾

Test de trombofilia

En el 2002 el SSC (Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee) y la ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasis) recomendaron que todos los pacientes pediátricos que presenten trombosis arterial o venosa se les realice estudios completos con paneles genéticos para encontrar rasgos genéticos o adquiridos de trombofilia. ⁽¹⁴⁾

El fundamento de esta recomendación fue que los pacientes pediátricos a menudo tienen varios factores de riesgo de trombosis; por tanto, la detección de un factor trombofílico no excluye la existencia de un segundo o un tercero. Sin embargo, el comité también reconoció que se necesitaban estudios futuros en niños de todas las edades, razas y etnias para que los factores de riesgo se puedan identificar y aplicar de manera apropiada. Sin embargo, durante los últimos 20 años, nuestro conocimiento de la trombosis en pediatría ha aumentado. Entendemos que existe una gran heterogeneidad en los pacientes con trombosis pediátrica y que existe una patogenia multifactorial de la trombosis en esta población. Por lo tanto, es

difícil presentar una guía única y definitiva para las pruebas de laboratorio de trombofilia en estos pacientes. Cuando se realizan pruebas de trombofilia, se sugieren pruebas de mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina 20210, deficiencias de ATIII, PC y PS, homocisteína, nivel de factor VIII, anticuerpos antifosfolípidos y fibrinógeno. En cuanto al momento de la prueba, es mejor realizar la prueba después de la recuperación de la TEV aguda para evitar un diagnóstico incorrecto. Los niveles de ATIII, PC y PS pueden disminuir transitoriamente durante la trombosis aguda y el factor VIII, y el fibrinógeno puede estar elevado en condiciones inflamatorias. Por lo tanto, cualquier prueba no basada en ADN que sea anormal durante la fase aguda debe repetirse más tarde, idealmente sin tratamiento. ⁽⁷⁻¹⁴⁾

Tratamiento de trombosis en niños

A pesar del aumento de la frecuencia de trombosis pediátrica, los datos publicados sobre el tratamiento de la trombosis pediátrica son limitados y la mayoría de las recomendaciones actuales se basan en gran medida en registros pediátricos y estudios observacionales, o se extrapolan de otro modo a partir de datos en adultos. El uso de datos de adultos para dictar el tratamiento de la trombosis en niños es subóptimo, ya que existen diferencias significativas en la fisiología del sistema hemostático en niños, en comparación con los adultos, y estas diferencias probablemente afecten la fisiopatología de la formación de trombos y la respuesta a los agentes anticoagulantes en la población pediátrica. Dada la falta de evidencia de alta calidad, existe una marcada variación en la práctica clínica entre los médicos, así como incertidumbre con respecto al tratamiento óptimo de la trombosis en los niños. ⁽¹⁵⁾

El manejo terapéutico de los pacientes con un nuevo diagnóstico de TEV se puede dividir en 3 fases: (1) manejo inicial, que ocurre desde el momento del diagnóstico hasta las primeras 3 semanas de terapia; (2) tratamiento primario, que es una fase de tiempo limitado que normalmente dura un mínimo de 3 meses; y (3) prevención secundaria, que comienza después de completar la fase de tratamiento primario y se extiende por un período de tiempo prolongado, generalmente indefinido. ⁽¹⁶⁾

Tratamiento primario

El tratamiento primario se refiere al período mínimo de tiempo que un paciente debe estar en anticoagulación terapéutica para tratar la tromboembolia venosa inicial (TEV) antes de

considerar la interrupción de la anticoagulación o el cambio a un régimen de anticoagulación a largo plazo destinado a prevenir la recurrencia de trombosis (prevención secundaria). ⁽¹⁶⁾

Prevención secundaria

Una vez finalizado el tratamiento primario para la trombosis inicial, los médicos deben decidir si suspender la terapia anticoagulante o continuar con la anticoagulación a largo plazo con la intención de prevenir la recurrencia de trombosis, lo que se conoce como prevención secundaria. ⁽¹⁶⁾

Los objetivos de la terapia de anticoagulación en la TEV pediátrica son limitar la extensión de la trombosis, reducir el riesgo de embolización, prevenir la recurrencia y, a largo plazo, mejorar los resultados vasculares y disminuir la incidencia de complicaciones como el síndrome posttrombótico. La decisión de iniciar la terapia de anticoagulación en recién nacidos y niños debe tomarse de manera individualizada, sopesando el potencial de morbilidad y mortalidad relacionada con el evento trombotico con el riesgo de hemorragia asociado con la terapia de anticoagulación. Las estrategias de manejo para seleccionar el fármaco óptimo y la duración de la terapia deben tener en cuenta las características específicas del paciente y del trombo que influyen en el riesgo de resultados de trombosis desfavorables. Los factores de riesgo asociados con resultados tromboticos adversos incluyen deficiencias de anticoagulantes homocigotos, presencia de múltiples rasgos de trombofilia y hallazgos radiológicos de oclusión venosa completa en el momento del diagnóstico. ⁽¹⁶⁾

Agentes de primera línea y duración de la terapia anticoagulante

La anticoagulación de recién nacidos, niños y adolescentes sigue siendo una parte importante de la atención clínica en estos grupos de edad. Existen diferentes opciones de anticoagulación, cada una con sus propias ventajas y desventajas. La selección de un régimen de anticoagulación apropiado para la condición específica debe ser juicioso. ⁽¹⁷⁾

Los agentes de primera línea para el tratamiento de la TEV pediátrica se conocen como anticoagulantes convencionales e incluyen heparina no fraccionada (HFN), heparina de bajo

peso molecular (HBPM) y antagonistas de la vitamina K (AVK). Nos reservamos el uso de HNF para el tratamiento de la TEV aguda, ya que debe evitarse el uso a largo plazo de este agente debido al riesgo de osteoporosis. ⁽¹⁵⁾

Las pautas del American College of Chest Physician (ACCP) recomiendan la terapia de anticoagulación durante al menos 3 meses en niños que presentan una TEV secundaria (presencia de al menos un factor de riesgo), que debe extenderse de 12 meses a toda la vida si el factor de riesgo subyacente persiste. Los niños que se presentan con TEV no provocada o TEV recurrente deben recibir de 6 a 12 meses de terapia de anticoagulación, asumiendo que la recurrencia de TEV se asocia con la presencia de un factor de riesgo reversible subyacente. Los pacientes con recurrencia de TEV asociada con un factor de riesgo crónico o con recurrencia de TEV idiopática deben recibir de 12 meses de terapia de anticoagulación a tratamiento de por vida. ⁽¹⁵⁾

Anticoagulantes convencionales

Los anticoagulantes convencionales se basan en mecanismos fibrinolíticos intrínsecos para disolver el trombo. Los agentes más comunes utilizados en niños incluyen heparinas y AVK. La decisión de elegir un agente específico se basa en gran medida en la edad del paciente, el estado clínico, los riesgos de hemorragia, la función renal y, para maximizar el cumplimiento de la terapia en el entorno ambulatorio y las preferencias del paciente. ⁽¹⁵⁾

Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada es un compuesto polisacárido derivado del intestino porcino. Las moléculas de heparina varían en peso molecular de 3.000 a 30.000 kDa (media 15.000), pero solo un tercio de las moléculas tienen la secuencia de pentasacárido requerida para la actividad anticoagulante de HNF. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

La actividad de la HNF es a través del catabolismo de trombina y factor Xa mediado por antitrombina. La heparina se une a residuos cargados positivamente en las moléculas de antitrombina e induce un cambio conformacional en el centro activo de arginina, que luego altera la actividad de la antitrombina para convertirse en un inhibidor de tipo serina proteasa inhibidor. El sitio activo de la molécula de antitrombina se une covalentemente con la

trombina y otras enzimas de coagulación, inhibiendo irreversiblemente su actividad procoagulante. ⁽¹⁷⁾

Existe una amplia experiencia clínica sobre el uso de HNF en la población pediátrica. Debido a su vida media corta (30 minutos), la HNF es el fármaco de elección para el tratamiento de la TEV aguda en niños críticamente enfermos que pueden tener un mayor riesgo de hemorragia o pueden requerir una rápida extinción de la actividad anticoagulante después de suspender el fármaco. También es el anticoagulante de elección para mantener la permeabilidad de circuitos extracorpóreos y catéteres venosos y arteriales. Las ventajas de la HNF incluyen la disponibilidad de un antídoto (sulfato de protamina) que puede revertir completamente sus efectos y, debido a su mínima excreción renal, la posibilidad de ser utilizado en pacientes con función renal significativamente deteriorada. Sin embargo, la HNF tiene varias limitaciones, incluida una farmacocinética deficiente y un alto grado de variabilidad de la respuesta a la dosis entre cada paciente, lo que conduce a dificultades para lograr niveles terapéuticos y a un intervalo prolongado desde el inicio del tratamiento hasta el logro del efecto anticoagulante completo. Además, debido a su variabilidad en la respuesta a la dosis, mantener los niveles dentro de la ventana terapéutica puede ser un desafío, lo que puede resultar en un empeoramiento de la trombosis o complicaciones hemorrágicas y en la necesidad de un control frecuente del fármaco. ⁽¹⁵⁾

Los recién nacidos y los niños pequeños requieren dosis más altas debido a sus concentraciones plasmáticas más bajas de ATIII, mayor aclaramiento y volumen de distribución en comparación con los adultos. El TTPa y el nivel de actividad anti-Xa se utilizan para controlar la terapia. En particular, aunque el TTPa se ha utilizado durante décadas, puede ser un ensayo subóptimo en pacientes pediátricos, ya que los factores que se encuentran comúnmente en esta población pueden alterarse. Dadas estas limitaciones, el ensayo de actividad anti-Xa es el método preferido para monitorear HNF cuando está disponible. ⁽¹⁵⁾

Las complicaciones del uso de HNF incluyen sangrado y el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). TIH resulta de la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-PF4 en la superficie de las plaquetas. Se caracteriza por la aparición de trombocitopenia, que clásicamente ocurre entre 5 y 10 días después de la exposición a

heparina, y el desarrollo de trombosis arterial y venosa catastrófica. Tiene una incidencia reportada en la población pediátrica de 0 a 2,3%. Cuando se sospecha TIH, la administración de toda la heparina, incluidos los catéteres y enjuagues que contienen heparina, debe suspenderse inmediatamente, y la terapia de anticoagulación debe reiniciarse con un anticoagulante sin heparina. ⁽¹⁵⁾

Heparina de bajo peso molecular

La HBPM es un derivado de la HNF con cadenas de polisacáridos más cortas, ejerce su efecto mediante la potenciación de los efectos de la antitrombina, sin embargo, debido a la longitud de cadena más corta, su actividad es predominantemente anti Xa con poca o ninguna actividad antifactor II a. ⁽¹⁷⁾

En comparación con la HNF, las HBPM tienen una mayor actividad inhibidora sobre el factor Xa que sobre la trombina. Estos agentes se administran mediante inyección subcutánea (SC) y se eliminan por vía renal. Durante la última década, las HBPM han reemplazado a la HNF como el fármaco de elección para la profilaxis y el tratamiento de la TEV aguda en niños no críticamente enfermos, y se utilizan comúnmente para el tratamiento subagudo y crónico de la TEV pediátrica. HBPM ofrece varias ventajas sobre la HNF, incluida una farmacocinética más confiable y una respuesta a la dosis más predecible, lo que conduce a menos ajustes de dosis y una menor frecuencia de monitoreo de la sangre. Además, tienen una vida media más prolongada que permite el uso ambulatorio, carecen de interacciones farmacológicas o dietéticas y tienen un menor riesgo de TIH y osteoporosis en comparación con la HNF. ¹⁸

Existen diferentes HBPM que incluyen enoxaparina, reviparina, dalteparina, tinzaparina y nadroparina. La enoxaparina es la HBPM más estudiada y utilizada en los Estados Unidos. De manera similar a la HNF, los recién nacidos y los niños más pequeños requieren dosis más altas basadas en el peso para lograr el objetivo terapéutico. La enoxaparina alcanza su efecto anticoagulante máximo de 4 a 6 horas después de la administración subcutánea y tiene una vida media de 4,5 a 7 horas. Aunque se ha aprobado la dosificación una vez al día en adultos, los estudios farmacocinéticos en niños sugieren que este esquema de dosis no es

apropiado para el tratamiento de la TEV pediátrica. A diferencia de la terapia en adultos, recomendamos monitorizar los niveles de anti-Xa en niños, hasta que se alcancen los niveles terapéuticos. Debido a su excreción renal, se debe evitar la enoxaparina en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave y es posible que sea necesario ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. El principal problema de seguridad de la enoxaparina es el sangrado. A diferencia de la HNF, la enoxaparina solo se puede revertir parcialmente con sulfato de protamina. Debido a su vida media más prolongada, la enoxaparina debe suspenderse 24 horas previas (más en pacientes con insuficiencia renal) antes de cualquier procedimiento intervencionista para minimizar el riesgo de hemorragia. Aunque el riesgo de osteoporosis es menor con la enoxaparina en comparación con la HNF, recomendamos la detección sistemática de la densidad ósea (cada 1 a 2 años) en pacientes que reciben tratamiento con enoxaparina a largo plazo (> 6 meses), particularmente entre los niños predispuestos a la osteopenia. (15-17)

Antagonista de vitamina k

Los AVK son anticoagulantes orales que actúan inhibiendo la carboxilación dependiente de vitamina K de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y de las proteínas anticoagulantes C y S. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) incluyen warfarina, acenocumarol y fenprocumón. La Warfarina es el AVK más utilizado en niños. La principal ventaja de los antagonistas de la vitamina K es su administración oral. Es rápidamente absorbido y metabolizado por CYP2C9 en el hígado. Tiene una vida media prolongada (35 a 40 horas) y una acción de larga duración (2 a 5 días), lo que permite su administración una vez al día. Debido a su administración oral y su vida media prolongada, la warfarina ha sido el anticoagulante de elección de muchos proveedores para el tratamiento subagudo y crónico de la TEV pediátrica. A pesar de su uso frecuente, el tratamiento con warfarina puede plantear desafíos importantes en la población neonatal y pediátrica joven en la que los niveles fisiológicos de factores dependientes de la vitamina K cambian rápidamente con el tiempo y que tienen una ingesta dietética inconsistente de vitamina K. Además, la warfarina está disponible solo como una tableta y no se puede combinar fácilmente en una formulación líquida, lo que dificulta su administración a niños pequeños. Además, los niveles de

warfarina pueden verse afectados por varios otros factores, incluidas numerosas interacciones farmacológicas, polimorfismos genéticos de CYP2C9 y VKORC1, y el desarrollo de enfermedades intercurrentes, lo que lleva a la necesidad de un control sanguíneo frecuente para garantizar la seguridad y eficacia. Más importante aún, debido a su ventana terapéutica muy estrecha, la warfarina posee un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas graves. (15-17-18)

La dosificación pediátrica de warfarina depende de la edad del paciente, la dieta y el uso de otros medicamentos. La edad parece ser el factor más importante para determinar la dosis en niños. A diferencia de los adultos, en quienes los polimorfismos genéticos de CYP2C9 y VKORC1 parecen tener un impacto significativo, la contribución de estos factores genéticos en la dosificación de warfarina en niños es menos clara y actualmente no se recomienda el genotipado para esta población. El índice internacional normalizado (INR) es el ensayo estándar que se utiliza para controlar y ajustar la dosis de la terapia con warfarina. Antes del inicio del tratamiento con warfarina, los pacientes con trombosis aguda deben recibir primero anticoagulación con HNF o HBPM debido a los efectos procoagulantes transitorios de la warfarina y al riesgo de necrosis cutánea por warfarina. La warfarina debe suspenderse al menos 5 días antes de cualquier procedimiento invasivo y recomendamos obtener un INR antes de cualquier intervención quirúrgica. Además, siempre se debe obtener un INR en el contexto de síntomas hemorrágicos, con cambios significativos en la medicación o dieta del paciente, con enfermedades que afecten la absorción gastrointestinal (vómitos, diarrea) y con cambios en la función hepática. El problema de seguridad más importante de la warfarina es su estrecha ventana terapéutica y las múltiples interacciones farmacológicas y dietéticas que pueden conducir a niveles supratrapéuticos del fármaco y aumentar el riesgo de hemorragia. La administración de vitamina K es la terapia de primera línea para las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben AVK. Además, se puede administrar plasma fresco congelado (PFC) y concentrado de complejo de protrombina en el contexto de hemorragia asociada con niveles de INR marcadamente supratrapéuticos. (15)

Inhibidor directo del factor Xa

Fondaparinux es un anticoagulante sintético que inhibe selectivamente el factor Xa mediante un mecanismo dependiente de antitrombina. Este pentasacárido sintético se une a la antitrombina e induce un cambio conformacional que aumenta su unión covalente con el factor Xa. ⁽¹⁷⁾

Tiene una vida media más larga (17 horas) que la HBPM, lo que permite una dosis una vez al día en niños. Se administra por vía subcutánea y se aclara por vía renal. Dos estudios pediátricos demostraron un excelente perfil de seguridad y apoyaron el esquema de dosificación una vez al día en niños. Al igual que con las HBPM, el Fondaparinux se controla en niños mediante un ensayo anti-Xa. Además de su esquema de dosificación una vez al día, otras ventajas de este agente incluyen un menor riesgo de osteoporosis en comparación con la HNF y la HBPM, y ningún riesgo de desarrollo de TIH, lo que hace de este agente una excelente alternativa a la HBPM. El Fondaparinux debe suspenderse por lo menos 24 horas antes de cualquier procedimiento intervencionista para prevenir complicaciones hemorrágicas. No existe un agente de reversión en caso de hemorragia. ⁽¹⁵⁾

Anticoagulantes orales directos

Las dos clases de ACOD aprobados actualmente por la FDA en adultos para diversas indicaciones de anticoagulación incluyen inhibidores del factor Xa (apixaban, rivaroxabán y edoxaban) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán). Las ventajas de estos agentes sobre los anticoagulantes convencionales incluyen su administración oral, un efecto anticoagulante más predecible, interacciones mínimas con alimentos y medicamentos y el beneficio teórico de un mejor cumplimiento, ya que estos agentes permiten la dosificación una vez al día sin la necesidad de controles de laboratorio frecuentes. La mayoría de los datos pediátricos publicados se han limitado al uso de rivaroxabán y dabigatrán. Los datos limitados de estos informes sugieren que los ACOD pueden tener una respuesta dependiente de la edad, lo que destaca la necesidad de realizar ensayos clínicos que investiguen las dosis

apropiadas de estos agentes para cada edad. Actualmente, hay varios estudios en curso que evalúan la seguridad y eficacia de los ACOD en el tratamiento de la TEV pediátrica. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Una de las desventajas del uso de ACOD ha sido la disponibilidad limitada de agentes de reversión en el caso de complicaciones hemorrágicas graves o sobredosis. Recientemente, Idarucizumab fue aprobado por la FDA para la reversión de dabigatrán en adultos. Además, se están desarrollando otros dos agentes, andexanato alfa y ciraparantag; Ambos agentes revierten los efectos de los inhibidores orales del factor Xa. La seguridad y eficacia de estos agentes de reversión deberán estudiarse más a fondo en la población pediátrica. Las estrategias actuales para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas con ACOD incluyen el uso de concentrados de complejo de protrombina, factor VIIa recombinante y transfusiones. ⁽¹⁵⁾

Hasta que se demuestre la seguridad y eficacia de los ACOD para el TEV pediátrico, recomendamos tener precaución al considerar el uso de estos agentes como una terapia anticoagulante alternativa en niños. La actual falta de información sobre su seguridad, eficacia y dosificación adecuada en pacientes pediátricos, junto con datos limitados sobre agentes de reversión, limita la capacidad de brindar la mejor atención clínica a los niños con TEV. ⁽¹⁵⁾

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años ha ido aumentando la incidencia de trombosis en la población pediátrica. Así mismo se ha demostrado en números estudios que un porcentaje alto de pacientes pediátricos con trombosis, presentan alguna mutación genética que conlleva tanto disfunción, como disminución o ausencia de factores que intervienen en la hemostasia normal produciendo así un estado de hipercoagulabilidad que conlleva a un riesgo aumentado de trombosis, definido como trombofilia primaria o congénita; que tiene una importante implicación en la morbi-mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, no se conoce en nuestra población la incidencia de trombofilia primaria en estos pacientes con eventos de trombosis. Además, existen pocos estudios en población latinoamericana que describan la incidencia de trombofilia primaria especialmente en la edad pediátrica. Se conoce al grupo de pacientes con terapia de anticoagulación, asociada a eventos trombóticos en esta unidad. Lo que nos ayudara a encontrar la frecuencia de estas enfermedades trombofílicas, así como los factores asociados o agregados a estas enfermedades.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las trombofilias primarias son un grupo de enfermedades cuya frecuencia se desconoce actualmente en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza, así como su relación a los eventos trombóticos, ya que estos se presentan asociados a otros factores agregados. Por lo que se busca encontrar la relación entre trombosis y trombofilia primaria en el grupo de pacientes que reciben alguna terapia de anticoagulación en dicha unidad y así poder encontrar mejores estrategias terapéuticas para evitar la recurrencia de eventos de trombosis en esta población de riesgo.

Pregunta de investigación

¿Cuál será la frecuencia de trombofilia primaria en los pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza?

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la frecuencia de trombofilia primaria en los pacientes pediátricos con terapia anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Objetivos específicos:

1. Determinar la frecuencia de deficiencia de factor XII en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
2. Determinar la frecuencia de deficiencia de Antitrombina en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
3. Determinar la frecuencia de deficiencia de proteína C en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
4. Determinar la frecuencia de deficiencia de proteína S en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
5. Determinar los factores asociados a la trombosis en los pacientes con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

6. Identificar que género se asocia más con eventos de trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
7. Conocer la edad a la que se presentó el evento de trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
8. Identificar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
9. Determinar la predisposición hereditaria para el desarrollo de trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
10. Conocer el tipo de tratamiento utilizado en los pacientes pediátricos con terapia de anticoagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
11. Conocer en qué tipo de vaso sanguíneo es más frecuente la presencia de trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
12. Determinar el sitio de trombosis más frecuente en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
13. Determinar cuáles son las manifestaciones clínicas más asociadas a trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.
14. Conocer el tipo de estudio de imagen con el que se hizo el diagnóstico de trombosis en pacientes con terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Identificar en este grupo:

Edad

Sexo

Sitio de trombosis

Tratamiento empleado: oral, parenteral

Estudios de diagnóstico: imagenología y laboratorio

Manifestaciones clínicas

Anticuerpos contra fosfolípidos

HIPÓTESIS

Hipótesis 1: La frecuencia de trombofilia primaria es alta en los pacientes con trombosis en terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Hipótesis 0: La frecuencia de trombofilia primaria es baja en los pacientes con trombosis en terapia de anticoagulación en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODO:

Tipo de estudio: Encuesta transversal.

Diseño de estudio: observacional retrospectivo, transversal, descriptivo.

Límite de espacio: Servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Universo de trabajo: Expedientes de pacientes pediátricos de ambos géneros, de 0 a 16 años, con terapia anticoagulación por trombosis, derechohabientes del instituto mexicano del seguro social en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.; que presentaron trombosis del 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018.

Criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de 0 a 16 años con terapia de coagulación por trombosis en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Pacientes derechohabientes del IMSS

CRITERIOS DE SALIDA:

Criterios de exclusión: no aplica por ser estudio transversal

Criterios de eliminación:

Pacientes con expediente incompleto

Pacientes sin tratamiento anticoagulante

Pacientes no pediátricos

Tamaño de la muestra: se determinará por el número de pacientes con terapia de anticoagulación oral o parenteral en el servicio de hematología pediátrica de la UMAE hospital general Dr. Gaudencio González Garza el centro médico nacional La Raza.

Operacionalización de variables:

Variable dependiente	Tipo de variable	Escala	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Trombofilia primaria	Cualitativa	Nominal	Grupo de trastornos de la coagulación que incrementa el riesgo de padecer trombosis	Presencia de deficiencia de proteína C, proteína S, antitrombina o factor XII	a. Presente b. Ausente
Variable independiente	Tipo de variable	Escala	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Género	Cualitativa	Nominal	Características fisiológicas de un individuo que lo convierte en hombre o mujer	Se verificará en el expediente clínico (físico o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	a. Masculino b. Femenino
Edad al diagnóstico de trombosis	Cuantitativa	Discreta	Años transcurridos a partir del nacimiento de un individuo y el diagnóstico de trombosis	Se revisará en el expediente clínico (físico o electrónico) edad a la que se presentó trombosis	Años

Deficiencia de antitrombina	Cualitativa	Nominal	Enfermedad congénita que se caracteriza por una disminución en la síntesis de antitrombina	Niveles de antitrombina menores al 50%	a. Presente b. Ausente
Deficiencia de Proteína C	Cualitativa	Nominal	Enfermedad congénita que se caracteriza por una disminución en la síntesis de proteína C	Niveles de proteína C menores al 50%	a. Presente b. Ausente
Deficiencia de Proteína S	Cualitativa	Nominal	Enfermedad congénita que se caracteriza por una disminución en la síntesis o proteína S	Niveles de proteína S menores al 50%	a. Presente b. Ausente
Deficiencia factor XII	Cualitativa	Nominal	Enfermedad congénita que se caracteriza por una disminución en la síntesis de factor XII	Niveles de factor XII menores al 50%	a. Presente b. Ausente
Presencia de anticuerpos antifosfolípidos	Cualitativa	Nominal	Presencia de autoanticuerpos de tipo IgG,	Se verificará en el expediente	1. Anticoagulante lúpico 2. anticardiolipinas

			IgM o IgA contra diferentes tipos de fosfolípidos de membrana celular	clínico (físico o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	
Tipo de tratamiento de la trombosis	Cualitativa	Nominal	Clase de anticoagulante que se administra a paciente con presencia de trombosis	Se revisará en el expediente clínico (físico o electrónico) el tipo de anticoagulante que se administra para tratar la trombosis	a) Heparina no fraccionada b) Heparina de bajo peso molecular c) Antagonistas de la vitamina K d) Otros
Familiar con antecedente de trombosis	Cualitativa	Nominal	Historia de presencia trombosis en una misma familia	Se revisará en el expediente clínico (físico o electrónico) si paciente tiene familiar de primer grado (padres o hermanos) o segundo grado (abuelos o tíos) que haya tenido trombosis	a. Presente b. Ausente

Tipo de vaso sanguíneo con trombosis	Cualitativo	Nominal	Tipo de vaso sanguíneo en donde se localiza el trombo	Se verificará en el expediente clínico (físico o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a) Venosa b) Arterial
Sitio de trombosis	Cualitativo	Nominal	Sitio anatómico en donde se localizó el trombo	Se verificará en el expediente clínico (físico o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a) SNC b) Extremidades superiores c) Extremidades inferiores d) Tromboembolia pulmonar e) Otros
Manifestaciones clínicas	Cualitativo	Nominal	Signos y síntomas que se presentan asociados a trombosis	Se verificará en el expediente clínico (físico o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	<ul style="list-style-type: none"> a) Asintomático b) Dolor c) Edema d) Cambios del color de la piel e) Otros
Estudios de imagen	Cualitativo	Nominal	Estudios de imagen utilizados para confirmar y	Se verificará en el expediente clínico (físico	<ul style="list-style-type: none"> a) RNM b) TAC c) USG Doppler

			establecer la localización precisa del trombo	o electrónico) de cada paciente al momento del estudio	
--	--	--	--	--	--

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva con medidas de tendencia central, mediante valores absolutos.
 Varianza y Chi².

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no se contrapone con los lineamientos que en materia de investigación y cuestiones éticas se encuentran aceptados en las normas establecidas en la declaración de Helsinki (1975) por la 18va Asamblea Médica Mundial y la modificada en la 52va. en Edimburgo, Escocia en octubre de 2000 y sus posteriores modificaciones, en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Reglamento de la Ley General de Salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea objeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

De acuerdo con la Ley general de salud en materia de investigación para la salud Título II, Capítulo I, artículo 17, el presente estudio se ubicó en la categoría I de la Ley general de salud 1997, el cual es un estudio sin riesgo. Debido entonces a que es esta una investigación categoría I y que la manera de recolección de información es por medio de expediente clínico físico y electrónico, no se incluirá carta de consentimiento informado por escrito, previa autorización por el comité local de ética en investigación.

En el presente trabajo se respetaron los principios éticos básicos referentes en el código de Nuremberg de 1978: respeto a las personas, justicia y beneficencia: el término beneficencia se entiende como aquellos actos de bondad y de caridad, que van más allá de la obligación escrita; con dos reglas; descritas en el código de Nuremberg: 1. No causar ningún daño. 2 Maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños, como beneficios traerá la identificación de aquellos pacientes que presenten trombofilia primaria, pudiendo así proporcionarles tratamientos adecuados para disminuir el riesgo de nuevos eventos de trombosis.

Respetando la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes. Se resguardará los documentos en electrónico con claves y contraseñas, se identificará a los pacientes con

un código numérico. En 5 años se eliminará archivo muerto electrónico y se quemará material físico.

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los investigadores.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”, es un hospital de tercer nivel que cuenta con las herramientas para realizar el diagnóstico de trombofilia, así como cobertura al 100% del tratamiento y seguimiento de los pacientes del HG CMN La Raza.

Tanto el investigador principal y asociado realizaremos la revisión de los expedientes, contribuiremos con: hojas, lápiz, computadora, impresiones, fotocopias.

EQUIPO Y MATERIAL

Expediente clínico

Expediente electrónico

Resultados de laboratorio

RECURSOS HUMANOS

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas, Hematólogo pediatra.

Dra. Alicia Montserrat Vega Rojas, Residente Pediatría médica

RESULTADOS

Se estudio un total de 31 pacientes que presentaron trombosis en un periodo de tiempo comprendido entre el 1 enero del 2015 al 31 diciembre del 2018, los cuales recibieron tratamiento de anticoagulación por el servicio de hematología pediátrica HG del CMN La Raza.

En cuanto al sexo de la población de estudio, de los 31 pacientes incluidos, se encontró un ligero predominio del sexo masculino con 54.84% (n=17) y el sexo femenino represento un 45.16% (n=14).

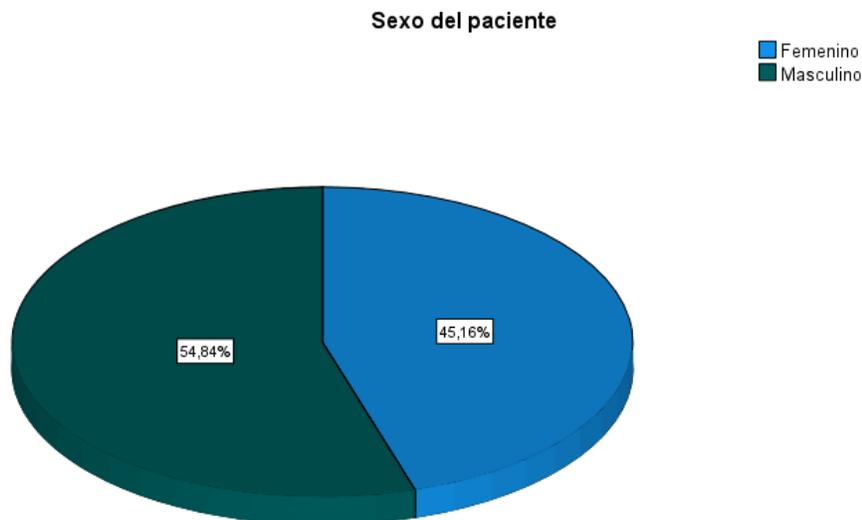


Gráfico 1: Sexo de los pacientes con terapia de anticoagulación

En la edad de los pacientes al momento de presentar la trombosis se encontró una media de 5.8 años, mediana de 2.9 años y una moda de 0.1 años, con una desviación estándar de 5.92 y varianza de 35.14. Se encontró una curtosis negativa y un rango de 15.8 años, con un mínimo de edad de 0.1 años y un máximo de 15.9 años, como se muestra en la tabla 1 y el grafico 2:

Estadísticos		
Edad del paciente al momento de la trombosis		
N	Válido	31
	Perdidos	0
Media		5,800
Mediana		2,900
Moda		,1
Desv. Desviación		5,9283
Varianza		35,145
Curtosis		-1,264
Error estándar de curtosis		,821
Rango		15,8
Mínimo		,1
Máximo		15,9
Percentiles	25	,600
	50	2,900
	75	12,600

Tabla 1: Edad del paciente al momento de la trombosis

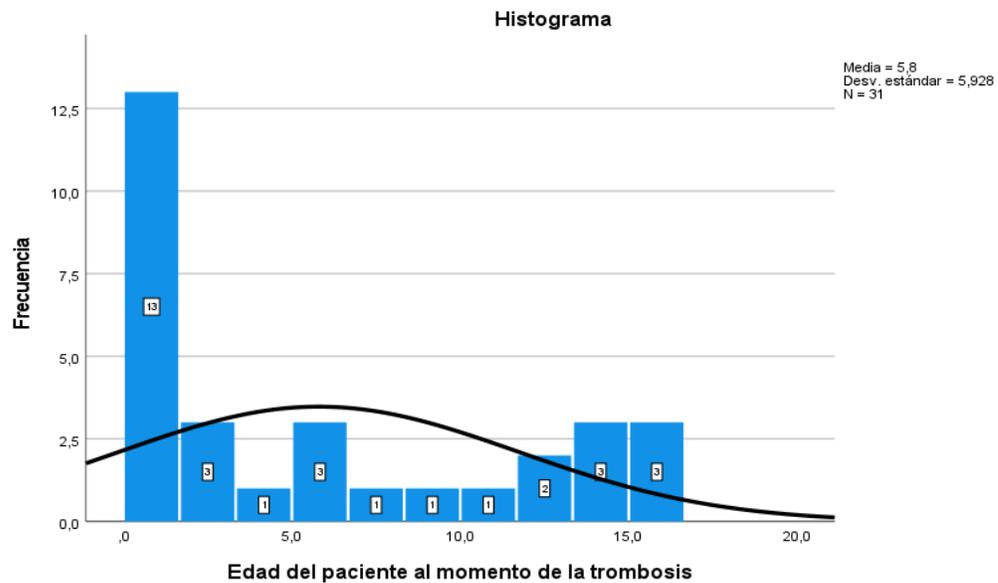
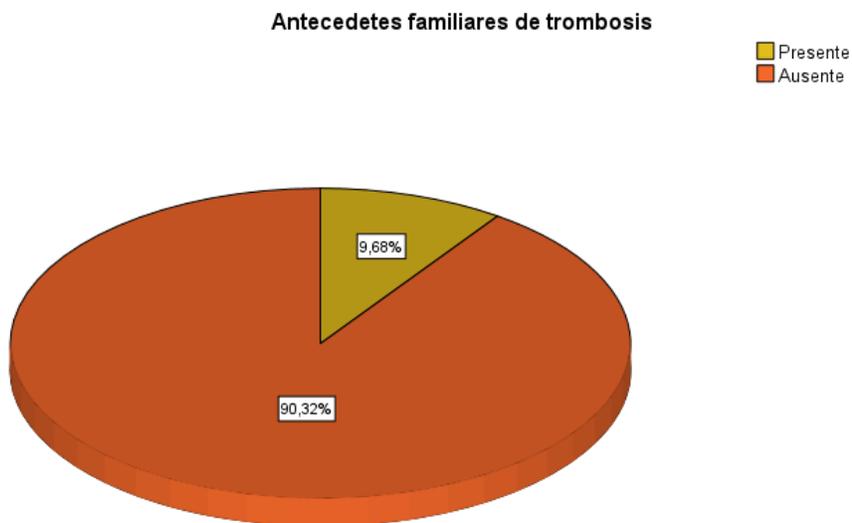


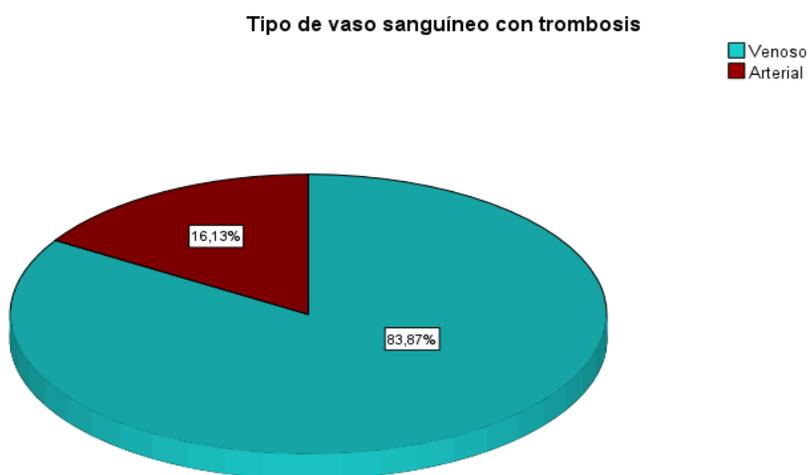
Gráfico 2: Edad del paciente al momento de la trombosis

Se encontró que únicamente 3 de los 31 pacientes estudiados (9.68 %) tenían antecedentes familiares de trombosis tanto venosa como arterial y los 28 pacientes restante no tenían antecedentes familiares de trombosis (90.32%).



Grafica 3: Antecedentes familiares de trombosis

En cuanto al tipo de vaso sanguíneo más afectado por la trombosis en estos pacientes se encontró un predominio importante de trombosis de tipo venosa representando un 83.9% (n=26), la trombosis arterial represento únicamente el 16.1% (n=5)



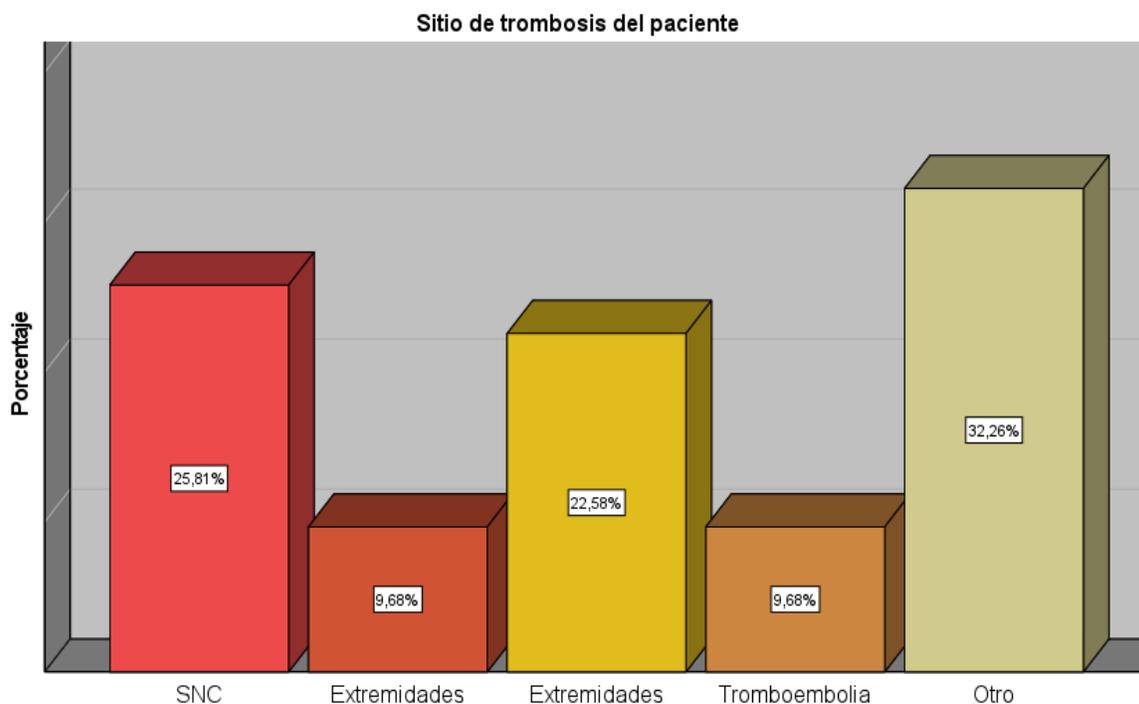
Grafica 4: Tipo de vaso sanguíneo afectado por la trombosis

El sitio más frecuentemente afectado por la trombosis en estos pacientes fue el SNC con total de 8 pacientes que representa el 25.8%, seguido por las extremidades inferiores en un 22.6%

con un total de 7 pacientes. Los sitios menos afectados fueron las extremidades superiores y la tromboembolia pulmonar con 3 pacientes cada uno, lo que representa el 9.7%. Dentro de otros sitios más inusuales se encontraron: 5 pacientes con trombosis intracavitaria, 4 pacientes con trombosis de vena cava, 1 paciente con trombosis en arteria carótida común y 1 paciente en vena porta.

Sitio de trombosis del paciente		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SNC	8	25,8	25,8	25,8
	Extremidades superiores	3	9,7	9,7	35,5
	Extremidades inferiores	7	22,6	22,6	58,1
	Tromboembolia pulmonar	3	9,7	9,7	67,7
	Otro	10	32,3	32,3	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 2: Sitio de trombosis de los pacientes con anticoagulación



Grafica 5: Sitio de trombosis de los pacientes con anticoagulación

Dentro de las manifestaciones clínicas que presentaron estos pacientes al momento del diagnóstico, el edema fue la manifestación clínica principal en un 25% (n=8), seguido por dolor y cambios en la coloración de la piel, encontrándose en 5 y 4 pacientes respectivamente, dentro de otras manifestaciones se encontró, crisis convulsivas, perdida del estado de alerta y amaurosis que se encuentran agrupadas como otras en la siguiente tabla:

Manifestaciones clínicas que presenta el paciente					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Dolor	5	16,1	16,1	16,1
	Edema	8	25,8	25,8	41,9
	Cambios del color de la piel	4	12,9	12,9	54,8
	Otras	14	45,2	45,2	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 3: Manifestaciones clínicas de trombosis

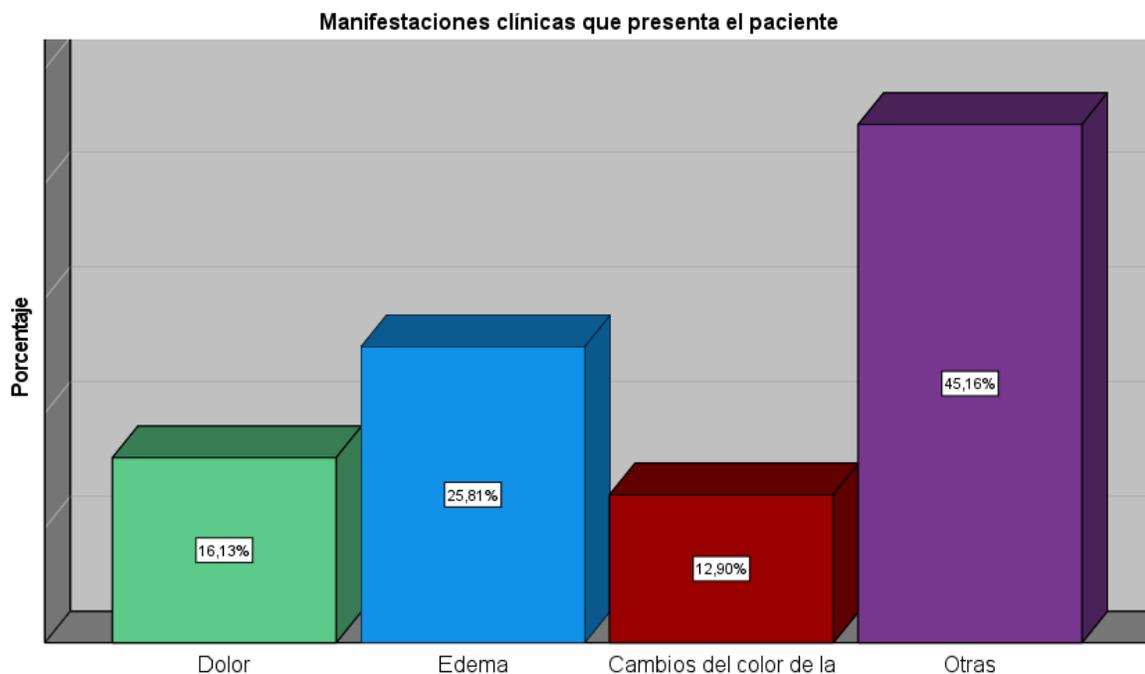


Gráfico 6: Manifestaciones clínicas de trombosis

El estudio de imagen más utilizado para realizar el diagnóstico de trombosis fue el USG Doppler con un 58.1% (n=18), seguido por tomografía en el 29% (n=9) y el menos frecuentemente utilizado fue la resonancia magnética en 12% (n=4).

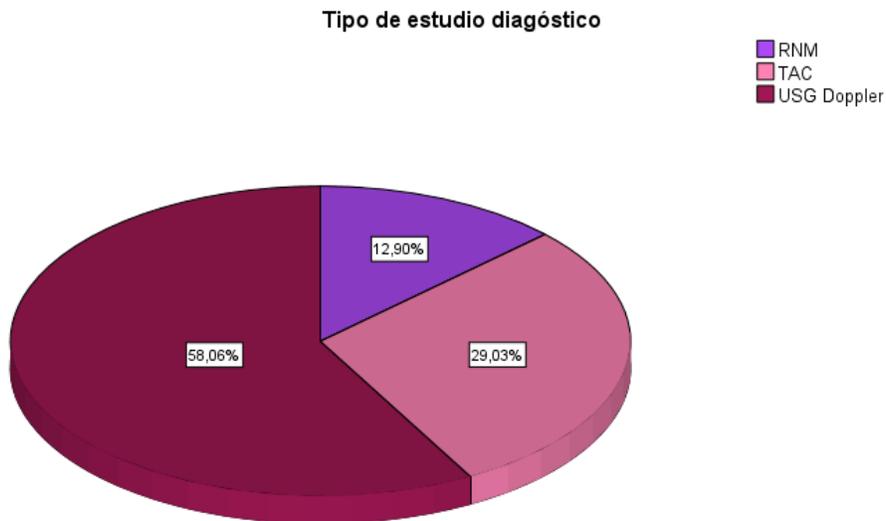
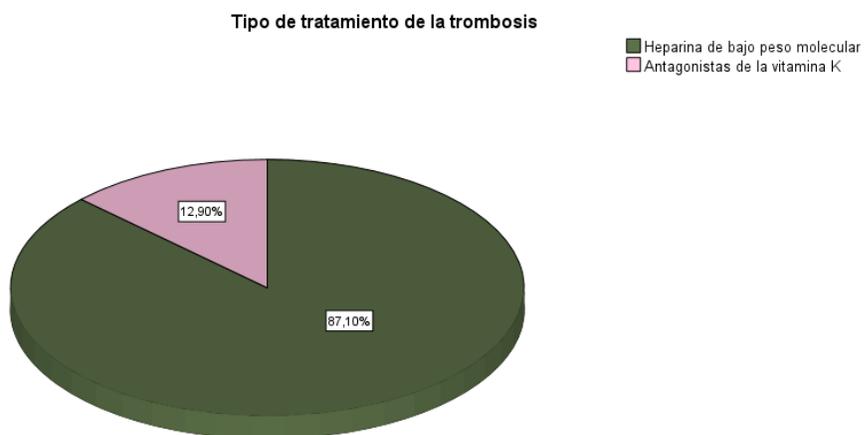


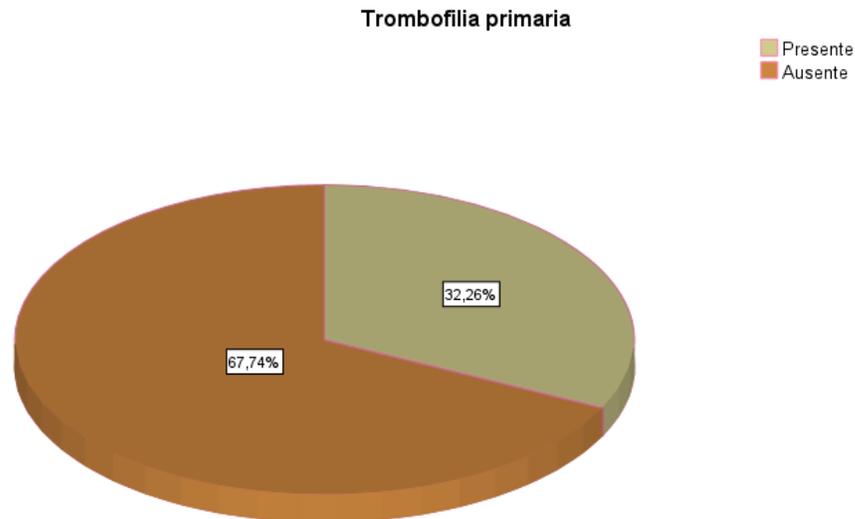
Grafico 7: Tipo de estudio realizado para diagnóstico de trombosis

El tratamiento de trombosis se realizó con heparina de bajo peso molecular en 27 pacientes lo que representa el 87.1% y con antagonistas de la vitamina K solo en 4 pacientes que equivale al 12.9%, no se registraron paciente con tratamiento con heparina no fraccionada.



Grafica 8: Tipo de tratamiento anticoagulante

Se encontró una frecuencia de trombofilia primaria en esta población estudiada del 32.3% (n=10), el 67.7% (n=21) no presentaba datos de trombofilia primaria.

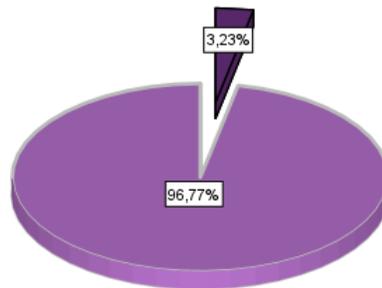


Gráfica 9: Pacientes que presentaron trombofilia primaria

Dentro de las deficiencias de anticoagulantes naturales la más frecuente encontrada fue la deficiencia de proteína C en un porcentaje de 16.1% (n=5) del total de pacientes estudiados y un 50% de los pacientes que presentaban trombofilia primaria. La deficiencia de antitrombina se encontró solo en un 3.2% (n=1) del total de pacientes y en un 10% de los pacientes con trombofilia, siendo la deficiencia menos frecuentemente encontrada en esta población. De los sujetos estudiados se encontró deficiencia de proteína S en un 12.9% (n=4) y valores normales en un 87.1% (n=27). Esta deficiencia fue la segunda más frecuentemente encontrada, siendo del 40% de los pacientes con trombosis.

Deficiencia de antitrombina

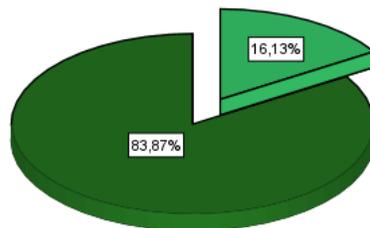
Presente
Ausente



Grafica 10: Pacientes que presentaron deficiencia de antitrombina

Deficiencia de proteína C

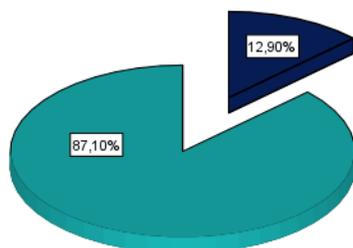
Presente
Ausente



Grafica 11: Pacientes que presentaron deficiencia de proteína C

Deficiencia de proteína S

■ Presente
■ Ausente

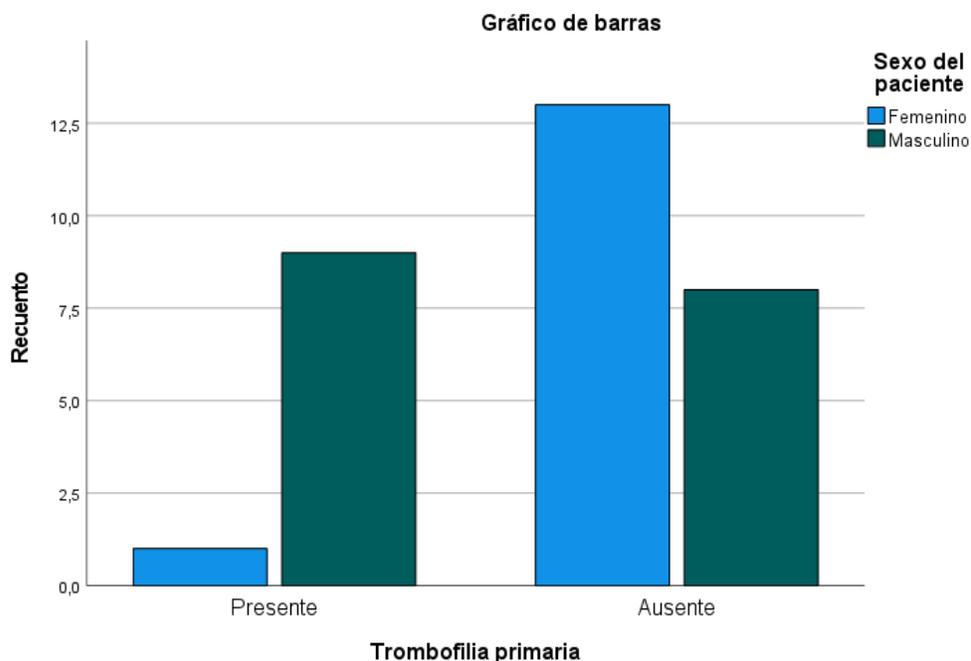


Grafica 12: Pacientes que presentaron deficiencia de proteína S

De los 10 pacientes encontrados con trombofilia 9 fueron del sexo masculino y únicamente 1 del sexo femenino, se realiza prueba de chi2 para variables cualitativas nominales para la relación entre trombofilia primaria y el sexo de los pacientes, encontrando una p estadísticamente significativa de 0.007, con una prueba phi de Pearson y V de Cramer -0.488 y 0.488 respectivamente.

Tabla cruzada Sexo del paciente*Trombofilia primaria				
Recuento				
		Trombofilia primaria		Total
		Presente	Ausente	
Sexo del paciente	Femenino	1	13	14
	Masculino	9	8	17
Total		10	21	31

Tabla 4: Relación entre el sexo del paciente y la presencia de trombosis

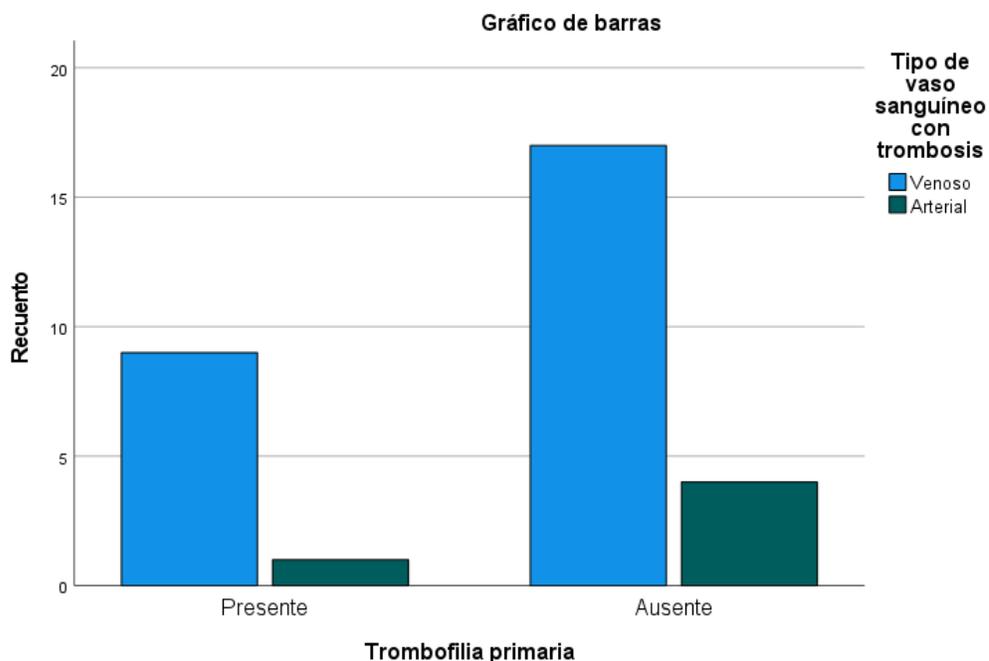


Grafica 13: Relación entre el sexo del paciente y la presencia de trombosis

Se realiza prueba de chi 2 para relación entre trombofilia primaria y tipo de vaso sanguíneo con trombosis encontrando una p 0.522 no significativa, realizándose la misma prueba para la relación entre trombofilia primaria y sitio de trombosis con una p 0.458 tampoco con significancia estadística

Tabla cruzada Trombofilia primaria*Tipo de vaso sanguíneo con trombosis				
Recuento				
		Tipo de vaso sanguíneo con trombosis		Total
		Venoso	Arterial	
Trombofilia primaria	Presente	9	1	10
	Ausente	17	4	21
Total		26	5	31

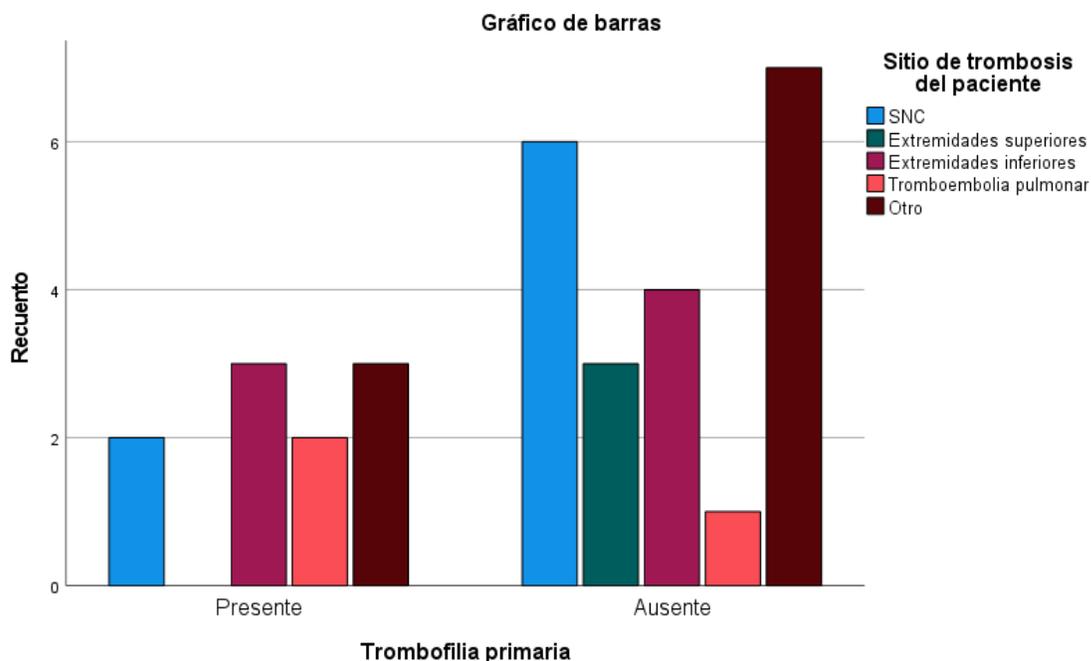
Tabla 5: Relación entre trombofilia primaria y tipo de vaso sanguíneo con trombosis



Gráfica 14: Relación entre trombofilia primaria y tipo de vaso sanguíneo con trombosis

Tabla cruzada Trombofilia primaria*Sitio de trombosis del paciente							
Recuento							
		Sitio de trombosis del paciente					Total
		SNC	Extremidades superiores	Extremidades inferiores	Tromboembolia pulmonar	Otro	
Trombofilia primaria	Presente	2	0	3	2	3	10
	Ausente	6	3	4	1	7	21
Total		8	3	7	3	10	31

Tabla 6: Relación entre trombofilia primaria y sitio de trombosis



Grafica 15: Relación entre trombofilia primaria y sitio de trombosis

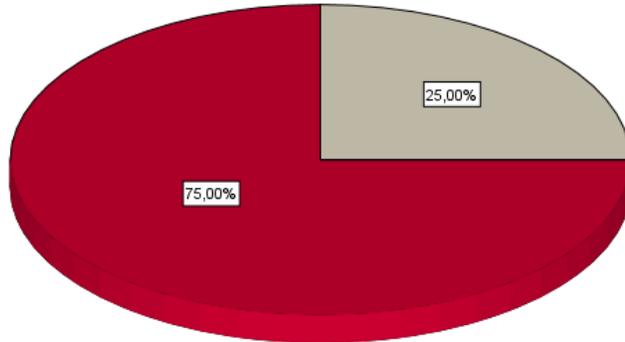
Los niveles de factor XII no fueron cuantificados en la totalidad de los pacientes siendo medida únicamente en el 38.7% (n=12) de los pacientes y en el 61.3% restante no se cuenta con este dato, por lo que no fueron incluidos en la categoría de trombofilia primaria. De estos 12 pacientes en los que, si se midió el nivel de factor XII, 3 presentaban deficiencia de este, lo que representaría el 25% de estos sujetos y el 9.7% del total de pacientes estudiados.

Deficiencia de Factor XII					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Presente	3	9,7	25,0	25,0
	Ausente	9	29,0	75,0	100,0
	Total	12	38,7	100,0	
Perdidos	Sistema	19	61,3		
Total		31	100,0		

Tabla 7: Pacientes que presentaron deficiencia de factor XII

Deficiencia de Factor XII

Presente
Ausente

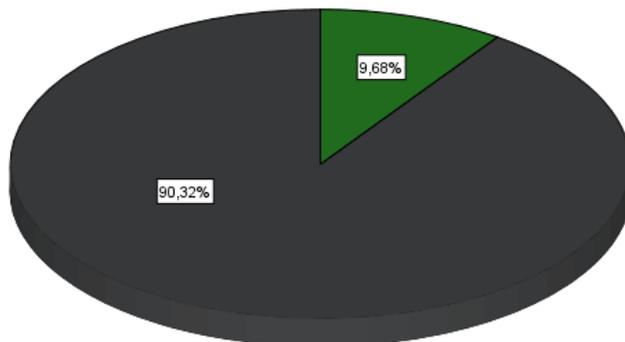


Grafica 16: Pacientes que presentaron deficiencia de factor XII

Dentro de otros factores asociados a trombosis se encontró la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en 3 sujetos (9.7%). En estos pacientes el anticuerpo antifosfolípido más encontrado fueron las anticardiolipinas en 66.7% (n=2) y el anticoagulante lúpico se encontró en un 33.3% (n=1).

Anticuerpos antifosfolípidos

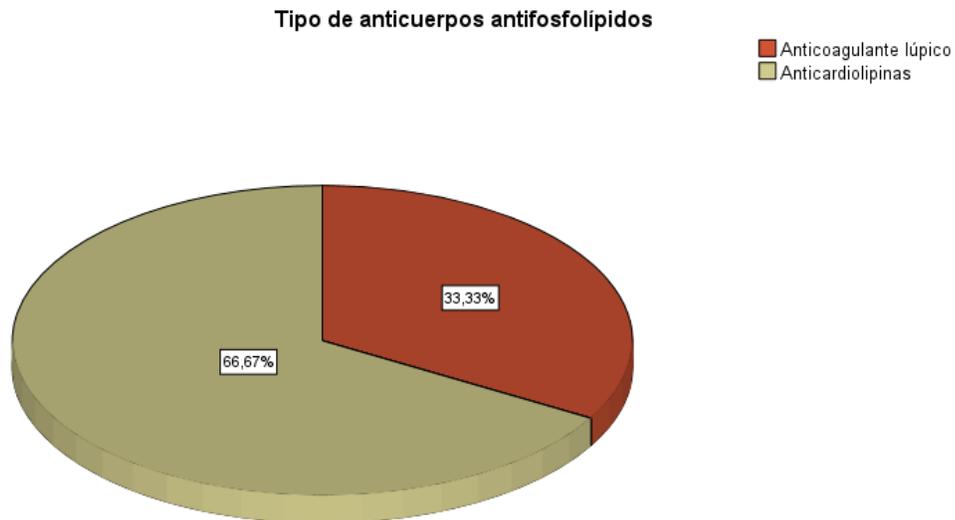
Presente
Ausente



Grafica 17: Pacientes que presentaron anticuerpos antifosfolípidos

Tipo de anticuerpos antifosfolípidos					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Anticoagulante lúpico	1	3,2	33,3	33,3
	Anticardiolipinas	2	6,5	66,7	100,0
	Total	3	9,7	100,0	
Perdidos	Sistema	28	90,3		
Total		31	100,0		

Tabla 8: Tipo de anticuerpo antifosfolípidos que presentaron los pacientes.



Grafica 18: Tipo de anticuerpo antifosfolípidos que presentaron los pacientes.

DISCUSIÓN

La incidencia de trombosis en el paciente pediátrico se estima entre 2-8 por cada 100 000 niños menores de 14 años de edad, siendo esta incidencia mucho menor en comparación a la población adulta.

La trombofilia se define como la tendencia a la trombosis derivada de cambios hereditarios o adquiridos de la coagulación o la fibrinólisis, que generalmente deben asociarse a otro factor trombofílico ya sea adquirido o congénito para desencadenar una trombosis. En la trombofilia primaria se demuestra la presencia de alguna de estas anomalías hereditaria o congénita, siendo las más frecuentemente encontradas la resistencia a la proteína C activada, la mutación puntual del gen de la protrombina G20210A y la deficiencia de anticoagulantes naturales. De acuerdo a la literatura se pueden encontrar estas alteraciones hasta en 5 por ciento de la población pediátrica a nivel mundial y este porcentaje aumenta al 40 por ciento en pacientes pediátricos que presentan trombosis según reportes mundiales, siendo cada vez es más frecuente encontrar este tipo de alteraciones ya que se ha ido mejorando el conocimiento y las técnicas diagnósticas de esta patología, lo que ha permitido a los médicos diagnosticar estas alteraciones con más frecuencia, sin embargo en nuestro país son pocos los estudios de trombofilia primaria.

La frecuencia de trombofilia primaria en nuestro estudio fue de 32.3% un poco más baja de lo reportado a nivel mundial, lo cual puede obedecer a que en nuestro estudio únicamente se tomaron en cuenta a pacientes con deficiencia de anticoagulantes naturales, ya que no se cuenta con pruebas diagnósticas para detectar otro tipo de trombofilias primarias. Al igual que lo reportado a nivel mundial, en este estudio se encontró que la deficiencia de proteína C era la deficiencia de anticoagulantes naturales más frecuente, seguida por la deficiencia de proteína S y siendo mucho menos frecuente la deficiencia de antitrombina, representando 16.1 por ciento, 12.9 por ciento y 3.2 por ciento respectivamente.

A diferencia de lo reportado a nivel mundial donde no se encuentra una predisposición de trombofilia primaria por algún sexo, en nuestro estudio se encontró un predominio del sexo masculino con una p estadísticamente significativa de 0.007 y una prueba V de Cramer de

0.488. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre trombofilia primaria y la edad del paciente, el tipo de vaso sanguíneo con trombosis y el sitio de trombosis, contrario a lo que se describe en la literatura mundial, que reporta mayor frecuencia de trombofilia a menor edad y una mayor frecuencia de trombosis a nivel venoso en pacientes con trombofilia primaria, esto secundario a las características del sistema venoso y la fisiopatología de la trombosis en pacientes con trombofilia primaria.

CONCLUSIÓN

La trombofilia primaria es cada vez más detectada en la población pediátrica. En nuestro hospital la trombofilia primaria se encuentra frecuentemente en pacientes con trombosis aun con otro factor trombofílico asociado, siendo más frecuente en el sexo masculino. Es muy importante la detección de trombofilia primaria ya que el tratamiento en estos casos es más prolongado, que en los casos de trombosis asociada a factores adquiridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iruin Irulegui G, Sierra Aisa C, Moretó Quintana A, Martín Martitegui X, García-Ruiz J. Alteraciones del sistema hemostático. Estrategias diagnósticas de la patología hemorrágica. Coagulopatías congénitas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(22):1255-1266.
2. Ignjatovic V. 30 years of developmental haemostasis: what have we learnt and how are we applying this knowledge. *Thrombosis Research*. 2018; 172:188-189.
3. Rauch A, Paris C. Hemostasia primaria. *EMC - Tratado de Medicina*. 2018;22(1):1-12.
4. Galvez K, Cortes C. Tromboelastografía: nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2012;40(3):224-230.
5. Vicente V, Corral J. Trombofilia hereditaria: lecciones aprendidas y deberes pendientes. *Medicina Clínica*. 2007;128(17):657-659.
6. Torres-Martel J, Bautista-Hernández K. Trombofilia hereditaria y trombointracardíaco. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2018;25(3): 238.e1-238.e4.
7. Davila J. 2019. Thrombing testing in the pediatric population transfusión medicine and hemostasis, 12(3). pp 875-877.
8. Shatla H, Tomoum H, Elsayed S, Aly R, Shatla R, Ismail M et al. Inherited Thrombophilia in Pediatric Ischemic Stroke: An Egyptian Study. *Pediatric Neurology*. 2012;47(2):114-118.
9. Nowak-Göttl U, Kurnik K, Manner D, Kenet G. Thrombophilia testing in neonates and infants with thrombosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;16(6):345-348.
10. Majluf-Cruz A. Trombofilia. *Gaceta de México*. 2019;153(4).
11. Betensky M, A Bittles M. how we manage pediatrics deep venous thrombosis. *thieme medical*. 2017;34(1):35-49.
12. Horellou M, Conard J, Samama M. Anomalía hereditaria de la coagulación que predispone a las trombosis. *EMC - Tratado de Medicina*. 2002;6(3):1-4.

13. Sierra Aisa C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz J. Trombofilia y trombosis. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(22):1284-1292.
14. Sierra Aisa C, Moretó Quintana A, Iruín Irulegui G, Martín Martitegui X, García-Ruiz J. Protocolo diagnóstico de la trombofilia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(22):1299-1303.
15. Monagle Paul, *Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2014;146(5):1422.
16. L Ortel T, Neumann I. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood advances*. 2020;4(16):4686-4689.
17. Hepponstail, M. Chan a and monagle, p, 2017, anticoagulation therapy in neonates, children and adolescents. *Blood cells, molecules and diseases*, 5(8), pp 5-19.
18. Young, g, 2017. Anticoagulation therapies in children. *Pediatric clin*, 64(4), pp 1257-1269.

ANEXOS

Anexo 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

FECHA DE LLENADO: _____

PROTOCOLO DE ESTUDIO:

“FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE: _____

GÉNERO: **Masculino (a) Femenino (b)**

FECHA DE NACIMIENTO: _____ EDAD: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS: _____

TIPO DE VASO SANGUÍNEO DONDE SE LOCALIZA LA TROMBOSIS: **Vena (a)**
Arteria (b)

SITIO DE TROMBOSIS:

SNC (a)

EXTREMIDADES SUPERIORES (b)

EXTREMIDADES INFERIORES (c)

TROMBOEMBOLIA PULMONAR (d)

OTROS (5)

ESPECIFICAR _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA TROMBOSIS:

ASINTOMÁTICO (a)

DOLOR (b)

EDEMA (c)

CAMBIOS EN LA COLORACIÓN DE LA PIEL (d)

OTROS (e)

ESTUDIO DE IMAGEN PARA ESTABLECER DIAGNÓSTICO:

RNM (a)

TAC (b)

USG DOPPLER (c)

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES POSITIVOS PARA TROMBOSIS:

si (1) no (2)

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE: _____

TIPO DE ANTICOAGULANTE USADO:

HEPARINA NO FRACCIONADA (a)

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (b)

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (c)

OTROS (d)

NIVELES DE ANTITROMBINA: _____

NIVELES DE PROTEÍNA C: _____

NIVELES DE PROTEÍNA S: _____

NIVELES DE FACTOR XII: _____

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

ANTICOAGULANTE LÚPICO (1)

ANTICARDIOLIPINAS (2)

Anexo 2

“El presente trabajo **“FRECUENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”** corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, (Capítulo I/ título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que solo se revisaran expedientes clínicos y no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.”