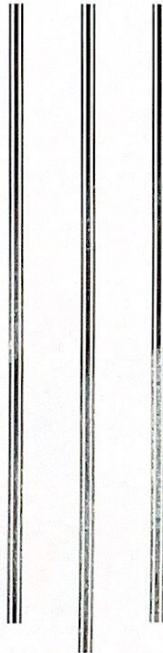




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Frecuencia de Trombosis en Etapa Neonatal

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A :

Dr. Francisco Javier Rivera Iribe

TUTOR:

Dra. María Esther Santillán Orgas



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

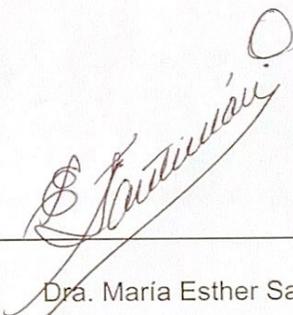
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

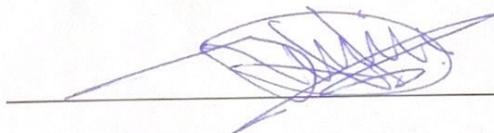
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

TUTORES:



Dra. María Esther Santillán

Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. en C. Rocío Sanchez Urbina

Hospital Infantil de México Federico Gómez

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	3
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	22
Pregunta de investigación	23
Justificación	24
Objetivos	25
Metodología.....	26
Plan de análisis estadístico	27
Descripción de variables	28
Consideraciones éticas	34
Cronograma de actividades	35
Resultados	36
Discusión.....	41
Conclusión.....	43
Referencias bibliográficas	44

RESUMEN

La prevalencia de la enfermedad tromboembólica (ETE) en el RN se desconoce debido a la ausencia de procesos de evaluación rutinaria y obligada en todo neonato con riesgo de desarrollarla. Los procesos tromboembólicos representan una rara pero severa complicación en diversos padecimientos infantiles. Su incidencia se estima en $0.7 \times 100\ 000$ año-persona, los neonatos y los lactantes son los más afectados; sin embargo, en los hospitales de tercer nivel los casos de este tipo son cada vez más frecuentes, lo cual posiblemente tiene relación con la mayor complejidad de la patología de base, que requiere la utilización de procedimientos diagnósticos invasivos y esquemas terapéuticos cada vez más agresivos. La ETE debe considerarse como una condición multifactorial y multigénica. El riesgo de padecerla se relaciona con diversos factores congénitos o adquiridos a los que cada paciente se ve expuesto. Hay factores de riesgo similares a otras edades, como la presencia de catéteres intravasculares; también existen otros propios de la edad, como ser hijo de madre diabética o con síndrome antifosfolípido (primario o secundario), o con antecedentes de trombosis; tener antecedentes familiares de trombofilia hereditaria; padecer policitemia neonatal o cardiopatía congénita con disminución de la fracción de eyección, o tener historia de cateterización cardiaca o de procedimiento de Fontan. Los datos clínicos son variables e incluyen: presencia de trombosis subcutánea, trombosis distal, infarto no hemorrágico (cerebral o renal), edema y congestión de una o más extremidades, cara o área corporal relacionada con un catéter intravascular, trombosis de vasos renales (tumoración abdominal, hematuria y trombocitopenia inexplicable en un neonato que progresa rápidamente al estado de choque), y púrpura fulminante o necrosis rápidamente progresiva de las extremidades; también presencia de quilotórax, descompensación cardiopulmonar súbita en paciente con trombosis previa, disfunción del catéter intravascular o trombosis aórtica (disminución del pulso distal, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda). La secuencia diagnóstica se inicia ante la presencia del cuadro clínico sugestivo y de antecedentes de factores de riesgo. Es importante obtener el registro de imagen de la oclusión vascular mediante al menos una de las pruebas, como el angiograma (prueba estándar en la trombosis).

INTRODUCCIÓN

Las trombofilias primarias son alteraciones de la hemostasia de origen genético, se caracterizan por la incapacidad de los factores anticoagulantes para disolver el coágulo una vez que este ha cumplido con su función (1).

Las trombofilias son causa importante de morbilidad y mortalidad en los neonatos hospitalizados en el área de cuidados intensivos (1). La alteración en el proceso de coagulación ha sido estudiada en adultos, a diferencia de la población pediátrica carece de investigación rutinaria y que idealmente deberían realizarse en todo neonato con riesgo de desarrollarla de acuerdo a Moncada y colaboradores (5).

En el recién nacido (RN) la enfermedad tromboembólica se presenta con mayor frecuencia que en cualquier otro periodo de la vida (7). En los neonatos las diferencias en concentraciones de factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos son fisiológicas y habitualmente no resultan en problemas clínicos significativos. Es importante señalar que los eventos de trombosis tienden a ocurrir en neonatos gravemente enfermos, particularmente los nacidos pretérmino y en la mayoría de los casos se han asociado a la presencia de catéteres venosos centrales (1).

ANTECEDENTES

La trombosis venosa es una enfermedad de aparición rara en la edad pediátrica. El registro canadiense de 1990 indica que la incidencia de la trombosis venosa es de 5.3 por cada 10,000 ingresos hospitalarios y una incidencia de 0.07 por 10,000 niños (1), estudios subsecuentes han demostrado un incremento importante, con un aumento en la incidencia a 34 por cada 10,000 ingresos hospitalarios en 2001 comparado con 58 por cada 10,000 ingresos hospitalarios en 2007 (1). Para pacientes menores de 28 días, una incidencia aproximada es de 75 por cada 10,000 (1). La distribución en la edad pediátrica ha sido bimodal con un pico en la etapa neonatal y otro en la adolescencia, sin embargo; los pacientes adolescentes son más dependientes de los factores de riesgo. (1).

En México la prevalencia de la enfermedad tromboembólica en el recién nacido se desconoce debido a la falta de procesos de evaluación rutinaria y que idealmente deberían realizarse en todo neonato con riesgo de desarrollarla (3), no obstant, en un estudios de Ontiveros y Santillan realizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se reportó la prevalencia de la enfermedad tromboembólica neonatal en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de 35.9 por cada 1000 ingresos, en un periodo de 7 años, lo cual correspondió a una mayor prevalencia comparada con lo reportado en la literatura mundial (2).

De acuerdo a estudios realizados en México por Baptista y colaboradores, aproximadamente 12% de los niños que desarrollan enfermedad tromboembólica tienen un factor de riesgo adquirido, mientras 84% presentan dos o más factores asociados (3). Aunque con frecuencia se asocian uno o más de los factores adquiridos con alguna alteración congénita, por lo que es probable que la incidencia de enfermedades trombóticas congénitas (trombofilia hereditaria), sea menor que la de los factores adquiridos en el desarrollo del evento trombótico venoso (3). sin embargo, debido a la falta de abordaje diagnóstico para trombofilia en nuestro medio, se desconoce el valor del factor hereditario versus el adquirido.

En diferentes estudios de series de pacientes con trombosis, se ha demostrado asociación con deficiencias congénitas en factores que participan en la hemostasia (FV Leiden, protrombina) de los casos con un proceso infeccioso hasta en 68%, es

decir, que existe una estrecha interacción gen-medio ambiente en el desarrollo de trombosis en población pediátrica. Además, se ha mencionado que hasta el 98% de los niños con trombosis no relacionada a catéter, se ha detectado la existencia de uno o más factores de riesgo congénitos (10). Dentro de los factores de riesgo que se pueden presentar en los pacientes con trombosis, se encuentra la elevación de la homocisteína en plasma (hiperhomocisteinemia) como factor de riesgo en relación con la variante 677C/T del gen *MTHFR*.(4), la relación hiperhomocisteinemia (hhc) asociada con la variante 677C/T del gen *MTHFR* , genera un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica de un 27% en estudios retrospectivos y un 70% en prospectivos.(4)

MARCO TEÓRICO

La coagulación en el RN es un proceso dinámico y en desarrollo que depende de la edad gestacional y postnatal, requiere la interacción del endotelio vascular, plaquetas y factores de coagulación. El sistema de coagulación de neonatos y niños se desarrolla y evoluciona con la edad, es por eso que la mayoría de las proteínas hemostáticas varía entre niños de diferentes edades. (6)

La enfermedad tromboembólica debe considerarse como una condición multifactorial y poligénica. El riesgo de padecerla se relaciona con factores congénitos o adquiridos a los que cada paciente se ve expuesto. Un ejemplo es en pacientes pretérmino donde estos factores se encuentran disminuidos en comparación con pacientes nacidos a término, ya que los factores de coagulación inician su síntesis durante la etapa embrionaria a las 10 semanas de gestación, y sus niveles se van elevando de acuerdo al avance en las semanas de gestación (tabla 1) (6).

El sistema hemostático del RN presenta una serie de características especiales en relación con el adulto, que lo vuelven lábil, como: síntesis disminuida de proteínas de coagulación (factores II, VII, IX, X, XI y XII, Fibrinógeno de alto peso molecular, antitrombina III, proteínas S y C); actividad funcional alterada de fibrinógeno y plasminógeno; depuración acelerada de factores de coagulación y diferencias en la función de las plaquetas(2). Además, tanto los estímulos recibidos durante el parto (acidosis, hipoxia, cambios térmicos, liberación de factores tisulares) como la exposición frecuente a manipulación, así como la necesidad frecuente del uso de accesos vasculares , determinan que los mecanismo de coagulación se encuentre en estado de mayor activación que en el adulto (2).

	Recién nacido de término	Recién nacido pretérmino	Tiempo para alcanzar el valor normal
<i>Procoagulantes:</i>			
Fibrinógeno#	2,83	2,43	Al nacer
F. II*	0,48	0,45	2-12 meses
F. V	0,72	0,88	Al nacer
F. VII*	0,66	0,67	2-12 meses
F. VIII	1,00	1,11	Al nacer
F. IX*#	0,53	0,35	3-9 meses
F. X*	0,40	0,41	2-12 meses
F. XI*#	0,38	0,30	1-2 meses
F. XII*#	0,53	0,38	9-14 días
F. XIII*	0,79	0,70	4-5 días
Precalicroína*	0,37	0,33	Más de 6 meses
HMWK*	0,54	0,49	2-3 meses
F. Von Willebrand*	1,53	1,36	5-6 meses
<i>Inhibidores:</i>			
Antitrombina*#	0,63	0,38	3 meses
A2M*#	1,39	1,1	Adulto
Proteína C*#	0,35	0,28	2-9 meses
Proteína S*#	0,36	0,26	3 meses
<i>Fibrinolíticos:</i>			
Plasminógeno*	1,95	1,70	6-12 meses
Alfa 2 AP*	0,85	0,78	3-4 días
PAI*#	6,40	5,40	3-4 días
TPA*	9,60	8,48	3-4 días

El fibrinógeno está expresado en g/L; todos los demás valores están expresados en U/mL.
F.: factor; HMWK: quininógeno de alto peso molecular; A2M: alfa-2-macroglobulina; Alfa 2 AP: alfa-2-antiplasmina;
PAI: inhibidor del activador tisular del plasminógeno; TPA: activador tisular del plasminógeno.
* Valores distintos al adulto; # valores distintos en recién nacidos pretérmino y en nacidos a término.

Tabla 1. Valores promedios normales de factores procoagulantes, inhibidores y fibrinolíticos a las 24 horas de vida y tiempo aproximado necesario para alcanzar niveles normales. Thrombosis in newborn infants. Dra. Viviana Bacciedonia. Arch Argent Pediatr 2016;114(2):159-166

HEMOSTASIA

La hemostasia es un conjunto de mecanismos que tiene por finalidad mantener la integridad del sistema vascular, evitando la hemorragia y la trombosis, para lo cual, el organismo lleva a cabo una serie de pasos que permiten la activación de glicoproteínas sanguíneas conocidas como factores de la coagulación, fibrina y plaquetas, que culmina con la segregación de todos estos elementos en una estructura compleja conocida como coágulo (7).

Los principales componentes de la hemostasia son la pared del vaso sanguíneo, plaquetas, proteínas de coagulación y anticoagulantes, así como el sistema fibrinolítico que actúan de una forma multifuncional.(8) Las células endoteliales que

tapizan la pared vascular normalmente inhiben la coagulación y proporcionan una superficie lisa que permite la rápida circulación sanguínea. Cuando se produce una lesión vascular, se desencadena una vasoconstricción y el flujo de sangre contacta con la matriz subendotelial (8).

En la activación de la cascada de coagulación el factor von Willebrand (FvW), entra en contacto con las proteínas de la matriz del sub-endotelio, uniéndose a los receptores plaquetarios específicos para dicha proteína, el complejo glucoprotéico Ib, mantiene unidas a las plaquetas a los sitios en los que se haya producido una lesión. Cuando el receptor de FvW se une a su ligando, se producen señales desde el receptor de la membrana externa hacia las vías intracelulares que activan las plaquetas y desencadenan la secreción de gránulos que contienen difosfato de adenosina, serotonina, proteínas plasmáticas y proteínas de la membrana plaquetaria. Posteriormente el receptor lib plaquetario, es activado para unirse al fibrinógeno y desencadena la agregación y la atracción de otras plaquetas para formar el coágulo (8). La agregación plaquetaria se ve dependiente de la activación de múltiples agonistas como lo son el Adenosin di fosfato, el colágeno, la trombina y el ácido araquidónico. La agregación implica una interacción de receptores específicos de la superficie de las plaquetas con las proteínas hemostáticas del plasma, en especial el fibrinógeno (8).

Las proteínas de la matriz subendotelial que quedan libres tras la lesión vascular es el factor tisular. Inmediatamente tras la unión entre las proteínas de la matriz subendotelial expuestas y el FvW, el factor tisular libre se une al factor VII y activa la cascada de la coagulación. Inicia la activación del siguiente factor de la coagulación de una manera sucesiva y sistemática. Durante el proceso de activación plaquetaria, los fosfolípidos plaquetarios salen al exterior e interaccionan con los cofactores del factor VIII (complejo X-asa) y el factor V (complejo protrombinasa)(8). Esta secuencia resulta en la amplificación del proceso, que produce un despliegue de la coagulación, la auto catálisis del factor VII genera pequeñas cantidades de factor VIIa de manera continua, lo que hace que el sistema siempre esté listo para actuar. Se sintetiza la trombina, la cual se encarga de transformar el fibrinógeno en fibrina, activa los factores

V, VIII y XI, y agrega las plaquetas, también amplifica una mayor generación de trombina y contribuye a la inhibición de la fibrinólisis (8).

La trombina también activa el factor XIII en la cascada de la coagulación. El tapón fibrino-plaquetario estable se forma en último término por medio de la retracción del coágulo y del entrecruzamiento del coágulo de fibrina por acción del factor XIIIa. La práctica totalidad de las proteínas procoagulantes están equilibradas por una proteína anticoagulante que regula o inhibe la función procoagulante. Existen 4 anticoagulantes naturales de importancia clínica que regulan la magnitud del proceso de coagulación: la antitrombina III (AT-III), la proteína C, la proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular. La AT-III es un inhibidor de la serina proteasa que regula principalmente el factor Xa y la trombina, y en menor grado los factores IXa, Xia y XIIa. Cuando la trombina circulante en sangre encuentra un endotelio intacto, se une a la trombomodulina, su receptor endotelial. El complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C, transformándola en proteína C activada. Junto con su cofactor (la proteína S), la proteína C activada induce la proteólisis e inactiva los factores Va y VIIIa. El factor Va inactivado es, de hecho, un anticoagulante funcional que inhibe la coagulación. La vía del factor tisular limita la activación del factor X por el factor VIIa y el factor tisular y desvía la activación del factor tisular y del factor VIIa hacia la del factor IX. Una vez formado el coágulo fibrino-plaquetario estable, el sistema fibrinolítico limita su magnitud y lisa el coágulo (fibrinólisis) para restablecer la integridad vascular. La plasmina, producida a partir del plasminógeno por un activador del plasminógeno tipo urocinasa o tipo tisular, degrada el coágulo de fibrina.

En el proceso de disolución del coágulo se generan productos de degradación de la fibrina. La vía fibrinolítica está regulada por inhibidores del activador del plasminógeno y la α -2-antiplasmina, así como por el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina. Por último, el flujo sanguíneo en el coágulo y alrededor del mismo resulta decisivo porque la sangre regrese al hígado, donde se eliminan los complejos de los factores de coagulación activados y donde se sintetizan nuevas proteínas procoagulantes y anticoagulantes para mantener la homeostasis del sistema hemostático (8) (Figura.1).

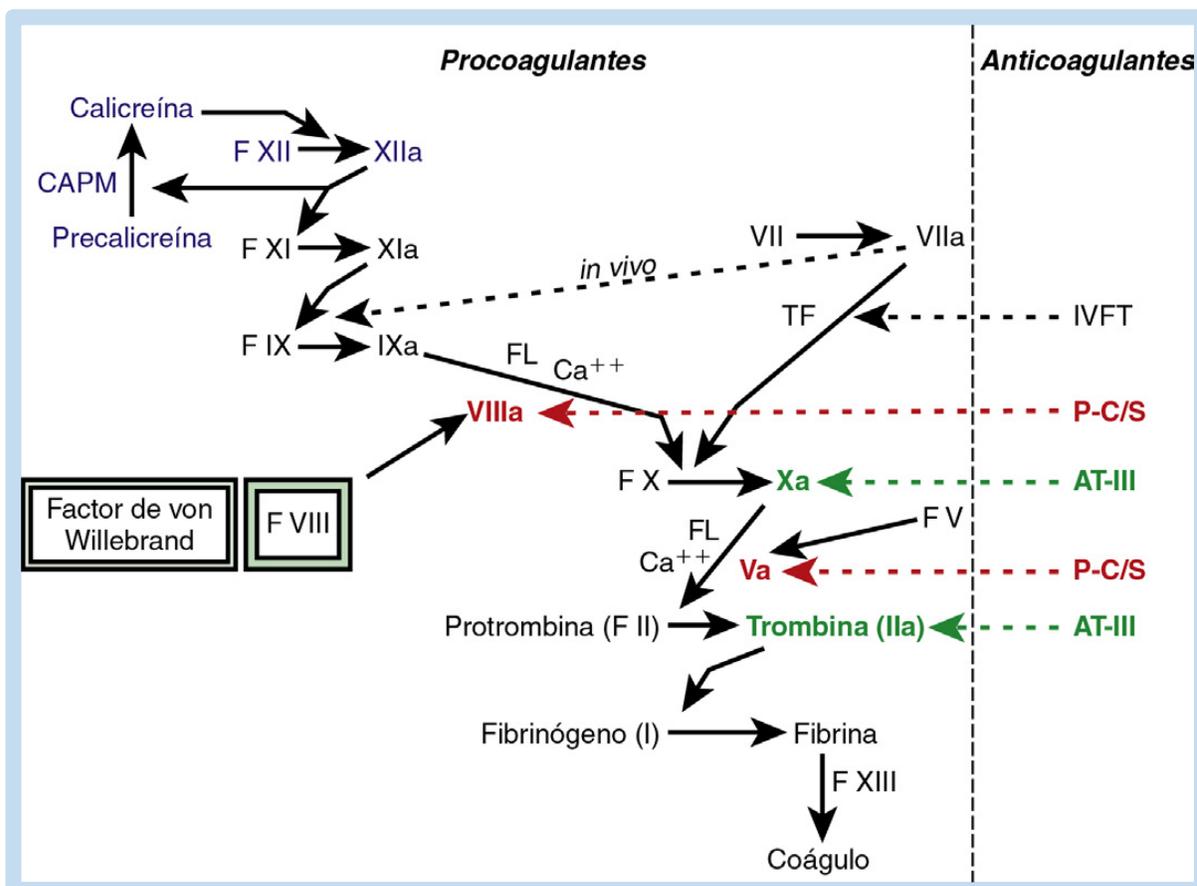


Figura 1. CASCADA DE LA COAGULACIÓN Kliegman R., Stanton B., St Geme J., Schor N.. (2016). Nelson Tratado de Pediatría. Barcelona, España: Elsevier. Cap 475 p2487

Déficit de la Antitrombina

La antitrombina (AT) es una glicoproteína de 432 aa sintetizada y secretada por el hígado a la circulación sanguínea, y sus concentraciones disminuyen en presencia de estrógenos y heparina (9). La función principal de la AT es limitar el proceso de la coagulación al inhibir de forma directa a los factores Xa y IIa (trombina). La disminución de AT es de transmisión autosómico dominante y se cree que esta condición se presenta en el 0.02% de la población en general, aunque su frecuencia se incrementa hasta al 2% en los pacientes que han presentado trombosis venosa profunda (9).

Déficit de proteína C y S

La proteína C (PC) es sintetizada en el hígado y depende de la vitamina K para poder activarse, la PC se fija a la bicapa de fosfolípidos en la membrana de las células endoteliales en presencia de Ca^{2+} , pero su activación propiamente (PCa), depende de su unión al complejo trombina-trombomodulina. La PCa inactiva al factor V activado (FVa), primero escindiéndolo en la arginina 506 y posteriormente realizando un segundo corte en la arginina de la posición 306. El segundo paso es dependiente de la proteína S. Además, junto con la PS y el factor V, la PCa es capaz de inactivar al factor VIII activado (FVIIIa). (9)

Al igual que la PC, la Proteína S es una glicoproteína dependiente de vitamina K sintetizada y secretada por el hígado unida a la proteína C4BP o en forma libre. Esta última es la encargada de servir como cofactor de la PCa para inhibir al FVa y al FVIIIa, al favorecer la unión de la PC a la bicapa de fosfolípidos del endotelio vascular. Por otro lado, la PS, inactiva a los factores Va y Xa mediante su unión a los mismos.

Las pruebas de diagnósticas de laboratorio para el estudio de la PC se basan en su funcionabilidad (cronométrica y cromogénica) y una prueba antigénica (9). Lo cual, distingue a los déficits de la actividad en cuantitativos (tipo I) o cualitativos (tipo II: de tipo anticoagulante; IIAC o amidolítica; IIAM). Las mutaciones causantes con las deficiencias del tipo I son puntuales de terminación prematura o *missense*, mientras que las del tipo II afectan principalmente al dominio GLA y se manifiestan como deficiencia en su actividad anticoagulante. De forma interesante, las mutaciones en el sitio de corte de la trombina y de su sitio activo, también producen deficiencias del tipo II (9).

Por su parte, las alteraciones de la PS, permiten clasificarlos en tres tipos, siendo el tipo I (80%) y III (15-20%), de carácter cuantitativo, mientras que la deficiencia de tipo II es la menos común (0.1-5%). Para el caso de la PS, únicamente los casos más profundos se han relacionado con el desarrollo de trombosis venosa profunda. Esta glicoproteína es codificada en el gen *PROS1*, donde se han descrito más de 200 mutaciones asociadas con cambio en la secuencia de aminoácidos, de *missense* y alteración del sitio de corte y empalme. A pesar de lo anterior, no existe un punto "caliente", sino que, las variaciones se distribuyen por toda la secuencia del gen. (9)

Factor V Leiden

El factor V (FV) es una glicoproteína que se une al Factor X (FX) para dar origen al complejo trombinasa. Derivado de lo cual, tiene un efecto procoagulante, sin embargo, puede funcionar como anticoagulante al ser cofactor de la proteína C. El factor Va es inactivado por la PCa mediante la escisión del primero en los residuos de arginina de las posiciones 306, 506, 679 y 994, siendo la Arg506 el primer sitio de corte. La aparición del Factor V Leiden sucede cuando existe una sustitución de guanina por adenina en la posición 1691 (G1695A), dando lugar a una sustitución de la Arg506 por una glutamina en la misma posición. De tal forma que el blanco de la PCa desaparece, retardando su degradación, prolongado su actividad procoagulante del FV y aplazando su actividad anticoagulante.

La prevalencia de esta mutación se estima entre el 1 al 15% de la población europea, mientras que en la población asiática es menos al 1%, en la africana del 0.5 al 5%, y en la estadounidense del 5-5.2%, individuos (n=407) con ascendencia hispana se ha reportado una frecuencia alélica del 1.1%. Interesantemente, el riesgo relativo asociado el desarrollo de TV en la población heterocigota es del 3 al 5%, sin embargo, en infantes no existen reportes exactos del riesgo asociado a este gen y el desarrollo de trombofilias primarias.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global de tromboembolismo en RN hospitalizados es de aproximadamente 2,4 por 1000 ingresos al área de cuidados intensivos neonatales, el 1% de los neonatos con catéteres presentan trombosis y se estima que la incidencia de trombosis asintomática asociada a catéteres está en el orden del 20% al 30% (7). La presencia de un catéter venoso central (CVC y de un catéter venoso central insertado por vía periférica) es el factor de riesgo aislado más importante de sufrir TEV en los pacientes pediátricos, ya que se asocia con aproximadamente el 90% de los TEV neonatales. (8)

Los estudios han confirmado un aumento significativo en el diagnóstico del tromboembolismo venoso (TEV) en los hospitales pediátricos terciarios en Estados Unidos (8). Aunque la incidencia global de trombosis en la población pediátrica general es de 0,07/100.000 y la incidencia del TEV en los niños hospitalizados es de 60/10.000 hospitalizaciones (8).

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de trombosis congénitos y adquiridos, y se ha planteado la duda de si los factores de riesgo hereditarios son suficientes para que aisladamente condicionen trombosis en pediatría. (3)

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

FACTORES DE RIESGO MATERNOS

- Antecedente materno de preeclampsia
- Hijo de madre diabética
- Hijo de madre síndrome antifosfolípidos
- Infertilidad
- Infección
- Hijo madre lupus
- Trombofilia materna

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

FACTORES DE RIESGO PERIPARTO Y POSNATALES

- Tipo de nacimiento
- APGAR bajo
- Asfixia perinatal
- Patología placentaria
- RPM
- Corioamnionítis
- Anormalidades cordón umbilical
- Cesárea, uso de fórceps
- Deshidratación
- Infección
- Prematurez
- Policitemia neonatal

- Cardiopatía congénita neonatal
- Antecedente cateterismo cardiaco, y/o uso de catéteres
- Antecedente cirugía cardiaca
- Antecedentes trombofilia hereditaria

Hiperhomocisteinemia relacionada a las variantes C677T del gen *MTHFR*

La homocisteína (hcy) es un aminoácido derivado del metabolismo intermedio de la metionina, dentro del cual intervienen diferentes enzimas. Por el contrario, mediante metilación, la homocisteína da origen a metionina, este proceso es llevado a cabo por la enzima homocisteína metiltransferasa, la cual emplea vitamina B12 como cofactor y al 5,10-metilentetrahidrofolato como cosustrato cuando es convertido a 5-metiltetrahidrofolato por la enzima metilnetetrahidrofolato reductasa (MTHFR). (13)

La hcy se ha relacionado a enfermedad vascular periférica debido a que es capaz de inhibir a la enzima antioxidante glutatión peroxidasa, incrementando mediante este proceso el estrés oxidativo, al promover la proliferación de las células de músculo liso subendotelial e incremento de la síntesis de fibras de colágena por las mismas, este último proceso relacionado con aterosclerosis, además, la hcy puede inducir la liberación de mediadores proinflamatorios que promueven la disfunción endotelial y promueven la apoptosis en las mismas. Así, el incremento de las concentraciones séricas de hcy (<12 $\mu\text{mol/L}$) se han asociado con un incremento de riesgo para desarrollar trombosis. (13)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los datos clínicos son variables e incluyen la presencia de trombosis subcutánea, trombosis distal en manos, pies, infarto no hemorrágico (cerebral o renal), edema, congestión, disminución del llenado capilar y/o frialdad de una o más extremidades, cara, cuello o área corporal relacionada con un catéter intravascular, trombosis de los vasos renales (tumoración abdominal, hematuria y trombocitopenia inexplicable, en un neonato que progresa rápidamente a estado de choque). También la presencia de quilotórax de etiología indeterminada, descompensación cardiopulmonar súbita en paciente con trombosis previa, disfunción del catéter intravascular o trombosis aórtica (disminución del pulso distal, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda). Se incluyen lesiones sugestivas de púrpura fulminante o de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o necrosis rápidamente progresiva de las extremidades y el desprendimiento de retina⁽³⁾



Trombosis venosa profunda EN PIE DERECHO,
EN NEONATO DE ... DÍAS DE VIDA
(UCIN/HIMFG)

Tabla 11. Signos clínicos y síntomas de tromboembolismo en neonatos⁷

	Extremidades	Intestino	Riñón	Aorta	SNC	Pulmón
Arterial (signos tempranos)	Extremidades pálidas y/o frías Pulsos débiles o ausentes Presión sanguínea baja	Intolerancia alimentación Drenaje biliar Pneumatosis intestinal Evacuaciones sanguinolentas	Presión sanguínea elevada Lesión renal aguda	Presión sanguínea más alta en brazos que en piernas	Letargia Crisis convulsivas Hemiplejia	Falla cardíaca derecha Saturación de oxígeno baja Falla ventilación/ Perfusión
Venoso (signos tempranos)	Inflamación Dolor Cianosis Hiperemia	Vena Porta Función hepática alterada Esplenomegalia	Hematuria Proteinuria Masa abdominal	Vena cava inferior Hematuria Edema flancos Ambos riñones palpables Dificultad respiratoria	Letargia Crisis convulsivas	
Signos Tardíos	Colaterales venosas Síndrome postrombótico	Vena porta Hipertensión portal Hemorragia GI Esplenomegalia	Presión sanguínea anormal	Vena cava inferior Venas varicosas dolorosas en piernas y abdomen Síndrome postrombótico	Retraso neurodesarrollo Parálisis cerebral	Hipertrofia corazón derecho.

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

*existen otras manifestaciones clínicas, pueden abarcar otras estructuras anatómicas como piel (equimosis, necrosis), ojos (desprendimiento de retina, ceguera)

Trombosis venosa

Trombosis venosa profunda

Es una patología frecuente en los pacientes internados, con incidencias informadas de 2% a 22%. La trombosis de vena cava superior puede ser asintomática o manifestarse con edema de cuello, cara y/o zona superior del tórax, aunado a la presencia de circulación colateral y consecuentemente insuficiencia cardíaca. La trombosis en los miembros se puede manifestar con cambio de coloración, tumefacción, edema, dolor, aumento de temperatura y cianosis (7).

Trombosis de vena renal

Representa alrededor del 10%, es la trombosis más frecuente no relacionada con el catéter venoso central, se puede presentar como masa palpable en flanco, hematuria,

proteinuria, trombocitopenia, falla renal y/o hipertensión arterial. La tríada clásica de masa palpable, hematuria y falla renal se ve solo en el 13% de los pacientes, en aproximadamente un 25% de los casos es bilateral, se presenta durante el primer mes de vida, por lo general, en los tres primeros días (67% de los casos), pero también puede desarrollarse intraútero (7).

Trombosis de aurícula derecha

Representa aproximadamente el 6%, el catéter venoso central está presente en casi todos los casos. La presentación clínica es variable, con signos de insuficiencia cardíaca derecha, sepsis persistente, aparición súbita de soplo cardíaco, bradicardia, taquiarritmia o dificultad respiratoria (7).

Trombosis arteriales

Las trombosis arteriales son, en general, una complicación iatrogénica de la cateterización de la arteria umbilical o las arterias periféricas. Su verdadera incidencia en recién nacidos se desconoce, la sintomatología depende de la localización del trombo y su extensión, que puede variar desde casi nula (mal funcionamiento del catéter) hasta isquemia masiva con potencial pérdida de miembro, hipertensión arterial con o sin insuficiencia renal (oclusión de la arteria renal), enterocolitis necrotizante (oclusión de la arteria mesentérica) o, incluso, embolia cerebral (por persistencia del foramen oval).(7)

Accidente cerebrovascular

Oclusión del flujo arterial que llega al cerebro o del sistema de drenaje venoso de este y la trombosis de senos venosos. La aparición de signos focales no es frecuente, y ocurre hemiparesia en menos del 25% de los niños con evento isquémico y en menos del 10% de los casos de TSV. También pueden observarse fontanela anterior tensa, diastasis de suturas de los huesos del cráneo y dilatación de las venas del cuero cabelludo en los casos de TSV. (7)

DIAGNÓSTICO:

TRATAMIENTO

En la trombosis neonatal, los trabajos en México de Baptista y colaboradores Y DE SANTILLÁN/ONTIVEROS, proponen diferenciar la fase diagnóstica de la terapéutica debido a dos razones fundamentales, la primera es la dificultad para establecer el diagnóstico etiológico de la enfermedad tromboembólica en este período de la vida y la segunda, derivada de la anterior, es la prioridad de establecer el tratamiento temprano oportuno para limitar el daño posible relacionado con la oclusión vascular.(3)

El manejo de los recién nacidos con trombosis clínicamente significativas debe tener lugar en un centro de referencia terciario que cuenta con un neonatólogo o hematólogo pediátrico experimentado. El centro también debe contar con laboratorio, radiología, farmacia, transfusión adecuados. medicina y apoyo quirúrgico pediátrico. (6)

Los catéteres venosos centrales o umbilicales asociados a trombos deben ser removidos, si es posible después de tres a cinco días de anticoagulación. (7)

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

No se cuenta con suficientes estudios aleatorizados y controlados sobre anticoagulación en pediatría, por lo que los esquemas terapéuticos utilizados en estos pacientes se basan en estudios con pequeña cantidad de casos y guías adaptadas de tratamientos de adultos. En los recién nacidos existen inconvenientes adicionales. Por un lado, puede ser difícil obtener accesos venosos adecuados para realizar las extracciones necesarias para el control del tratamiento. Por el otro, debe considerarse que estos niños se alimentan con leches que contienen diferentes concentraciones de vitamina K, lo que complica el uso de anticoagulantes orales.(7)

Heparina estándar.

La heparina estándar cataliza la habilidad de la antitrombina para inactivar ciertas enzimas de la coagulación, en particular trombina³.

La heparina estándar (porcina o de pulmón bovino) tiene sus indicaciones principales³:

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

Para aplicarse por vía endovenosa a dosis de³:

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

Heparina de bajo peso molecular.

La heparina de bajo peso molecular (LMWHs) es preparada a partir de la heparina estándar por medio de métodos químicos o enzimáticos para producir fracciones que pueden tener masas moleculares de aproximadamente 5000 daltons. (3)

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

Es por esto que se monitoriza con anti FXa y no con TPT. Las propiedades anticoagulantes son mediadas por su unión a la antitrombina y por mejorar la inhibición de antitrombina de proteasas séricas. Los efectos adversos descritos con el uso de heparina son sangrado mayor, sangrado o hematoma en el sitio de administración, síndrome compartamental, hemorragia intracraneal y gastrointestinal. (7)

Terapia trombolítica:

Hay reportes aislados en la experiencia de la terapia trombolítica en el manejo de la trombosis intracardiaca en neonatos o lactantes. Sin embargo, no hay estudios clínicos controlados que demuestren claramente sus beneficios o riesgos potenciales en población neonatal (6).

Activador del plasminógeno tisular

La tecnología con DNA recombinante es utilizada para producir activador del plasminógeno tisular (t-Par) humano. In Vitro estimula la trombolisis de manera más eficiente que uroquinasa. Su fuerte afinidad por la fibrina puede localizar la actividad fibrinolítica al área de trombosis, además de tener vida media corta (6). El sangrado es una complicación significativa de la terapia fibrinolítica, reportándose hasta en un 68% de los pacientes tratados con t-Par, requiriendo transfusiones hasta 39%. La complicación más temida en recién nacidos es la hemorragia intracraneal.

Tratamiento quirúrgico.

El tamaño pequeño de los vasos sanguíneos neonatales, la relativa poca frecuencia de trombos en neonatos, así como la severidad de la enfermedad de base del paciente, hace que sea poco empleado el tratamiento quirúrgico para manejo de esta patología. La trombectomía ha sido realizada exitosamente en casos reportados de manera aislada (6).

MORTALIDAD

Los datos sobre morbilidad y mortalidad en neonatos son escasos debido a la falta de diagnóstico y/o reporte de los casos, así como del seguimiento en la mayoría de los estudios. En México existe un subregistro debido a la falla en la sospecha, diagnóstico temprano.

En el registro canadiense, la mortalidad en neonatos con trombosis de vena renal fue 5%, con otras trombosis venosas fue 18%, mientras que la trombosis arterial fue del 21%. Sin embargo, todas las muertes no fueron directamente atribuibles a las trombosis (1). Las tasas de mortalidad para ambos, las trombosis aórticas y de la vena cava superior fueron del 33%. En niños de 1 mes a 18 años, la mortalidad por todas las causas fue del 16% con una mortalidad relacionada con la trombosis del 2,2%. En el registro alemán 9% de los recién nacidos con trombosis murieron. (1)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los problemas de trombosis venosa en la población pediátrica representan una causa de morbilidad y mortalidad, que se encuentra en incremento. Dentro de las causas que contribuyen al desarrollo de estas complicaciones se han descrito la presencia de factores adquiridos perinatales, así como en el gen *MTHFR*. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud como ambos factores: genéticos y ambientales, interactúan para dar lugar al desarrollo de complicaciones vasculares.

En México se desconoce la prevalencia de la enfermedad tromboembólica neonatal, además, no existen procesos de evaluación rutinaria y obligada en los neonatos de riesgo, lo que eleva las probabilidades de morbimortalidad de la población mexicana, aunado a la disminución de la calidad de vida de pacientes a los que no se realizó un diagnóstico oportuno y tratamiento específico temprano.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de pacientes con diagnóstico de trombosis en etapa neonatal en departamento de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

En México, la frecuencia de la enfermedad tromboembólica en el recién nacido se desconoce. En el departamento de Neonatología del HIMFG, se identificó previamente en el estudio de Santillán/Ontiveros, en una unidad de tercer nivel de atención para la salud, sin embargo, debido a la carencia de procesos de evaluación rutinaria y obligada en todo neonato con riesgo de desarrollarla o evidencia de la enfermedad. Los problemas trombóticos deben ser considerados como multifactoriales con un factor genético predisponente y factores ambientales maternos y neonatales desencadenantes, por lo que consideramos importante demostrar la vigencia de la frecuencia previamente documentada de la ETE, cuyo abordaje y manejo se complican debido a la falta de protocolos diagnóstico-terapéuticos específicos, con la repercusión esperada en los resultados y calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVOS

General:

- Determinar la frecuencia o incidencia de la enfermedad tromboembólica reportada en los expedientes de recién nacidos hospitalizados en la UCIN del HIMFG.

Específicos :

- Identificar la presencia de factores maternos y neonatales previamente identificados como de riesgo para el desarrollo de trombosis
- Identificar las principales localizaciones de los eventos trombóticos
- Identificar los métodos de diagnóstico por laboratorio y gabinete utilizados para confirmación diagnóstica
- Describir las principales mutaciones genéticas asociadas a los casos de trombosis tanto en recién nacido y sus padres
- Mencionar tratamientos utilizados en el tratamiento de eventos trombóticos
- Identificar el resultado terapéutico final con el esquema terapéutico empleado

METODOLOGÍA

Diseño

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo

Población de estudio:

Expedientes de pacientes hospitalizados en el departamento de Cuidados Intensivos Neonatales que al ingreso o durante su evolución hayan cursado con diagnóstico de trombosis venosa

Periodo de estudio: de Enero 2010 a diciembre de 2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

Pacientes neonatos con diagnóstico al ingreso o durante su evolución de trombosis.

Criterios de Exclusión

Pacientes con expediente clínico incompleto para los fines del estudio.

Criterios de eliminación

Pacientes sin el diagnóstico de trombosis

Tamaño de la muestra

La muestra del estudio se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Descripción del estudio

Una vez detectados los pacientes registrados en el periodo de 2010 a 2020 y con los expedientes en el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico de la Institución, la base de concentrados individuales de egreso del departamento de neonatología, reportes macroscópicos de estudios de autopsia de patología se realizará el registro en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio.

PLAN DE ANÁLISIS

Para el caso de las variables categóricas o nominales se desarrollarán estadísticos descriptivos, y en el caso de las variables numéricas, ya sean continuas o discretas, se determinará la media y la desviación estándar. En el caso de la variante se se determinarán las frecuencias alélicas y genotípicas en el grupo de estudio, y se determinará equilibrio Hardy-Weimberg.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES

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

FACTORES MATERNOS

Nombre.	Definición operacional	Escala de medición.	Indicador.
Factores de riesgo maternos	Factores maternos identificados en pacientes que desarrollaron trombosis.	Cualitativa nominal	Se determinará la presencia SI o NO de lo siguiente: 0. Ninguno 1. Preclampsia 2. Diabetes 3. Enfermedad antifosfolípidos 4. Lupus 5. Infección 6. Trombofilia 7. Cardiopatía 8. Migraña 9. Tabaquismo

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

			6. Deshidratación 7. Asfixia 8. Sepsis neonatal 9. Prematuridad 10. Policitemia 11. Cardiopatía congénita 12. Antecedente cateterismo cardiaco diagnóstico 13. Antecedente cateterismo cardiaco terapéutico 14. Antecedente cirugía cardiaca 15. Antecedente trombofilia hereditaria
Tipo de parto	Tipo de parto por el que se obtuvo el bebe	Cualitativa nominal	1. Parto 2. Cesárea
Edad gestacional	Determinación de semanas por características físicas y neurológicas con evaluación Capurro y/o Ballard	Cuantitativa discreta	Semanas
Peso al nacimiento	Determinación al nacer en toco cirugía.	Cuantitativa continua	Gramos
Talla al nacimiento	Determinación al nacer en tococirugía	Cuantitativa continua	Centímetros
Perímetro cefálico al nacimiento	Determinación al nacer en tococirugía	Cuantitativa continua	Centímetros
Peso al ingreso a UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Gramos

Talla al ingreso UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Centímetros
Perímetro cefálico al ingreso UCIN HIMFG	Determinación al ingreso UCIN HIMFG	Cuantitativa continua	Centímetros
Sexo	Sexo del recién nacido	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Apgar	Apgar a los 5 minutos de nacimiento	Cualitativa Ordinal	Numérico
Diagnóstico de ingreso de base	Principal entidad nosológica del paciente a su ingreso	Cualitativa nominal	1. Síndrome dificultad respiratoria 2. Sepsis neonatal 3. Cardiopatía 4. Quirúrgico 5. Enfermedad hemorrágica recién nacido 6. Asfixia 7. Prematuridad 8. Hiperbilirrubinemia 9. Crisis Convulsivas 10. Trombosis 11. Probable deficiencia de proteína C y S 12. Genético 13. Insuficiencia renal aguda 14. Quilotórax congénito 15. Deshidratación
Localización del catéter	Lugar de ubicación de catéteres colocados	Cualitativa nominal	0. Ninguno 1. Umbilical 2. Yugular interna 3. Yugular externa 4. Femoral

			5. Percutáneo 6. Subclavio
Días de estancia intrahospitalaria	Total de duración de internamiento	Cualitativa discreta	Días
Días de ventilación mecánica	Total de duración bajo ventilador mecánico	Cuantitativa discreta	Días
Días de antibiótico	Total de duración tratamiento antibioticoterapia	Cuantitativa discreta	Días
Días de ayuno	Total de duración sin recibir alimentación enteral	Cuantitativa discreta	Días
Días NPT	Total de duración apoyo parenteral nutricio	Cuantitativa discreta	Días
CONFIRMACIÓN POR GABINETE			
Confirmación diagnóstica gabinete	Método con el que se confirmó diagnóstico	Cualitativa Nominal	0. Ninguno 1. Ultrasonido 2. Angiotomografía 3. Gammagrafía1 4. Angiorresonancia
CONFIRMACIÓN POR LABORATORIO			
Confirmación laboratorio	Estudios de laboratorio alterados sugestivos de trombosis	Cualitativa Nominal	0. Normal o NO realizado 1. Dimero D 2. Proteína C 3. Proteína S

			<ol style="list-style-type: none"> 4. Fibrinógeno 5. TP 6. TPT 7. Factor Von Willebrand 8. Antitrombina III 9. Factor VIII
TRATAMIENTO			
Tratamiento empleado	Métodos terapéuticos para manejo de trombosis	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. Ninguno (sólo vigilancia) 1. Ácido acetilsalicílico 2. Heparina 3. Enoxaparina 4. Estreptoquinasa 5. Uroquinasa 6. Factor activador plasminógeno 7. Trombectomía 8. Plasma 9. Acenocumarina 10. Vitamina K 11. Ácido fólico 12. Piridoxina 13. Retiro catéter
Resultado terapéutico	Defunción o no del paciente	<p>Cualitativa</p> <p>nominal</p>	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

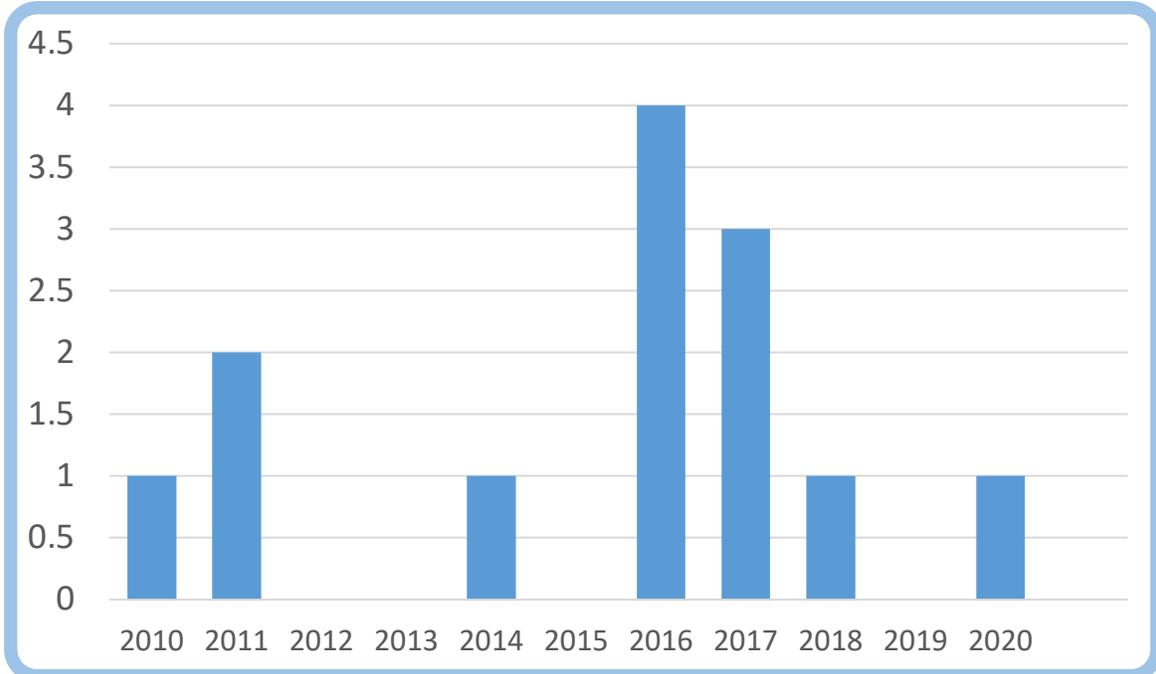
- El presente protocolo está basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptado por la Asamblea Mundial de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendado por la 29 Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre de 1975, 35° Asamblea mundial en Venecia Italia octubre de 1983 y la 52° Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre de 2000.
- Investigación con riesgo menor al mínimo, de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, artículo 17.
- Las muestras de DNA serán almacenadas en el laboratorio de Investigación de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental para futuros proyectos de asociación genotípica que se planteen realizar para el desarrollo de gastrosquisis. Los resultados que se tengan de futuros proyectos se les notificarán a los participantes de los estudios.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	Actividades por realizar
Septiembre 2019-Febrero 2020	Revisión bibliográfica
Febrero – Octubre 2020	Búsqueda de pacientes
Octubre 2020- Marzo 2021	Revisión de expedientes
Marzo 2021- Junio 2021	Análisis estadístico y Conclusiones

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 2010 a 2020, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se encontraron AL MOMENTO un total de 13 casos reportados con diagnóstico de de trombosis en el periodo neonatal (Gráfica 1), de los cuales corresponden un total de 10 pacientes del genero masculino (76.92%) y 3 pacientes del genero femenino (23.08%), sus características clínicas generales se muestran en la tabla 1 y 2. Se encontraron diferencias significativas para las semanas de gestación, peso talla y el perímetro cefálico al nacimiento ($P < 0.05$). Además observamos una diferencia del peso al nacimiento con el peso al ingreso en general de los pacientes con una diferencia significativa ($P=0.01$) tanto en hombre como en mujeres mujeres, diferencias de peso excedieron a la pérdida esperada en el periodo de transición de la vida fetal a neonatal (tabla 1).



Grafica 1. Número de pacientes con diagnóstico de trombosis por año

Tabla 1. Características clínicas generales al momento de ingresar a HOSPITALIZACIÓN la unidad.

	Sexo		Valor P
	Masculino <i>n</i> = 10 (76.92%)	Femenino <i>n</i> = 3 (23.08%)	
Edad gestacional (semanas, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	37.87 ± 2.48	37.00 ± 2.65	0.02432
Edad (días, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	9.60 ± 6.95	7.00 ± 8.89	0.6755
Peso al nacimiento (gr, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	2872.50 ± 632.93	2466.66 ± 1285.78	1.672 x 10⁻⁰⁷
Talla (cm, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	47.30 ± 4.88	46.66 ± 6.43	0.01045
Perímetro cefálico (cm, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	32.35 ± 2.79	33.33 ± 2.08	0.03532
Tipo de nacimiento (<i>n</i> , %) ^{**}			
Parto	5 (50%)	1 (33.33%)	1
Cesárea	5 (50%)	2 (66.66%)	
Apgar 1er minuto (rango) ^{***}	3 - 8	7 - 8	0.5174
Apgar 5to minuto (rango) ^{***}	6 - 9	9 - 9	0.3593
Peso al ingreso (gr, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	2511.50 ± 674.31	2181.667 ± 824.47	9.171 x 10⁻⁰⁷
Talla al ingreso (cm, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	47.10 ± 4.48	45.66 ± 6.66	0.01125
Número de diagnósticos al ingreso (rango) ⁺	1 - 3	1 - 5	0.79
Número de factores de riesgo asociados (rango) ⁺	0 - 3	1 - 5	0.2598

⁺Estadístico t-Student para muestras no relacionadas. ^{**}Prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones. ^{***}U de Mann-Whitney.

Las características clínico patológicas que se determinaron se muestran en la tabla 2 entre el sexo masculino y femenino, observando diferencias significativas entre los días de soporte ventilatorio, mayor en mujeres, comparado con los hombres, lo cual clínicamente no se considera con significancia estadística por la heterogeneidad de los diagnósticos de base de la población de estudio, así como en los tiempos de coagulación TTP y TP siendo mayor en hombres, comparado con mujeres ($P < 0.05$).

Tabla 2. Características clínico-patológicas durante la hospitalización.

	Sexo		Valor P
	Masculino <i>n</i> = 10 (76.92%)	Femenino <i>n</i> = 3 (23.08%)	
Número de catéteres (mediana, rango) ⁺⁺⁺	1 (0 – 3)	1 (1 – 1)	0.4324
Localización (<i>n</i> , %)			
Sin catéter	4 (40%)	–	
Umbilical	1 (10%)	–	
Yugular interna	–	1 (33.33%)	N/A
Yugular externa	1 (10%)	1 (33.33%)	
Femoral	2 (20%)	1 (33.33%)	
Percutáneo	2 (20%)	–	
Días de hospitalización (mediana, rango) ⁺⁺⁺	29 (0 – 90)	55 (33 – 87)	0.07552
Soporte ventilatorio (<i>n</i> , %)			
No requirió	2 (20%)	–	
Sí requirió	8 (80%)	3 (100%)	N/A
Días con soporte ventilatorio (mediana, rango) ⁺⁺⁺	7.5 (0 – 45)	36 (25 – 54)	0.05159
Antibioticoterapia (<i>n</i> , %)			
No recibió	3 (30%)	–	N/A
Sí recibió	7 (70%)	3 (100%)	
Días de antibioticoterapia (mediana, rango) ⁺⁺⁺	8.5 (0 – 21)	14 (10 – 29)	0.2666
Ayuno (<i>n</i> , %)	10 (100%)	3 (100%)	N/A
Días de ayuno (mediana, rango) ⁺⁺⁺	7 (1 – 36)	12 (10 – 55)	0.1751
Nutrición parenteral (<i>n</i> , %) ⁺⁺			
No requirió	7 (70%)	2 (66.67%)	
Sí requirió	3 (30%)	1 (33.33%)	1
Días de nutrición parenteral (mediana, rango) ⁺⁺⁺	0 (0 – 15)	0 (0 – 55)	0.7568
Localización de trombo (<i>n</i> , %)			
Periférico	6 (60%)	1 (33.33%)	
Central	3 (30%)	2 (66.67%)	1
No definido	1 (10%)	–	
Fibrinógeno (mg/dL, $\bar{X} \pm SD$) ⁺	181.57 \pm 89.4	326.50 \pm 2017.08	0.5144
TTP (<i>s</i> , $\bar{X} \pm SD$) ⁺	32.45 \pm 6	24.08 \pm 0.57	0.005014
TP (<i>s</i> , $\bar{X} \pm SD$) ⁺	14.85 \pm 3.14	10.75 \pm 0.07	0.0044

⁺Estadístico t-Student para muestras no relacionadas. ⁺⁺Prueba exacta de Fisher para diferencia de proporciones. ⁺⁺⁺U de Mann-Whitney.

Se calcularon las frecuencias de los principales diagnósticos al ingreso que se muestran en la tabla 3; además, el porcentaje de factores de riesgo perinatal para el desarrollo de trombosis en los pacientes, observando que la mayoría de los pacientes tuvo 1 o 3 factores de riesgo (tabla 4). Dentro de los factores de riesgo encontrados, 53% fueron obtenidos por cesárea, 46% presentaron sepsis neonatal, así como un 38% se presentó un diagnóstico de cardiopatía, un 30% Prematuridad, 23% Deshidratación y 15% a Asfixia perinatal.

Tabla 3. PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS AL INGRESO

Diagnóstico	n	%
Sepsis neonatal	2	15
Cardiopatía	5	38
Quirúrgico	3	23
Trombosis	1	7
Deshidratación	2	15

Tabla 4. Factores de riesgo perinatal

No. De factores de riesgo	n	%
0	0	0%
1	4	30%
2	3	23%
3	4	30%
4	1	7%
5	1	7%

Dentro de las características de los pacientes con diagnóstico de trombosis encontramos que el diagnóstico se realizó en promedio a los 12.3 días de vida extrauterina, se encontró trombosis relacionada con el catéter en el 61% de los pacientes (tabla 5). La presencia de trombos en los pacientes se encontró principalmente en extremidades (tabla 6). La confirmación diagnóstica por gabinete se hizo en un 84% de los pacientes, de este porcentaje de los pacientes se realizó de

inició un abordaje por ultrasonido de area afectada, y solo en el 15% se realizo un estudio complementario como lo fueron angioresonancia y angiotomografía.

Tabla 5. Trombosis relacionada a cateter

Trombosis relacionada a cateter	(n/%)
Si	8 / 61%
No	5 / 39%

Tabla 6. Localización de trombosis

Localizacion	N	%
Extremidades	6	46
SNC	3	23
Aorta	1	7
intracardíaco	3	23

ESTUDIO GENÉTICO DE PACIENTES CON TROMBOSIS

De los 13 pacientes con diagnóstico de trombosis, solo se les realizò estudio molecular para determinar la variante 677CT del gen *MTHFR*, en 4 de ellos, encontrando: 1 paciente homocigoto 677/TT , 1 paciente homocigoto 677/CC y 2 pacientes heterocitogos 677/CT

DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

El estudio de la enfermedad tromboembólica del recién nacido es de importancia para el inicio temprano de tratamiento y la prevención de sus complicaciones.

De 2602 ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de estudio de Enero 2010 a Diciembre 2020, la incidencia calculada de la enfermedad tromboembólica del recién nacido fué de 4.9 por cada 1000 ingresos, lo que es mayor a la incidencia global de tromboembolismo en RN hospitalizados que es de aproximadamente 2,4 por 1000 ingresos al área de cuidados intensivos neonatales(7), lo cual corresponde a una mayor frecuencia que la reportada en otros estudios en la literatura mundial, y con el estudio previo realizado en el HIMFG de 2003 a 2010, donde la prevalencia encontrada fue de 35.9 por cada 1000 ingresos al unidad de cuidados intensivos neonatales(3).

Mientras en el estudio previo, realizado en el HIMFG, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación al sexo, el 76.92% de los casos actuales pertenecen al genero masculino, presentando estos un mayor peso al nacimiento, sin embargo al ingreso hospitalario podemos notar una pérdida de peso significativa en el genero masculino (3)

Es importante señalar que se encontraron diferencias en días de apoyo ventilatorio mayor en mujeres vs hombres ($p < 0.05$) y en tiempos de coagulación TTPy TP en varones vs mujeres, lo cual no se ha descrito hasta momento en la literatura. Sin embargo, es necesario hacer un estudio con una mayor n para confirmar nuestros hallazgos.

Estudios realizados en México por Baptista y colaboradores, aproximadamente 12% de los niños que desarrollan enfermedad tromboembólica tienen un solo factor de riesgo adquirido, mientras que en el 84% de nuestros pacientes, se presentan dos o más factores asociados (3). Dentro de nuestro grupo de estudio podemos observar que el

46% presentaron sepsis neonatal , así como un 38% presentó un diagnóstico de cardiopatía , un 30% Prematuridad, 23% Deshidratación y 15% a Asfixia perinatal.

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de trombosis: congénitos y adquiridos, y se ha planteado la duda de si los factores de riesgo hereditarios son suficientes para que aisladamente condicionen trombosis en pediatría. En nuestra muestra solo se realizó estudio genético en 4 pacientes para la variante 677C/T del gen MTHFR, por lo que en este momento no podemos realizar cálculo de riesgo por la presencia de la variante por el número de pacientes estudiados. Sin embargo, se conoce que la presencia de la variante en estado heterocigoto 677/CT y en estado homocigoto 677/TT es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis en la etapa neonatal (13).

Podemos describir que los factores de riesgo adquiridos, así como el diagnóstico al ingreso tiene una relación directa al desarrollo de trombosis (3).

Por otra parte, el uso de catéteres venosis centrales, condiciona directamente el desarrollo de trombosis, como se menciona en un la revisión sistemática de Ramasethu y colaboradores, donde el 21% de pacientes con presencia de trombosis, se ve relacionada al uso de catéteres centrales, comparado con nuestra población, donde la relación al uso de catéteres se ve en un 61.53%, siendo el principal factor identificado, sin embargo carecemos como se ha mencionado de un estudio completo de trombofilia para demostrar la participación de otras causas que pudieran favorecer el desarrollo de trombosis, como se demostró anteriormente en el estudio de Santillán-Ontiveros.

La mortalidad encontrada al momento de esta medición en la población de estudio, fue representada por un 38% de los pacientes, a diferencia de otras literaturas, como el registro alemán donde solo el 9% de los RN con trombosis murieron (1), sin embargo dadas las limitaciones esperadas para un estudio retrospectivo, es recomendable incrementar el tamaño de la muestra.

CONCLUSIONES

La incidencia de enfermedad tromboembólica neonatal fue 4.9 por cada 1000 ingresos, lo cual es mayor a lo reportado en la literatura. Las principales localizaciones de eventos de trombosis fueron en extremidades, seguidas del sistema nervioso central. El principal método de confirmación diagnóstica por laboratorio fueron los tiempos de coagulación, encontrándose diferencias significativas entre sexos; y en cuanto a los estudios de gabinete, el ultrasonido fue el más utilizado, aunque no se realizó angiotomografía a todos los pacientes y este estudio no se desarrolló para comparar la sensibilidad y especificidad de estos métodos de estudio diagnóstico. Dentro de nuestra población, los únicos pacientes en los que se tuvo estudio genético, en su totalidad presentaban mutación del gen de la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa. El tratamiento más utilizado fue la enoxaparina, lo que se explica por las propiedades terapéuticas buscadas para delimitar el crecimiento del trombo. Muy pocos pacientes contaban con estudios completos tanto de laboratorio como de genética, por lo que considero que este estudio puede servir como un inicio para poder establecer un protocolo bien definido para el abordaje, diagnóstico y manejo de todo paciente con sospecha de enfermedad tromboembólica neonatal. Es necesario realizar estudios diagnósticos completos bajo un protocolo diagnóstico clínico y laboratorial completos, que incluyan el apoyo de estudios de gabinete para la detección temprana, así como realizar estudios prospectivos para definir estrategias de diagnóstico, manejo preventivo y terapéuticas tempranas y efectivas, ya que el desarrollo de problemas trombóticos oscurece el resultado y pronóstico de los recién nacidos, quienes suelen complicarse gravemente al presentar trombosis e incluso fallecer. La sensibilización del clínico en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad tromboembólica en el periodo neonatal permitirá mejorar la calidad de la atención y vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kristina M. Haley*. (6 de Junio de 2017). Neonatal Venous Thromboembolism. *Frontiers in pediatrics*, 5, Artículo 136.
2. Ontiveros E., Santillan M.. (Febrero 2011). Prevalencia y factores asociados a enfermedad tromboembolica neonatal. Universidad nacional autónoma de México Facultad de medicina división de estudio de posgrado Hospital Infantil de México Federico Gómez
3. Baptista G. H.A, Álvarez A.C y Rosenfeld M. F. PAC Neonatología 2. Enfermedad tromboembólica del recién nacido. Ed. Edición Pág 118-123.
4. Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 292–9.
5. Moncada B., RuizArgüelles G., Johnson-Ponce O.. (2017). Trombofilia en México. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 153, 498-504.
6. Saxonhouse, M. A. (2015). *Thrombosis in the Neonatal Intensive Care Unit. Clinics in Perinatology*, 42(3), 651–673.doi:10.1016/j.clp.2015.04.010
7. Bacciedoni V, Attie M, Donato H; Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):159-166. doi:10.5546/aap.2016.eng.159
8. Kliegman R., Stanton B., St Geme J., Schor N.. (2016). Nelson Tratado de Pediatría. Barcelona, España: Elsevier. Cap 475 p2487
9. Suchon, P., Ibrahim, M., & Morange, P.-E. (2018). *Anomalías constitucionales de la coagulación que predisponen a la trombosis venosa. EMC - Tratado de Medicina*, 22(1), 1–8.
10. Ramasethu, J. (2008). *Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care Unit. Clinics in Perinatology*, 35(1), 199–222.
11. Goyette, P., et al., Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet*, 1994. 7(4): p. 551.

12. Frosst, P., et al., A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995. 10(1): p. 111-3.
13. Brezovska-Kavrakova, J., Krstevska, M., Bosilkova, G., Alabakovska, S., Panov, S., & Orovchanec, N. (2013). Hyperhomocysteinemia and of Methylenetetrahydrofolate Reductase (C677T) Genetic Polymorphism in Patients with Deep Vein Thrombosis. *Materia socio-medica*, 25(3), 170–174. <https://doi.org/10.5455/msm.2013.25.170-174>
14. Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1337-1348.
15. Ramasethu, J. *Complications of Vascular Catheters in the Neonatal Intensive Care Unit. Clinics in Perinatology*, 2008.Mar;35(1):199-222.