

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

T 151

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"**

**ENFERMEDAD TROMBOTICA EN PEDIATRIA.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DE 1995-2002.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. DAVID SALVADOR LINCET MEJORADO

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. ANA ITAMAR GONZALEZ AVILA**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2003

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

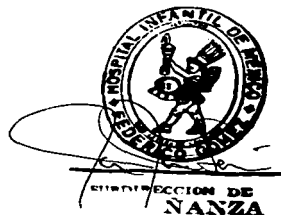


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



2003

VO.BO.

DRA ANA ITAMAR GONZÁLEZ ÁVILA.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

DEDICATORIA.

"A MIS PADRES": Por el amor la comprensión y el apoyo incondicional, por la fé que han tenido en mí, por su ejemplo ante la adversidad, mi más profundo agradecimiento.

"A MIS HERMANAS": Mis más fieles compañeras en los momentos de alegría y de tristeza, siempre están en mi corazón.

"A LUCIA" Por su amor y comprensión, por todos esos momentos de compañía que hacen mi vida más completa.

"A LOS NIÑOS" Con especial cariño a todos los niños ya que ellos son la motivación por las horas de estudio y trabajo. Su sonrisa es la más grande satisfacción de un pediatra.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTO.

Dra. Ana Itamar González Ávila.

Por su enseñanza, dedicación y colaboración en este proyecto, por sus horas de entrega para el bienestar de los niños de el Hospital Infantil de México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

INTRODUCCIÓN	Pág. 2
OBJETIVOS.	Pág. 36
JUSTIFICACIÓN	Pág. 37
MATERIAL Y METODOS.	Pág. 38
RESULTADOS.	Pág. 39
DISCUSION.	Pág. 42
CONCLUSIONES.	Pág. 45
BIBLIOGRAFIA.	Pág. 47
ANEXOS	Pág. 54

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

Las complicaciones tromboembólicas en pacientes pediátricos se han convertido en un problema en aumento y pueden considerarse predominantemente iatrogénicas relacionadas al tratamiento exitoso de trastornos previamente letales.

Las guías para el estudio y tratamiento de adultos con enfermedad tromboembólica han sido extrapoladas a los niños. Sin embargo hay muchos factores edad dependiente que sugiere que las guías de adultos pueden no ser óptimas para niños. Primero: todos los niños con eventos tromboembólicos tienen serios trastornos subyacentes mientras que el 40% de los eventos en adultos son idiopáticos. Segundo: 50% de los eventos en niños ocurren en el sistema venoso superior y son secundarios a la presencia de líneas venosas centrales. Más del 95% de los eventos en adultos son del sistema venoso inferior y no son relacionados a catéter. Tercero: la presentación puede ser más extensa, y en localización poco usual en el niño. Cuarto: la patología subyacente probablemente difiere en muchas circunstancias como lo ilustra la importancia de la cardiopatía congénita como una etiología subyacente de complicaciones trombóticas en niños. Quinto: Los pacientes con deficiencia homocigota de proteínas C y S se presentan al nacimiento con púrpura fulminans, entidad esencialmente desconocida en el adulto. Finalmente el sistema hemostático del niño difiere profundamente del adulto y probablemente influye en la propensión de la extensión del trombo, así también la actividad antitrombótica de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

heparina, anticoagulantes orales y terapia trombolítica. Los problemas adicionales de la población pediátrica incluyen el difícil acceso venoso y la necesidad de microtécnicas debido al reducido volumen sanguíneo del niño. (1)(35)

Existen 2 grupos etéreos que suman aproximadamente el 70% de las complicaciones trombóticas en niños. La primera durante la lactancia temprana y la segunda alrededor de la pubertad. Durante el primer mes de vida el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas es 40 veces mayor que en cualquier otra etapa pediátrica. El incremento del riesgo que acompañan a la pubertad probablemente reflejan factores edad dependientes tales como los cambios hormonales, anticonceptivos orales y embarazo. (2)(35)

Epidemiología.

La incidencia de eventos trombóticos en niños, se encuentra estimada de 0.7 a 1.9 por 100,000 niños. Estas estimaciones han ido incrementado, debido al temprano reconocimiento de los eventos trombóticos y de los avances en el tratamiento de soporte en los niños de alto riesgo han disminuido. Los recién nacidos son particularmente de alto riesgo de presentar eventos trombóticos, se ha estimado, que la incidencia anual es de 0.5/ 10000 recién nacidos. Este alto riesgo es presumible por entidades como la inmadurez en el sistema de coagulación marcado por la baja actividad de los factores anticoagulantes, incluyendo antitrombina (AT), proteína C, y proteína S. La actividad fibrinolítica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esta relativamente baja en infantes, que se refleja como niveles bajos de plasminógeno. (3)

A partir de los 6 meses de edad, los niveles de los factores de coagulación, son similares a los del adulto, y el riesgo de trombosis disminuye, se ha reportado la incidencia de 0.7 a 1.9 por 100,000 niños por año. Los eventos trombóticos después de la infancia son multifactoriales y asociados a otras condiciones medicas. (Tabla 1). (3)(4)

Tabla 1. Factores de riesgo adquiridos asociados a trombosis.

- Catéter venoso o arterial.
- Hiperviscosidad (deshidratación, policitemia).
- Cirugía o trauma.
- Infección (varicela, tromboflebitis supurativa, VIH)
- Desórdenes autoinmunes. (anticoagulante lúpico, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, enfermedad de Behcet, diabetes mellitus).
- Enfermedad renal (síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica).
- Cardiopatías congénitas.
- Malignidad.
- Quimioterapia (L- asparaginasa, prednisona).
- Enfermedad hepática.
- Talasemia (postesplenectomía, trombosis de vena porta).
- Administración de concentrado de proteína C.

Además de estos factores de riesgo, en la segunda o tercera década de la vida, los eventos trombóticos en la adolescencia temprana se adicionan otros factores de riesgo como son lesiones musculares relacionadas a deportes, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y embarazo (11)

FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS:

ALTERACIONES HEREDITARIAS PROTROMBOTICAS.

Las alteraciones protrombóticas hereditarias, se sospechan en niños, cuando existe trombosis sin causa aparente, con historia positiva familiar ó historia de eventos recurrentes de trombosis, o trombosis en localizaciones inusuales. Por lo tanto una cuidadosa historia clínica, con especial atención en la historia familiar, examen físico y evolución de laboratorio, es esencial, para la evaluación inicial del niño con nuevo diagnóstico de lesión trombótica. (41)

PANEL DE LABORATORIOS PARA ALTERACIONES HEREDITARIAS PROTROMBOTICAS.

1. Laboratorios usualmente recomendados para la evaluación inicial.

- Antitrombina.
- Proteína C.
- Proteína S.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Factor V de Leiden.
- Protrombina (G20210A).
- Niveles de Homocisteína (5, 10 metilenotetrahidrofolato reductasa).
- Lipoproteína (a)
- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolipinas.
- Factor VIII.
- Fibrinógeno (incluyendo estudios inmunológico/funcional, tiempo de trombina).

2. Estudios para casos raros.

- Resistencia de proteína C activada.
- Factor XI, XII.
- Cofactor 2 de heparina.
- Trombomodulina.
- Inhibidor del factor tisular.
- Plasminógeno.
- Inhibidor -1 del activador del plasminógeno.
- Activador del plasminógeno tisular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las alteraciones hereditarias protrombóticas más comunes son mutaciones en el gen del factor V (factor V de Leiden), o en gen de protrombina (protrombina 20210A) seguido de las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S y por hiperhomocistinemia y disfibrinogemias. (6). La mutación del factor V de Leiden, con deficiencias de proteína C, proteína S o antitrombina; la variante de la protrombina 20210A; la variante de 5,10 metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o el incremento en la concentración de lipoproteína (a) confieren alto riesgo de presentar eventos vasculares de forma temprana. Otras alteraciones que presentan asociación con los eventos trombóticos en niños, se incluyen los defectos de plasminógeno, inhibidor de activador de plasminógeno, la deficiencia de cofactor 2 de heparina, y más reciente la elevación de niveles de lipoproteína (a) y el factor VIIIc se han identificado independientemente como factores de riesgo para trombosis en la niñez incluyendo el evento vascular cerebral. (8)

Factor V Leiden.

Fue descrita por primera vez en 1993 por Dahlback. Fue descrita en familias en el que el plasma resistía los efectos de la proteína C un anticoagulante, que impide la generación de trombina necesaria para la formación de coágulo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esta relativa resistencia a la proteína C activada se detecto como una mutación en el factor V. En los caucásicos, el factor V Leiden, es el desorden hereditario más común que predispone a trombosis. Esto es el resultado de una mutación simple G-A en el nucleótido 1765 en gen del factor V, la arginina es reemplazada en la posición 506, por lo que la activación del factor V es relativamente resistente a la inactivación de la proteína C. Aproximadamente el 95% de los pacientes con resistencia a la proteína C activada, dan positivos para la prueba de la mutación del factor V de Leiden. (36). El 5% restante se ha atribuido a el uso de anticonceptivos orales, presencia del anticoagulante lúpico, o alguna otra mutación en gen del factor V. (10) (11) (35)

Los eventos tromboticos asociados con el factor V de Leiden ocurren tanto en la circulación venosa como en la arterial, y se ha visto implicada como causa de trombosis en asociación otras enfermedades como porencefalia, enfermedad de Legg-Calve –Perthes y enfermedad de Behcet. (37)

Protrombina 20210A.

En 1996, Poort y cols, encontraron un defecto genético en el nucleótido en la posición 20210A en el gen protrombotico en 28 familias con trombofilia previa inexplicable. La mutación resulta con niveles elevados de protrombina y esto contribuye a riesgo de trombosis promoviendo el incremento de la generación de trombina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La frecuencia de mutación del gen de protrombina se ha estimado en 2% a 3% en la población caucásica y de un 4% a 5% en la población mediterránea, siendo la segunda alteración genética prevalente protrombótica. El estado homocigoto es extremadamente raro. En contraste con los homocigotos de las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, que usualmente se presenta con eventos trombóticos severos y complicaciones tempranas en la vida, los individuos con protrombina homocigoto tiene menos manifestaciones clínicas y usualmente se presentan en la edad adulta. (12) (42)

Dado que los niveles de protrombina en plasma se pueden considerar normales, no se puede usar como prueba para la mutación de protrombina 20210A. Es necesaria una prueba genética usando reacción en cadena de polimerasa para identificar este defecto.

Deficiencia de Antitrombina.

La asociación entre riesgo de trombosis y deficiencia de antitrombina fue reportado en 1965 por Egenber. La función de la antitrombina formando un complejo con los factores de coagulación activados, trombina, Xa, IXa, y XIa, La formación relativamente lenta de este complejo es acelerada con la presencia de heparina, o de sulfato de heparina en la superficie celular.(41) (38)

Se han descrito 2 tipos de deficiencia de antitrombina. Antitrombina tipo I: es un defecto cuantitativo causado por una mutación que resulta en la

disminución de la actividad funcional y la síntesis de la antitrombina. Antitrombina tipo II, deficiencia cualitativa caracterizado por una disminución en la actividad con niveles antigénicos normales.

A pesar de que éste padecimiento es raro antes de la segunda década de la vida, se han documentado casos de complicaciones trombóticas con deficiencia de antitrombina en niños. Se han documentado menos de 60 casos pediátricos de trombosis venosa primaria asociada a deficiencia heterocigoto de antitrombina. El riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas depende particularmente de los subtipos de la deficiencia de antitrombina y su coexistencia con otros riesgos adquiridos. (2) (42)

Deficiencia de proteína C.

La proteína C es una glucoproteína dependiente de vitamina K en el plasma cuando está activada, las funciones anticoagulantes son por la inactividad de los factores Va y VIIa. La actividad de la proteína C está relacionado con otro cofactor de la proteína K, la proteína S.

La deficiencia de proteína C es heredada de forma autosómica dominante y se divide en 2 tipos. La deficiencia de proteína C tipo I, caracterizada por deficiencia de proteína C cuantitativa, con disminución de la concentración en plasma y de la actividad funcional aproximadamente de 50% de lo normal. La deficiencia de proteína C tipo II, que es menos común, está caracterizada por un

descenso cualitativo en la actividad funcional, a pesar de niveles normales del antígeno de proteína C. (39)

La prevalencia en la población de deficiencia en la proteína C en heterocigotos está estimada en 0.2% (48) Las manifestaciones clínicas en homocigotos o heterocigotos compuestos con deficiencia de proteína C individual, puede ser severa (proteína C menor 0.01U/mL). Se presenta como púrpura fulminante neonatal o coagulación intravascular diseminada, o pueden presentarse eventos trombóticos recurrentes (proteína C 0.05-0.25U/ml). (13) (46).

Deficiencia de proteína S

La proteína S es un anticoagulante dependiente de vitamina K, que circula en el plasma en 2 formas: una forma libre y una unida, la cual es inactiva. La proteína S, funciona como cofactor de la proteína C, aumentando la actividad de los factores Va y VIIa. Como la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S es clasificada de acuerdo a defecto cuantitativo (tipo I) y defecto cualitativo (tipo II) en cual la actividad de la proteína S esta reducida. (14) (15).

Se ha realizado estudios al igual que en otras alteraciones trombofilicas, la deficiencia de proteína S heterocigoto, usualmente se manifiesta en la edad adulta como eventos trombóticos en localizaciones arteriales y venosas.

Un pequeño número de recién nacidos con deficiencia de proteína S homocigoto con componente heterocigoto se han reportado, estos niños al igual que la deficiencia de proteína C, se presenta como púrpura fulminante. (40)

Hiperhomocistinemia

La homocistinuria clásica, debido a la deficiencia de cistationina Beta sintetasa, es bien conocida como causa de accidente vascular cerebral en niños. Otra causa de hiperhomocistinuria es un polimorfismo en el gen de la metilenoetrahidrofolato reductasa, por la reducción de la cantidad de la 5-metiltetrahidrofolato, disponible para la conversión de homocisteína a metionina. (16)

Aparte de la predisposición genética, los niveles de homocisteína son influenciados por el consumo de folatos, vitamina B12, y vitamina B6. Los suplementos vitamínicos, no acarrearán riesgos, con la disminución de los niveles de homocisteína, lo cual sugiere que los niños con historia de evento vascular que fueron homocigotos de la mutación de la metilenoetrahidrofolato reductasa se pueden beneficiar con suplementos vitamínicos disminuyendo la recurrencia de accidente vascular. (35) (41)

Lipoproteína (a). Lp(a)

En los adultos, los niveles elevados de Lp(a) se han asociado con incremento de enfermedad aterosclerótica. In vitro, estudios han demostrado que los niveles elevados de Lp(a), inhiben la fibrinólisis compitiendo con plasminógeno para la unión de la fibrina a la superficie celular. Sin embargo, los niveles elevados de Lp(a), predisponen a enfermedad cardiovascular, el papel de la Lp(a), en los eventos tromboticos venosos es aun incierto. Datos recientes sugieren que la elevación de Lp(a) es un factor de riesgo independiente para trombosis en niños (7)

Factor VIII.

Aproximadamente 25% de los pacientes con trombosis venosa tiene elevado persistentemente los niveles de factor VIII (mayor a 1500 UI/L). El grupo de trombofilia de Leiden, recientemente ha demostrado que el incremento en el suero del factor VIII es un factor de riesgo independiente para trombosis venosa. Factores individuales como el factor VIII que exceden 1500 UI/L tienen seis veces más el riesgo de eventos tromboticos, comparado con individuos con niveles menores de 1000 UI/L. Se han realizado estudios que apoyan la hipótesis que el incremento del factor VIII en el plasma representa un riesgo trombotico, sin embargo el mecanismo de la elevación del factor VIII es aun desconocido. (9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Disfibrinogenemia.

Se han descrito aproximadamente 45 diferentes disfibrinogenemias que predisponen a eventos tromboticos, la mayoría debido a mutaciones simples. Generalmente son heredadas como condición autonómica recesiva, y la consanguinidad se presenta con frecuencia en individuos gravemente afectados. Debido a que la condición es bastante rara, la prevalencia exacta es desconocida, pero se estima en 0.8% de los adultos con eventos tromboticos. La disfibrinogenemia congénita puede estar también asociada a alteraciones anormales de plaquetas y con unión defectuosa al calcio. Aunque se asocian con sangrado con mayor frecuencia, la trombosis ocurre en 20% de los casos. La presentación clínica es por lo tanto variable, consiste en trombosis venosa, embolismo pulmonar, oclusión arterial y sangrado. Aunque la hemorragia intracraneal es la causa más común de muerte en estos pacientes, los eventos tromboticos son también fuente de mortalidad y pueden precipitarse por las infusiones de fibrinógeno. La homocigocidad es muy rara y se asocia con eventos cerebrales arteriales juveniles, oclusiones aórticas tromboticas abdominales y los eventos tromboticos postoperatorios. (35) (38)

Cardiopatía congénita y adquirida.

La cateterización cardíaca a través de la arteria femoral presenta un riesgo de trombosis de al menos 40% en niños pequeños, si no se utiliza

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

heparina. Los niños que requieren prótesis mecánicas de válvulas cardíacas se encuentran en riesgo alto de trombosis local y complicaciones embólicas y requieren anticoagulación permanente. En esos niños el riesgo para trombosis es relacionado a la cardiopatía subyacente, la posición y la composición de la válvula. Otros trastornos cardíacos que presentan riesgo de trombosis son: cardiomiopatía, aneurismas coronarios gigantes posteriores a enfermedad de Kawasaki., y el procedimiento quirúrgico de Fontan y la derivación de Blalock-Taussig también presentan riesgo elevado. (41) (44)

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS

Catéteres venosos centrales

La colocación de catéteres venosos centrales es la causa más importante para el desarrollo de trombosis en niños a lo largo de todas las edades. Los catéteres son requeridos con frecuencia para alcanzar accesos vasculares prolongados en pacientes con enfermedades crónicas quienes requieren nutrición parenteral, quimioterapia, transfusiones sanguíneas o terapia antimicrobiana. En los grandes centros pediátricos de atención en tercer nivel, aproximadamente 1000 a 2000 niños por año requerirán un catéter venoso central. Más aún, lactantes y niños con grandes trombosis asociadas a catéter tienen mayor riesgo para enfermedad venosa persistente y complicaciones serias a largo plazo incluyendo el síndrome postrombótico. (18)

Las trombosis neonatales se relacionan con mayor frecuencia al uso de catéteres en el sistema venoso superior. Cuando se involucran la subclavia proximal, la innominada o la vena cava superior, los eventos trombóticos asociados a catéter son más del 95% de los casos. La extensión del trombo dentro del corazón, y el síndrome de vena cava superior (caracterizado por edema facial, y edema unilateral del cuello), como una de las complicaciones más severas relacionadas con trombosis y catéter venoso central. Y en el sistema venoso inferior, las trombosis de vena cava inferior y vena porta se han reportado en asociación catéteres venosos umbilicales, y un riesgo aumentado de trombosis de la vena porta parece estar relacionado con la duración de la colocación del catéter. (19)

Trauma/cirugía

En contraste con el adulto los procedimientos quirúrgicos usualmente no son factor de riesgo significativo aún en presencia de un trastorno hereditario pretrombótico. Sin embargo después de la pubertad el riesgo empieza a incrementar, particularmente posterior a cirugías abdominales tales como apendicectomía y esplenectomía. Se han reportado trombos intracraneales posterior a trauma cráneo-encefálico. Una complicación reciente es la trombosis que sigue al trasplante de órganos, muy frecuentemente involucra vasos renales y hepáticos. (35) (41)

Síndrome nefrótico.

A pesar que el riesgo es menor en niños que en adultos, las complicaciones tromboembólicas en el síndrome nefrótico, ocurren en un 28% en niños afectados. De estos, el más alto índice se reporta en el síndrome nefrótico secundario, comparado con el síndrome nefrótico primario (enfermedad de cambios mínimos). Sin embargo la vena renal es la más frecuentemente involucrada, los eventos trombóticos asociados a síndrome nefrótico, se han descrito en todas localizaciones, involucrando ambos sistemas, arterial y venoso. La mayoría de los eventos, ocurren 3 meses después del diagnóstico de síndrome nefrótico, se incrementan los niveles de varias proteínas de coagulación, como fibrinógeno, la proteinuria y la pérdida renal de varias proteínas de bajo peso molecular en plasma (especialmente antitrombina) contribuyen al riesgo de trombosis asociado a síndrome nefrótico. Otros factores de riesgo agregados son hemoconcentración, hiperviscosidad, uso de diuréticos y la relativa inactividad. (22) (23)

Anticonceptivos orales/embarazo.

Los anticonceptivos que contienen estrógeno se han asociado con aproximadamente 4 veces más riesgo de eventos trombóticos. Los anticonceptivos orales tienen mayor riesgo de trombofilia, especialmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. Este riesgo se incrementa hasta 35 veces

y 16 veces en las alteraciones del factor V Leiden y su variante G20210, respectivamente.

El embarazo es considerado un estado hipercoagulante caracterizado por elevación de niveles de factor de Von Willebrand, factor V y factor VIII, y fibrinógeno, disminuye la proteína S. (50)

Infección.

Se han descrito complicaciones tromboticas en niños con varicela. La deficiencia del transportador de la proteína S secundario a anticuerpos circulantes antiproteína S parece ser los responsables primarios de estas complicaciones. En suma la reducción de la concentración de proteína S en el plasma, la presencia de anticoagulante lúpico y el incremento en 1 + 2 fragmentos se ha demostrado en niños sanos que desarrollaron coagulación intravascular diseminada, trombosis y púrpura fulminante después de infección aguda por varicela. El diagnóstico temprano de esta situación permite una terapia apropiada anticoagulante y/o trombolítica.

En individuos con infección por virus de inmunodeficiencia humana, los eventos tromboticos son más comunes en los adultos que tienen infecciones oportunistas y son hospitalizados. La infección por virus de la inmunodeficiencia humana ha incrementado la prevalencia de anticuerpos antifosfolipidos y estos se han descrito que contribuyen al desarrollo de eventos tromboticos en estos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La tromboflebitis supurativa en la vena yugular interna o el síndrome de Lemiere, es una causa rara de trombosis venosa en niños, sin embargo las complicaciones y la tasa de mortalidad alcanza 20% enfatizando la necesidad de reconocer este síndrome. Las infecciones localizadas frecuentemente causadas por septicemia por fusobacterium pueden rápidamente progresar a tromboflebitis de las grandes venas cervicales. La politerapia con antibióticos y drenaje de las colecciones purulentas son el tratamiento principal de tromboflebitis supurativa. Debido a la terapia de anticoagulación conlleva el riesgo de propagar la infección su uso permanece controversial y se ha reservado para casos de trombosis propagante retrógrada a el seno cavernoso (24)

Anticuerpos antifosfolípido.

La asociación entre los anticuerpos antifosfolípido y eventos trombóticos en niños con síndrome de anticuerpos antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico ha sido bien descrita. La presencia de anticuerpos antifosfolípido se ha reportado en niños con infarto cerebral. Anticuerpos antifosfolípido aloinmunes transitorios, son detectados de forma frecuente como parte del estudio de un tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado en niños quienes son monitorizados previo a la cirugía o debido a sobreinfecciones. Sin embargo los eventos trombóticos no han sido relacionados a anticuerpos antifosfolípido bajo estas circunstancias. (38)

Los anticuerpos antifosfolípido han sido clasificados como anticoagulante lúpico que prolongan la vía de coagulación dependiente de fosfolípidos como el TPTa, o como anticuerpos anticardiolípinina que son detectados con ELISA. El origen de estos anticuerpos así como el mecanismo por el que resulta en trombosis aun permanece desconocido.

Una hipótesis es la lesión endotelial, que lleva a exposición de los componentes fosfolípidos de la membrana endotelial, pudiendo desencadenar la formación de anticuerpos antifosfolípidos. Alternativamente los trombos formados en respuesta a un flujo sanguíneo alterado, a través de vasos estenóticos puede activar la cascada de coagulación, por lo tanto induciendo formación de anticuerpos antifosfolípido. A pesar del origen, los anticuerpos antifosfolípido cuando se forman pueden promover trombosis y eventos isquémicos recurrentes aunque los anticuerpos antifosfolípido están asociados con eventos vasculares cerebrales primarios en niños, ellos no parecen predecir un riesgo aumentados de eventos recurrentes. El rango de valores de anticuerpos antifosfolípido que se asocia con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares no ha sido establecido y podría reflejar una respuesta en fase aguda. Las mediciones repetidas para confirmar una asociación y los datos que muestran un efecto benéfico en los niños se requiere antes de la terapia de anticoagulación para reducir el riesgo de evento vascular recurrente. (20)(46)

Enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con enfermedades vasculares y de la colágena como la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad de Behcet se conocen con un riesgo incrementado para desarrollar eventos trombóticos. De hecho el diagnóstico de enfermedades autoinmunes, se realiza con frecuencia después de que han ocurrido complicaciones trombóticas, especialmente en asociación con factor de riesgo adicional como catéter venoso central.

La trombosis microvascular se ha propuesto como un factor patogénico en estos casos, sin embargo el mecanismo de aumento de la actividad procoagulante que conduce a trombosis no ha sido bien entendido. La depleción de factores titulares inhibitorios, un anticoagulante que modula factores de coagulación específicos (VIIa/factor tisular, Xa y trombina) han sido recientemente documentados en lupus eritematoso y en enfermedad de Behcet sugiriendo un mecanismo patogénico potencial para trombosis en síndrome vasculíticos.

No ha sido demostrado que la trombofilia aumente el riesgo de eventos trombóticos en vasculitis autoinmunes y es probable que otros desencadenantes adquiridos sean los responsables. (45)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Malignidad.

Las alteraciones de la hemostasia resultantes de malignidad y quimioterapia son causas bien conocidas de eventos tromboticos en niños. La trombosis asociada con quimioterapia ha sido descrita en asociación con L-asparaginasa, un agente principal en el tratamiento en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. En un estudio reciente en el que se estudiaron factores predisponentes de eventos tromboticos en niños con LLA solo el tratamiento concomitante con asparaginasa/prednisona

Las alteraciones protromboticas heredadas y los catéteres intravasculares parecen ser factores de riesgo adicionales para el desarrollo de trombosis en niños con cáncer. Muchos estudios han descrito el significado clinico de las trombosis en los pacientes pediátricos oncológicos, especialmente en aquellos que requieren un catéter. Pacientes con factor de riesgo hereditario protrombotico, son particularmente de más alto riesgo de relacionar trombosis relacionada a catéter venoso central. Basado en estos hallazgos se sugiere que en pacientes oncológicos, particularmente los de LLA, se soliciten, pruebas para las mutaciones protromboticas comunes, incluyendo factor V Leiden y de la variante de protrombina 20210A, así como niveles de Lp(a), previo a colocar el catéter venoso central. (21)

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Trombosis venosa profunda.

La trombosis venosa profunda en el sistema venoso superior ocurre en 80% de los neonatos y un 60% de los niños. Esta frecuencia es alta en las extremidades superiores y es atribuible al uso de catéter venoso central. La trombosis venosa profunda no relacionada a catéter puede ocurrir en cualquier localización, pero es más común en las extremidades inferiores para trombosis venosa profunda sintomática. Los eventos tromboticos de las extremidades inferiores que involucran la iliaca proximal, superficial y venas femorales comunes son clínicamente importantes, dada su alta asociación con el desarrollo de embolismo pulmonar. Los eventos tromboticos en las extremidades inferiores distales involucran las venas de la pierna con frecuencia pueden requerir terapia anticoagulación, cuando hay riesgo de extensión al sistema proximal. Los eventos tromboticos en la vena axilar son raros y se han reportado en adolescentes y se han relacionado a actividad deportiva y en asociación de masas torácicas. (19)

El riesgo de recurrencia de trombosis venosa profunda después de un evento espontáneo no ha sido bien documentado en niños. La tasa de recurrencia de trombofilia heredada o adquirida en niños alcanza el 21% con un tiempo de 3 años $\frac{1}{2}$ después de la suspensión de la terapia anticoagulante inicial. Niños con 2 o más factores de riesgo protrombótico están en un riesgo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

especialmente alto para desarrollar eventos trombóticos recurrente por lo que se sugiere el uso de anticoagulante a largo plazo para este subgrupo. (42)

El tipo de imágenes diagnósticas para trombosis venosa profunda depende de los síntomas que se presentan y el lugar sospechado. Aunque técnicamente y logísticamente sea difícil de realizar en niños la venografía es el estándar de oro para la detección de eventos trombóticos asociados a catéter venoso central en el sistema venoso superior. Debido a que la compresión de las venas centrales superiores no es posible, la utilidad del ultrasonido es limitada a la detección de trombosis venosa profunda en las venas yugulares internas. La valoración por ultrasonido o tomografía computarizada ha sido útil para detectar trombosis en las extremidades inferiores de forma no invasiva, sin embargo el tamaño de los vasos pequeños en los lactantes puede afectar la sensibilidad y especificidad del estudio pudiendo llegar a necesitar venografía en algunos casos.

Eventos vasculares cerebrales/ trombosis seno venoso.

El evento vascular cerebral isquémico pueden ser definido como infartos cerebrales focales, debido a la oclusión de la circulación arterial o venosa del sistema nervioso central, aunque la incidencia reportada de eventos cerebro vasculares ha sido de 0.67 por 100 000, el evento cerebro vascular representa una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en niños. Además, la incidencia de eventos cerebro vasculares pediátricos parece estar aumentado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

debido a las técnicas de neuroimagen más sensibles y aumento en la sobrevida de pacientes con enfermedades crónicas.

Neonatos y lactantes menores hacen parte del 50% de los casos de trombosis seno venoso y cerca del 30% de los eventos cerebro vasculares en edad pediátrica ha diferencia de los niños mayores y adultos quienes usualmente presentan déficit neurológicos focales, los recién nacidos presentan con mayor frecuencia síntomas inespecíficos, como convulsiones, letargia y temblor. (40)

Datos recientes del registro canadiense de eventos cerebro vasculares isquémicos pediátrico menciona que los factores de riesgo para trombosis seno venoso en niños es diferente que para los adultos. Entre los neonatos las complicaciones perinatales, como la deshidratación o en la encefalopatía hipóxica llevan a la mayoría de los casos de trombosis seno venoso. Las infecciones de cabeza y cuello parecen ser factores de riesgo principal para trombosis seno venoso en preescolares, mientras las enfermedades crónicas lo son en niños mayores. (35)

Aproximadamente una tercera parte de los niños con trombosis seno venoso tienen un desorden protrombótico de base, usualmente debido a la mutación de factor V de Leiden, o a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. En un estudio de seguimiento de 143 niños con trombosis seno venoso 38% tienen déficit neurológico persistente y el 8% mueren. Las convulsiones al inicio y la presencia de infartos venosos predicen los resultados neurológicos adversos en este grupo de pacientes.

Los factores de riesgo para evento cerebro vascular arterial, se pueden identificar en aproximadamente 80% de los casos. Los eventos embólicos debidos a enfermedad coronaria permanecen como la causa más común de evento cerebro vascular durante la niñez y pueden ser desencadenados por cirugía cateterismo, policitemia y anemia. Otras condiciones predisponentes de base para el evento cerebro vascular isquémico en la niñez incluyen anemia de células falciformes, trastornos plaquetarios, anemia por deficiencia de hierro, vasculitis inducida por radiación, vasculitis autoinmune, enfermedad de Moya Moya, trastornos metabólicos e hiperhomocistinemia.(25)

Púrpura fulminante.

La púrpura fulminante resulta de la alteración de los mecanismos hemostáticos normales, por lo cual las vías procoagulantes son actividades y se alteran las vías anticoagulantes y fibrinolíticas, las deficiencias congénitas y adquiridas de proteína S pueden llevar a las trombosis microvasculares características de la púrpura fulminante.

Las sepsis meningocócica es una de las causas que conducen a púrpura fulminante. El consumo de proteína C, proteína S y antitrombina junto con la alteración del complejo de proteína C activada endotelial, contribuye con la trombosis asociada a meningococemia. El tratamiento de la púrpura fulminante continua siendo un reto, la terapia agresiva con reemplazo de factores de la coagulación, plaquetas y fibrinógeno puede todavía ser insuficiente de los

pulpejos y orтеjos. El reemplazo de proteína C, ha resultado en mejoría dramática en niños con púrpura fulminante aun que se necesitan estudios prospectivos grandes con esta terapia. (24)

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA.

Embolia pulmonar.

La extensión de trombosis venosa profunda lleva una mortalidad del 30% en las series de adultos. La mortalidad puede ser disminuida en menos del 2% sin embargo, si la embolia pulmonar es reconocida tempranamente y tratada a tiempo. Los síntomas clásicos de la embolia pulmonar incluyen dolor torácico, disnea, ansiedad y cianosis. La presentación clínica de la embolia pulmonar varía sin embargo 2/3 partes de los adultos son asintomáticos. Dada la reserva pulmonar aumentada, los niños tienen incluso mayores posibilidades de ser asintomáticos.

La evaluación radiológica con gamagrama de ventilación perfusión es el procedimiento diagnóstico de elección para embolia pulmonar. Aunque la angiografía pulmonar es el estándar de oro para el diagnóstico de embolia pulmonar, es un procedimiento invasivo y no ampliamente usado en niños. La tomografía axial computada y la resonancia magnética se encuentran en proceso para ayuda diagnóstico en imagenología.

La venografía tomográfica combinada con la angiografía tomográfica helicoidal ha mostrado recientemente una mayor sensibilidad 93% y especificidad 97% para el diagnóstico certero trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. (27)

La evaluación de laboratorio para embolia pulmonar debe incluir pruebas para activación de la coagulación, además del tamizaje de rutina para el estado subyacente de hipercoagulabilidad. El fragmento del dímero D detectada por ELISA se encuentra ahora disponible. Con un valor predictivo negativo de más de un 98% una prueba normal del dímero D puede virtualmente descartar embolia pulmonar.

El tratamiento de la embolia pulmonar es similar al de la trombosis venosa profunda porque son manifestaciones de la misma enfermedad. La experiencia con filtros de vena cava inferior en niños es limitada, pero estos filtros son usados en adultos con alto riesgo de tromboembolia pulmonar, en la trombosis venosa profunda en extremidades inferiores, en la que la terapia de anticoagulación esta contraindicada. Los filtros temporales removibles se encuentran actualmente en estudio, reportes iniciales en niños sugieren un perfil seguro, similar al de los adultos. (49)

Síndrome postflebitico.

El síndrome postflebitico es una complicación tardía de la trombosis venosa profunda caracterizada por dolor, edema, hiperpigmentación, induración y ulceración de la extremidad involucrada. El síndrome postflebitico resultante de la hipertensión venosa y la insuficiencia valvular puede ocurrir 5 a 10 años después del evento trombótico. Esta complicación tardía podría tener un impacto mayor en pacientes pediátricos quienes tienen una expectativa de vida mayor. Los estudios en adultos han documentado insuficiencia venosa en un 90%, claudicación venosa en un 15% y úlceras venosas en un 15% en pacientes afectados 5 años después de un evento trombótico. En pacientes con trombosis venosa profunda proximal sintomática, el uso de medias de compresión por al menos 3 meses puede disminuir la incidencia de desarrollo de síndrome postflebitico.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO.

Una evolución extensa de laboratorio para estudiar el estado de hipercoagulabilidad subyacente debe realizarse en el momento de un evento trombótico agudo. Las muestras obtenidas antes de cualquier terapia con plasma fresco congelado o con terapia de anticoagulación es esencial para interpretar los resultados de laboratorio de forma adecuada. La interpretación de los ensayos funcionales requiere valores de referencia para cada edad. La

pruebas genéticas rápida usando reacción en cadena de polimerasa están ahora ampliamente disponibles para algunas de las variantes genéticas. Las pruebas de los padres pueden ser informativas (especialmente si hay historia familiar positiva) para identificar niños con factores de riesgo trombofílicos. Cuando las pruebas de laboratorio son inicialmente anormales, se deben repetir 3 a 6 meses después de un evento trombótico agudo. Ver Tabla 1.

ENFOQUE TERAPÉUTICO.

La terapia para niños con trombosis ha dependido de la experiencia de adultos con anticoagulantes como se resumió en las guías de la academia americana de médicos del tórax. A la fecha estudios controlados para valorar la profilaxis óptima de tratamiento en niños con eventos trombóticos no se ha realizado. No es claro si las guías de tratamiento usadas en adultos se justifican porque la epidemiología y las manifestaciones clínicas son diferentes a la de los adultos. Un número de estudios recientes ha mostrado que los niños particularmente el lactante responden de forma diferente al tratamiento anticoagulante y trombolítico en comparación con los adultos. Estas diferencias reflejan cambios en el sistema hemostático durante el desarrollo y requieren dosis de anticoagulantes edad dependientes y peso dependientes. (43)

La terapia de anticoagulación se inicia con heparina, preferentemente con heparina de bajo peso molecular. La terapia de inducción con heparina se

administra típicamente por 5 a 10 días pero cursos mas largos pueden estar indicados para el tratamiento de embolia pulmonar o trombosis venocongestiva extensa. La transición de la heparina parenteral a la warfarina oral, requiere otros 5 a 7 días de terapia combinada con heparina y warfarina hasta que se alcance una anticoagulación terapéutica con warfarina. Esta terapia combinada es crucial en pacientes en los que se presume deficiencia de proteína C o S cuyos niveles pueden ser disminuidos por la warfarina.

La duración total de la terapia de anticoagulación depende de los factores de riesgo transitorios y continuos para trombosis. Tres meses de terapia están indicados después de la resolución de un evento trombotico inicial con factores de riesgo resueltos. Si hay obstrucción vascular residual o factores de riesgo persistentes se recomienda 6 meses de tratamiento. El tratamiento prolongado debe considerarse en la presencia continua de factores de riesgo como anticoagulantes lúpicos, características trombofilicas múltiples o de eventos tromboticos recurrentes. La terapia de anticoagulación profiláctica a corto plazo esta indicada en pacientes de alto riesgo para desarrollar eventos tromboticos.

(47)

Terapia de reemplazo.

La terapia de reemplazo con plasma fresco congelado o concentrado de proteína C son de utilidad sobre todo en los neonatos, para tratamiento de deficiencia de proteína C o S homocigoto. Durante el periodo neonatal, los bajos

niveles de antitrombina y plasminógeno pueden mejorar con el tratamiento de reemplazo.

Heparina Estándar.

La heparina estándar ha sido el anticoagulante más comúnmente usado para la terapia en eventos trombóticos en adultos y niños. La heparina estándar es un ácido glicosaminoglicano que actúa catalizando la antitrombina que inhibe las proteínas séricas particularmente el factor IIa (trombina), IX y X. En los niños y en recién nacidos, el incremento de la heparina libre y la heparina unida a proteínas en plasma, también como los bajos niveles de antitrombina en plasma se necesitan mayores dosis. Los efectos adversos asociados incluyen mayor riesgo de sangrado, la heparina induce trombocitopenia y el uso crónico osteopenia. (28) ((29)

Heparina de bajo peso molecular (LMWH).

La heparina de bajo peso molecular es ahora el anticoagulante estándar usado en los eventos trombóticos usado en adultos. La seguridad y la eficacia de LMWH han sido recientemente demostrada para el manejo y profilaxis en eventos trombóticos en pediatría. La heparina de bajo peso molecular es químicamente y enzimáticamente, más pequeña que la heparina estándar en promedio de 4 a 6 kd de medida en comparación con el promedio de la heparina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estándar (12-15 kd) Al igual que la heparina estándar, LMWH contiene un pentasacárido específico para la antitrombina, causando un cambio conformacional, que se une al factor Xa y lo inactiva. (43) (48)

El rango terapéutico para la LMWH tomado 4 horas después de la administración es de aproximadamente 0.6 a 1.0 antiXa U/mL y puede generalmente alcanzarse con unas dosis de enoxaheparina de 1 mg/kg administrada subcutánea cada 12 hrs. Dosis mayores (1.5 mg/kg) administrados subcutáneo cada 12 horas se requieren para alcanzar niveles terapéuticos en menores de 2 meses de edad. (30)

Catéteres subcutáneos desarrollados inicialmente para liberación de insulina a pacientes diabéticos pueden ser útiles para administración frecuente subcutánea de LMWH, la transición a warfarina puede ser difícil y debe ser individualizada. Si la terapia con LMWH se continúa a largo plazo se deben considerar estudios de la densidad ósea para detectar evidencia temprana de osteoporosis. (49)

Terapia de anticoagulación oral.

La warfarina actúa por medio de la inhibición de la carboxilación gamma de proteínas de la coagulación dependiente de vitamina K producidas en el hígado y factores II, VII, IX y X. La terapia con warfarina puede ser utilizada en niños y monitorizada con el tiempo de protrombina reportada como rango internacional de normalización (INR).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El objetivo se encuentra entre 2 a 3 de INR para el tratamiento de los eventos tromboticos aunque algunos reportes han indicado que podria requerirse un INR menor en niños comparado con los adultos. Mantener un rango terapeutico plantea un reto en niños cuyos niveles pueden fluctuar con la dieta, con medicamentos concomitantes, infecciones virales o trastornos gastrointestinales. (32) (43)

Terapia Trombolitica.

La terapia trombolitica con factor activador del plasminogeno tisular recombinante (FAPTa) ha sido utilizado exitosamente en neonatos y niños para el tratamiento de eventos tromboticos arteriales y venosos y parece ser segura a dosis de 0.1 mg/kg/hr hasta un máximo de 0.5 mg/kg/hr en infusión continua con pocos efectos colaterales observados. La combinacion de la terapia trombolitica (urokinasa) y anticoagulacion (heparina), ha sido reportada como segura y eficaz en niños. (43) (47)

Trombolisis directa por cateter.

Ha sido utilizada en pacientes con trombosis venosa profunda oclusiva ileo femoral.

Los tratamientos actuales recomiendan el uso de factor activador de plasminogeno tisular recombinante en bolo de 4 a 5 mg seguido por una infusión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de 0.02 a 0.04 mg/kg/hr. Problemas técnicos en la posición del catéter, sangrado, y ruptura de vasos son complicaciones potenciales.

Nuevas Terapias.

Los pentasacáridos sintéticos e inhibidores directos de la trombina son nuevas terapias alternativas a la heparina y las heparinas de bajo peso molecular que prometen seguridad y eficacia anticoagulante en niños. Comparado con las heparinas de bajo peso molecular, pentasacáridos sintéticos (una clase de inhibidores altamente efectivos de factor Xa han mostrado reducir en forma segura el riesgo de eventos tromboticos en pacientes quirúrgicos de fractura de cadera o reemplazo total de cadera. Inhibidores directos de la trombina han mostrado disminuir el riesgo de sangrado comparado con la heparina estándar en pacientes adultos con intervención percutánea coronaria y tiene la ventaja de ser administrados en forma oral. (33)(34)(47)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.

Describir el cuadro clínico de la enfermedad trombótica en pediatría, así como la edad de presentación, los factores predisponentes, las localizaciones más frecuentes, así como describir las opciones terapéuticas, y secuelas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION.

Existen varias entidades asociadas a trombosis ya sean adquiridas y congénitas existen pocos estudios relacionados con enfermedad trombótica en pediatría, y los pocos casos detectados, no son abordados adecuadamente para determinar la etiología de la trombosis, así como las presentaciones mas frecuentes complicaciones y su tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio observacional de tipo descriptivo retrospectivo de reporte de casos del periodo de enero de 1995 a diciembre del 2002.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes hospitalizados del periodo de enero de 1995 a diciembre del 2002 con evento de trombosis arterial o venosa, independiente de patología de base.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Pacientes con diagnostico inicial de evento trombótico, el cual se descartó clínicamente o con estudios de gabinete, posteriormente.

Para la obtención de la información se revisaron los expedientes del archivo clínico, con diagnóstico de trombosis.

VARIABLES:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Fecha de ingreso. | <input checked="" type="checkbox"/> Localización |
| <input checked="" type="checkbox"/> Fecha de egreso. | <input checked="" type="checkbox"/> Factores predisponentes |
| <input checked="" type="checkbox"/> Edad. | <input checked="" type="checkbox"/> Estudios diagnósticos. |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sexo. | <input checked="" type="checkbox"/> Tratamiento |
| | <input checked="" type="checkbox"/> Secuelas. |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Durante el periodo de enero de 1995 a diciembre de detectaron 49 eventos de trombosis, de los cuales, 30 fueron del sexo femenino (61.2%) y 19 del sexo masculino (38.8%), la variación de las edades fue desde el nacimiento hasta 15 años. Anexo No 1.

Con respecto a las edades menores de 1 mes 21 pacientes (24.5%), 4 pacientes de 1 mes a menores de 1 año (8.3%), de 1 año a menores de 3 años 10 pacientes (20.4%), de 3 años a menores de 6 años 5 pacientes (10.2%), de 6 años a menores de 11 años 6 pacientes (12.2%) y de 11 años en adelante 12 pacientes (24.5%). Anexo No 2.

Los factores predisponentes de los principales la presencia de catéter en 21 pacientes (42.8%), malignidad en 3 pacientes (6.1%), antecedente de aplicación de L-asparaginasa 2 pacientes (4.1%), SAAF primario 3 pacientes (6.1%), LES + SAAF en 4 pacientes (8.2%), Cardiopatía + endocarditis en 5 pacientes (10.2%), hipertensión portal en 3 paciente (6.1%), enfermedad de Moya Moya en 1 paciente (2%), trauma en 1 paciente (2%), cardiopatía + cirugía en 1 paciente (2%) y trombofilia hereditaria en 5 pacientes (10.2%). Dentro de las pacientes con presencia de catéter se encuentran asociadas otras patologías como son prematuridad, sepsis, cardiopatías, malignidad. Anexo No 3.

De los estudios de gabinete que se realizaron complementarios para el diagnóstico de evento trombótico y determinar su localización, fueron Ecocardiograma 12 pacientes (24.5%), Tomografía axial computada 4 pacientes (8.2%), Resonancia magnética nuclear 2 pacientes (4.1%), ultrasonido 3 pacientes (6.1%), Ultrasonido doppler 8 pacientes (16.3%), Tomografía axial computada + ecocardiograma 2 pacientes (4.1%), Venografía + doppler 1 paciente (2%), venografía + arteriografía 2 pacientes (4.1%), venografía + doppler + ecocardiograma 1 (2%), y venografía + ultrasonido + biopsia , 2 pacientes (4.1%) y 12 pacientes no se realizaron estudios de gabinete (24.5%).
Anexo No 4.

Los principales sitios de trombosis fueron en miembros pélvicos en 7 pacientes (14.3%), miembros superiores en 5 pacientes (10.2%), en vena cava superior 6 pacientes (12.2%), trombosis venosa profunda en 5 pacientes (10.2%), en corazón 7 pacientes (14.3%), vasos cerebrales en 6 pacientes (12.2%), región hepato-esplénica en 7 pacientes, (14.3%), trombosis de pulpejos y orfejos en 3 pacientes (6.1%), trombosis renal 1 paciente (2%), púrpura fulminante 1 paciente (2%), trombosis de aorta abdominal 1 paciente (2%).
Anexo No 5

El tratamiento utilizado en los pacientes vario dependiendo de la localización del trombo y sus manifestaciones clínicas, se realizo trombectomia en 8 pacientes (16.3%), se utilizo heparina en combinación con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales en 11 pacientes (22.4%), 3 pacientes se dio tratamiento con ASA (6.1%), 1 pacientes recibió solo dipiridamol (2%) 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes con tratamiento con LMWH (6.1%), 3 pacientes recibieron terapia trombolítica con estreptokinasa (6.1%), 4 pacientes se dio tratamiento con FAPTa en asociación con heparina y LWMH (8.2%), 4 pacientes con terapia de heparina, pentoxifilina y ASA (8.2%) y 1 paciente con heparina pentoxifilina y dipiridamol (2%) y 11 niños sin tratamiento anticoagulante (22.4%). Anexo No 7.

Las secuelas de los pacientes estudiados a su egreso fueron 16 defunciones (32.7%), secuelas neurológicas, como crisis convulsivas, hemiparesia fasciocorporal amaurosis entre otras en 9 pacientes (18.4%), daño hepático en 2 pacientes (4.1%), y amputación en 1 paciente (2%), así como ninguna secuela en 21 pacientes (42.9%). Anexo 7.

DISCUSIÓN.

La enfermedad trombótica es cada vez más frecuente en la edad pediátrica por lo que el pediatra debe estar preparado para detectar a tiempo estos eventos y conocer las causas más frecuentes así como sus complicaciones, ya que estos eventos se han incrementado debido al temprano reconocimiento de eventos trombóticos. Dado que en la edad pediátrica y sobre todo en los recién nacidos son de alto riesgo por la baja actividad de los factores anticoagulantes incluyendo antitrombina III, proteína C, y proteína S. (3)

A partir de los 6 meses de edad los niveles de factores de coagulación, son similares a los del adulto y se ha reportado la incidencia de 0.7 a 1.9 por 100 000 niños por año. (4).

Las alteraciones hereditarias protrombóticas se sospechan cuando existe trombosis sin causa aparente o eventos trombóticos recurrentes o trombosis en sitios inusuales, la causa principal es la deficiencia del factor V de Leiden, seguido de la mutación de protrombina 20210A, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, Homocistinuria y disfibrirogenemia entre otros. (35).

En el estudio encontramos 5 pacientes con trombofilia hereditaria, de los cuales 2 pacientes presentaban homocistinuria, 1 paciente deficiencia de proteína C, 1 paciente deficiencia de proteína S, y 1 paciente disfibrirogenemia. Lo que constituye un 10% de todos los eventos trombóticos estudiados en este hospital.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los factores de riesgo adquiridos son la causa mas frecuente de trombosis y de ellos se relacionan un 50% a catéter y ocurren en el sistema venoso superior. Existen 2 grupos etéreos, la primera durante la lactancia temprana y la segunda alrededor de la pubertad donde en conjunto suman aproximadamente el 70% de los eventos trombóticos en los niños (2) (35).

Los pacientes estudiados fueron 49 de los cuales 19 fueron masculinos (38.8%) y 30 femeninos (61.2%), con edades desde menores de 1 mes hasta 15 años, donde las edades de presentación mas frecuentes fueron en menores de 1 mes (24.5%) en 12 pacientes y de 11 años en adelante 12 pacientes (24.5%), de acuerdo con la literatura los grupos de lactancia temprana y adolescentes en nuestro estudio fueron 28 pacientes (57.2%), así como los eventos adquiridos relacionados a catéter en 21 pacientes (42.9%).

La terapia para niños con trombosis ha dependido de la experiencia de los adultos, ya que los niños responden de forma diferente, en especial los lactantes ya que estos requieren dosis anticoagulantes dependientes de edad y peso (43).

El enfoque terapéutico generalmente se inicia con heparina estándar, el anticoagulante mas usado en niños y adultos, también se recomienda heparina de bajo peso molecular (LMWH), posteriormente si las condiciones lo permiten se debe utilizar la anticoagulación oral. (32).

El factor activador del plasminógeno tisular recombinante activado FAPTa se ha utilizado exitosamente en neonatos para el tratamiento de trombosis arteriales y venosas. La combinación de urokinasa y heparina también se ha

reportado segura y eficaz. Las nuevas terapias como son los pentasacáridos sintéticos e inhibidores directos de la trombina son nuevas alternativas a la heparina y a la heparinas de bajo peso molecular que prometen seguridad y eficacia anticoagulante en niños. (33)(34)(47).

Los pacientes estudiados que presentaron evento de trombosis, la mayoría recibieron terapia con heparina sola o en asociación con otro anticoagulante o antiagregante en 11 pacientes (22.4%), se utilizo en 3 pacientes FAPTa en asociación con otro anticoagulante (6.1%) y se utilizo terapia trombolítica con estreptokinasa en 6 pacientes (12.2%) de los cuales 5 se habian realizado trombectomía. (10.2%). No existe una guía terapéutica para el tratamiento de trombosis en pediatría como tal por lo que la mayoría de los tratamientos son basados en la experiencia en adultos

Las secuelas en los pacientes estudiados en este periodo se presentaron 16 defunciones (32.7%) presentaron secuelas neurológicas en 9 pacientes (18.4%) como las causa mas importantes, ya que 21 pacientes no presentaron ninguna secuela (42.9%), se deduce, que si es detectado a tiempo el evento trombotico y se inicia tratamiento oportuno las secuelas son mínimas y dependiendo de la localización, así como complicaciones a nivel neurológico, y otros órganos como riñón o hígado y tan graves como la muerte.

CONCLUSIONES.

- 1.- La trombosis en pediatría es un problema frecuente que afortunadamente se sospecha más a tiempo evitando el desarrollo de secuelas a largo plazo.
- 2.- De acuerdo con lo descrito en la literatura se observa una tendencia del problema a ser este más frecuente en lactantes menores (neonatos, menores de 1 año y en adolescentes), lo cual probablemente pudiera estar asociado con los factores propios de dichas etapas; por que en el neonato tenemos desequilibrios hemostáticos propios de la edad que probablemente incrementan el riesgo, además de padecimientos graves asociados.
- 3.- Dentro del grupo de adolescentes se observa con mayor frecuencia la asociación de SAAF y procesos autoinmunes lo cual es compatible con la literatura.
- 4.- En comparación a lo descrito en la literatura los sitios más frecuentes de trombosis fueron en corazón y vasos cerebrales seguidos de miembros superiores e inferiores.
- 5.- Llama la atención que la trombofilia hereditaria es detectada con frecuencia (10%) de los eventos trombóticos ocurridos en el hospital, por lo que es conveniente realizar un tamizaje en pacientes con eventos trombóticos.
- 6.- Dentro de los factores de riesgo adquiridos, encontramos como agente causal el agente causal el uso de catéteres venosos lo cual es compatible con la literatura.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.- No existe dentro del protocolo terapéutico en el hospital un criterio uniforme en el manejo de niños con trombosis, por lo que se debe de dar importancia a este problema y unificar criterios para un mejor abordaje terapéutico.

8.- Dentro del abordaje de diagnóstico de trombosis es importante la venografía ya que es el estándar de oro y no por ser difícil en niños debe ser menos utilizado.

9.- La trombosis en pediatría es un problema importante de mortalidad (32.7%), en niños con padecimientos graves que son atendidos en el Hospital Infantil de México, así mismo la secuelas neurológicas ocupan un lugar importante (18.4%). De ahí la importancia de un diagnóstico y manejo oportuno de la trombosis en niños.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA.

1. Monagle P, Adams M, Mahoney M. Outcome of pediatric thromboembolic disease: A report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* 2000; 47 (6): 763-6.
2. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001; 86 (1): 464-74.
3. Streif W, Andrew ME. Venous thromboembolic events in pediatric patients. Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin N Am* 1998; 12 (6): 1283-312.
4. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995; 96 (5 Pt): 939-43.
5. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80 (8): 1998-2005.
6. Dahlback B. Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85 (3): 607-14.
7. Nowak-Gottl U, Junker R, Kreuz W. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2001; 97 (4): 858-62.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000; 96 (10): 3364-8.
9. O'Donnell J, Laffan M. Elevated plasma factor VIII levels – a novel risk factor for venous thromboembolism. *Clin Lab* 2001; 47 (1-2): 1-6.
10. Rees D, Cox M, Clegg J. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346; 1133-4.
11. Gruppo R, Giueck C, Wall E. Legg-Perthes disease in three siblings, two heterozygous and one homozygous for the factor V Leiden mutation. *J Pediatr* 1998; 132; 885-8.
12. Poort S, Rosendahl F, Reitsma P, Bertina R. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88 : 3698-703.
13. Tait R, Walker I, Reitsma P. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87-93.
14. Rezende S, Lane D, Zoller B. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood* 2002; 97 (4): 858-62.
15. Horowitz I, Galvis A, Gomperts E. Arterial thrombosis and protein S deficiency. *J Pediatr* 1992; 121: 934-7.
16. De Franchis R, Fermo I, Mazzola G, Sabastio G. Contribution of the cystathionine beta-synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of

- early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost* 2000; 84: 576-82.
17. Duga S, Asselta R, Santagostino E, et al. Missense mutations in the human beta fibrinogen gene cause congenital afibrinogenemia by impairing fibrinogen secretion. *Blood* 2000;95(4):1338-41.
18. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995;126(3):358-63.
19. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998;133(6):770-6.
20. Lee T, von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(5):415-21.
21. Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. *Blood* 1999;93(5):1595-9.
22. Citak A, Emre S, Sairin A, Bilge I, Nayir A. Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14(2):138-42.
23. Schnaper HW. Antithrombin III, protein S, and coagulation in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16(1):98

24. Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995;127(3):355-63.
25. DeVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000;15(5):316-24.
26. White B, Livingstone W, Murphy S, Hodgson A, Rafferty M, Smith O. An open-label study of the role of adjuvant hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia. *Blood* 2000;96:3719-24.
27. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271(3):223-5.
28. Hyers T, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119:176-193S.
29. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2000;136(4):439-45.
30. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79(1):1-17.
31. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker LA, Andrew M. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study. *J Pediatr* 1996;128(3):313-8.

32. Andrew M, Michelson AD, Bovill E, Leaker M, Massicotte MP. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr* 1998;132(4):575-88
33. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345(18):1298-304
34. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001;344(9):619-25.
35. Sutor AH, Uhl M. Diagnosis of thromboembolic disease during infancy and Childhood. *Sem Throm Hemos* 1997; 23(3): 237-46.
36. Andrew M, Michelson AD, Bovill T, Leaker M, Massicotte P, Marzinotto V, Brooker LA. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: A need for thrombophilia programs. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(1): 7-18.
37. Warrier I. Thrombotic disorders in infancy and childhood. *Ped Annals* 2001; 30 (9): 558-63.
38. Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening tests for thrombophilic patients: Which tests, for which patients, by whom, when and why? *Seminars in thrombosis and hemostasis* 1998; 24 (4): 321-327.
39. Ruiz-Argüelles GJ. Resistencia a la proteína C activada como causa de trombofilia. *Rev Invest Clin Méx* 1996; 48(3): 223-9.

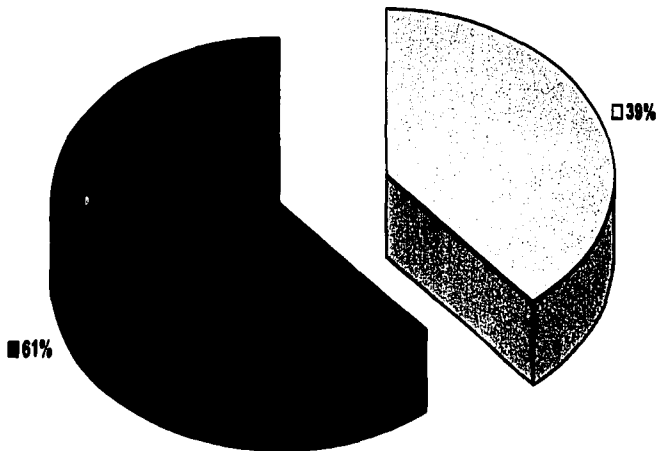
40. Schmidt B, Zipursky A. Thrombotic disease in newborn infants. Clin Perinatol 1984; 11 (2): 461-87.
41. Bonduel M, Hepner M, Sciuccati G, Torres AF, Pieroni G, Frontrouth JP. Prothrombotic abnormalities in children with venous thromboembolism. J Pediatr Hematol Oncol 2000; 22 (1): 66-72.
42. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23 (3): 159-64.
43. Wemer S, Mitchell LG, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. Curr Opin Pediatr 1999; 11: 56-64.
44. Ruiz-Argüelles GJ. Algunos datos sobre los estados de trombofilia hereditaria en México. Medicina Interna de México 1997; 13 (5): 229-32.
45. Ruiz-Argüelles GJ. Avances recientes en trombofilia. Gac Méd Méx 1996; 132(3): 289-93.
46. Alarcón-Segovia D, Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Inherited activated protein C resistance in a patient with familiar primary antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1996; 23(12): 2162-65.
47. Bauer KA. Selective inhibition of coagulation factors: Advances in antithrombotic therapy. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (suppl 2): 15-23.
48. Turpie AG. Optimizing prophylaxis of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (suppl 2): 25-32.
49. Agnelli G. Unresolved issues in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2002; 28 (suppl 2): 33-40.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

50. Waselenko J, Nace M, Alving B. Women with thrombophilia: assessing the risk for thrombosis with oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Semin Throm Hemost* 1998; 28 (Suppl 1) 33-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1. SEXO DE PACIENTE (GRÁFICA No. 1)

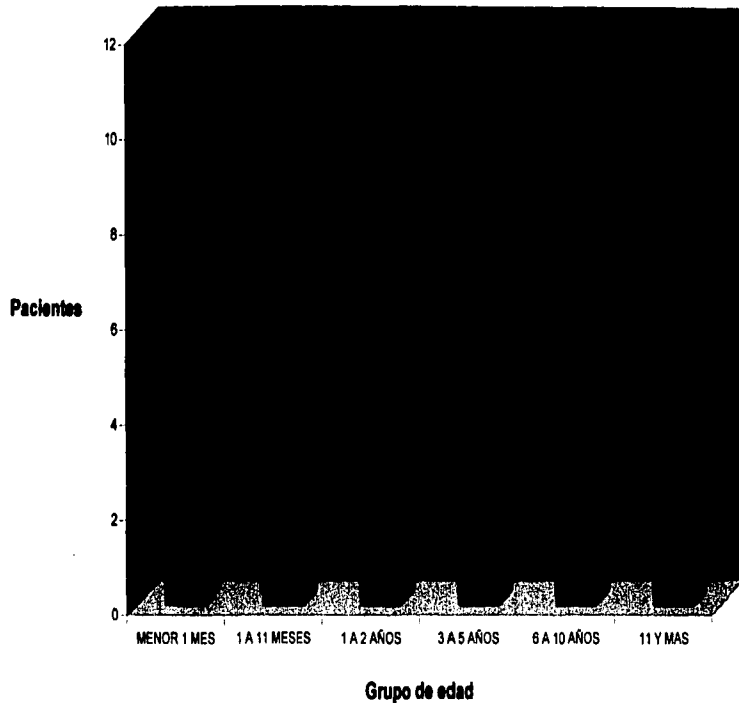


TIPO DE
FALLA DE ORIGEN

54

□ masculino ■ femenino

ANEXO 2. EDAD DE PRESENTACIÓN. (GRÁFICA No. 2)



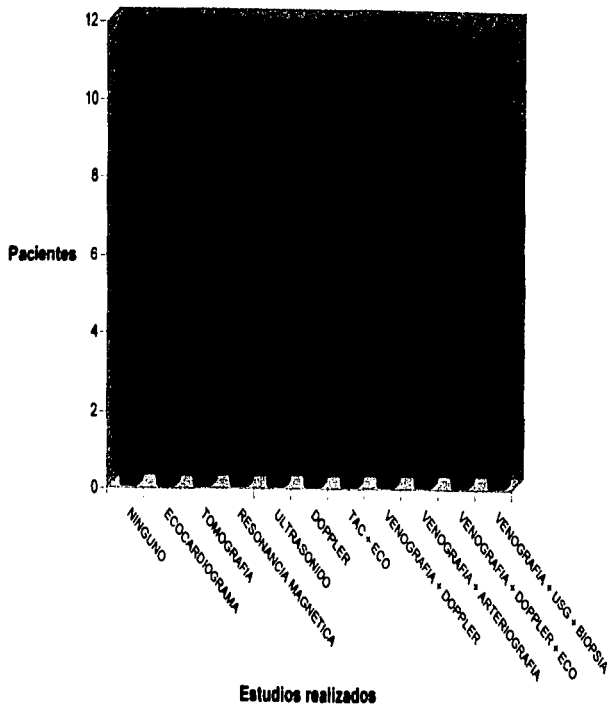
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No. 3. FACTORES PREDISPONENTES.

FACTOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE	% ACUMULADO.
CATETER	3	6.1	6.1
CATETER + SEPSIS	3	6.1	12.2
CATETER + MALIGNIDAD	2		
CATETER + CARDIOPATIA CONGENITA	1	4.1	16.3
CATETER + PREMATUREZ	5	2	18.4
CATETER + SEPSIS + PREMATUREZ	3	10.2	28.6
CATETER + SEPSIS + CARDIOPATIA CONGENITA	4	6.1	34.7
MALIGNIDAD	3	8.2	42.9
L- ASPARGINASA	2	6.1	49
SAAF*	3	4.1	53.1
LES* + SAAF	4	6.1	59.2
CARDIOPATIA + ENDOCARDITIS	5	8.2	67.3
CARDIOPATIA + CIRUGIA	1	10.2	77.6
TRAUMATISMO	1	2	79.6
HIPERTENSION PORTAL	3	2	81.6
ENF. MOYA MOYA	1	6.1	87.8
TROMBOFILIA HEREDITARIA	5	10.2	100
TOTAL	49	100	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4. ESTUDIOS DE GABINETE (GRAFICA No 3).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

57

ANEXO No. 5. SITIO DE TROMBOSIS.

SITIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	% ACUMULADO
MIEMBROS PELVICOS	7	14.3	14.3
MIEMBROS SUPERIORES	5	10.2	24.5
SX VENA CAVA SUPERIOR	6	12.2	36.7
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	5	10.2	46.9
CORAZÓN	7	14.3	61.2
VASOS CEREBRALES	6	12.2	73.5
HEPATO-ESPLENICA	7	14.3	87.8
PURPURA FULMINANTE	1	2	89.8
PURPEJOS-ORTEJOS	3	6.1	95.9
RINON	1	2	98
AORTA ABDOMINAL	1	2	100
TOTAL	49	100	

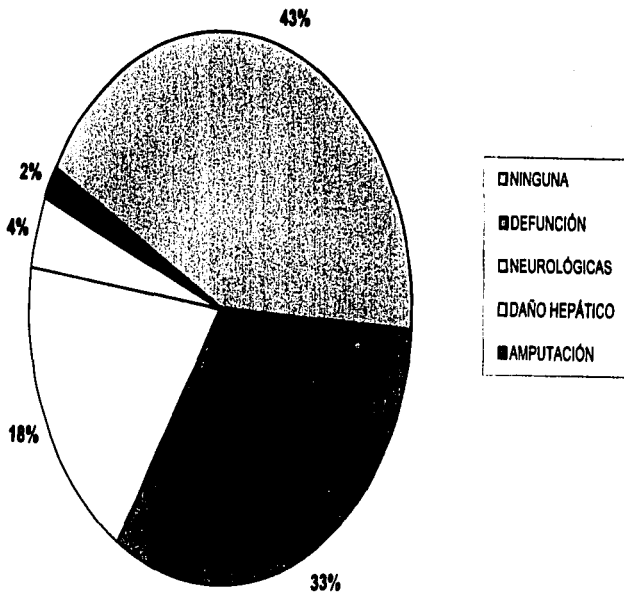
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO No. 6. TRATAMIENTO UTILIZADO.

MEDICAMENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	% ACUMULADO.
NINGUNO	11	22.4	22.4
HEPARINA +	11	22.4	44.8
ACIDO ACETIL SALICILICO.	3	6.1	51
DIPIRIDAMOL	1	2	53
LMWH	3	6.1	59.1
TROMBECTOMIA	8	16.3	75.4
ESTREPTOKINASA	3	6.1	81.5
FAP _{2a}	4	8.2	89.7
HEPARINA + PENTOXIFILINA + DIPIRIDAMOL	1	2	91.7
HEPARINA + PENTOXIFILINA + ASA	4	8.2	100
TOTAL	49	100%	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 7. SECUELAS (GRÁFICA No 7).



TESTES CON
FALLA DE ORIGEN