

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE PEDIATRIA**

TITULO

**“Determinación de niveles de Factor anti X activado en niños con
trombosis en tratamiento con enoxaparina”**

Tesis que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica
presenta:

Adriana Limón Méndez

Asesor temático

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda
Pediatra hematóloga del Hospital de Pediatría del CMNSXXI

Dr. Roberto Bernáldez Ríos
Jefe del servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMNSXXI

Asesores metodológicos

Dr. Juan Manuel Mejía-Aranguré
Coordinador de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMNSXXI
Dr. Héctor Jaime González Cabello
Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría Médica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

México, D.F. Marzo del 2008.



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.

Dra. María del Carmen Rodríguez Zepeda
Médico adscrito al servicio de Hematología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Manuel Mejía-Aranguré
Coordinador de Investigación en Salud,
Unidad de investigación médica en Epidemiología clínica,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Héctor Jaime González Cabello
Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría Médica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. María Guadalupe Miranda Novales
Médico adscrito al Servicio de Infectología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dra. Luisa G. Beirana Palencia

Médico adscrito al servicio de Cardiología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Luis Juan Shum

Médico adscrito al servicio de Hematología,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Miguel Angel Villasís Keever

Director de Enseñanza e Investigación en Salud,
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Héctor Jaime González Cabello

Presidente del Jurado
Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría Médica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

INDICE

Contenido	Página
Resumen	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	11
Justificación	11
Objetivos	12
Material y métodos	12
Resultados	17
Discusión	23
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	30

RESUMEN

TITULO. Determinación de niveles de Factor anti X activado en niños con trombosis en tratamiento con enoxaparina.

OBJETIVO. Determinar los niveles de factor X activado en niños con trombosis que reciben tratamiento con enoxaparina a dosis de 1mg/kg cada 12 horas.

MATERIAL Y METODOS. Se identificaron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Después del tercer día de tratamiento se les tomó una muestra sanguínea venosa de 3ml en un tubo seco, 4 horas después de la administración del medicamento el cual se procesó en el laboratorio de Hematología especial. Se registró el resultado de nivel de factor anti Xa. Posteriormente se dio seguimiento durante su estancia hospitalaria para vigilancia de complicaciones hemorrágicas y resolución del trombo.

ANALISIS ESTADISTICO. Estadística descriptiva: cálculo de frecuencias simples y porcentajes de las variables categóricas y medidas de tendencia central. Estadística Inferencial: para asociación de variables con la respuesta terapéutica, U de Mann Whitney, prueba exacta de Fisher y cálculo de Razón de momios.

RESULTADOS. El grupo final lo constituyeron 15 pacientes, 73.3% del sexo masculino, con mediana de edad de 33 meses, el mayor número de pacientes fueron lactantes. El estudio diagnóstico más utilizado fue el ultrasonido doppler. Las enfermedades o factores de riesgo asociados más frecuentes fueron infecciones y catéteres intravasculares. El sitio de trombosis más frecuente se localizó en miembros inferiores (40.1%). Un 86.6% de los pacientes demostró resolución del trombo. En un 53.3% se encontraron niveles terapéuticos de factor anti Xa. La asociación entre infección y niveles subterapéuticos de anti Xa resultó con significancia estadística ($p=0.03$). La correlación entre el nivel de factor anti Xa y la edad en meses fue estadísticamente significativa ($p=0.05$).

DISCUSION Y CONCLUSIONES. La enoxaparina es un medicamento seguro, bien tolerado por los pacientes pediátricos, con pocas complicaciones hemorrágicas y en un alto porcentaje favorece la disolución del trombo. En el presente trabajo los niveles de factor anti Xa subterapéuticos parecen no influir en la buena respuesta clínica de los pacientes ni en la desaparición del trombo.

Las infecciones parecen influir para obtener un nivel terapéutico de anti Xa, pero no en la desaparición del trombo. Los lactantes fueron el grupo de edad que mejor respuesta terapéutica tuvo, aunque este hallazgo parece estar influenciado por el hecho de que casi la mitad del grupo de estudio se encontraba en esta etapa pediátrica. La vigilancia con factor anti Xa podría no ser necesaria en todos los casos.

Palabras clave: trombosis, enoxaparina, factor anti Xa.

ANTECEDENTES

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre en el interior de un vaso sanguíneo o cavidad cardiaca. Los avances en los cuidados intensivos pediátricos, particularmente el uso de catéteres venosos centrales han traído como consecuencia un incremento en la incidencia de trombosis en los niños, sobre todo en los de menor edad; en este grupo el tratamiento con anticoagulantes es más difícil debido a que su sistema de coagulación es diferente ⁽¹⁾.

La incidencia de los procesos tromboticos en la edad pediátrica ha incrementado en los últimos años, la cual es actualmente de 0.7/100 000/año. Su relación con la presencia de catéteres centrales es cada vez más frecuente estimándose una frecuencia de 5.3 casos por cada 10 000 admisiones hospitalarias ^(2,3).

Las trombosis se presentan con mayor frecuencia en niños que tienen algún factor de riesgo o enfermedades asociadas como: enfermedades hemato-oncológicas, reumáticas, traumatismos, cirugías, cardiopatías congénitas, catéteres e infecciones entre las más frecuentes ^(3,4).

Al establecerse el diagnóstico de trombosis, ya sea arterial o venosa, debe iniciarse un tratamiento inmediato con anticoagulantes, con el fin de evitar las complicaciones secundarias que pueden presentarse, incluso la muerte. Sin embargo las recomendaciones para el tratamiento antitrombótico con heparinas de bajo peso molecular en niños han sido extrapoladas de las recomendaciones y dosis utilizadas para adultos. Ya que se han hecho varios estudios en donde se cuestiona que el efecto de las heparinas de bajo peso molecular, en este caso la enoxaparina, puede ser diferente en el niño que en el adulto. Esta hipótesis se basa en que el sistema de coagulación en el niño tiene diferencias importantes con respecto al adulto:

- 1.- Durante la edad pediátrica la capacidad del plasma para generar trombina se encuentra disminuida en 25 % con respecto a la edad adulta.
- 2.- La depuración de la enoxaparina es más rápida en los niños.

3.- El retraso en el diagnóstico de trombosis en el niño hace que la enfermedad se extienda más rápido y por lo tanto hace que la depuración de las heparinas sea más acelerada.

4.- Los pacientes pediátricos tienen un mayor volumen de distribución ^(2,5)

Heparinas

Durante varios años la heparina no fraccionada fue el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. Para ejercer la mayor parte de su efecto anticoagulante necesita de la antitrombina, un inhibidor fisiológico de la coagulación. La heparina no fraccionada actúa a través de la inactivación de los factores de la coagulación activados: calicreína, factor XII, XI, IX, X y trombina. Sin embargo, se han observado algunas desventajas debido a la variabilidad en su farmacocinética, requiere de controles de laboratorio frecuentes, las dificultades para su administración, ya que se requiere de un acceso venoso, y dentro de sus efectos secundarios se encuentran trombocitopenia, osteoporosis con el uso prolongado y la presencia de hemorragias ⁽⁶⁾.

Posteriormente se inició el uso de las heparinas de bajo peso molecular, que poseen escasa capacidad para potenciar la inhibición de la trombina, pero son estimuladores de la inhibición del factor Xa. Las fracciones de bajo peso molecular inactivan los factores Xa, XIIa y calicreína, IXa y XIa pero no la trombina, por lo que mantienen el efecto antitrombótico sin bloquear por completo el efecto de la coagulación ^(7,8).

Las características biológicas fundamentales que diferencian a las heparinas de bajo peso molecular de la heparina no fraccionada son: su vida media más prolongada, su biodisponibilidad por vía subcutánea superior al 90%, una respuesta terapéutica más predecible, duradera y con menos variaciones individuales, que en la práctica clínica puede significar la utilización de dosis fijas sin monitorización por el laboratorio, a diferencia de las heparinas no fraccionadas que requieren de una monitorización estrecha a través de la medición de los niveles de tiempo de tromboplastina parical activado ^(9,10,11).

Numerosos trabajos han demostrado la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular para el manejo de la enfermedad tromboembólica en adultos, como lo mencionan en su estudio Massicote y colaboradores; sin embargo la experiencia con las nuevas heparinas de bajo peso molecular en pacientes en edad pediátrica, aunque

cada vez es mayor, aún es escasa, a pesar de que en los niños son necesarios anticoagulantes de administración mas sencilla, que no necesiten una monitorización frecuente , que requieran de menos punciones venosas y que presenten menores complicaciones hemorrágicas.

En los niños el sistema de coagulación y la farmacocinética de los anticoagulantes son diferentes, por lo que las dosis y el manejo de estos medicamentos se espera distinto ^(7,8,9).

Hofmann realizó un estudio en donde analizaron 79 pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular en un hospital, encontrando que existe una gran variabilidad en cuanto a la dosis que se requiere para obtener un efecto terapéutico ⁽⁷⁾.

Enoxaparina

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular que difiere de la heparina estándar en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Se caracteriza por un peso molecular medio de 4.500 daltons (3.500-5.500). Posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una débil actividad anti-IIa o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg). No modifica la agregación plaquetaria ni la fijación del fibrinógeno sobre las plaquetas.

Los parámetros farmacocinéticos de la enoxaparina han sido estudiados a partir de la evaluación de las actividades anti-Xa plasmáticas. La actividad anti-Xa está presente en el plasma durante 16 a 24 horas después de la administración subcutánea de una dosis de enoxaparina. El promedio máximo de actividad anti-Xa plasmática se observa 3 a 5 horas después de la administración subcutánea, y alcanza aproximadamente 1.0 UI de anti-Xa, con una dosis de 1 mg/Kg. Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti-Xa de 100 UI, aproximadamente. Michelson y colaboradores en su estudio, encontraron que los pacientes requieren diferentes dosis, las cuales varían mucho de acuerdo con la edad, siendo los pacientes mas pequeños los que más dosis requieren para un efecto terapéutico adecuado ^(2,9,12,13).

Dentro de los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia se encuentran dolor en el sitio de aplicación, hematomas, equimosis y entre los más graves sangrados y trombocitopenia. Por otro lado estos efectos se observan con menor frecuencia en los niños que en los adultos ^(14,15,16).

Factor X activado

El factor Xa es una proteasa que se encuentra al inicio de la vía común de la cascada de la coagulación, en donde se unen las vías intrínseca y extrínseca. Además es un componente importante en la producción de trombina, por lo tanto la inhibición de éste previene la producción de 138 moléculas de trombina. Su función es promover la coagulación ^(13,17).

El factor Xa juega un papel crucial en el proceso de la coagulación. Con los inhibidores del factor Xa el riesgo de sangrado es mínimo, ya que la formación del coágulo es posible debido a que la generación de trombina no está completamente bloqueada; sin embargo se ha observado que existe poca correlación entre la actividad del anti Xa y la respuesta clínica del paciente, así como con las complicaciones como hemorragias y recurrencia de eventos tromboticos, por lo que algunos grupos no recomiendan la vigilancia biológica de rutina a través de ésta determinación ⁽¹⁸⁾.

Los rangos terapéuticos de niveles de anti Xa recomendados para el tratamiento de las trombosis son de 0,5 a 1 U/ml, sin embargo Nohe y colaboradores demostraron en su estudio que hay gran variabilidad en cuanto a los valores de anti X activado con la administración de las dosis terapéuticas establecidas de acuerdo a las normas de los adultos ^(13,15,19,20). Esto podría verse favorecido por la unión que se establece entre la enoxaparina y el factor plaquetario 4, los osteoblastos, los macrófagos y las células endoteliales ⁽⁶⁾.

Por otro lado Ho y colaboradores mencionan que es necesario medir y tener un control de los niveles de factor anti X activado, ya que no se ha establecido una dosis estándar de enoxaparina con efecto terapéutico ⁽²¹⁾.

En resumen con todo lo anteriormente mencionado consideramos de gran utilidad e importancia, la realización de este estudio con el fin de establecer si la dosis de enoxaparina que es utilizada actualmente en este hospital es suficiente para lograr niveles de de anti Xa dentro de rangos terapéuticos y así observar el efecto y la relación de este nivel con la evolución clínica del paciente y con la presencia de complicaciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento anticoagulante en el niño con trombosis hasta ahora ha sido adaptado de las guías de tratamiento para adultos. El sistema de coagulación y la fisiopatología de la trombosis en el niño son diferentes a las del adulto por lo que la respuesta al tratamiento anticoagulante también se espera diferente. En México no se ha realizado ningún estudio acerca de la dosis de enoxaparina utilizada para el tratamiento de la trombosis y la determinación de los niveles de anti X activado en el niño.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los niveles de factor anti X activado en niños con trombosis que reciben tratamiento con enoxaparina a dosis de 1mg/kg cada 12 horas.

OBJETIVO ESPECIFICO

- Determinar la relación entre los niveles de factor anti X activado, el efecto terapéutico y las complicaciones de la enoxaparina.

JUSTIFICACIÓN

El retraso en el diagnóstico y la falla terapéutica en las trombosis puede traer como consecuencia muchas complicaciones secundarias, secuelas e incluso la muerte. En el hospital de Pediatría del CMNSXXI se utiliza una dosis estándar de enoxaparina de 1mg/kg de peso por dosis cada 12 horas para el tratamiento de la trombosis, la cual ha sido extrapolada de las guías de los adultos. Sin embargo como hemos observado, en varios estudios realizados se ha demostrado la gran variabilidad que existe en los niveles de anti X activado con la utilización de ésta dosis, y su poca correlación con la respuesta clínica y la resolución del trombo. Por lo tanto es necesario realizar estudios para determinar los niveles de anti X activado, ya que como se menciona en la bibliografía hasta un 40% de los pacientes que reciben tratamiento con enoxaparina no obtienen niveles en rangos terapéuticos, siendo necesario el incremento de la dosis para obtener el efecto terapéutico deseado de anti Xa, siendo mayor el incremento de la dosis entre mas pequeño es el paciente, situación particularmente frecuente en los pacientes menores de 2 años de edad.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Observacional, transversal, analítico.

Lugar del estudio

Se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI, IMSS, que es una unidad médica de alta especialidad, que otorga atención de pacientes menores de 17 años, procedentes de la zona sur del Valle de México y de los estados de Chiapas, Guerrero, Querétaro y Morelos.

Población de estudio

Todos los pacientes de un mes a 16 años 11 meses que en quienes se realizó el diagnóstico de trombosis por medio de un estudio de imagen y se les inició tratamiento con enoxaparina a dosis terapéutica.

Período del estudio

Desde el 1º de Julio de 2006 al 1º julio de 2007.

Criterios de inclusión

- Niños ingresados al hospital de pediatría del CMNSXXI con diagnóstico de trombosis por medio de un estudio de imagen.
- Edad entre 1 y 204 meses
- Una vez hecho el diagnóstico de trombosis se hayan tratado con enoxaparina a dosis de 1mg/kg/dosis cada 12 horas.

Criterios de exclusión

- Pacientes recién nacidos y pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Diálisis peritoneal o hemodiálisis

Criterios de eliminación.

- Pacientes en quienes no se haya podido realizar la determinación de los niveles de factor anti X activado.

Descripción de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	de	Escala de medición
Enoxaparina	Heparina de bajo peso molecular	1mg/kg/dosis 2 veces al día	Independiente		Nominal, cualitativa
Factor anti X activado	Proteasa que se encuentra en la unión de las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de coagulación	Niveles no terapéuticos: < 0.49 Terapéutico: 0.5-1.0 UI/ml Medido a las 72 hrs	Dependiente		Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha	Edad en meses	Control		Cuantitativa discreta
Género	Condición orgánica determinada por los cromosomas sexuales que distingue entre masculino y femenino	Masculino Femenino	Control		Nominal, cualitativa
Diagnóstico de ingreso	Enfermedad que padece el paciente	La causa principal de hospitalización	Control		Nominal, cualitativa

Recolección de la información

Se identificaron a todos los pacientes que ingresaron al hospital de Pediatría del CMNSXXI a quienes se les realizó el diagnóstico de trombosis a través de un estudio de imagen identificando el sitio del trombo, así como por los datos clínicos que

presentaron. Una vez identificado el paciente se registraron sus datos en la hoja de recolección de datos que se muestra en el anexo 1.

Se les inició tratamiento con enoxaparina a dosis de 1mg/kg/dosis cada 12 horas con aplicación vía subcutánea en el área periumbilical o deltoidea.

Después del tercer día de tratamiento y habiendo recibido 6 dosis del medicamento se les tomó una muestra sanguínea venosa (anexo 3) de 3ml en un tubo seco, 4 horas después de la administración del medicamento en la dosis de la mañana. Una vez tomada la muestra se llevó la muestra de sangre al laboratorio de hematología especial para ser procesada como se comenta en el anexo 4. Se registró el resultado de nivel de factor anti Xa obtenido en la hoja de recolección de datos. Posteriormente se observaron los pacientes durante su estancia hospitalaria para verificar la presencia de complicaciones hemorrágicas: sangrados a cualquier nivel, secundario a la aplicación del medicamento, así como la resolución del trombo a través de la evolución clínica y realización de un estudio de imagen de control para verificar si el trombo se mantenía igual, había extensión del mismo o se resolvía totalmente, lo cual se anotó también en la hoja de recolección de datos.

Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para el cálculo de frecuencias simples y porcentajes de las variables categóricas y de acuerdo al tipo de distribución, se efectuó el cálculo de la medida de tendencia central y de dispersión. Para identificar la posible asociación de variables con la respuesta terapéutica, se utilizó tanto estadística inferencial de tipo no paramétrica, de acuerdo al tipo y distribución de variables como la prueba U de Mann Whitney, prueba exacta de Fisher, así como el cálculo la Razón de momios.

Recursos

Humanos

Una alumna, medica residente de pediatría médica (tesista), médicos de base adscritos al servicio de Hematología (tutores clínicos), Asesor metodológico y una persona del laboratorio de hematología especial (Química laboratorista).

Materiales

Expedientes clínicos, hojas de papel, lápiz, computadora personal, software estadístico y el siguiente material de laboratorio:

Reactivo para determinación de factor X activado

Financieros

No se requirió de apoyo financiero para la realización del estudio, los pocos gastos que se generaron fueron proporcionados por los participantes y con respecto al material de laboratorio, este fue donado por el fabricante.

Aspectos éticos

De acuerdo con la ley general de salud, se considera un estudio de riesgo mínimo, por lo que a todos los pacientes se les informó acerca del procedimiento con aceptación por parte de ellos a través de una carta de consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el comité local de Investigación con número de aceptación: 2007/3603/045.

RESULTADOS

En el Hospital de Pediatría del CMNSXXI durante el año 2006 ingresaron un total de 4929 pacientes a hospitalización. De éste total, en 29 se realizó el diagnóstico de trombosis, para una frecuencia de 0.1%.

De acuerdo con los criterios de inclusión del estudio el grupo final lo constituyeron 15 pacientes. La tabla 1 muestra las principales características demográficas de los pacientes. El 73.3% corresponden al sexo masculino, con mediana de edad de 33 meses. El mayor número de pacientes fueron lactantes. El 20% de la población estudiada estuvo constituida por niños con desnutrición.

Tabla 1. Características demográficas de un grupo de pacientes pediátricos con trombosis (n=15)

Variable	n	Porcentaje	Valor extremo
Sexo			
Masculino	11	73.3	NA
Femenino	4	26.7	
Etapas Pediátricas			
Lactante	7	46.6	NA
Preescolar	4	26.6	
Adolescente	3	20.2	
Escolar	1	6.6	
Edad en meses (Md)			
	33		2-180
Estado Nutricional			
Normal	12	80	NA
Desnutrido	3	20	

La tabla 2 describe las características clínicas y de imagen relacionadas con la trombosis; el estudio diagnóstico más utilizado en esta serie fue el ultrasonido doppler. En relación a las enfermedades o factores de riesgo asociados, los más frecuentes fueron infecciones y catéteres intravasculares.

El 53.6% de los pacientes presentó más de un factor o enfermedad asociados de riesgo para trombosis durante el diagnóstico.

El sitio de trombosis más frecuente se localizó en miembros inferiores constituyendo el 40.1%; de éstos 4 fueron en arterias y dos en venas.

Tabla 2. Estudio de imagen diagnóstico, factores asociados a trombosis y sitio del trombo (n=15)

	n	Porcentaje
Estudio de imagen diagnóstico (n)		
Ultrasonido Doppler	8	53.6
Tomografía	4	26.6
Resonancia magnética	1	6.6
Gamagrama renal	1	6.6
Gamagrama safena	1	6.6
Factor asociado (n)		
Catéter	6	na*
Infección	6	
Cardiopatía	5	
Trombofilia	2	
Deshidratación	2	
Cáncer	2	
Traumatismo	1	
Sitio de trombosis (n)		
Miembros Inferiores	6	40.1
Intracardiaco	5	33.3
Sistema Nervioso Central	4	26.6

*ocho pacientes tuvieron más de un factor asociado.

La tabla 3 presenta que de esta población, en el 73.3% de los pacientes se demostró resolución del trombo a través de un estudio de imagen de control y en dos pacientes sólo por evolución clínica, con un total de 86.6%; en dos casos no hubo resolución del trombo. Además se describen los porcentajes de nivel de factor anti-Xa considerado como terapéutico o no, y un 53.3% tuvieron niveles terapéuticos. Ningún paciente presentó hemorragias asociadas al uso del medicamento durante el tratamiento.

Tabla 3. Respuesta clínica y niveles de factor anti Xa asociados con el uso de enoxaparina en un grupo de niños con trombosis (n= 15)

Variable	Valor	Porcentaje
Evolución del trombo		
Resolución por imagen	11	73.3
Resolución clínica	2	13.3
No resuelto	2	13.3
Factor anti Xa		
Terapéutico	8	53.3
Subterapéutico	7	46.7

La tabla 4 describe la razón de momios para algunos de los factores asociados al nivel terapéutico o subterapéutico de factor anti X activado; ninguno de los factores analizados resultó estadísticamente significativo, excepto la infección que resultó con significancia estadística.

Tabla 4. Razón de Momios (RM) para algunas variables asociadas con los niveles terapéuticos de factor anti Xa (n=15)

Variable o factores	RM*	IC 95% **	p
Sexo	2.50	(0.13-86.61)	ns
Masculino: 11			
Edad	2.50	(0.19-37.76)	ns
Lactantes: 7			
Desnutrición	0.4	(0.27-121.78)	ns***
Desnutridos: 3			
Sitio trombosis	1	(0.0-14.64)	ns
Miembros inferiores: 6			
Cardiaco: 5			
Sistema Nervioso: 4			
Resolución del trombo	1.17	(0.00, 56.53)	ns
Resuelto: 13			
Infección : 6	17.5	(0.84, 812)	0.03

* Razón de momios, ** intervalo de confianza al 95% ***ns = no significativa

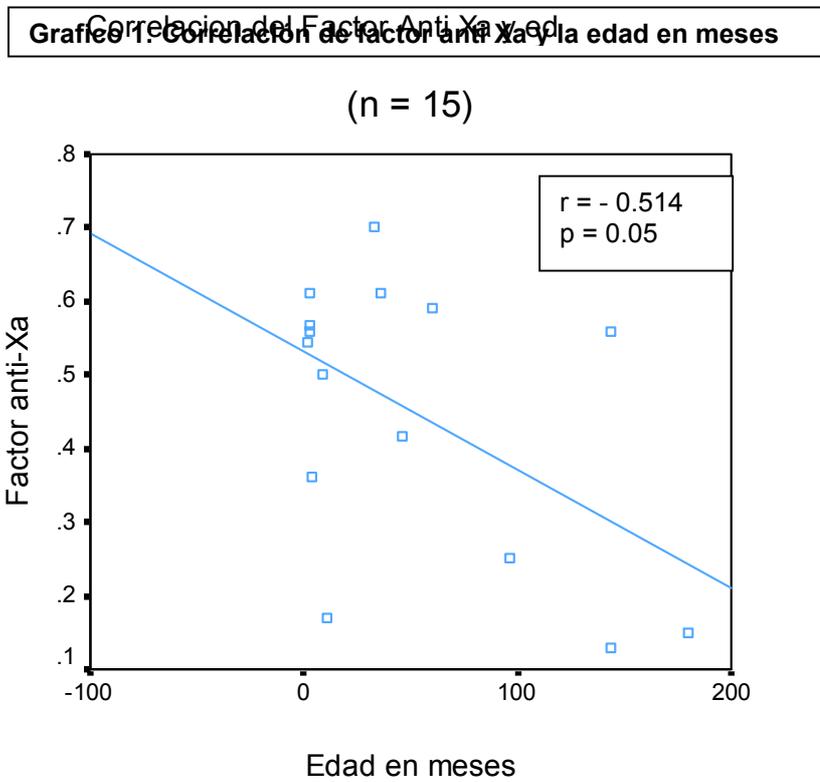
En la tabla 5 se expresa la RM con los posibles factores asociados con la resolución del trombo, y se puede observar que no se encontró ningún factor estadísticamente significativo.

Tabla 5 Razón de Momios para algunas variables asociadas con la resolución del trombo en niños tratados con enoxaparina (n=15)

Variable o factores	RM*	IC 95% **	p
Sexo Masculino: 11	0.67	(0.02, 11.73)	ns***
Edad Lactantes: 7	3.43	(0.21, 109.21)	ns
Desnutrición :3	1.09	(0.06, 36.32)	ns
Sitio trombosis Miembros inferiores: 6 Cardiaco: 5 Sistema Nervioso: 4	0.44	(0.01, 22.08)	ns
Infección: 6	0.62	(0.00, 30.32)	ns
Nivel terapéutico de Factor antiXa Terapêutico: 8	1.17	(0.00, 56.53)	ns

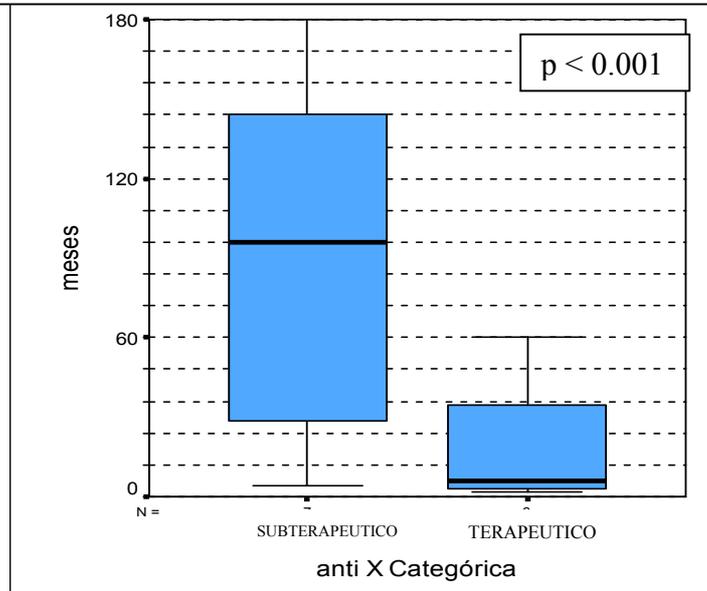
Razón de momios, ** intervalo de confianza al 95% ***ns = no significativa ****

El gráfico 1 presenta la correlación entre el nivel de factor anti Xa y la edad en meses, a una misma dosis de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) y muestra que es estadísticamente significativa.



El grafico 2 muestra la comparación por niveles terapéuticos o subterapéuticos de factor anti-Xa y la edad en meses. Mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor de los menores de 3 años para niveles terapéuticos.

Grafico 2: Comparación de niveles terapéuticos y subterapéuticos en relación a la edad



DISCUSION

La incidencia de trombosis en la edad pediátrica se ha elevado en los últimos años. Esto se ha atribuido a múltiples causas, entre ellas, procedimientos invasivos que se realizan con mayor frecuencia para el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades, aumento en la sobrevivencia de enfermedades crónicas y neoplasias que se han asociado con factores que favorecen trombosis, y sobre todo al incremento en la utilización de líneas vasculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (22,23). Durante varios años la heparina no fraccionada fue el fármaco de elección en el tratamiento de las trombosis; avances técnicos recientes han permitido el desarrollo de nuevas drogas antitrombóticas; entre estos nuevos agentes se encuentran las heparinas de bajo peso molecular (18, 24).

A pesar de que la utilización de este grupo de heparinas ha aumentado considerablemente como se menciona en varias publicaciones extranjeras, en nuestro país no existen publicaciones de su empleo en niños, y se han tomado referencias de sus dosis y efectos terapéuticos publicadas por grupos extranjeros (10, 25).

El objetivo de este trabajo fue reportar la experiencia con la utilización de una heparina de bajo peso molecular, la enoxaparina, y su relación con los niveles séricos de factor anti-Xa.

En el grupo de estudio predominó el sexo masculino, como lo reportan también otros estudios (10,21). Los lactantes fueron el grupo que presentó el mayor número de trombosis ocurriendo en 46.6 % de los casos; Massicotte y colaboradores (1) en un estudio similar con una población de 25 pacientes, observaron el 36% de trombosis en menores de 2 años; Punzalan y Andrew comparten también estos resultados (1,4). El aumento de los eventos de trombosis en este grupo de pacientes, se ha propuesto que se deba a la inmadurez del sistema de hemostasis, el menor calibre de sus vasos, un mayor volumen de distribución y a sus niveles de antitrombina menores.(1-2).

Los catéteres, infecciones y cardiopatías fueron las tres primeras enfermedades y factores asociados con la trombosis en el momento del diagnóstico; estos hallazgos son similares a lo reportado por otros grupos (1, 4, 10, 21).

El sitio de trombosis más frecuente fue el sistema vascular periférico, situación similar se informa en el trabajo de Ho y cols. ⁽²¹⁾.

El estudio de gabinete más utilizado para realizar el diagnóstico de trombosis en esta serie de casos fue el ultrasonido doppler debido a que como se mencionó, el mayor número de trombosis se localizó en miembros inferiores y cavidades cardiacas, siendo este estudio de imagen el más aceptado como método no invasivo para documentar dichas trombosis.

Con relación a la evolución de la trombosis, en el presente estudio se encontró que el 73.3% tuvo una evolución favorable con desaparición total del trombo, lo que se demostró a través de un estudio de imagen de control. En dos de los pacientes no se realizó éste, sin embargo hubo mejoría del cuadro clínico, lo cual representa una tasa de curación del 86.6%, que es superior a lo informado por Hoffmann y cols. y Ho y cols. ^(15, 21), que obtuvieron una recanalización del trombo en 47 y 60% de los casos respectivamente. Un trabajo realizado en Canadá por Dix y cols. ⁽⁹⁾, informó buena respuesta en 94% de los casos, sin embargo en este estudio la evaluación de la resolución del trombo sólo se realizó con la evolución clínica de los pacientes, sin realizar estudios de imagen.

Otro hallazgo importante en este trabajo fue que ningún paciente presentó hemorragias durante la administración del medicamento. Situación diferente a lo reportado en la literatura, en donde se menciona que la principal complicación es el sangrado ^(7,9,26,27). Varios trabajos relacionan los niveles de factor anti Xa con la presencia de sangrados durante el tratamiento ^(27,28). No obstante Rosenbloom y Ginsberg ⁽²⁸⁾ realizaron una revisión sistemática del uso de HBPM en adultos, en la cual concluyeron que los pacientes con niveles anti Xa mayores al rango considerado como terapéutico, no tuvieron mayor riesgo de sangrado. En el presente trabajo no se evaluó la recurrencia del trombo. Esto pudo haber sido importante dado que algunos autores comentan que cuando se tienen niveles de anti Xa subterapéuticos existe un mayor riesgo de recurrencia de la trombosis, sin embargo en la revisión de Rosenbloom y Ginsberg hubo la misma frecuencia de recurrencia entre los que tuvieron niveles terapéuticos y subterapéuticos de anti Xa ⁽²⁸⁾. No obstante estos últimos estudios fueron realizados en población de adultos. Así mismo y aquellos con niveles subterapéuticos tampoco desarrollaron trombosis recurrentes.

En el análisis de este trabajo el hallazgo más importante fue que, no obstante que la dosis empleada de enoxaparina fue constante en los pacientes, y que la respuesta al tratamiento demostrada por la resolución del trombo, fue en el 86.6% casos, en sólo el 53.3% de los pacientes, se obtuvieron niveles terapéuticos de factor anti Xa de 0.5 a 1 U/ml, porcentaje que se encuentra ligeramente por debajo de lo que reportan otros estudios en donde fue del 60% ⁽¹⁵⁾. Existen circunstancias que pueden interferir para obtener un nivel terapéutico de factor anti Xa. Nohe y cols. proponen que el grado de activación en el sistema de coagulación dependerá del tamaño del trombo, su localización y el tiempo que transcurre entre la formación del trombo y el inicio del tratamiento, sin embargo se requieren más estudios que apoyen lo anterior ⁽¹⁵⁾. Las variables asociadas a los niveles terapéuticos bajos fueron la presencia de infección y la edad del niño.

Al buscar la causa para explicar los niveles subterapéuticos de factor anti-Xa, se encontró una asociación estadísticamente significativa con relación a la presencia de infección durante la trombosis. No se encontró en la literatura información al respecto, no se han realizado estudios para analizar esta relación, únicamente se sabe que es un factor asociado para la formación del trombo.

Pudieron existir otras circunstancias que no se controlaron en este estudio, como sería que a pesar de que la muestra sanguínea se haya realizado de acuerdo a las especificaciones, el tiempo entre su obtención y su proceso se haya prolongado, lo que significaría niveles sanguíneos menores del medicamento y menor efecto del mismo.

Es interesante mencionar que los pacientes con niveles subterapéuticos fueron escolares y adolescentes, resultados diferentes a lo que se reporta en la literatura ^(1,10,11,15), en donde se informa que los lactantes y recién nacidos son los que requieren reajustes e incremento en la dosis de enoxaparina. Punzalan y cols. realizaron un estudio con 19 niños entre dos y 19 años de edad; ninguno de ellos necesitó de modificaciones en la dosis de enoxaparina, debido a que sus niveles de anti Xa estuvieron en rangos terapéuticos ⁽¹⁾.

Por otra parte al buscar la asociación de alguna variable con la desaparición del trombo, no se encontró ningún factor asociado, incluyendo a la infección, pero en este último caso, pudiera tratarse de un error tipo 2 por el tamaño de muestra pequeño, y convendría un estudio más grande, para contestar esta interrogante.

Una de las debilidades de este estudio fue el tamaño de la muestra, ya que fue muy pequeña y la mayoría de los pacientes fueron lactantes, lo que probablemente influyó en que dicho grupo de edad tuviera mejor respuesta terapéutica.

La propuesta final es realizar un estudio en donde se estudien un mayor número de pacientes, para considerar la influencia de los procesos infecciosos y los niveles subterapéuticos de anti Xa que se encontraron en este grupo.

CONCLUSIONES

1. La enoxaparina es un medicamento seguro, bien tolerado por los pacientes pediátricos, con poca incidencia de complicaciones hemorrágicas y en un alto porcentaje favorece la disolución del trombo.
2. En el presente trabajo los niveles de factor anti Xa subterapéuticos parecen no influir en la buena respuesta clínica de los pacientes ni en la desaparición del trombo.
3. Las infecciones parecen influir para obtener un nivel terapéutico de anti Xa, pero no en la desaparición del trombo.
4. Los lactantes fueron el grupo de edad que mejor respuesta terapéutica tuvo, aunque este hallazgo parece estar influenciado por el hecho de que casi la mitad del grupo de estudio se encontraba en esta etapa pediátrica.
5. La vigilancia con factor anti Xa podría no ser necesaria en todos los casos

BIBLIOGRAFIA

1. Punzalan, Rowena P, Hillery Ch. et al. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 22:137-142.
2. Michelson A, Bovil E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998; 114: 748-769.
3. Hyers TM, Hull RD, Weg JC. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:335.
4. Andrew M, Michelson A, Bovill E. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *J Pediatr.* 1998;132:575–588.
5. Dasi Carpio MA. Factores de riesgo hereditario en los procesos trombóticos del niño. *Rev Iberoamer Tromb Hem* 2001;14:68-84.
6. Mousa S. Are low molecular weight heparins the same? En: Mousa S. *Anticoagulants, antiplatelets and thrombolytics.* Humana Press. New Jersey 2004:49-61.
7. Hoffmann S, Knoeflerl R, Lorenz N. et al. Clinical experiences with low molecular weight heparins in pediatric patients. *Thromb Res* 2001;101:345-353
8. Buller HR, Gent M, Gallus AS. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-662.
9. 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;136:439–445.
10. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V. et al. Low molecular weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: A dose-finding study. *J Pediatr* 1996;128:313–318.
11. Sutor AH, Chan A, Massicotte P. Low molecular weight heparin in pediatric patients. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:31-39.
12. Weitz JL. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
13. Taketomo C, Jane H, Donna M. *Pediatric Dosage Handbook.* 12a edición. Mc Graw Hill, p. 454-456.
14. Hirsh j, Warkentin T, Shaughnessy S et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64-94.
15. Nohe H, Flemmer L, Rûmler T. et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of trombosis in childhood: a report on 48 cases. *Eur J Pediatr* 1999;158:134-139.
16. Fareed J, Hoppenstead D, Walwnga J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1043-1057
17. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL et al. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
18. Hoppensteadt D, Walenga J, Fareed J. Heparin, Low molecular weight heparin and heparin pentasaccharide Basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2003;17:313-341.

19. Dolovich L., Ginsberg J. A meta-análisis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
20. Jilma B, Kamath S, Lip GY. Antithrombotic therapy in special circumstances. In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ* 2003;326:93-96.
21. Ho S, Wu K, Hamilton D et al. An assessment of published pediatric dosage guidelines for enoxaparin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:561-566.
22. Rodríguez-Zepeda MC. Trombosis en Pediatría en: Games Eternod J, Troconis-Trens G. Introducción a la Pediatría. Méndez Editores. México 2006: 575-579.
23. Mitchell L, Shigenori S. Pediatric thrombosis and hemostasis. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2003;29:543-563.
24. Manco-Jhonson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006;107:21-29.
25. De Verber G, Chan A, Monagle P et al. Anticoagulation therapy in pediatric patients with sinovenous thrombosis: a cohort study. *Arch Neurol* 1998;55:1533-1537.
26. Boneu. Low-molecular-weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost* 1994;72:330-334.
27. Boneu B, Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low-molecular-weight heparin. *Semin Thromb Haemost* 2001;27:519-522.
28. Rosenbloom D, Ginsberg JS. Arguments against monitoring levels of anti-factor Xa in conjunction with low-molecular-weight heparin therapy. *Can J Hematol Pediatr* 2002;55:15-19.
29. Teien A.N. Assay of heparin in plasma using a chromogenic substrate. *Thromb* 1976;8:413-416.
30. Quintana G. "Bases fisiopatológicas y clínicas de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas" en: Martínez M. Manual de Hemostasia y trombosis Editorial Prado 1996:597-614.

Anexo 1

Hoja de recolección de datos

Nombre: _____

Edad en años y meses: _____

Género: _____

Diagnóstico de base: _____

Estudio de gabinete para el Diagnóstico de Trombosis: _____

Fecha de Diagnóstico de Trombosis: _____

Sitio de la trombosis: _____

Dosis administrada de enoxaparina: _____

Tiempo de la toma de muestra: _____

Número de dosis administradas antes de la toma de la muestra: _____

Nivel de Factor anti X activado: _____

Hemorragias: _____

Resolución del trombo: _____

Anexo 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del paciente: _____

Número de afiliación: _____

El tratamiento anticoagulante en el niño con trombosis hasta ahora ha sido adaptado de las guías de tratamiento para adultos. Tanto el sistema de coagulación, como la fisiopatología de la trombosis en el niño son diferentes a las del adulto por lo que la respuesta al tratamiento anticoagulante también es diferente. En México no se ha realizado ningún estudio acerca de la dosis de enoxaparina utilizada para el tratamiento de trombosis y la determinación de los niveles de factor anti X activado por lo que se pretende realizar este estudio para poder establecer si la dosis utilizada actualmente es la adecuada. Los objetivos de este estudio son: Determinar los niveles de anti X activado en niños con trombosis que reciben tratamiento con enoxaparina y Determinar la relación entre los niveles de anti X activado, el efecto terapéutico y las complicaciones de la enoxaparina. Para ello se tomará una muestra sanguínea venosa de 3ml en un tubo seco para medir los niveles de anti X activado. Dentro de las molestias esperadas se puede presentar dolor en el sitio de aplicación del medicamento así como en el sitio de toma de la muestra de sangre. Los beneficios que pueden esperarse del estudio es poder determinar los niveles de anti X activado para poder establecer si la dosis aplicada de medicamento es la adecuada, con la posibilidad de reajustarla en base a esto, lo que dará un tratamiento mas adecuado, con un mejor control y resolución de la enfermedad. Se le dará respuesta a cualquier pregunta y aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con esta investigación. Se encuentra en libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar el cuidado y tratamiento de su paciente. Toda la información obtenida se mantendrá en confidencialidad. También se le brindará información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar su voluntad para continuar participando. Por último todos los gastos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Nombre y firma del padre o tutor

María del Carmen Rodríguez Zepeda
Investigador principal
Av. Cuauhtémoc #330 col. Doctores

Adriana Limón Méndez
Investigador
Av. Cuauhtémoc #330 col. Doctores

Lugar y Fecha

Anexo 3

Técnica para toma de muestras sanguíneas

Se coloca un torniquete en la parte superior del brazo para producir congestión venosa. Se pide al paciente que abra y cierre el brazo y cierre el puño varias veces y se localiza una vena accesible. Se limpia el sitio de punción y se seca con una gasa estéril o algodón con alcohol. En caso de utilizar isodine debe secarse. Puncionar la vena con la aguja y jalar el émbolo de la jeringa para ver si hay retorno. Una vez que penetra en la vena, la sangre llena los tubos aspiradores automáticamente por la presión negativa dentro del tubo o en caso de utilizar jeringa jalar suavemente el émbolo hasta obtener el nivel deseado. Retirar el torniquete antes de extraer la aguja para no producir una hemorragia. Extraer la aguja y aplicar presión y una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción ⁽²²⁾.

Anexo 4

Proceso de las muestras

El test de heparina se basa en un sustrato cromogénico sintético y la inactivación del FXa. Esta prueba se determina en 2 etapas:

1. La heparina es analizada como un complejo con la antitrombina presente en la muestra, la concentración de este complejo es dependiente de la disponibilidad de antitrombina y para obtener una concentración mas constante de esta, se añade antitrombina humana purificada al plasma del test.
2. El factor Xa se añade en exceso y es neutralizado por el complejo antitrombina-heparina, y el FXa residual es cuantificado con un sustrato cromogénico sintético que es la paranitroanilina, al ser liberada es medida cinéticamente a 405 nm y su nivel es inversamente proporcional a la actividad de la heparina de la muestra.

Dado que las diferentes clases de heparina tienen su propia actividad específica anti FXa, se utilizará la misma clase de heparina usada en el tratamiento del paciente en la calibración de la curva estándar.

Reactivo Factor Xa:

- Se disuelve el contenido del vial en 5ml de agua destilada
- Se cierra el vial y se homogeiniza suavemente
- Se mantiene el reactivo entre 15 y 25°C durante 30 minutos
- Se mezcla antes de su uso El equipo a utilizar es el ACL 7000. ^(29,30).