



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“EXPERIENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL  
CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**PRESENTA:**

DRA. GENESIS RUIZ JUAREZ

**ASESOR DE TESIS:**

DRA. MERINO PASAYE LAURA ELIZABETH

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021





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.

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**  
**“EXPERIENCIA DE TROMBOFILIA PRIMARIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL  
CMN 20 DE NOVIEMBRE”**



## ÍNDICE.

	Páginas
Resumen	5
Abreviaturas	7
Introducción	8
Antecedentes	9
Marco Teórico	9
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Hipótesis	17
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
Metodología de la investigación	18
Resultados	21
Discusión	30
Conclusión	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos	33

## RESUMEN

**Introducción:** La trombofilia es un estado en el cual existe hiperactividad del estado de coagulación, se clasifica en trombofilia primaria (por causas genéticas) y en trombofilia secundaria (por causas adquiridas). Los eventos tromboticos son poco frecuentes en la edad pediátrica sin embargo cursan con una morbimortalidad elevada. La incidencia de trombosis en este grupo de edad son más común en la edad neonatal, lactantes menores y en la adolescencia. El manejo de estas patologías es de suma importancia la detección oportuna e implementación de tratamiento farmacológico.

**Material y métodos:** Es un estudio observacional y descriptivo, realizado en pacientes de edad pediátrica con diagnóstico de Trombofilia Primaria, se incluyeron pacientes tratados en el CMN 20 de noviembre en el servicio de Hematología pediátrica a partir del año 2009 hasta julio del año 2021.

**Resultados:** En nuestra población estudiada se identificaron 16 pacientes con diagnóstico de trombofilia primaria, encontramos que el 56% (10 pacientes) de los pacientes corresponde al sexo masculino, 44% corresponde al sexo femenino (8 pacientes). El grupo de edad más afectado en nuestra población son los adolescentes correspondiendo al 31%, seguido por los escolares. En cuanto a las alteraciones genéticas se encontró que la mutación del gen de la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa es la más común en nuestra población estudiada, correspondiendo a un 50% de los casos y dentro de este grupo de alteraciones encontramos que la variedad heterocigoto C677T fue la predominante. Un paciente fue positivo a heterocigoto C677T y A1298C, no se encontró alteración en factor V de Leiden. Dentro de los anticoagulantes naturales, la disminución congénita de proteína S es la más común correspondiendo al 13% de los pacientes, no se identificó algún paciente con deficiencia de antitrombina III. En nuestra población se encontró que el 75% (12 pacientes) cursaron con algún evento trombotico, motivo por el cual se inició protocolo de estudio para trombofilia primaria; y el 25% de los pacientes no cursó con ningún evento trombotico. El 44% de nuestros pacientes no cuentan con tratamiento farmacológico y el 39% de nuestros pacientes cuentan con inhibidor de factor Xa (rivaroxaban).

**Conclusiones:** Encontramos en la población estudiada que la mutación más común es la del gen de la enzima 5,10 MTHFR en su presentación heterocigota C677T, siendo en la literatura la más común Factor V de Leiden. A pesar de la mutación en MTHFR, no se encontró incremento en homocisteína plasmática; dentro del perfil de coagulación los que cursaron con mayor variaciones fue el tiempo de trombina y dímero d. El 75% de nuestra población cursó con algún evento trombotico, el más común fue la trombosis venosa profunda de miembro pélvico, que nos obligó al estudio de trombofilia primaria. Se sugiere entonces, que dentro de la población estudiada las mutaciones del gen MTHFR tienen una mayor probabilidad de causar algún evento trombotico, sin embargo se requiere de un estudio interinstitucional para corroborar nuestro hallazgo.

## ABREVIATURAS

- APC: proteina C activada
- ATIII: Antitrombina III
- CMN: Centro Medico Nacional
- DD: Dimero D
- DOAC: anticoagulante oral directo
- ET: evento trombotico
- FVL: Factor V de Leiden
- G: Guanina
- LMWH: heparina de bajo peso molecular
- MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa
- PAI-1: inhibidor de plasminogeno 1
- PC: Proteina C
- PS: Proteina S
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TEP: Tromboembolia pulmonar
- TP: tiempo de protrombina
- TPT: tiempo de tromboplastina parcial
- TT: tiempo de trombina
- TVP: trombosis venosa profunda
- UFH: Heparina no fraccionada

## INTRODUCCIÓN

La trombofilia es un estado en el cual existe hiperactividad del estado de la coagulación esto puede deberse a factores genéticos (primarios) y adquiridos (secundarios) o por la interacción de ambos factores. Este estado incluye cambios permanentes y transitorios de la coagulación dependiente de su causa.

Salwa Khan y colaboradores definen trombofilia como la predisposición a formar coágulos de manera inapropiada. Una de las diferencias más notables con respecto al adulto es la rareza de la trombosis espontánea. Más del 80% de todos los procesos trombóticos durante la infancia se producen en niños enfermos o con factores predisponentes<sup>1</sup>. Los eventos de trombosis arterial son menos frecuentes que trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, sin embargo cada vez van en aumento por procedimientos invasivos, aumento de calidad de estudios de imagen y saber reconocer dicha patología en esta edad. Existen diferentes causas de trombosis promovido por estado de sepsis, inflamación, hipotensión e hipoxia. Dentro de las trombofilias hereditarias, se encuentran la deficiencia de inhibidores fisiológicos de la coagulación tales como proteína C, proteína S y antitrombina III; así como mutación de Factor V Leiden con resistencia a la proteína C activada y mutación de FII G20210A del gen de la protrombina. Existen otros genotipos/fenotipos que se asocian a riesgo aditivo para el desarrollo de trombosis tales como polimorfismos C677T y A1298C de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, mutaciones en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 causando inhibición de fibrinólisis y el gen de la enzima convertidora de angiotensina-1 predisponiendo a hipertensión arterial sistémica y enfermedades cardiovasculares; así como el grupo sanguíneo ABO y niveles aumentados de Factor VIII de la coagulación. Dentro de los factores adquiridos podemos citar varios de origen traumático (fracturas de huesos largos, cirugías ortopédicas, acceso venoso central, neoplasias, entre otras). El manejo de estas patologías es de suma importancia la detección oportuna e implementación de tratamiento farmacológico.

La incidencia anual de trombosis venosa en población pediátrica se estima en 1 por 100.000 niños. El factor adquirido más importante es el uso de un catéter venoso central (CVC), si bien se utiliza en patologías que por sí solas predisponen a la trombosis<sup>2</sup>.

## ANTECEDENTES

La primera descripción sobre la transformación de la sangre del estado líquido al sólido se atribuye a Hipócrates en sus trabajos *De carnibus* y Aristóteles en *Meteorologica* donde describían que la transformación de la sangre de líquido a sólido se producía cuando la sangre circulante cambiaba de temperatura bruscamente<sup>3</sup>. Guillaume de Saint Pathus en un manuscrito del siglo XIII describe a un joven de 20 años, Raoul, originario de Normandía, quien presentó edema en el tobillo derecho y progreso hasta afectar todo el muslo derecho, sin afectación de miembro pélvico contralateral<sup>4</sup>, este podría ser el primer caso descrito de trombosis venosa profunda distal y además, por su edad y evolución, posiblemente curso con trombofilia<sup>4</sup>. Así conforme avanza la historia, se describen casos de trombosis, en 1676 Richard Wiseman, describió a una mujer quien después de trabajo de parto desarrolló edema y dolor del miembro inferior derecho<sup>3</sup>, esta es la primera referencia de un estado de hipercoagulabilidad<sup>3</sup>. En 1790 John Hunter postuló que la causa de estos eventos era debido al aire<sup>5</sup>. En 1832 Johannes Müller identificó la fibrina como parte fundamental del coágulo<sup>5</sup>. En 1856 Prosper Sylvain Denis aisló fibrinógeno<sup>5</sup>, posteriormente Alexander Schmidt demostró la transformación del fibrinógeno en fibrina por un proceso enzimático, denominando al producto final “trombina<sup>5</sup>.” La primera descripción que involucra las plaquetas como parte de la formación del trombo, fue descrito por Giulio Bizzozero en 1882<sup>5</sup>. Sin embargo, fue hasta 1965 donde se observó factores genéticos predisponentes a la formación de trombos, Egerber describió una familia noruega en la cual los integrantes cursaban con eventos de trombosis venosa recurrente, encontrando en ellos una reducción del 50% de los valores plasmáticos de la antitrombina III (ATIII)<sup>4</sup>. Años después se encontró el defecto genético, debiéndose al remplazo de un nucleótido en la tripleta que codifica para ATIII<sup>6</sup>. En 1980 John Griffin y Charles Esmon describen los déficits de proteínas C<sup>7</sup> y S<sup>8</sup> como responsables del 0.5% de los primeros eventos de esta enfermedad. Ya que la proteína C activada con cofactor proteína S, inactiva los factores activados V y VIII, creando un estado de hipercoagulabilidad por la deficiencia de anticoagulantes naturales<sup>4,6</sup>.

La trombofilia es un estado en el cual las condiciones del paciente tanto genéticas como adquiridas se asocian con hiperactividad de la coagulación y el desarrollo de eventos tromboembólicos. Comprender los factores predisponentes y los fenómenos de la coagulación es prioritario para identificar los pacientes que cursan alto riesgo trombotico y que requieren tratamiento profiláctico.

## MARCO TEÓRICO

Los trastornos tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP)) son enfermedades frecuentes en Latinoamérica<sup>8</sup>. Estimándose una incidencia en Argentina de 1.6 por 1000 personas al año<sup>8</sup>, elevándose hasta 5.9 por 1000 personas al año en adultos mayores<sup>8</sup>. En Estados Unidos de América se estima aproximadamente dos millones de muertes por año<sup>9</sup>; y la incidencia es de aproximadamente 398,000 casos nuevos por año, identificando causa desencadenante en el 80% de los eventos<sup>9</sup>. En el caso de TEP se estima una incidencia anual en la población general de 1 por 1000<sup>9</sup>.

El riesgo de eventos de trombosis venosa varia según el proceso desencadenante<sup>8</sup>, en el caso de pacientes con un factor de riesgo adquirido (evento provocado) cuentan con un riesgo del 4% al 9% de evento recurrente, determinado si el factor de riesgo se encuentra presente; en comparación de un evento sin presencia de factores de riesgo (evento no provocado) cursan con riesgo de aproximadamente 7% dentro del primer año y aumenta hasta el 40% en los siguientes 10 años<sup>8</sup>.

En pacientes oncológicos los eventos tromboembólicos (ET) es una de las complicaciones más frecuentes<sup>11</sup> y la segunda causa de muerte en pacientes con enfermedades malignas, aumentando el riesgo hasta 5 veces más que en la población normal<sup>11</sup>. Del total de pacientes con ET el 20% de estos son pacientes oncológicos y de estos el 13% cursan con quimioterapia<sup>12</sup>.

### Factores de Riesgo

Virchow identificó factores que predisponen al desarrollo de la trombosis, denominado la “Triada de Virchow”: lesión endotelial, estasis venosa y alteraciones en el componente sanguíneo<sup>9</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de trombosis están asociados a daño tisular y estasis (traumatismo vascular, obesidad mórbida, intervenciones quirúrgicas ortopédicas, sedentarismo, fármacos), género masculino, accesos venosos centrales, cardiopatías congénitas, neoplasias, embarazo, anticonceptivos orales y el puerperio<sup>9,13</sup>.

### Trombofilia y Población Pediátrica

La trombosis en pediatría es una enfermedad rara que merece consideraciones especiales debido a que presentan características propias<sup>14</sup>. La mortalidad atribuible se describe en el 2.2% de los pacientes y la recurrencia se estima en el 3% en neonatos, 8.1% en niños y 21% en niños con trombosis espontánea<sup>14</sup>. Es una entidad multifactorial y se asocia a factores de riesgo adquiridos y hereditarios, reportándose la presencia de al menos dos o más factores de riesgo en el 84% de los pacientes<sup>15</sup>. La afección puede ser venosa o en territorio arterial, el trombo rojo es compuesto por fibrina y eritrocitos, ocasionando oclusión venosa, sin embargo el problema principal es la embolización<sup>16</sup>. El sitio más común de ET es TVP de extremidad por el uso de accesos vasculares centrales, afectando los vasos del cuello, extremidades superiores y la vena cava superior<sup>17</sup>. La trombosis de la vena renal es la más prevalente en la edad neonatal<sup>17</sup> menos comunes son las de seno venoso cerebral y trombosis de la vena porta<sup>17</sup>.

Las causas de la trombofilia se pueden dividir en primarias (hereditarias) por algún factor genético predisponente o secundarias (adquiridas) por factores de riesgo adquiridos<sup>19</sup>.

### Trombofilia Primaria

Existen diversas condiciones genéticas que predisponen a la formación y desarrollo inapropiado de coágulos en la luz vascular, la trombofilia primaria se define como una tendencia determinada genéticamente a desarrollar trombosis. Se han identificado trastornos como la disminución de anticoagulantes naturales ATIII, proteína C (PC), proteína S (PS), la mutación del factor V de Leiden (FVL G1691A), mutación G20210A de la

protrombina (FII G20210A), los polimorfismos C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y su alelo 4G del activador del plasminogeno inhibitor-1 (PAI-1)<sup>19,21</sup>.

### Deficiencia de ATIII

En 1956 Olav Egeberg describio una familia con deficiencia de ATIII y posteriormente demostro patron autosomico dominante de esta enfermedad<sup>22</sup>. La deficiencia de antitrombina es un defecto heterogeno. Y es transmitido de manera autosomica dominante, afectando a ambos sexos<sup>23</sup>. La antitrombina es un inhibidor de la serina proteasa que ataca trombina y otros factores de coagulacion activados (XIa, Xa, XIIa)<sup>24</sup>. Este trastorno se puede dividir en defectos cuantitativos (tipo I) y defectos cualitativos (tipo II)<sup>23,25</sup>.

El tipo I es causado por una disminucion de la sintesis de moleculas de inhibidor de proteasa, en este caso la actividad antigenica y funcional estan disminuidas<sup>23</sup>. Existen 80 mutaciones descritas demostrando que la base molecular es por una delecion pequena o insercion (menos de 22 pares de bases) o bien una delecion de un segmento mayor del gen AT<sup>23</sup>.

El tipo II es producido por un defecto molecular discreto dentro de la proteina, la actividad inmunologica es normal, la actividad funcional de la AT en plasma es disminuido traduce a riesgo trombotico<sup>23</sup>.

El tipo III se caracteriza por niveles normales de la actividad antigenica y funcional, pero con disminucion de la interaccion entre AT y heparina<sup>23</sup>.

Defecto en el sitio de union de Heparina hay varias moleculas anormales que se han identificado con defectos en el sitio de union de la heparina causando en reducciones de la actividad del cofactor de heparina. Generalmente cursan con defectos en el extremo animo terminal, y tienen aproximadamente 50% de actividad de AT<sup>23</sup>.

Estos pacientes cursan con niveles de AT del 40-60% del valor normal habitual; 70% de estos tienen un evento tromboembolico antes de los 50 años<sup>23</sup>. Los eventos tromboembolicos son raros antes de la pubertad y su riesgo se aumenta con la edad<sup>23</sup>. Estos pacientes tienen un riesgo de 5 a 8 veces mayor de presentar evento trombotico comparado con la poblacion general y una recurrencia de events hasta un 3.37%<sup>16</sup>.

### Deficiencia de Proteina C

Descrito por primera vez en 1981, Griffin describio un hombre de 21 años con tromboflebitis recurrente con concentraciones normales de ATIII, plasminogeno y activador de plasminogeno; encontrando una concentracion de proteina C con disminucon del 41% que el valor habitual<sup>25</sup>. Es menos comun que las mutaciones de factor V de Leiden o mutacion del gen G20210A<sup>23</sup>. La pevalencia es de 0.2-0.5%<sup>23</sup>; y su patron de herencia es de manera autosomico dominante<sup>23</sup>. La principal funcion de la proteina C activada (APC), junto con su cofactor S, es inactivar los factores de coaguacion Va y VIIIa, que son necesarios para la activacion de factor X y produccion de trombina<sup>25</sup>. Ya que la proteina C activa el sistema de fibrinolisis, su deficiencia predisone a eventos tromboticos<sup>23</sup>.

Esta mutacion se hereda de manera autosomica dominante y se han descrito mas de 150 mutaciones, los pacientes heterocigotos presentan un 50% del valor normal y desarrollan complicaciones en la etapa de adultez joven o pueden estar asintomaticos; los homocigotos son raros y ponen en riesgo la vida en la etapa neonatal<sup>23,25</sup>.

### Deficiencia de Proteina S

En 1976 Di Scipio identifico una glicoproteina plasmatica dependiente de vitamina K, denominada proteina S (PS)<sup>26</sup>. La prevalencia es de 0.03% al 0.13%; se ha encontrado en 1-13% de pacientes con trombofilia, es mas prevalente en personas con descendencia japonesa o china<sup>26</sup>. El patron de herencia es autosomica dominante, existen mas de 200 mutaciones que generan perdida de la funcion<sup>26</sup>. Existen diferentes tipos de deficiencia de proteina S, el tipo I y III son defectos cuantitativos, tipo II es un defecto cualitativo<sup>26</sup>.

En pacientes homocigotos de deficiencia de proteina C es muy rara y su presentacion clinica en la etapa neonatal puede ser evento masivo trombotico o purpura fulminans<sup>26,27</sup>. En otros pueden cursar como primer sintoma retinopatia del prematuro severo<sup>26</sup>. Deficiencia de proteina C heterocigoto es un riesgo establecido para ET, pero con penetrancia incompleta y variable se ha demostrado que los eventos tromboembolicos ocurren antes de los 50 años de edad<sup>26</sup>.

### Mutacion de Factor V de Leiden

Factor V de Leiden es nombrado por la ciudad donde se identifico por primera vez, es un variante del gen para factor V, pero no tiene la susceptibilidad a realizar la hendidura en la posicion 506 por APC, generando un estado de hipercoagulabilidad, generando mas trombina<sup>23</sup>. Fue descrito por primera vez en 1993, Bertina et al describieron un defecto en el gen del factor V provocando que sea menos susceptible a la inactivacion por la proteina C activada (APC)<sup>22, 23</sup>. Se ha demostrado que la mayoría de pacientes con resistencia a APC tienen un alelo de factor V que es resistente a efectos proteoliticos de PC<sup>23</sup>. Existen otros variantes de Fv como FV Cambridge y FV HR2 haplotipo que son asociados a incremento moderado de resistencia de APC pero con poco riesgo de evento trombotico<sup>22</sup>.

FVL tiene un patron de herencia autosomico dominante y es detectado en casi el 50% de casos de trombofilia primaria<sup>22</sup>. Se ha descrito en estados unidos de america la frecuencia de FVL fue del 5.2% en norteamericanos, 2.2% en hispanicos, 1.25% en los nativos americanos y 1.2% en los negros, 0.45% en asiaticos<sup>22</sup>. El riesgo de ET aumenta 10 veces mas en heterocigotos y 30-140 veces mas en homocigotos<sup>22</sup>. Esta alteracion se encuentra en 32% de los pacientes con evento trombotico idiopatico y en 50% de los pacientes con trombosis recurrente, predominantemente en trombosis venosa profunda<sup>22</sup>.

### Mutacion FII G20210A

Protrombina es producida en el higado y es activada a trombina por el factor activado X, la trombina es fundamental en la coagulacion ya que activa las plaquetas, FV, FVIII y FXI, convierte fibrinogeno a fibrina y modula la fibrinolisis vinculandose a la trombosmodulina<sup>22</sup>.

La mutación de protrombina (FII) G20210A fue identificada por Poort en 1996, es la sustitución de guanina a adenina en la posición 20210, aumentando los niveles de protrombina hasta por 133%, generando un estado de hipercoagulabilidad<sup>22</sup>. Esta mutación es la segunda más común de trombofilia primaria<sup>22</sup>.

La prevalencia es del 1-4% caucásicos, sin embargo varía según localización geográfica siendo más prevalente en el sur de Europa<sup>22</sup>. Esta mutación causa un efecto protrombótico aumentando el riesgo de evento trombotico; en niños, presentan trombosis arterial con involucro del sistema nervioso central (SNC)<sup>22</sup>.

#### Mutaciones del gen de la enzima 5,10 Metilentetrahidrofolato Reductasa (MTHFR)

La homocisteína se forma a partir del metabolismo de la metionina por medio de reacciones de transmetilación, las enzimas principalmente implicadas en este sistema metabólico son la cistationina  $\beta$  sintetasa, metionina sintetasa y metilentetrahidrofolato reductasa, donde las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> participan en forma de coenzimas y el ácido fólico como sustrato. Hay varias mutaciones que afectan estas enzimas en su función o de manera cuantitativa<sup>27</sup>.

Uno de los factores predisponentes que se ha estudiado ampliamente es la mutación C677T que codifica para el gen 5,10 Metilentetrahidrofolato Reductasa (MTHFR), que participa en el metabolismo de la homocisteína, se han descrito dos alteraciones genéticas la mutación C667T y A1298C<sup>28</sup>. En la población caucásica la incidencia de la mutación C667T es aproximadamente 40% para heterocigotos y 10% para homocigotos. Estos pacientes cursan con elevación plasmática de homocisteína<sup>27</sup>. En pacientes mexicanos, la mutación C667T no aumenta la concentración plasmática de homocisteína, esta mutación causa principalmente daño en la pared vascular<sup>27</sup>. Deficiencias de vitamina B y ácido fólico también puede producir aumento moderado de homocisteína<sup>29</sup>. La mutación A1298C en la enzima MTHFR se considera también como factor predisponente para trombosis, aunque en nuestra población es poco estudiado<sup>28</sup>.

Existen diversos estudios donde se demuestra que la homocisteína puede ejercer una variedad de efectos para promover la trombosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo aumento de la expresión de moléculas de adhesión, citocinas factor tisular e inhibición de fibrinólisis, alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico y aumento de agregación plaquetaria<sup>29,30</sup>. La hiperhomocisteinemia es un marcador protrombótico débil y se debe tener en cuenta la existencia de otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos<sup>30</sup>.

#### Polimorfismo en gen del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1 4G/5G)

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) es una glicoproteína, es considerado como el principal inhibidor de la fibrinólisis. Cuando las plaquetas son estimuladas por trombina el PAI-1 es liberado sobre la superficie de las plaquetas, protegiendo el coágulo de una remodelación prematura, evita que el plasminógeno se convierta en plasmina inhibiendo de esta manera la fibrinólisis<sup>31</sup>. Se ha documentado cifras

elevadas en PAI-1 en situaciones clinicas relacionadas con fenomenos tromboticos, mientras una deficiencia de PAI-1 presentan sintomatologia hemorragica<sup>31</sup>.

El gen de PAI-1 se encuentra en el cromosoma 7q21.3-q22, donde se han descrito los polimorfismos correspondientes, el polimorfismo (4G/5G) esta definido por la insercion/delecion del nucleotido guanina (G) localizado en la region promotora, teniendo una secuencia de 5 o 5 nucleotidos de guanina el cual muestra la funcionalidad presentando un aumento de la actividad serica del PAI-1<sup>31</sup>.

## Diagnostico

El diagnostico de esta enfermedad es basado en la clinica y estudios de imagen, el cuadro clinico va a depender del sitio donde se presenta el evento trombotico, el grado de la oclusion y el organo afectado<sup>32</sup>. Aumento de volumen y dolor son los sintomas mas frecuentes, medicion de la circunferencia de la extremidad puede auxiliar en el diagnostico en la edad pediatrica. El diagnostico del evento trombofilico se debe basar en almenos dos resultados de laboratorio y se debe repetir cada 3 a 6 meses posterior al diagnostico inicial<sup>32</sup>. Niveles elevados de dimero d no se puede usar en el diagnostico de evento tromboembolico en la edad pediatrica ya que no hay estudios que confirma su efectividad en este grupo de edad, sin embargo niveles de dimero d son predictores para determinar el pronostico de resolucio del estado trombofilico<sup>33</sup>. Estudios de gabinete basados en eco doppler, tomografia, angiogramia, resonancia magnetica, angioresonancia, nos dan apoyo diagnostico<sup>33</sup>. En pacientes con eventos tromboticos significativos se sugiere realizar estudios de extension buscando las anomalias congenitas, en pacientes asintomaticas no se sugiere realizar estudios ya que la trombosis en pacientes sanos es muy bajo y no se ha documentado un beneficio<sup>22,25</sup>. La deteccion de trombofilia primaria presenta un impacto en la administracion de terapia de anticoagulacion<sup>24</sup>.

## Tratamiento

Para determinar el tratamiento de trombosis venosa en la edad pediatrica implica distintas consideraciones ya que la epidemiologia es distinta a la edad adulta. La meta inicial es detener la progression trombotica, su propagacion y/o embolizacion<sup>34</sup>. El tratamiento es dirigido para prevenir la formacion de coagulo, el tratamiento en agudo es con heparina no fraccionada (UFH) o heparina de bajo peso molecular (LMWH)<sup>34</sup>. LMWH, fondaparinux y warfarina son empleados para terapia subaguda y cronica, sin embargo la desventaja es la periodicidad de administracion, la via de administracion y en el caso de fondaparinux la dosificacion. Warfarina tiene la ventaja de la administracion por via oral pero se debe vigilar con estudios de laboratorio. La duracion del tratamiento es dependiente del paciente y de characteristics tromboticas<sup>35</sup>. Se sugiere terapia anticoagulante por 3 meses o mas en pacientes que presentan eventos tromboticos provocados con dosis profilacticas o terapeuticas si el factor detonante esta presente<sup>35</sup>. Si el evento trombotico es idiopatico el tratamiento inicial es por 6 a 12 meses, si existe recurrencia se da de manera

indeterminada<sup>35</sup>. El uso de anticoagulante oral directo (DOAC) ha sido tolerado de manera adecuada y eficiente en pacientes con FVL y protrombina G20210A<sup>36</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la edad pediátrica los eventos de tromboembolismo venoso o trombosis arterial son una complicación de un estado médico previo, más del 90% de los niños afectados tienen uno o más factores predisponentes y los eventos tromboembólicos ocurren durante hospitalización. Esto es debido a que la nos encontramos ante una enfermedad multifactorial que se caracteriza por factores genéticos y los factores ambientales, incluyendo el uso aumentado de procedimientos invasivos (cateter venoso central, cateter de calibre pequeño y catéteres umbilicales). Debido a lo anterior es preciso documentar la experiencia en nuestro centro médico nacional de esta patología.

## **JUSTIFICACIÓN**

Las complicaciones por trombosis cada vez son más reconocibles por el uso aumentado de procedimientos invasivos y estudios de imagen de mejor calidad en los pacientes hospitalizados. Existen trombofilias severas, adquiridas o congénitas en la edad pediátrica las cuales debemos identificar y generar concientización de estas enfermedades. Los eventos tromboembólicos requieren un conocimiento de la hemostasis en desarrollo, aplicación de fármacos de uso no pediátrico y formulación de guías para la edad pediátrica, para definir riesgo de recurrencia, predictores de pronóstico y una terapia óptima para pacientes con trombosis y trombofilia.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes presentadas en los pacientes con trombofilia primaria en la población pediátrica atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de noviembre a partir del año 2009 hasta julio del año 2021?

## **HIPÓTESIS**

Debido a la naturaleza propia de este estudio, no es posible realizar de manera tradicional una hipótesis (H1) y por ende, tampoco es posible concretar una hipótesis nula (H0). Debido a que este está planteado como una evidencia documental de la experiencia en la detección y tratamiento de la enfermedad

H1: La mutación más común dentro de la población atendida es la dependiente del gen MTHFR.

H0: La mutación del gen MTHFR (La mutación de otros genes, es la causa más común entre la población atendida), no es la causa más común dentro de la población atendida

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la frecuencia de las mutaciones que producen trombofilia primaria en la población pediátrica atendida en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de noviembre a partir del año 2009 hasta julio del año 2021.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características demográficas de la población de estudio
2. Conocer:
  - La incidencia de pacientes erróneamente diagnosticados como trombofilias primarias atendidos en el servicio
  - Las mutaciones genéticas más frecuentes en los pacientes con trombofilia primaria.
  - El tratamiento empleado en la población de estudio

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombofilia Primaria atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica a partir del año 2009 hasta julio del 2021.

## **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio unicéntrico, observacional, descriptivo, serie de casos con pacientes pediátricos con diagnóstico de trombofilia primaria, atendidos en el periodo de enero 2009 a julio del 2021 en el departamento de Hematología pediátrica del CMN 20 de noviembre

Se utilizó el expediente electrónico SIAH como medio para obtener la información requerida junto con el expediente clínico físico de los pacientes que se incluyeron en el estudio. Los datos obtenidos de estos expedientes se vaciaron en una base de datos la cual se diseñó con el propósito de este estudio para la identificación de los pacientes con diagnóstico de trombofilia primaria del servicio de hematología pediátrica

Con los datos obtenidos se realizó un estudio observacional, descriptivo; para las variables cualitativas se calculó frecuencia y porcentaje. Se elaboró una base de datos con el software Microsoft Excel v. 2015.

Se estudiaron las siguientes variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo	Medición
Sexo	Sexo fenotípico del paciente	Conjunto de características biológicas que corresponden a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, desde el punto de vista biológico	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo de Vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Años
Modalidad de tratamiento farmacológico para patología de base	Tratamiento medico elegido para tratamiento de trombofilia	Manejo medico utilizado para patología de base.	Cualitativa Nominal	Enoxaparina Dabigatran Acenocumarina Rivaroxaban Sin tratamiento farmacológico
Tiempo de Protrombina	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor estándar es 11-15 segundos.	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Tiempo de Tromboplastina Parcial	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 25-33 segundos	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Tiempos de Trombina	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal 15-22 Segundos	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Fibrinogeno	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal 200-400 mg/dl	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Dimero D	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es .05-0.26 mg/L	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Homocisteina	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 4.9 -15 umol/L	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Nivel de proteina C	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 60-130 %	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Nivel de proteina S	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad especifica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 70-140%	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal

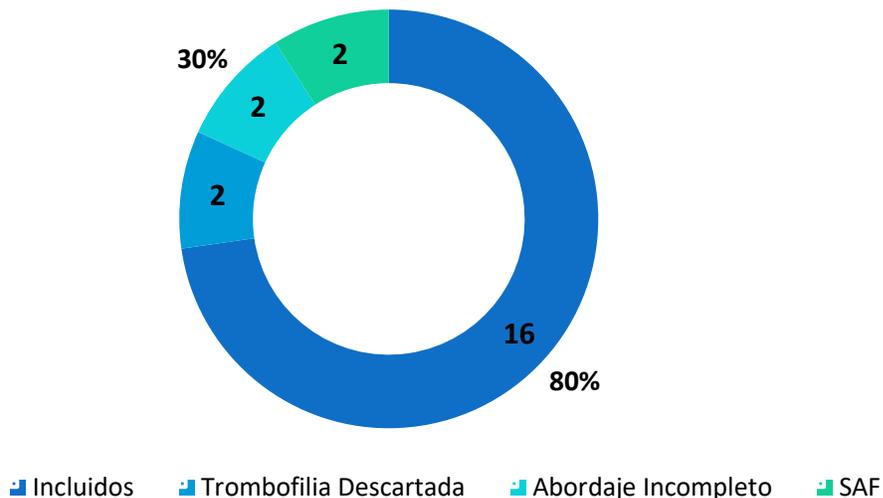
Niveles de ATIII	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 80-140 %VN	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Niveles de Factor VIII	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria cuyo valor normal es 70-150 %VN	Cualitativa dicotómica	Normal Anormal
Factor V de Leiden	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria	Cualitativa dicotómica	Detectable No detectable
Mutaciones del gen de la enzima 5,10 Metilentetrahidrofolato Reductasa (MTHFR)	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria	Cualitativa dicotómica	Detectable No detectable
Mutación FII G20210A	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria	Cualitativa dicotómica	Detectable No detectable
Polimorfismo en gen del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1 4G/5G)	Prueba que se utiliza para diagnosticar una enfermedad específica	Prueba de laboratorio empleada para confirmar el diagnóstico de trombofilia primaria	Cualitativa dicotómica	Detectable No detectable

## RESULTADOS

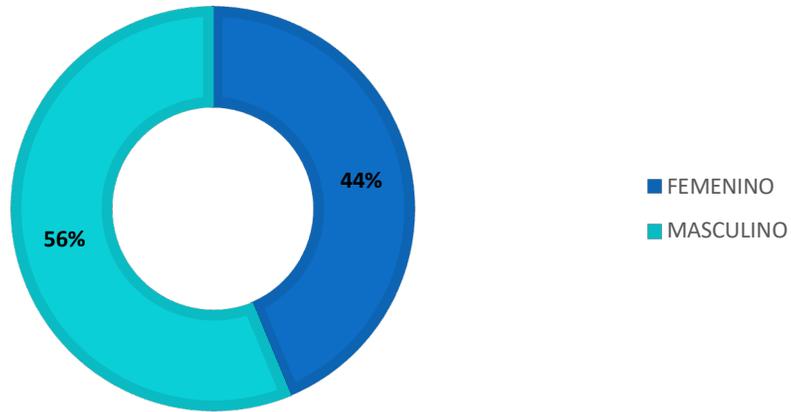
Se analizó la información de los pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, con diagnóstico de ingreso de Trombofilia Primaria obteniendo la siguiente información:

Fue atendida una población total de 22 pacientes, sin embargo, se eliminaron de este estudio 6 pacientes (Grafica 1), este 27.2% se divide en; 2 pacientes corresponden a síndrome antifosfolipido que corresponde a una trombofilia secundaria, en dos pacientes se descarto trombofilia primaria como la causa de evento trombotico. Finalmente, 2 pacientes no se ha concluido abordaje completo.

Durante el tiempo de estudio, se obtuvo una población total de 16 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y no fueron descartados, el 56% corresponde al sexo masculino (10 pacientes) y 44% corresponde al sexo femenino (8 pacientes). (Grafica 2)



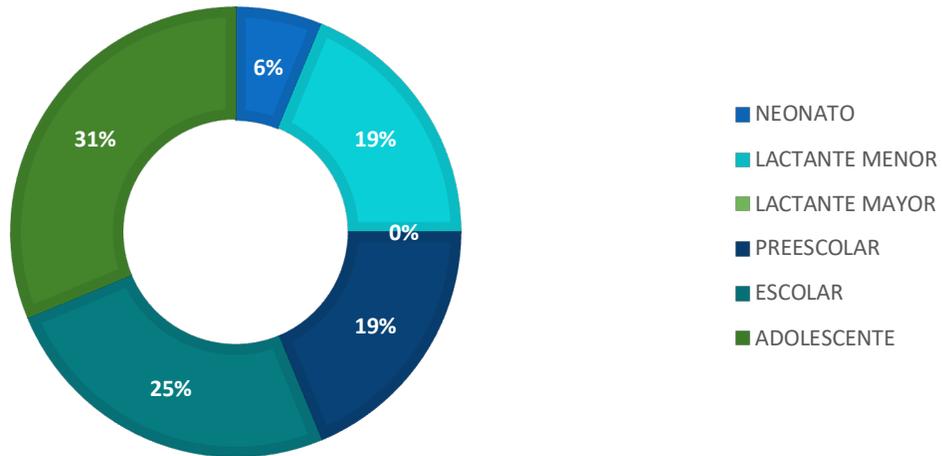
GRAFICA 1. UNIVERSO DE PACIENTES QUE CUMPLE CON CRITERIOS DE INCLUSION ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA



GRAFICA 2. PORCENTAJE DE DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO DE ACUERDO AL SEXO.

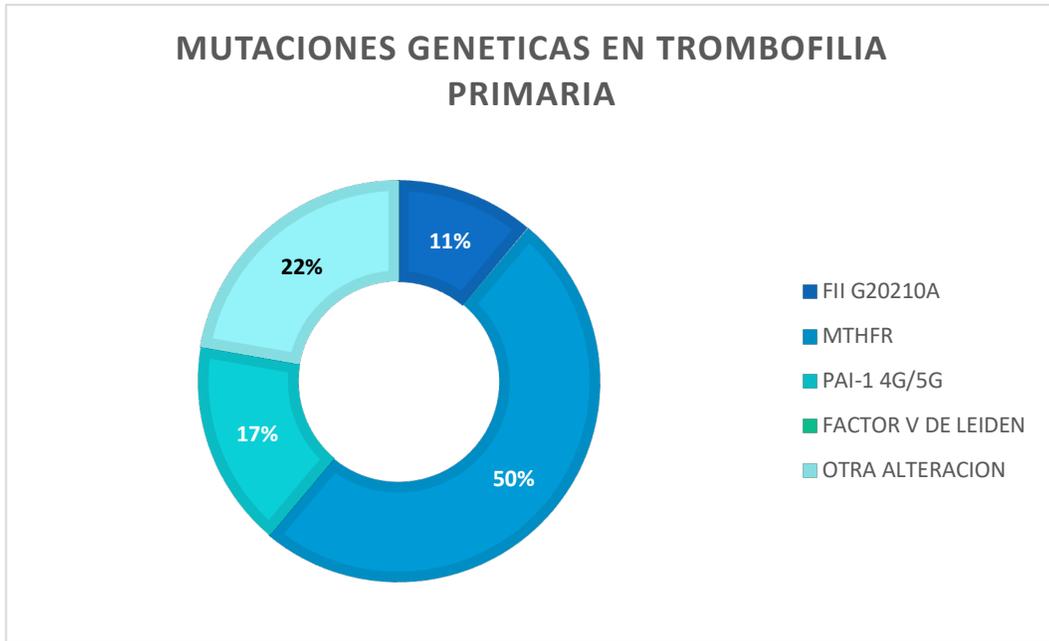
Al momento del diagnóstico se observa que el 31% de la población estudiada se encuentran en la edad adolescente (entre los 11 años a los 18 años), considerando 5 pacientes en este grupo de edad. El 25% de los pacientes corresponde a la etapa escolar, correspondiendo a 4 pacientes y el 19% corresponde a la edad de lactante menor así como la etapa precolar, correspondiendo a un total de 6 pacientes. Se observa un paciente en la etapa neonatal y ningún paciente en la etapa preescolar mayor. (Grafica 3)

### EDAD AL DIAGNOSTICO DE TROMBOFILIA PRIMARIA

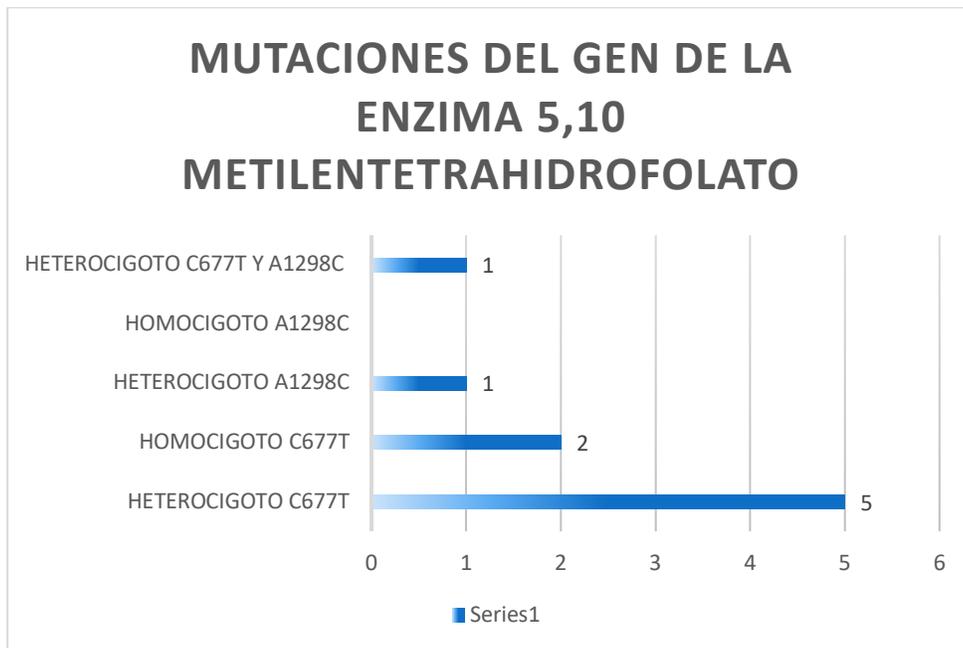


GRAFICA 3. PORCENTAJES DE DISTRIBUCIÓN ETARIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En cuanto lo que corresponde a las mutaciones genéticas, se encontró que la mutación del gen de la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa es la alteración más común en nuestra población, abarcando el 50% de los casos. (Grafica 4) En cuanto esta mutación observamos 5 pacientes con una mutación heterocigoto C677T, 2 pacientes homocigoto a esta mutación, un paciente heterocigoto a la mutación A1298C así como un paciente heterocigoto para mutación C677T y A1298C. (Grafica 5). En nuestra población estudiada no se evidenció alguna alteración en el Factor V de Leiden, 3 pacientes que son positivos para polimorfismo en gen del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1 4G/5G), correspondiendo al 22% de la población y el 11% correspondiendo a la mutación FII G20210A. (Grafica 4). En cuanto a las deficiencias de anticoagulantes naturales describe el 13% (2 pacientes) cursan con deficiencia congénita de proteína S, 1 paciente (corresponde al 6% de la población) cursa con deficiencia de proteína C, así como 1 paciente a deficiencia de proteína C y S, en nuestra población no se encontró algún paciente con deficiencia de antitrombina III. (Grafica 6).

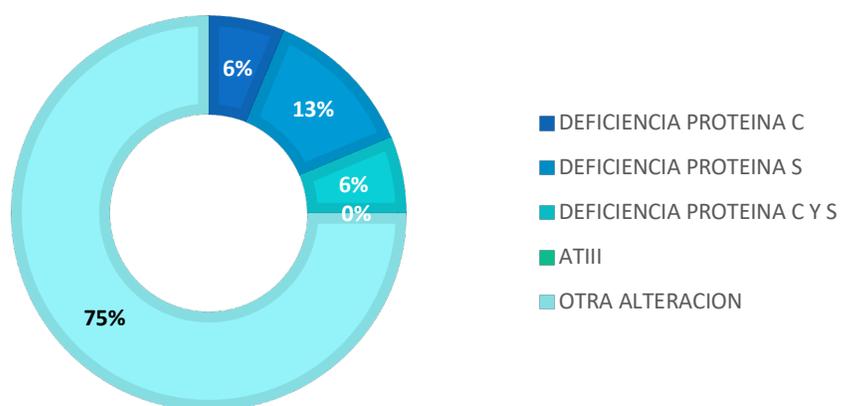


GRAFICA 4. PORCENTAJES DE PREVALENCIA PARA MUTACIONES ASOCIADAS A TROMBOFILIA EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.



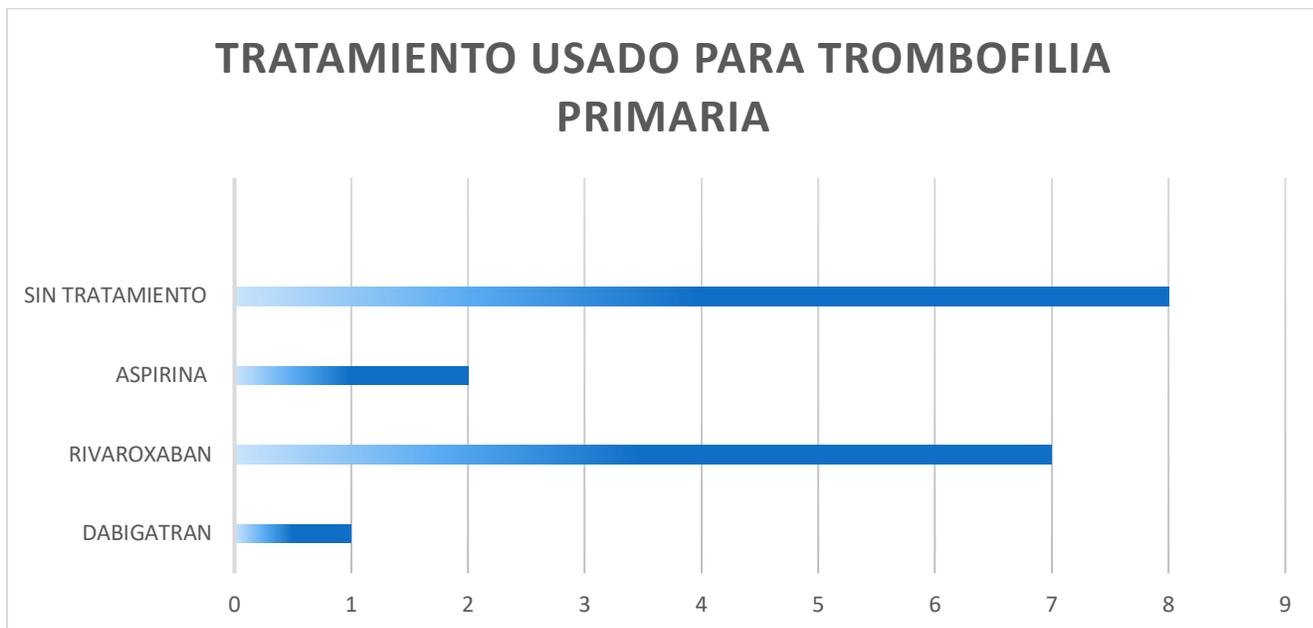
GRAFICA 5. FRECUENCIA DE INCIDENCIA PARA LAS DISTINTAS MUTACIONES DEL GEN MTHFR PRESENTES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

## DEFICIENCIA DE ANTICOAGULANTES NATURALES



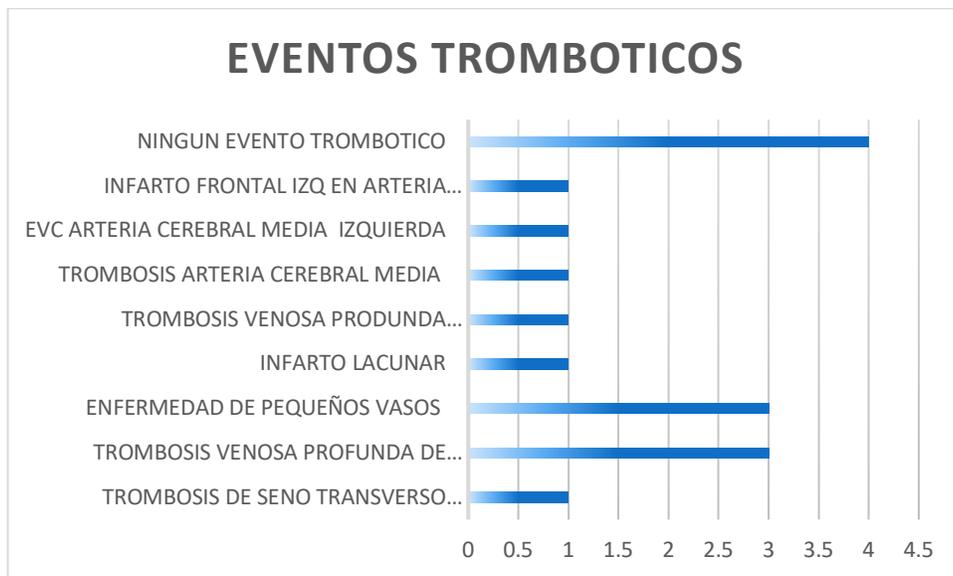
GRAFICA 6. PORCENTAJES DE DEFICIENCIA DE ANTICOAGULANTES NATURALES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En cuanto a la población estudiada encontramos que el 44% (correspondiendo a 8 pacientes) de ellos no se encuentran bajo tratamiento farmacológico, el 39% (7 pacientes) de los pacientes se encuentran con tratamiento vía oral con inhibidor de factor Xa (rivaroxaban), solo 1 paciente con inhibidor de trombina (dabigatran) y dos pacientes (cardiopatías) con antiagregante plaquetario. (Grafica 7).



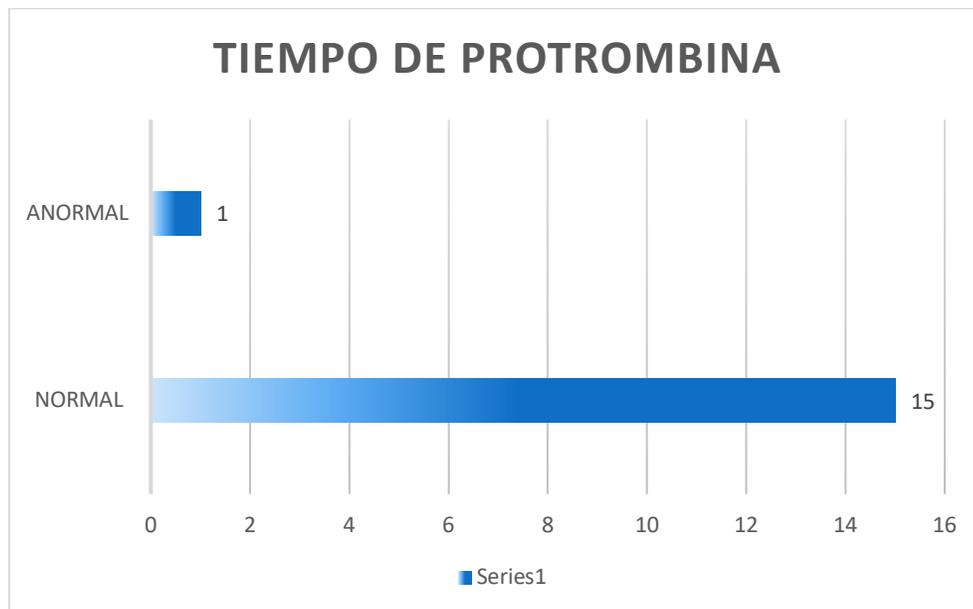
GRAFICA 7. PORCENTAJE DE LA POBLACIÓN SOMETIDA A TRATAMIENTO.

En cuanto a los eventos tromboticos, se encontro que el 75% (12 pacientes) curso con algun evento trombotico motivo del cual se inicio protocolo de estudio para trombofilia primaria, se demuestra que el 25% de los pacientes no cuentan con historia clinica compatible con trombosis, unicamente cursan con un riesgo trombotico por ser portadores de alguna alteracion que aumenta este riesgo. De estos antecedentes tromboticos observamos el 18% (3 pacientes) curso con trombosis venosa profunda de miembro pelvico, el 18% (3 pacientes) cursa con enfermedad de pequeños vasos, 6.25% corresponde a trombosis de seno transverso derecho, 6.25% a infarto lacunar, trombosis venosa profunda femoral izquierda, trombosis de arteria cerebral media, evento isquemico cerebral media izquierda asi como infarto frontal izquierdo en arteria cerebral. (Grafica 8).

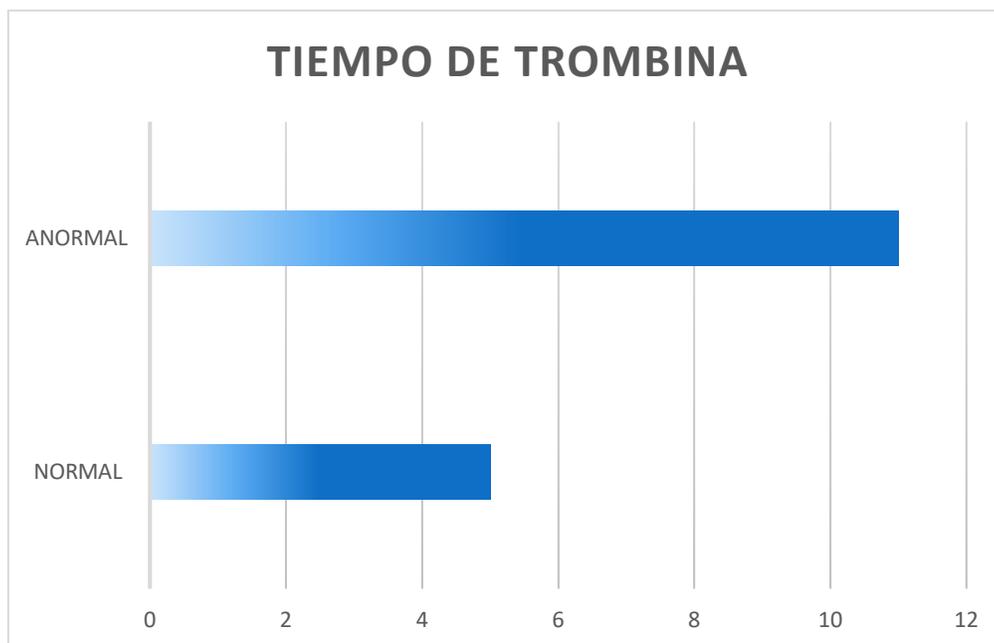


**GRAFICA 8. PORCENTAJE DE INCIDENCIA DE EVENTOS TROMBÓTICOS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

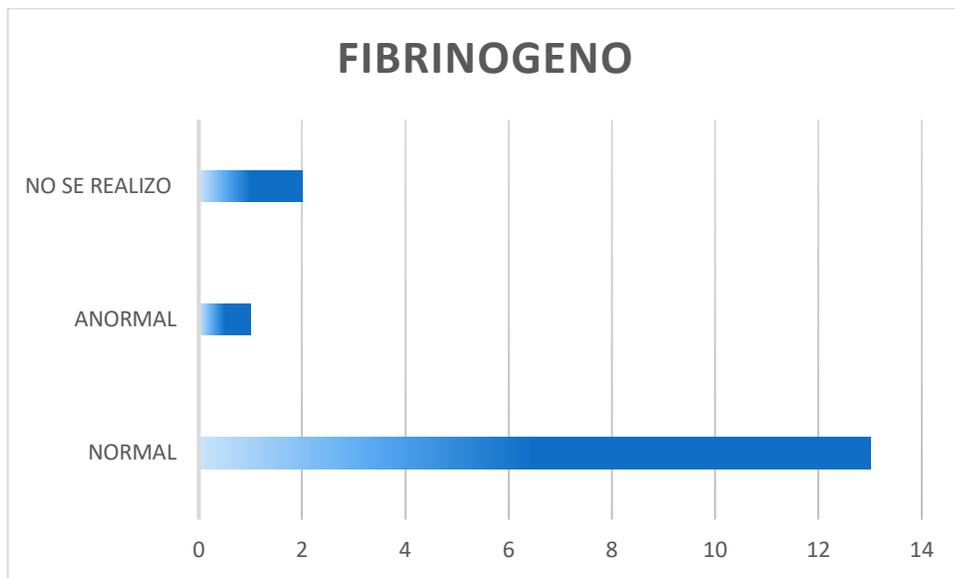
En la población estudiada encontramos alteraciones en el perfil de coagulación, únicamente un paciente con prolongación de tiempo de protrombina (Gráfica 9), ninguno de los pacientes cursaron con alteración en tiempo de tromboelastografía parcial, el 68.75% de la población (11 pacientes) cursó con alguna alteración de tiempo de trombina (Gráfica 10), en cuanto a fibrinógeno únicamente 1 paciente cursó con fibrinógeno anormal (elevado) (Gráfica 11) y en cuanto al dímero D se encontró una elevación del mismo en el 31.25% de los pacientes, el 62.5% de los pacientes cursaron con valores normales de dímero D, solo un paciente no cuenta con estudio de dímero D.



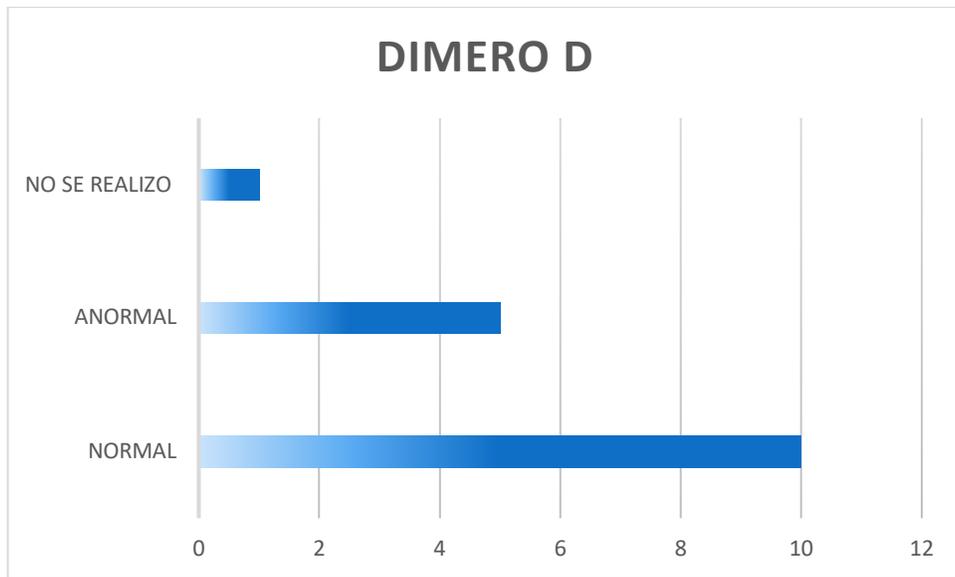
GRAFICA 9. FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL TP EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.



GRAFICA 10. FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL TT EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.



GRAFICA 11. FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL FIBRINOGENO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.



GRAFICA 12. FRECUENCIA DE ALTERACIONES EN EL DIMERO D EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

## **DISCUSIÓN**

En la edad pediátrica los eventos tromboticos son poco frecuentes y generalmente son una complicacion de un estado medico previo, en nuestra poblacion estudiada se identificaron 16 pacientes con diagnostico de trombofilia primaria. En cuanto a las características demograficas encontramos que el genero mas afectado son los hombres y la etapa de edad que afecta con mayor frecuencia son los adolescentes, abarcando de los 12 años hasta los 18 años.

En la literatura se reporta que en el 50% de los casos de trombofilia primaria son atribuidos a la presencia de factor V de Leiden, sin embargo en nuestra poblacion un 50% de los casos fue atribuido a mutaciones del gen de la enzima 5,10 MTHFR. Se describe en la literatura una incidencia del 40% en la poblacion caucasica de la mutacion heterocigota C677T y en nuestra poblacion estudiada se encontro un 55% de la mutacion heterocigota C677T. No se observo elevacion de la homocisteina plasmatica, se ha reportado que en la poblacion mexicana la mutacion C667T causa daño endotelial sin elevacion de homocisteina. En nuestra poblacion estudiada se demostro un paciente con mutacion heterocigoto C677T y A1298C quien cursa con enfermedad de pequeños vasos quien no se le ha otorgado tratamiento, unicamente vigilancia por nuestro servicio. El 75% de nuestros pacientes cursaron con algun evento trombotico, siendo el mas comun trombosis venosa profunda, y el 39% de nuestra poblacion cursa con tratamiento a base de rivaroxaban. El 44% de los pacientes cursan unicamente con vigilancia y han cursado sin eventualidades.

## **CONCLUSIÓN**

Las variaciones entre nuestra poblacion estudiada y la literatura reporta pueden atribuirse a la heterogenicidad racial que existe dentro de la poblacion mexicana. Se sugiere entonces, que dentro de la poblacion estudiada las mutaciones del gen MTHFR tienen una mayor probabilidad de causar algun evento trombotico, sin embargo se requieren mas estudios para corroborar nuestro hallazgo. Se sugiere profundizar el estudio con una poblacion de mayor numero e interinstitucional con el fin de obtener una estadística representativa para aclarar el panorama epidemiológico de la enfermedad e intentar estandarizar los protocolos de diagnostico y atencion a nivel nacional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aldana Villamañán, I., & Monasterio Bel, J. Estudio de serie de casos de trombofilia primaria en Pediatría. 2018; 1-22.
2. Athale UH, Chan AK. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia, part I: epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Reser* 2003; 111 (39): 125-131
3. Vazquez Fernando J. Reseña histórica de la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev. Hosp. B. Aires.* 2011; 31 (3): 103-104.
4. Mannucci P.M. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002; 32: 209-212.
5. Shapiro Sandor S. Treating Thrombosis in the 21st Century. *N Engl J Med* 349; 19: 1762- 1764
6. Castaño Mejía A. Trombofilia: una historia para volver a contar. *Rev Colomb Cancerol.* 2003; 7 (1) : 35-45.
7. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman T, Kleiss A, Wideman, C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-1373.
8. Comp PC, Esmon CT. Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with a Partial Deficiency of Protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-1528.
9. Neumann et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHIHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv.* 5 (15): 3032-3046.
10. Martínez-Murillo C. Hacia un consenso nacional en tromboembolismo venoso. *Gac Med Mex* 2000; 136 (2): 133-137
11. Baglin T. What happens after venous thromboembolism? *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (Suppl. 1): 287-290.
12. Yildiz A., Akbayrak M, Pala C, The incidence and risk factors of thrombosis and the need for thromboprophylaxis in lymphoma and leukemia patients: A 9-year single-center experience. *J Oncol Pharm Practice* 0 (0): 1-11
13. Khorana A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb. Res.* 2010. 125: 490-493.
14. Heit JA, O'Fallon M et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1245-1248.
15. Comp PC, Esmon CT. Recurrent Venous Thromboembolism in patients with a partial Deficiency of Protein S. *N Engl J Med* 1984; 311: 1525-1528.
16. Andrew M, David M, Adams M, Ali K et al. Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Children: First Analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994, 83 (5): 1251-1257
17. Rubio-Jurado B, Salazar-Paramo M, Medrano-Muñoz F, Gonzalez-Ojeda A, Nava A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprolifaxis perioperatoria. *Cir Ciruj* 2007; 75: 313-321.
18. Biss Tina T. Venous Thromboembolism in Children: is it preventable? *Semin Throm Hemost* 2006: 1-9

19. Brandão LR, Simpson E, Lau K. Neonatal renal vein thrombosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16: 323-328.
20. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited Thrombophilia: Pathogenesis, Clinical Syndromes, and Management. *Blood.* 1996; 87 (9) 3531-3544
21. Majluf-Cruz A, Moreno-Hernandez M et al. Activates Protein C resistance and Factor V Leiden in Mexico. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008; 14 (4): 428-437
22. Hotoleanu C. Genetic Risk Factors in Venous Thromboembolism. *Adv Exp Med Biol* 2016: 1-20
23. Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis J* 2006, 4:15
24. Chalmers E.A. Heritable thrombophilia and childhood thrombosis. *Blood Rev.* 2001; 15: 181-189
25. Clouse L, Comp P.C. The regulation of Hemostasis: the Protein C System. *N Engl J Med* 1986; 314; (20): 1298-1304
26. Ten Kate M.K, Van Der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia.* 2008; 14: 1222-1228
27. Parra Ortega I, Estrada Gomez R, Guzman Garcia MO. La mutacion 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteina en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia. *Med Int Mex.* 2007;23:15-18.
28. Parra-Ortega I, Lopez-Martinez B et al. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009;66: 229 -233.
29. Fay WP. Homocystein and thrombosis: guilt by association? *Blood.* 2012; 119 (13) 2977-2978
30. Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Throm Haemost.* 2005; 94: 907-915.
31. Vergara I. Estudio de Trombofilias- Analisis Molecular de algunos factores relacionados con la alteración en la hemostasia. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2007; 18(4) 394-398
32. Lassandro G, Palmieri V, Palladino V et al. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17,4993
33. Molinari AC, Saracco P, Cecinati V, Miano M, et al. Venous thrombosis in children: an emerging issue. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2011; 22:3351-361.
34. Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg N. Thrombosis In Children Approach to Anatomic Risks, Thrombophilia, Prevention and Treatment. *Hematol. Oncol. Clin N Am.* 2019, 1-15
35. Monagle P, Chan A, Goldenberg N et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST.* 2012; 141 (2): 737-801.
36. Krumb E, Hermans C. An exceptional case of severe combined inherited thrombophilia successfully treated with rivaroxaban. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2020; 31(4): 279-282

