

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TEMA:

**“Uso de tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en
estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en
pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de
niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016 - diciembre
2022”**

AUTOR:

Dr. Pinto Cueva Carlos Enrique

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

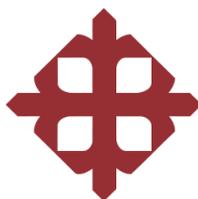
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DIRECTOR:

Dr. Ramirez Ruiz Robinson Rolando

Guayaquil – Ecuador

2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **CARLOS ENRIQUE PINTO CUEVA** como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR

Dr. Robinson Ramirez Ruiz

DIRECTOR DEL PROGRAMA

Dra. Linna Vinces Balanzategui

Guayaquil, 20 de junio 2024.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Carlos Enrique Pinto Cueva

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **“Uso de tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016 - diciembre 2022”** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 20 de junio 2024.

EL AUTOR (A)

Dr. Carlos Enrique Pinto Cueva



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUTORIZACIÓN

Yo, Carlos Enrique Pinto Cueva

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación **“Uso de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016 - diciembre 2022”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 20 de junio 2024.

AUTOR:

Dr. Carlos Enrique Pinto Cueva

INFORME DE COMPILATIO



Uso de trombotoprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el HRGE 2016 - 2022



Nombre del documento: Uso de trombotoprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el HRGE 2016 - 2022.pdf
 ID del documento: 9632eca62b2f2395bda15bc07920e020327b399d
 Tamaño del documento original: 542,34 kB
 Autor: []

Depositante: undefined undefined
 Fecha de depósito: 18/5/2024
 Tipo de carga: url_submission
 fecha de fin de análisis: 26/5/2024

Número de palabras: 7090
 Número de caracteres: 52.018

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	repositorio.ucsg.edu.ec 4 fuentes similares	2%		Palabras idénticas: 2% (147 palabras)
2	ncbi.nlm.nih.gov Thromboprophylaxis in critically ill children in Spain and Portu... 12 fuentes similares	2%		Palabras idénticas: 2% (128 palabras)
3	www.medigraphic.com	1%		Palabras idénticas: 1% (122 palabras)
4	www.doi.org 11 fuentes similares	1%		Palabras idénticas: 1% (93 palabras)
5	repositorio.ucsg.edu.ec 2 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (80 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.ncbi.nlm.nih.gov A Multinational Study of Thromboprophylaxis Practice in ...	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
2	repositorio.espe.edu.ec	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (22 palabras)
3	www.medigraphic.com	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (18 palabras)
4	www.redalyc.org	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (19 palabras)
5	ru.dgb.unam.mx	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (12 palabras)

Fuentes ignoradas Estas fuentes han sido retiradas del cálculo del porcentaje de similitud por el propietario del documento.

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	Artículo científico Relación de lesiones cervicales factores demograficos... El documento proviene de mi grupo	2%		Palabras idénticas: 2% (165 palabras)
2	Artículo científico relacion de lesiones cervicales factores demograficos ... El documento proviene de mi grupo	2%		Palabras idénticas: 2% (138 palabras)
3	repositorio.ucsg.edu.ec	1%		Palabras idénticas: 1% (119 palabras)

AGRADECIMIENTO

A mi alma máter desde la etapa de pregrado y ahora guiándome al cumplir mis sueños de formarme como especialista en pediatría. Así mismo, al Hospital de Niños “Dr. Roberto Gilbert Elizalde”, y al personal de salud que estuvo a mi lado en cada año académico, y de manera especial a mi tutor, Dr. Robinson Ramírez Ruíz, quien supo sembrar la semilla de la duda y la investigación, siendo guía en el proceso.

DEDICATORIA

A Dios, quien supo colocar en mi vida a mis padres, familia, tutores y amigos en estos años de carrera, siendo pilar fundamental para no decaer durante estos años difíciles. Y de manera particular a mis queridos pacientes pediátricos que con batallas perdidas y ganadas siempre aportaron a mi formación como especialista.

Dr. Carlos Enrique Pinto Cueva

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	VI
DEDICATORIA	VII
INDICE DE TABLAS	X
INDICE DE GRÁFICOS	XI
RESUMEN	XII
GLOSARIO	XIV
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I	2
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.3 OBJETIVOS	2
1.3.1 Objetivo General:	2
1.3.2 Objetivos Específicos:	3
CAPITULO II.....	3
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Hemostasia.....	3
2.1.1 Hemostasia primaria	4
2.1.2 Hemostasia secundaria:.....	4
2.2 Modelo celular de la coagulación.....	5
2.3 El sistema fibrinolítico:	6
2.4 Relación entre Inflamación e Hipercoagulabilidad	7
2.5 Coagulopatía inducida por sepsis.....	10
2.6 Fisiopatología del trastorno de la coagulación asociado a sepsis... ..	10
2.7 Tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación en estado crítico.....	11
2.8 Complicaciones tromboembólicas en pacientes pediátricos críticamente enfermos.	12
2.9 Terapéutica.....	13
2.9.1 Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) como Tromboprolifaxis	13
CAPITULO III	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1 Criterios de inclusión:	16

3.2 Criterios de exclusión:	16
3.3 TABLA DE VARIABLES	17
3.4 RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN	18
CAPITULO IV.....	19
4. RESULTADOS.....	19
5. DISCUSIÓN	24
6. CONCLUSIONES	26
7. RECOMENDACIONES	26
8. BIBLIOGRAFIA	27

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Tabla de variables del estudio	17
Tabla 2 Hallazgos de laboratorios en pacientes hospitalizados en área crítica en estado proinflamatorio con alteraciones de la coagulación.....	19
Tabla 3 Grupo etario de pacientes hospitalizados en áreas críticas con criterios de hipercoagulabilidad.	20
Tabla 4 Evento desencadenante de estado proinflamatorio en pacientes pediátricos hospitalizados en unidad crítica.....	21
Tabla 5 Microorganismos detectados mediante PCR o Cultivos en pacientes hospitalizados en unidades críticas con trastornos de hipercoagulabilidad.	22
Tabla 6 Días de tratamiento con HBPM administrados de manera subcutánea en pacientes que cumplen criterios de hipercoagulabilidad.....	23

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Caracterización por sexo biológico de los pacientes hospitalizados en área crítica con criterios de hipercoagulabilidad.....	20
Gráfico 2 Estancia hospitalaria pacientes hospitalizados en área crítica con criterios de hipercoagulabilidad.	21
Gráfico 3 Etiología de eventos estado proinflamatorio en pacientes pediátricos hospitalizados en unidad crítica.	22
Gráfico 4 Complicaciones relacionados a los trastornos de la coagulación en los pacientes con estado proinflamatorio hospitalizados en unidad crítica que se administró HBPM.	23

RESUMEN

Introducción: El estado de hipercoagulabilidad en niños con patologías proinflamatorias se refiere a la tendencia aumentada a desarrollar coágulos sanguíneos debido a la inflamación sistémica y la activación de las vías de coagulación; estos cambios afectan el lecho microvascular lo que contribuye a la isquemia tisular y a la subsiguiente disfunción orgánica durante los estados proinflamatorios. Es necesario saber que la trombopprofilaxis con Heparina de bajo peso molecular está indicada en este grupo de pacientes, pero existe una escasez de estudios respecto a su uso en edad pediátrica.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes en estado de hipercoagulabilidad hospitalizados en área crítica a quienes se administró HBPM que cumplen con los criterios de inclusión atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período enero 2016 – diciembre 2022.

Resultados: De los 144 pacientes identificados con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica quien cumple los criterios de hipercoagulabilidad; el grupo etario prevalente de 4-11 años 51%, sin diferencia entre géneros, como desencadenante principal el estado proinflamatorio pediátrico 97%, y como evento de complicaciones más frecuente se describió la muerte 4%. **Conclusiones:** La trombopprofilaxis en los pacientes pediátricos críticamente enfermos que cumplen criterios de hipercoagulabilidad fue tolerada, así como los días de administración fueron estipulados según la clínica del paciente evento desencadenante y hallazgos de laboratorio. Se deberían generar protocolos de aplicación de la trombopprofilaxis en estos pacientes tomando como sustento la fisiopatología y su historia natural.

Palabras clave: anticoagulantes, heparina, síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica, Unidades de Cuidados Intensivos, Pediátrico.

SUMMARY

Introduction: The hypercoagulability state in children with proinflammatory pathologies refers to the increased tendency to develop blood clots due to systemic inflammation and activation of coagulation pathways; these changes affect the microvascular bed which contributes to tissue ischemia and subsequent organ dysfunction during proinflammatory states. It is necessary to know that thromboprophylaxis with low molecular weight heparin is indicated in this group of patients, but there is a paucity of studies regarding its use in children. **Methods:** An observational, retrospective, cross-sectional, and descriptive study was carried out in which all patients in a state of hypercoagulability hospitalized in critical areas who were administered LMWH who met the inclusion criteria attended at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital in the period January 2016 – December 2022 were included. **Results:** Of the 144 patients identified with a diagnosis of systemic inflammatory response syndrome, those who met the criteria for hypercoagulability were 51% in the prevalent age group, with no difference between genders, 97% as the main trigger, and 4% as the most frequent complication event. **Conclusions:** Thromboprophylaxis in critically ill pediatric patients who meet hypercoagulability criteria was tolerated, as well as the days of administration were stipulated according to the patient's clinical condition, triggering event, and laboratory findings. Protocols for the application of thromboprophylaxis in these patients should be generated, based on the pathophysiology and their natural history.

Keywords: anticoagulants, heparin, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Intensive Care Units, Pediatric

GLOSARIO

- CID Coagulación intravascular diseminada
- CIS Coagulopatía inducida por sepsis
- DAMPS Patrones moleculares asociados a daños.
- EP: Embolia pulmonar
- FT factor tisular
- FvW Factor de von Willebrand
- HIT Trombocitopenia inducida por heparina
- INR Ratio de normalización internacional
- ISTH Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
- JAAM Sociedad Japonesa de Medicina Intensiva
- PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno 1
- PAMP Patrones moleculares asociados a patógenos.
- PAR-1 Receptor 1 activado por proteasa
- SIRS Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- SOFA Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica
- TLR Receptores tipo Toll
- TP Tiempo de protrombina
- TTP Púrpura trombocitopénica
- TVP: Trombosis venosa profunda

1. INTRODUCCIÓN

El estado de hipercoagulabilidad en niños con patologías proinflamatorias se refiere a la tendencia aumentada a desarrollar coágulos sanguíneos debido a la inflamación sistémica y la activación de las vías de coagulación. El factor tisular y las vías anticoagulantes asociadas al endotelio, como el sistema de la proteína C, se ven afectadas por las citoquinas proinflamatorias presentes en los pacientes en estado crítico, y el aumento regulado del inhibidor del activador del plasminógeno resulta en una mayor producción de fibrina y una degradación insuficiente. Estos cambios en la ruta de coagulación dan lugar a la formación de coágulos microvasculares que contribuyen a la isquemia tisular y a la subsiguiente disfunción orgánica durante los estados proinflamatorios (1).

Este estado de hipercoagulabilidad puede presentarse en diversas condiciones, como enfermedades autoinmunes, infecciones graves, enfermedades cardíacas congénitas, entre otras (2,3).

Los elementos más relevantes que aumentan el riesgo de trombosis en niños abarcan la presencia de catéteres vasculares, condiciones cardíacas congénitas, estados proinflamatorios y enfermedades cancerosas; las complicaciones más frecuentes son: trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), son problemas significativos, pero a menudo subestimados en niños gravemente enfermos (4). Mientras que, en adultos hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, la prevalencia de TVP y EP clínicamente evidentes es de al menos 20 por cada 1000 pacientes, con una frecuencia de al menos 14.5 por cada 1000 pacientes, a pesar de la administración de trombopprofilaxis farmacológica, recibiendo anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. En contraste, en los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), la prevalencia de TVP y EP clínicamente evidentes es de al menos 9.3 por cada 1000 pacientes, con una frecuencia de al menos 7.4 por cada 1000 pacientes (5).

No existen recomendaciones específicas sobre la trombopprofilaxis farmacológica en niños en estado crítico. En cambio, las directrices actuales se basan en investigaciones realizadas en pacientes adultos y en la

experiencia acumulada en cada área crítica, con el propósito de prevenir las complicaciones mencionadas.

CAPITULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incógnita que se intenta resolver al estudiar la tromboprofilaxis en niños es evidenciar el uso de heparina de bajo peso molecular para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en esta población. Se busca describir la administración de tromboprofilaxis farmacológica como pauta que se utilizan en niños críticamente enfermos, establecidas de acuerdo con guías internacionales integradas en hospitales pediátricos, así mismo la duración del tratamiento, teniendo en cuenta factores como la edad, peso, enfermedades subyacentes y condiciones clínicas específicas.

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Aunque la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son más comunes en adultos, también pueden ocurrir en niños, especialmente en aquellos con condiciones médicas graves, enfermedades proinflamatorias o que han sido sometidos a cirugías. Es crucial comprender el riesgo de trombosis en niños hospitalizados las unidades críticas pediátricas para implementar medidas preventivas y mejorar la atención médica. Existe una escasez de datos específicos sobre la tromboprofilaxis en niños hospitalizados en Ecuador. Es importante realizar investigaciones locales para comprender el panorama de la trombosis en esta población y desarrollar pautas y protocolos de prevención basados en evidencia que se ajusten a las características y necesidades de los niños ecuatorianos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General:

Describir el uso de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con criterios de hipercoagulabilidad en pacientes

hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016- diciembre 2022

1.3.2 Objetivos Específicos:

1. Identificar grupo etario más frecuente asociado en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica.
2. Identificar el evento proinflamatorio más frecuente relacionado con estados de hipercoagulabilidad en pacientes pediátricos hospitalizados en el área crítica.
3. Describir las complicaciones secundarias al uso de tromboprofilaxis en pacientes en estado hipercoagulabilidad hospitalizados en área crítica pediátrica.
4. Conocer los agentes infecciosos asociados con el estado de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica.
5. Describir la evolución en pacientes con tratamiento de tromboprofilaxis hospitalizados en área crítica pediátrica.

CAPITULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Hemostasia

Para entender el mecanismo de la hemostasia se debe conocer cómo funciona el sistema de coagulación en homeostasis, eso quiere decir que debe existir un equilibrio entre los elementos procoagulantes, anticoagulantes y cofactores. Así mismo se dividen en hemostasia primaria y secundaria que se detallan a continuación:

2.1.1 Hemostasia primaria: la hemostasia empieza de dos formas, ya sea por daño físico del endotelio con pérdida de la solución de continuidad de este exponiendo elementos subendoteliales y por activación del endotelio sin daño físico. La hemostasia primaria se caracteriza principalmente por la agregación plaquetaria e interacción de los componentes tisulares, las proteínas plasmáticas y sus receptores (6).

Después de que se produce un daño en el endotelio, se desencadenan una serie de procesos que involucran el rodamiento y la adhesión de plaquetas, junto con la liberación de factores que dependen de elementos relacionados con la estabilidad del tapón plaquetario, como A2, ADP, calcio y serotonina. Además, la activación del endotelio incluye la exposición de componentes como el colágeno, el factor von Willebrand, la P-selectina, la E-selectina y las integrinas, entre otros (6,7).

La trombospondina es una proteína que comparte similitudes con las lectinas y representa aproximadamente el 20-30% de las sustancias secretadas por las plaquetas después de su activación. Esta proteína se vincula con el fibrinógeno y se une a receptores presentes en la membrana de las plaquetas, lo que contribuye a consolidar la agregación plaquetaria (6).

2.1.2 Hemostasia secundaria: se refiere a la activación de la cascada de coagulación que comprende un conjunto de doce factores conocidos hasta la fecha: I (fibrinógeno), II (trombina), III (factor tisular), IV (calcio), V (proacelerina), VII (proconvertina), VIII (antihemofílico), IX (componente tromboplastínico del plasma o factor de Christmas), X (factor de Stuart-Power), XI (antecedente tromboplastínico del plasma), XII (factor Hageman) y XIII (factor estabilizador de la fibrina). Entre estos factores, algunos son dependientes de la vitamina K, como los factores II, VII, IX y X (6,7).

El sistema de coagulación se activa a través de dos vías principales: la vía extrínseca y la vía intrínseca, y su resultado final es la formación de fibrina.

La vía extrínseca se inicia con la exposición del factor tisular a la circulación sanguínea después de daño o estimulación del endotelio. Normalmente, este factor está contenido en gránulos dentro de las células endoteliales y no tiene

contacto directo con el flujo sanguíneo. Cuando el factor tisular se expresa en la membrana endotelial, activa el factor VII, generando así el factor VIIa. El complejo FVIIa-FT actúa sobre los factores IX y X, convirtiéndolos en sus formas enzimáticas, FIXa y FXa, respectivamente (6). Estos factores activados a su vez actúan sobre la protrombina para producir trombina, y también sirven como amplificadores para la activación del FIX.

La vía común inicia con la formación de la enzima activa del factor X (FXa). FXa y FVa se unen a las plaquetas activadas para formar el complejo protrombinasa, que convierte la protrombina en trombina. El factor V circulante se activa tanto directamente por FXa como por la primera trombina generada durante el proceso de coagulación (6,7).

Esta trombina también actúa como activador del factor VIII (en la vía intrínseca), que posteriormente es esencial junto con el FIXa como cofactor para la activación del FX.

La activación de la protrombina continúa después de la formación de fibrina, lo que permite la generación continua de trombina. Esta trombina desempeña un papel fundamental en la activación del factor XIII y de los inhibidores de la fibrinólisis.

El factor XIII es crucial para estabilizar el tapón de fibrina, ya que cataliza las uniones covalentes del fibrinógeno (6).

Se describe actualmente un modelo celular de la coagulación que muestra que la formación de fibrina no es exclusivamente lineal y resaltan tres fases: en la cual inicia se propaga y termina la producción de trombina, la que en condiciones normales se autorregula (6).

2.2 Modelo celular de la coagulación.

El modelo celular de la coagulación se estructura en tres fases distintas: Iniciación, Amplificación y Propagación. El proceso se desencadena con la exposición del Factor Tisular (FT), una proteína transmembrana expresada constitutivamente en fibroblastos expuestos tras una lesión vascular, células musculares lisas, y que puede ser inducida en células endoteliales, monocitos

y macrófagos por diversos estímulos proinflamatorios. El FT se une al FVII, formando un complejo con iones calcio y fosfolípidos, generando FVIIa y activando factores X y IX, lo que produce pequeñas cantidades de trombina insuficientes para completar la formación de fibrina (8).

En la Fase de Amplificación, las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial y se activan por trazas de trombina, experimentando cambios morfológicos y liberando gránulos que inician la agregación, formando así el tapón hemostático primario. Factores procoagulantes como FV y FIX se liberan de los gránulos plaquetarios, y factores XI, VIII y V se activan mediante la trombina (8).

En la Fase de Propagación, FIXa forma un complejo con FVIIIa en presencia de iones calcio y sobre una superficie fosfolipídica, generando grandes cantidades de FXa. FXa, al unirse a FVa en presencia de iones calcio sobre una superficie celular, forma el complejo que activa la protrombina, asegurando la generación de grandes cantidades de trombina, denominada "explosión de trombina". Una vez cumplida su función hemostática, la generación de trombina se atenúa y neutraliza por inhibidores como antitrombina III, TFPI y el sistema de la Proteína C activada (8).

Este modelo garantiza que la hemostasia se localice en el sitio de la lesión vascular y ocurra sobre superficies celulares esenciales para las diversas reacciones enzimáticas que regulan la formación del coágulo (8).

2.3 El sistema fibrinolítico: Se observa en este proceso cómo los coágulos, formados como resultado de las etapas certificadas de la hemostasia primaria y secundaria, se disuelven gradualmente para facilitar la reparación del tejido. La fibrinólisis es el proceso responsable de este desmantelamiento de los coágulos y requiere la participación de diversas proteínas para llevarse a cabo y regularse adecuadamente. Un control deficiente de la fibrinólisis puede dar lugar a sangrado excesivo o, por otro lado, a una aceleración en la formación de trombos (7).

Los depósitos de fibrina experimentan su descomposición gracias a la acción de la plasmina, una enzima generada a partir del plasminógeno mediante la

intervención del activador tisular de plasminógeno (t-PA). Otro agente activador de la plasmina es la urokinasa (u-PA). La plasmina realiza la hidrólisis tanto de los polímeros del fibrinógeno, dando lugar a los productos derivados de fibrinógeno (FDPs), como de la fibrina consolidada, es decir, aquella con enlaces cruzados del factor XIII, generando los dímeros-D. Estos últimos se encuentran de manera basal en la circulación plasmática y, sin necesidad de que indiquen directamente la presencia de un trombo, su elevación se interpreta como un reflejo del tamaño de un trombo recientemente formado ante cualquier situación que incremente la trombina y forme pequeñas cantidades de fibrina. Existen mecanismos antifibrinolíticos, como el PAI-1, que bloquea al t-PA o u-PA, y, por otro lado, la α 2-antiplasmina, que inhibe la acción de la plasmina (9).

2.4 Relación entre Inflamación e Hipercoagulabilidad

La relación entre los estados proinflamatorios y los estados hipercoagulabilidad, se da por una activación continua del sistema de coagulación, la disminución del control sobre la anticoagulación y la inhibición de la fibrinólisis mediada por el inhibidor de activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). El Subcomité Científico (SSC) sobre CID de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha señalado que las respuestas inflamatorias, con la liberación de citoquinas inflamatorias, desencadenan daños significativos en el endotelio microvascular (10).

La lesión del endotelio provoca un inadecuado control de los mecanismos de anticoagulación, como el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina y la proteína C/antitrombina. Esto amplifica la activación del sistema de coagulación y contribuye a la trombosis de la fibrina en la microvasculatura. Estudios tanto experimentales como clínicos han demostrado que, tras la liberación inicial mediada por mediadores inflamatorios del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), se producen aumentos sostenidos en los niveles de PAI-1, que es el principal inhibidor de t-PA. Este aumento constante de PAI-1 conlleva a una inhibición sostenida de

la fibrinólisis, lo que resulta en un incremento en la formación de trombos y, como consecuencia, en la disfunción orgánica (10).

En los estados proinflamatorios se encuentran elevados los niveles asociados a eventos, la mayoría de los cuales, incluyendo el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), provocan la activación de la cascada de coagulación. Al mismo tiempo, varios factores relacionados con la hemostasia respaldan y amplifican aún más el proceso inflamatorio. Las proteínas de coagulación interactúan con los receptores en las células, lo que lleva a la alteración de las rutas inflamatorias. Esta función reguladora es en gran parte mediada por los receptores activados por proteasa (PAR). Estos PAR son receptores en la membrana celular que se activan principalmente por la trombina y otros factores de coagulación, desencadenando la liberación de citoquinas proinflamatorias. Además, se producen interacciones entre los procesos de la hemostasia y el sistema de complemento, lo cual desempeña un papel fundamental en la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (11).

Se establece una relación entre los factores anticoagulantes y los mediadores inflamatorios. La antitrombina, por ejemplo, se une directamente a las células inflamatorias y suprime la expresión de los receptores de citoquinas. Además, se ha demostrado que la proteína C activada regula a la baja la producción inducida por endotoxinas de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8 por parte de monocitos y macrófagos (11).

Estos procesos activan las vías de coagulación que escapan a los mecanismos locales de regulación de la anticoagulación, lo que resulta en una producción excesiva de trombina y la formación generalizada de microtrombos de fibrina en el sistema circulatorio. Estos microtrombos de fibrina en los vasos sanguíneos pequeños causan isquemia tisular y disfunción orgánica, lo que posteriormente agota los recursos de plaquetas y factores de coagulación en los tejidos. Por lo tanto, en la CID con fenotipo trombótico, coexisten la trombosis microvascular y la hemorragia consuntiva (5,12).

A continuación, se presentan algunos ejemplos de enfermedades proinflamatorias en la edad pediátrica, que han sido documentadas en la literatura:

Enfermedades Inflamatorias Reumáticas: Entre las afecciones reumáticas se incluyen el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el síndrome antifosfolípido.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica: Esta categoría engloba condiciones como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, que provocan inflamación crónica en el tracto gastrointestinal.

Patología Renal: El síndrome nefrótico, que resulta en una disminución de las proteínas reguladoras de la coagulación, es una afección renal proinflamatoria.

Enfermedad Vascular: Las vasculitis, displasias y malformaciones son ejemplos de enfermedades vasculares que pueden afectar a niños y adolescentes. **Trasplante:** Los trasplantes de médula ósea, corazón, riñón e hígado en la población pediátrica pueden dar lugar a respuestas inflamatorias.

Infección y Sepsis: Las infecciones graves, incluyendo la sepsis, pueden desencadenar respuestas inflamatorias en el organismo.

Anticuerpos Antifosfolípidos Transitorios: La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en la sangre puede ser un factor proinflamatorio.

Aumento de Factores Inflamatorios: Los aumentos en los niveles de factores inflamatorios como el factor VIII, la PCR (proteína C reactiva), la PCT (procalcitonina) y el dímero D son indicadores de procesos inflamatorios.

Traumatismo: Se subestima el riesgo de complicaciones inflamatorias relacionadas con traumatismos. Este riesgo es mayor en niños con daño vascular asociado y aquellos que requieren cirugía ortopédica.

Estos son ejemplos de afecciones proinflamatorias en niños que se han documentado en la literatura médica y que abarcan una amplia gama de sistemas y órganos del cuerpo (12).

2.5 Coagulopatía inducida por sepsis.

Los criterios para la coagulopatía asociada a la sepsis, establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), hacen referencia a la presencia de infección acompañada de insuficiencia orgánica y trastorno de la coagulación, caracterizado por la disminución en el recuento de plaquetas y una prolongación en la relación normalizada internacional (INR) del tiempo de protrombina (PT) (13).

Tanto la medición del recuento de plaquetas como la prueba de tiempo de protrombina e INR (PT-INR) son pruebas clínicas de uso común, mientras que la puntuación *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA) se emplea como una evaluación clínica de fácil cálculo para determinar la gravedad de la sepsis (13).

Sin embargo, los criterios de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) son más sencillos que los criterios JAAM DIC, tienen un menor costo y, por lo tanto, son más apropiados para la supervisión. Además, se ha comprobado que la SIC sigue reflejando de manera directa el desarrollo de la coagulopatía intravascular diseminada a medida que progresa la enfermedad (13).

En Japón, la aprobación de la terapia anticoagulante se ha extendido para su empleo como tratamiento coadyuvante en pacientes con coagulopatía intravascular diseminada inducida por sepsis, y actualmente se utiliza de manera generalizada en ambientes clínicos (14).

La relevancia clínica de los criterios para los trastornos de la coagulación en un paciente con sepsis radica en su capacidad para determinar el momento oportuno para iniciar la terapia anticoagulante.

2.6 Fisiopatología del trastorno de la coagulación asociado a sepsis.

Los monocitos, neutrófilos y plaquetas expresan diversos receptores, incluidos los receptores tipo Toll (TLR), el receptor Fc γ (Fc γ R) y el receptor activado por proteasa (PAR)-1, desencadenando respuestas inflamatorias y procoagulantes en estas células. Cuando los monocitos están activados,

muestran factor tisular (TF) y fosfatidilserina (PS) en su superficie, iniciando cascadas de coagulación. Simultáneamente, liberan citoquinas proinflamatorias y estimulan a los neutrófilos y estos liberan patrones moleculares asociados al daño (DAMP) tras la muerte celular y generan trampas extracelulares (NET) que favorecen la inflamación al unirse a los TLR. Por su parte, las plaquetas emiten microvesículas procoagulantes y sustancias protrombóticas como el factor von Willebrand (VWF) y el factor plaquetario 4 (PF4). El VWF contribuye a la agregación plaquetaria, mientras que el PF4 contrarresta el heparán sulfato de la glicocálix (13).

Las células endoteliales vasculares pierden su capacidad para restringir la producción de trombos, al reducir la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina I₂ (PG I₂), y al incrementar la producción del inhibidor del activador del plasminógeno 1. La trombomodulina, que convierte la proteína C en su forma activada la cual libera de las células endoteliales, y la antitrombina se extravasa debido a una mayor permeabilidad vascular. Se mencionan también el lipopolisacárido (LPS), la inmunoglobulina G (IgG) y la glicoproteína GP (13).

2.7 Tratamiento de pacientes con trastornos de la coagulación en estado crítico.

La alteración de la hemostasia y la hipercoagulabilidad pueden coexistir en los pacientes, incluso si no presentan síntomas evidentes, y las pruebas de coagulación pueden mostrar anomalías. Para muchos médicos, gestionar las anomalías de la coagulación en pacientes de cuidados intensivos resulta confuso, pero en el caso de pacientes sépticos, los retrasos en las intervenciones pueden ser perjudiciales. En las unidades de cuidados intensivos pediátricos, la heparina de bajo peso molecular se utiliza con mayor frecuencia. Comparando el sistema de puntuación ISTH para la CID con el sistema SIC en pacientes con sepsis, se observa que la puntuación SIC es más sensible para detectar coagulopatía (15).

La eficacia y seguridad de la heparina como tratamiento para la CID se han examinado en estudios clínicos, aunque sigue siendo tema de debate. Un

metaanálisis de 9 ensayos indicó que, en la mayoría de los pacientes con sepsis, la terapia con heparina no redujo la lesión orgánica ni la mortalidad, pero aumentó el riesgo de hemorragia. Un metaanálisis chino sobre la seguridad y eficacia de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con sepsis sugirió que reducen la gravedad de la sepsis y mejoran la supervivencia. La eficacia de la heparina puede estar relacionada con posibles efectos inmunomoduladores y protectores sobre el glucocálix; otros tratamientos incluyen Antitrombina y trombomodulina recombinante si están disponibles en la institución (5).

2.8 Complicaciones tromboembólicas en pacientes pediátricos críticamente enfermos.

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son problemas significativos, pero a menudo pasados por alto en niños gravemente enfermos. En adultos que están siendo tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), se ha observado que la prevalencia de TVP y EP clínicamente evidentes es de al menos 20 casos por cada 1.000 pacientes, incluso cuando se les administra trombopprofilaxis farmacológica (TPP) con una frecuencia de al menos 14,5 casos por cada 1.000 pacientes. Para los adultos en estado crítico que no tienen contraindicaciones para la anticoagulación, se recomienda encarecidamente la TPP, respaldada por pruebas sólidas de que esta medida reduce la prevalencia de TVP y EP en este grupo de pacientes (5).

En cuanto a los niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), la prevalencia de TVP y EP clínicamente evidentes se ha registrado en al menos 9,3 casos por cada 1.000 pacientes, con una frecuencia de al menos 7,4 casos por cada 1.000 pacientes. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas sobre el uso de TPP en niños gravemente enfermos debido a la falta de datos disponibles. Las pautas para la trombopprofilaxis en niños con otras condiciones se basan principalmente en la opinión de expertos (5).

2.9 Terapéutica.

2.9.1 Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) como Tromboprofilaxis

Los neonatos y los niños presentan diferencias significativas en comparación con los adultos en varios aspectos, como su fisiología, respuestas a los medicamentos, epidemiología y las consecuencias a largo plazo relacionadas con la trombosis (16). A pesar de estas diferencias, las recomendaciones para el tratamiento de la trombosis en niños a menudo se derivan de estudios realizados en adultos, sin considerar las particularidades propias de los niños, como el desarrollo de su sistema de coagulación (17).

La interrogante es si es apropiado utilizar la tromboprofilaxis en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) es objeto de debate. Por un lado, la administración indiscriminada de tromboprofilaxis podría exponer a niños con un "bajo riesgo" a posibles complicaciones como sangrado o trombocitopenia inducida por heparina, sin una clara justificación. Por otro lado, la omisión de la tromboprofilaxis en niños con un "alto riesgo" podría dar lugar a eventos de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) que podrían haberse prevenido. Además de las estrategias farmacológicas, la tromboprofilaxis mecánica (generalmente recomendada en niños mayores de 8 años) podría ser una opción más segura (18).

En la práctica clínica, los profesionales médicos suelen basar sus decisiones de prescripción de tromboprofilaxis en la presencia de factores de riesgo específicos, como la presencia de catéteres venosos centrales (CVC), ventilación mecánica, cardiopatías o hipercoagulabilidad (18).

Se ha observado una variabilidad significativa en el uso de la tromboprofilaxis en niños gravemente enfermos. Algunas características que se han asociado con la administración de tromboprofilaxis incluyen la presencia de cardiopatías congénitas, inmovilidad, obesidad, historial previo de trombosis o anastomosis cavopulmonar, la presencia de uno o más CVC y la adolescencia (5).

Sin embargo, debido a esta variabilidad, se ha considerado necesario comparar los resultados obtenidos en las UCIP de la península ibérica para obtener una imagen más precisa de la situación en estas unidades. Los resultados sugieren que las UCIP en esta región tienen ciertas características distintivas, como un menor número de camas, una menor proporción de pacientes en los extremos de edad y una menor presencia de pacientes de raza no blanca. A pesar de estas diferencias, los factores de riesgo de TVP en los pacientes de estas UCIP son similares a los observados en unidades internacionales, aunque se ha notado una incidencia significativamente mayor de factores como la presencia de CVC femorales y yugulares, cáncer y sepsis (18).

La heparina es un medicamento comúnmente administrado en unidades de cuidados intensivos pediátricos y coronarios para diversas indicaciones clínicas. La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un trastorno potencialmente mortal de origen inmunológico que puede ocurrir después de la exposición a la heparina no fraccionada o, con menos frecuencia, a la heparina de bajo peso molecular. Aunque la trombocitopenia es una complicación común en entornos de cuidados intensivos, la frecuencia de TIH en esta población parece ser relativamente baja (19).

La baja incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes pediátricos dificulta la realización de estudios aleatorizados, lo que lleva a que las guías y recomendaciones de tratamiento se basen en gran medida en la evidencia obtenida en estudios con adultos. Sin embargo, las diferencias en la fisiología de la coagulación, así como en la farmacocinética y farmacodinámica de los antitrombóticos en niños, junto con la influencia de la edad en la monitorización necesaria, tienen un impacto significativo en la eficacia y seguridad del tratamiento en la infancia (12).

La Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) es un anticoagulante con propiedades antitrombóticas. Mejora la acción de la antitrombina III, inactivando el factor Xa y el factor IIa (trombina) en el proceso de coagulación. En comparación con la heparina no fraccionada, la enoxaparina/HBPM exhibe una biodisponibilidad subcutánea (SC) superior, una vida media más extensa y, por ende, un intervalo interdosis mayor. Además, requiere una

monitorización menos intensiva y presenta un menor riesgo de trombocitopenia, y posiblemente, un menor riesgo de osteoporosis (20).

Su uso clínico abarca la profilaxis y tratamiento de patologías tromboembólicas, como la trombosis venosa profunda (TVP), el embolismo pulmonar (EP), el tromboembolismo arterial (TEA), la trombosis cerebral y de la vena renal, especialmente en la prevención de la TVP en pacientes pediátricos en áreas críticas (20).

En cuanto a las dosis y pautas de administración, para la profilaxis se sugiere:

- Menores de 2 meses: 0,75 mg/kg/dosis cada 12 horas.
- A partir de 2 meses: 0,5 mg/kg/dosis cada 12 horas o 1 mg/kg/día SC.

En pacientes con aclaramiento de creatinina (Cl Cr) >30 ml/min/1,73 m², no hay recomendaciones específicas de ajuste, pero se aconseja una monitorización estrecha del riesgo de sangrado. En aquellos con Cl Cr <30 ml/min/1,73 m², se debe realizar una monitorización cuidadosa del antifactor Xa (20).

La monitorización mediante pruebas de tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) no es apropiada, ya que estas mediciones son relativamente insensibles a la actividad de la HBPM. En su lugar, se debe medir la actividad antifactor Xa 2-6 horas después de la administración SC. Los niveles recomendados son 0,1-0,3 U/ml para prevención de TVP relacionada con un catéter venoso central y 0,5-1 U/ml para niveles terapéuticos (20).

Las contraindicaciones incluyen hipersensibilidad a la enoxaparina, heparina o sus componentes, hemorragia mayor activa, trombocitopenia o trombosis asociada a la enoxaparina y endocarditis séptica (20).

CAPITULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio presentado es de investigación tipo no experimental, observacional descriptivo, la investigación se realiza en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el periodo 2016 a 2022 ubicado en la ciudad de Guayaquil provincia del Guayas, y se toma como población a los pacientes pediátricos que se encontraban en áreas críticas como Emergencia, Unidad intensiva cardiológica, Unidad intensiva pediátrica, Unidad de cuidados intermedios pediátricos, Unidad de Quemados, la muestra corresponde a seleccionada por conveniencia de todos los paciente que se incluyen a todos los que cumplen con criterios de aceptación y exclusión.

3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes desde 1 mes hasta menores de 17 años 11 meses
- Pacientes hospitalizados en área crítica en estado hipercoagulabilidad con eventos proinflamatorios hospitalizados en área crítica pediátrica (UCIP/CIP/Emergencias/UCI Cardio/Quemados) en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2018- diciembre 2022
- Pacientes con código internacional de enfermedades 10 (CIE10) – R659 síndrome de respuesta inflamatoria sistémica + CIE10 – D689 Trastornos de la coagulación, no especificado.
- Pacientes que reciban tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular.

3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con trombofilias primarias – secundarias.
- Pacientes con contraindicación absoluta y relativa de tromboprofilaxis.
- Pacientes con cardiopatías congénitas con tratamiento anticoagulante.
- Paciente con dispositivos procoagulantes que reciban anticoagulación.

3.3 TABLA DE VARIABLES

Tabla 1 Tabla de variables del estudio

VARIABLE	INDICADOR	UNIDADES, CATEGORÍAS O VALOR FINAL	TIPO/ESCALA
DE INTERÉS			
Uso de tromboprolifaxis con heparina bajo peso molecular	Administración de medicación según reporte de enfermería	Heparina de bajo peso molecular Dosis de Tromboprolifaxis: 1 mg/kg/día	Cualitativa nominal
Estado proinflamatorio	Valores séricos sanguíneos para la edad	PCR (> 20 mg/l) (VN 0.1 – 0.3) PCT (> 0,5 µg/ml) (0.1 – 0.5) IL-6 (> 8,5 pg/ml) (VN 0- 0.7) Ferritina (> 140 mg/dl) (VN 7-140)	Cuantitativas continuas
Estado de hipercoagulabilidad	Valores séricos sanguíneos para la edad	Dímero D > 2 ug/ml (VN 0.2 - 0.5) TP/TTP prolongados >16.1/>46.1 (TP 11.5-16.1/ TPT 35.1 – 46.1) Fibrinógeno > 500 mg/dl (VN 162 - 560) Plaquetas < 50.000 cel/m ³	Cuantitativas continuas
Edad	Meses, años cumplidos	Meses/Años	Cuantitativa continua
Ingreso/ Egreso	Historia clínica electrónica	Número de días de hospitalización en área crítica	Cuantitativa discreta
Evento desencadenante	Patología	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis de causa bacteriana. - Infecciones víricas - Abdomen agudo. - SST estreptocócico o estafilocócico. - Miocarditis - E. Kawasaki - Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson). - Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes). - Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (SAM). - Politraumatismo 	Cualitativa nominal

Complicaciones asociadas al estado hipercoagulabilidad	Patologías	Tromboembolismo pulmonar Trombosis venosa profunda Muerte. Trombosis embólica distal.	Cualitativa nominal
Sexo	Caracteres sexuales	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Etiología infecciosa	PCR / Aislamiento en cultivo	- Viral - Bacteriano - Parasitario - Fúngico	Cualitativa nominal
Tiempo de uso de tromboprofilaxis	Tiempo	Días	Cuantitativa discreta
Inicio de tromboprofilaxis	Tiempo	Días de hospitalización	Cuantitativa discreta

3.4 RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Previa autorización del departamento de docencia del Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, se procede a recolección de datos de las historias clínicas en una ficha de recolección de datos en una base de datos en la plataforma Excel, para su posterior ordenamiento y codificación, luego tabulación y análisis de los resultados mediante tablas y gráficos con porcentajes.

No fue necesario realizar consentimiento previo a la obtención de datos ya que no hubo intervención en la población estudiada.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

Se seleccionaron 144 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, hospitalizados en área crítica que cumplen con los criterios de hipercoagulabilidad a los cuales se les administró heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg/dosis por vía subcutánea cada 24 horas, verificado por el registro de aplicación de medicamentos en el expediente electrónico.

Tabla 2 Hallazgos de laboratorios en pacientes hospitalizados en área crítica en estado proinflamatorio con alteraciones de la coagulación.

Parámetros	Valor normal	Mediana
PCR (> 20 mg/l)	0.1 – 0.3 mg/dl	11,9
PCT (> 0,5 µg/ml)	(0.1 – 0.5)	2,92
IL-6 (> 8,5 pg/ml)	0- 0.7 pg/ml	43,1
Ferritina (> 140 mg/dl)	7-140 mg/dl	411
Dímero D > 2 ug/ml	0.2 - 0.5 ug/ml	5,05
TP prolongados >16.1	11.5-16.1	11,7
TTP prolongados >>46.1	35.1 – 46.1	36
Fibrinógeno > 500 mg/dl	162 - 560 mg/dl	570
Plaquetas < 50.000 cel/m3	140,000 -450,000	254000

FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

La **Tabla 2** detalla todos los resultados de laboratorio, que incluyen la disfunción de la coagulación y la elevación de citoquinas inflamatorias, lo que

justifica la necesidad de administrar HBPM, especialmente considerando el estado crítico de los pacientes.

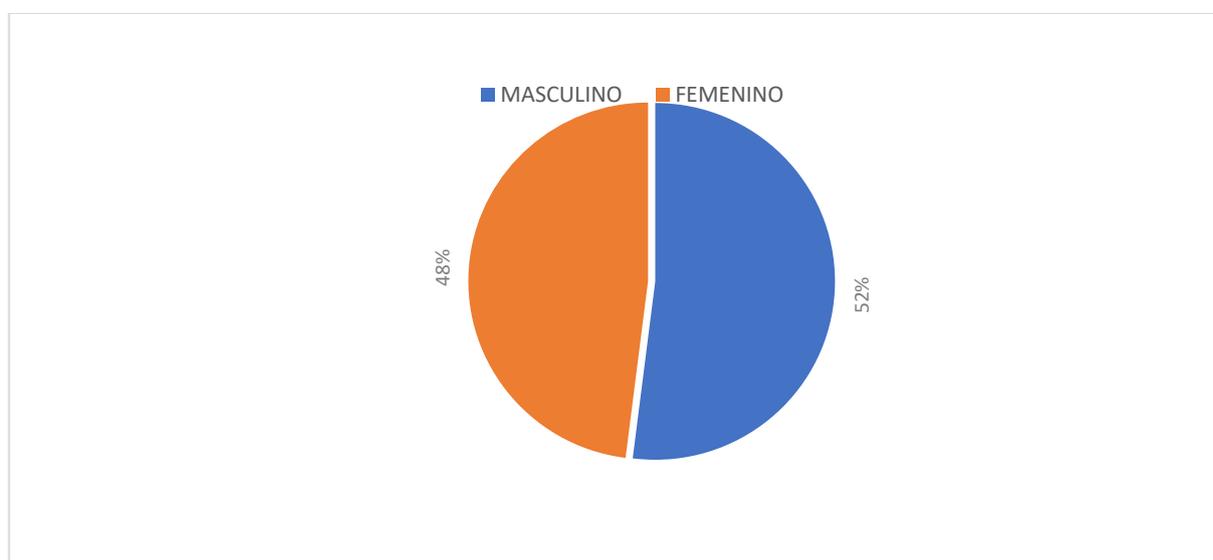
Tabla 3 Grupo etario de pacientes hospitalizados en áreas críticas con criterios de hipercoagulabilidad.

GRUPO ETARIO:	N = 144 PACIENTES
LACTANTES (1 MES – 2 AÑOS)	36 (25%)
PRESCOLARES (2 AÑOS – 4 AÑOS)	24 (16.6%)
ESCOLARES (4 AÑOS – 11 AÑOS)	51 (35.4%)
ADOLESCENTES (> 11 AÑOS)	33 (22.9%)

FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

El grupo etario que más se ha afectado por patologías proinflamatorias fue la edad escolar comprendida entre 4 – 11 años (51 pacientes – 35.4%).

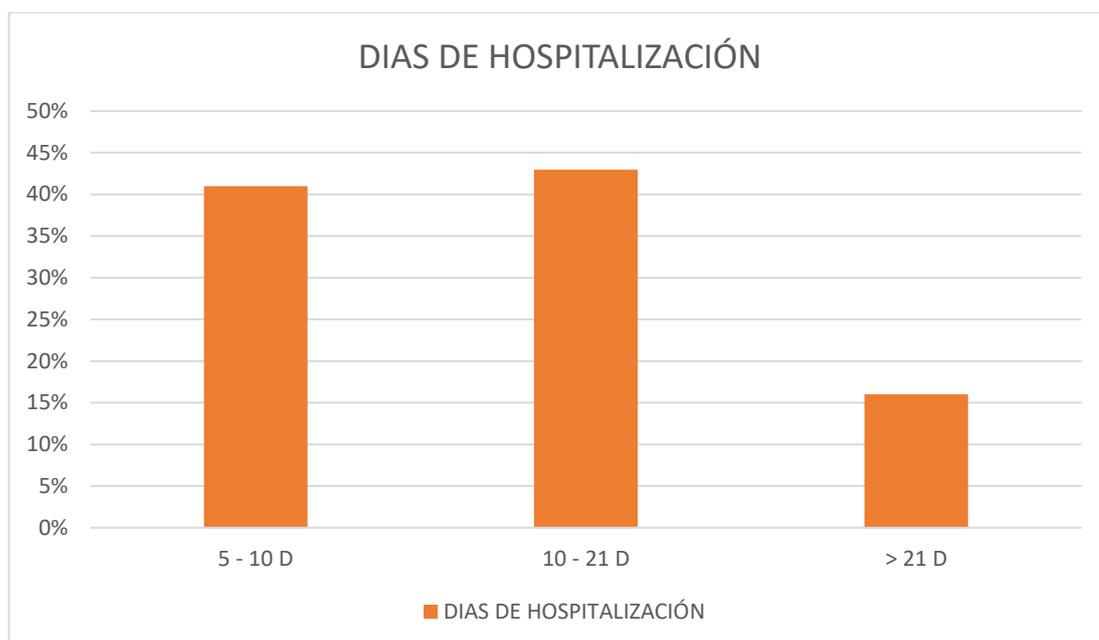
Gráfico 1 Caracterización por sexo biológico de los pacientes hospitalizados en área crítica con criterios de hipercoagulabilidad.



FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

De los pacientes que se estudiaron en la investigación no se halló una diferencia mas allá del 4%. Como resultado para el sexo masculino 52 % y para el femenino el 48%

Gráfico 2 Estancia hospitalaria pacientes hospitalizados en área crítica con criterios de hipercoagulabilidad.



FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

Con respecto a la estancia hospitalaria se clasificó a los pacientes en tres grupos, tomando como estancia corta menos a 10 días que fue un total de 59 pacientes (41%), el grupo con estancia de 10 a 21 días fue el grupo con mayor número de pacientes 62 pacientes (43 %), y mayor a 21 días corresponde al 16% de pacientes. La estancia más larga en el presente estudio fue de 44 días.

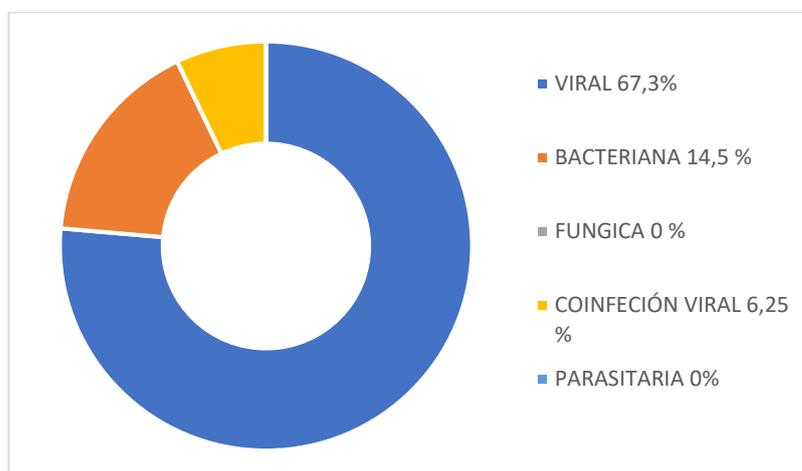
Tabla 4 Evento desencadenante de estado proinflamatorio en pacientes pediátricos hospitalizados en unidad crítica.

EVENTO DESENCADENANTE	N = 144
Sepsis	21 (14.5 %)
Estado inflamatorio multisistémico pediátrico	97 (67.3 %)
Farmacodermia	2 (1.3 %)
E. Kawasaki	20 (13.8 %)
Otras patologías	4 (2.7 %)

FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

Los eventos que detonaron los estados proinflamatorios en los pacientes del estudio fueron de diferentes características, teniendo más frecuencia los estados inflamatorio pediátrico secundario a SarsCov2 con un resultado de 97 pacientes (67.3%)

Gráfico 3 Etiología de eventos estado proinflamatorio en pacientes pediátricos hospitalizados en unidad crítica.



FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022.

Los pacientes en los cuales se pudo identificar la etiología de los eventos desencadenantes se evidencian con diferencia respecto a las otras causas, los eventos con etiología viral con un total de 97 pacientes (67.3%).

Tabla 5 Microorganismos detectados mediante PCR o Cultivos en pacientes hospitalizados en unidades críticas con trastornos de hipercoagulabilidad.

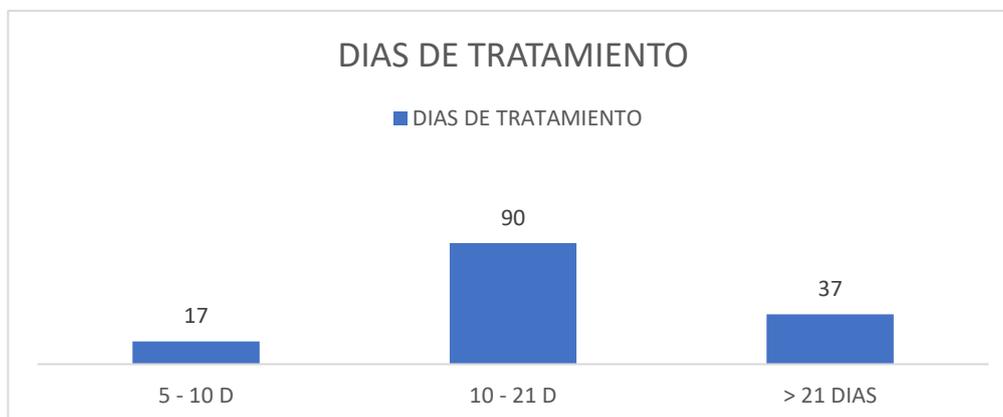
Bacteriana (n:21)	S. aureus (23%) E. coli (29%) K. pneumoniae (14%) S. pneumoniae (14%) P. aureginosa (5%) M. tuberculosis (5%) Salmonella sp. (5%)
Viral (n: 101)	Sarscov2 (84%) Sarscov/Dengue (8%) Dengue (3%) Rinovirus/VSR (1%) EpsteinBarr (1%) Rotavirus (1%) VSR (1%) No identificado (1%)

FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022.

Los microorganismos encontrados en los pacientes analizados presentaron una variedad de tipos biológicos, siendo los virus los más comunes,

encabezados por el SarsCov2, que representaba el 84% de todos los procesos virales. En cuanto a la causa bacteriana, el S. aureus destacó como el más frecuente, con un 23% en comparación con otros organismos detectados en los cultivos.

Tabla 6 Días de tratamiento con HBPM administrados de manera subcutánea en pacientes que cumplen criterios de hipercoagulabilidad.



FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022.

La administración de HBPM se realizó por vía subcutánea a una dosis de 1 mg/kg/dosis (con una dosis máxima de 60 mg). Se observó una variabilidad en el tiempo de uso de HBPM, con esquemas cortos de hasta 10 días, que representaron el 11.8%, mientras que el período más comúnmente utilizado fue de 10 a 21 días, abarcando el 62.5% de los pacientes. Algunos pacientes requirieron esquemas más prolongados debido a un estancamiento clínico y/o resultados de laboratorio anómalos, lo que representó el 20.7%.

Gráfico 4 Complicaciones relacionados a los trastornos de la coagulación en los pacientes con estado proinflamatorio hospitalizados en unidad crítica que se administró HBPM.



FUENTE: Base de Datos Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2016 – 2022

En este estudio, entre los pacientes que cumplían con todos los criterios de hipercoagulabilidad, solo se registró el fallecimiento de 4 individuos. No se observaron otras complicaciones adicionales, como las descritas en la literatura.

5. DISCUSIÓN

El presente estudio se enfoca en caracterizar a los pacientes pediátricos ingresados en unidades críticas que presentan patologías proinflamatorias y trastornos de la coagulación, así como en analizar el uso de la trombotilaxis en este grupo de pacientes, incluyendo su frecuencia de uso, duración del tratamiento y estancia hospitalaria. Este estudio es significativo por la elección del grupo de edad y la descripción del uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes críticos con estados de hipercoagulabilidad. J Lopez et al, (21) menciona que la selección de si amerita los trastornos de la coagulación, pero la incidencia de pacientes pediátricos ingresados en unidades de cuidados intensivos es menor en comparación con los adultos, aquellos con enfermedades graves pueden experimentar un aumento en los factores de riesgo de trastornos de la coagulación, lo que podría justificar la consideración de medidas de trombotilaxis.

Los hallazgos derivados de los pacientes que satisficieron los criterios de inclusión revelan que el grupo de edad más afectado fue aquel comprendido entre los 4 y los 11 años, sin observarse una disparidad significativa entre los sexos, con una diferencia de apenas el 2% entre ambos. Este patrón también se refleja en el estudio de Rodriguez et al. (18), donde el rango de edad se asemeja al de nuestra población, situado entre los 4 y los 13 años.

El tiempo de tratamiento varió entre 7 y 10 días en el 11.8% de los casos, mientras que el intervalo más frecuente fue de 10 a 21 días para estos pacientes. Esto subraya la necesidad de tener en cuenta el contexto del paciente en un estado proinflamatorio y su condición clínica, ya que, según Sheila J et al. (21), aquellos con un mecanismo de lesión que podría aumentar el riesgo de hemorragia no presentan un riesgo aumentado de sangrado por la aplicación de HBPM.

Referente a los eventos desencadenantes en la investigación las causas infecciosas de etiología viral fueron en diferencia la principal causa, mas específicamente la infección por Sarscov2 (67.3%), datos que pudieron afectarse por la pandemia que inicia en el 2020, ya que numerosos estudios como Ning Tang et al. (22) que la alteración en los pacientes con Sarscov2 implican alteración en la vía de la uroquinasa, lo que podría agravar la falla multisistémica, lo que aumenta la incidencia de síndrome de respuesta

inflamatoria sistémica pediátrica en las unidades de cuidados intensivos pediátrica en los últimos años.

Toshiaki et al. (13), sugiere que la evidencia acumulada indica que el tratamiento anticoagulante es efectivo para los pacientes críticos con trastornos de la coagulación. Sin embargo, la aplicación indiscriminada de estas medidas podría exponer a niños con bajo riesgo a posibles complicaciones, mientras que la omisión en aquellos con alto riesgo podría resultar en eventos tromبóticos prevenibles como TVP o embolia pulmonar. No se presentaron complicaciones locales relacionadas a tromboembolismo ni sangrado en la descripción de este estudio.

Los profesionales suelen basar la prescripción de tromboprofilaxis en la presencia de factores de riesgo, como la presencia de catéteres venosos centrales, ventilación mecánica, cardiopatías o hipercoagulabilidad. Sin embargo, la literatura ha revelado una variabilidad significativa en la aplicación de estas medidas en niños críticamente enfermos, y este análisis se centra en comparar los resultados de las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de la península ibérica con otras unidades internacionales.

A Rodriguez et al, (18) menciona que a pesar de que las UCIP ibéricas presentan características distintivas, como un menor número de camas y un porcentaje diferente de pacientes en los extremos de edad, los factores de riesgo de TVP en los pacientes de estas UCIP fueron similares a los de las UCIP internacionales. Se observó una incidencia significativamente mayor de factores como los catéteres venosos centrales (femoral y yugular), cáncer y sepsis. Aunque el porcentaje de pacientes que recibieron tromboprofilaxis fue similar en las UCIP ibéricas e internacionales, se aplicaron pautas diferentes, siendo la heparina de bajo peso molecular el fármaco más utilizado en las UCIP ibéricas, mientras que en las internacionales predominó la aspirina. (23)

La escasa utilización de medidas de tromboprofilaxis en niños críticamente enfermos puede deberse a la falta de evidencia pediátrica, la subestimación del riesgo por parte de los pediatras, protocolos poco vinculantes basados en opiniones de expertos, y el temor al riesgo de sangrado asociado con heparina u otros anticoagulantes. La disponibilidad de protocolos formales de tromboprofilaxis puede ser crucial para estandarizar las prácticas, pero su implementación puede basarse en extrapolaciones de datos y protocolos de adultos, así como en las opiniones y preferencias de los profesionales en cada unidad.

6. CONCLUSIONES

La prevalencia de trastornos de coagulación en pacientes hospitalizados con un estado proinflamatorio es más comúnmente observada en unidades de cuidado crítico pediátricas. Estas condiciones no solo están asociadas con causas infecciosas o sepsis, sino que pueden ser desencadenadas por cualquier evento que active la cascada de citoquinas. La administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) como profilaxis no ha demostrado causar complicaciones significativas relacionadas con su uso ni con la patología subyacente. Además, se ha observado que personas de todas las edades se benefician de su aplicación. La selección de pacientes y la duración del tratamiento se determinan mediante evaluación clínica, resultados de pruebas paraclínicas y seguimiento continuo para determinar la necesidad de continuar con el anticoagulante. Sin embargo, los criterios de laboratorio para pacientes en condiciones críticas no están bien definidos en este grupo de edad, sino por la experiencia de cada unidad crítica pediátrica.

7. RECOMENDACIONES

La escasa aplicación de la tromboprofilaxis farmacológica en pacientes pediátricos, así como la gran variabilidad en la implementación de esta subrayan la importancia de llevar a cabo estudios adecuadamente diseñados para proporcionar orientación a los profesionales sobre la conveniencia de la tromboprofilaxis en niños críticamente enfermos. Es crucial reducir la variabilidad en torno a esta práctica. Sin embargo, en ausencia de evidencia sólida, resulta difícil determinar la práctica óptima para mejorar la atención. En el presente estudio se ha determinado la caracterización de los pacientes y tiempos de estancia hospitalaria, y esto debe ser objeto de estudio en investigaciones futuras para los profesionales que se encuentran al cuidado de los pacientes en unidades críticas.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality. *Crit Care Med*. 2018 May 1;46(5):736–42.
2. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020 Jun 1;127.
3. Álvarez-Hernández LF, Herrera-Almanza L. Disseminated intravascular coagulation: Relevant aspects for the diagnosis. *Med Interna Mex*. 2018 Sep 1;34(5):735–45.
4. McCrory MC, Brady KM, Takemoto C, Tobias JD, Easley RB. Thrombotic disease in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(1):80–9.
5. Faustino EVS, Hanson S, Spinella PC, Tucci M, O'Brien SH, Nunez AR, et al. A multinational study of thromboprophylaxis practice in critically ill children. *Crit Care Med [Internet]*. 2014 [cited 2023 Jun 19];42(5):1232–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351371/>
6. Residente www.medigraphic.com E, María López-Salvio Y, Johanna Herrera-Rodríguez L, Guzmán-Silahua S, Hernán Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B, et al. Dímero D: papel en patología trombótica. *El Resid [Internet]*. 2018 Jun 4 [cited 2023 Sep 27];13(1):12–22. Available from: www.medigraphic.com/elresidente
7. Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols - Google Libros [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: [https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=k8u_EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=Hemostasis+and+Thrombosis+Methods+and+Protocols+Second+Edition+favaloro&ots=-vmtXTnOVD&sig=CuX0fmXeEHY1PtVI6pbduUOacVs#v=onepage&q=Hemostasis and Thrombosis Methods and Protocols Second Edition favaloro&f=true](https://books.google.com.ec/books?hl=es&lr=&id=k8u_EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=Hemostasis+and+Thrombosis+Methods+and+Protocols+Second+Edition+favaloro&ots=-vmtXTnOVD&sig=CuX0fmXeEHY1PtVI6pbduUOacVs#v=onepage&q=Hemostasis+and+Thrombosis+Methods+and+Protocols+Second+Edition+favaloro&f=true)

8. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest Clin*. 2015;56(4):432–54.
9. González-Villalva A, Peña-Díaz A de la, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Rev la Fac Med [Internet]*. 2020 Sep 25 [cited 2024 Jan 13];63(5):45–57. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000500045&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Wada T, Gando S. Phenotypes of Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost [Internet]*. 2023 [cited 2023 Oct 5]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657485/>
11. Tsantes AG, Parastatidou S, Tsantes EA, Bonova E, Tsante KA, Mantzios PG, et al. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines. *Life (Basel, Switzerland) [Internet]*. 2023 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];13(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36836706/>
12. Revilla PM, Ruiz Del Olmo I, Pablo J, Íñiguez G. Trombosis venosa y arterial extracerebral: diagnóstico, prevención y tratamiento. [cited 2023 Oct 10]; Available from: www.aeped.es/protocolos/
13. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J intensive care [Internet]*. 2023 Dec 1 [cited 2023 Sep 26];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37221630/>
14. Hayakawa M, Ono K. A summary of the Japan septic disseminated intravascular coagulation study. *Acute Med Surg [Internet]*. 2018 Apr [cited 2024 Jan 13];5(2):123. Available from: [/pmc/articles/PMC5891114/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3111114/)
15. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *J Clin Med [Internet]*. 2019 May 1 [cited 2024 Jan 13];8(5). Available from: [/pmc/articles/PMC6572234/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3111114/)

16. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb 1;141(2):e737S-e801S.
17. Van Ommen CH. Antithrombotic treatment in neonates and children. *Minerva Pediatr* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Oct 10];70(1):67–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160643/>
18. Rodríguez Núñez A, Fonte M, Faustino EVS. Utilización de medidas de trombopprofilaxis en niños críticamente enfermos en España y Portugal. *An Pediatría*. 2015 Mar 1;82(3):144–51.
19. Ortel TL. Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 10];38(SUPPL. 2). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2010/02001/acquired_thrombotic_risk_factors_in_the_critical.7.aspx
20. Enoxaparina | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2024 Jan 13]. Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/enoxaparina>
21. López-Herce J, Carrillo Álvarez A. Criterios de ingreso y alta y organización de los cuidados intensivos pediátricos. *Med Intensiva* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jun 9];42(4):203–4. Available from: <http://www.medintensiva.org/es-criterios-ingreso-alta-organizacion-cuidados-articulo-S0210569118300111>
22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jun 9];18(4):844–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>
23. Vincent E, Faustino S, Hanson S, Spinella PC, Tucci M, O'brien SH, et al. A Multinational Study of Thromboprophylaxis Practice in Critically Ill

Children*. Crit Care Med [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 27];42(5):1232–40. Available from: <http://journals.lww.com/ccmjournal>



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Carlos Enrique Pinto Cueva**, con C.C: # 0923948707 autor/a del trabajo de titulación: **"Uso de tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016 - diciembre 2022"** previo a la obtención del título de **Pediatra** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 20 de junio de **2024**

f. _____

Nombre: **Carlos Enrique Pinto Cueva**

C.C: **0923948707**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Uso de tromboprolifaxis con heparina de bajo peso molecular en estados proinflamatorios con datos de hipercoagulabilidad en pacientes hospitalizados en área crítica pediátrica en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde el enero 2016 - diciembre 2022"		
AUTOR(ES)	Carlos Enrique Pinto Cueva		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Robinson Rolando Ramirez Ruiz		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Postgrado		
CARRERA:	Especialidad en Pediatría		
TITULO OBTENIDO:	Pediatra		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	20 de junio del 2024	No. DE PÁGINAS:	30
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría, Hematología, Cuidados intensivos pediátricos, infectología.		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Anticoagulantes, heparina, síndrome de respuesta Inflamatoria Sistémica, Unidades de Cuidados Intensivos, Pediátrico.		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>Introducción: El estado de hipercoagulabilidad en niños con patologías proinflamatorias se refiere a la tendencia aumentada a desarrollar coágulos sanguíneos debido a la inflamación sistémica y la activación de las vías de coagulación; estos cambios afectan el lecho microvascular lo que contribuye a la isquemia tisular y a la subsiguiente disfunción orgánica durante los estados proinflamatorios. Es necesario saber que la tromboprolifaxis con Heparina de bajo peso molecular está indicada en este grupo de pacientes, pero existe una escasez de estudios respecto a su uso en edad pediátrica. Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes en estado de hipercoagulabilidad hospitalizados en área crítica a quienes se administró HBPM que cumplen con los criterios de inclusión atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período enero 2016 – diciembre 2022. Resultados: De los 144 pacientes identificados con diagnóstico síndrome de respuesta inflamatoria sistémica quien cumple los criterios de hipercoagulabilidad; el grupo etario prevalente de 4-11 años 51%, sin diferencia entre géneros, como desencadenante principal el estado proinflamatorio pediátrico 97%, y como evento de complicaciones más frecuente se describió la muerte 4%. Conclusiones: La tromboprolifaxis en los pacientes pediátricos críticamente enfermos que cumplen criterios de hipercoagulabilidad fue tolerada, así como los días de administración fueron estipulados según la clínica del paciente evento desencadenante y hallazgos de laboratorio. Se deberían generar protocolos de aplicación de la tromboprolifaxis en estos pacientes tomando como sustento la fisiopatología y su historia natural.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-9986321348	Carlos_pintoc@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vines Balanzategui Linna Betzabeth		
	Teléfono: +593-987165741		
	E-mail: linna.vines@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			