

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

TEMA

**Caracterización clínica de trombofilias en pacientes
pediátricos atendidos en el Hospital “Dr. Roberto Gilbert
Elizalde” de enero 2018 a diciembre 2022.**

AUTOR

Carrera Delgado Wilfrido Andrés

**Trabajo de investigación previo a la obtención del título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTOR

Dr. Ramírez Ruiz Robinson Rolando

Guayaquil, Ecuador

2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Carrera Delgado Wilfrido Andrés**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR (A)

Dr. Ramírez Ruiz Robinson Rolando

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____

DRA. VINCES BALANZATEGUI LINNA MARÍA

Guayaquil, octubre de 2024



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Carrera Delgado Wilfrido Andrés**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Caracterización clínica de trombofilias en pacientes pediátricos atendidos en el hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de enero 2018 a diciembre 2022**, 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, octubre de 2024

EL AUTOR (A)

f. _____

Carrera Delgado Wilfrido Andrés



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

AUTORIZACIÓN

Yo, **Carrera Delgado Wilfrido Andrés**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación **Caracterización clínica de trombofilias en pacientes pediátricos atendidos en el hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de enero 2018 a diciembre 2022**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

EL AUTOR (A)

f. _____

Carrera Delgado Wilfrido Andrés



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

REPORTE COMPILATIO



TUTOR (A)

Dr. Ramírez Ruiz Robinson Rolando

DEDICATORIA

La presente tesis se la dedico a Dios y a mi familia: mis padres, a mi esposa y a mí querida hija sin ellos presentes y acompañado de su amor perenne no lo pudiera haber realizado.

Gracias por ayudarme a cumplir mis sueños y objetivos.

Además, esta dedicatoria va hacia cada una de las personas que me acompañaron en este largo camino, algunas ya no presentes físicamente sin embargo quedaron plasmado los momentos que pase junto a ellas y ellos lo que significa que serán imborrables, a mis profesores, amigos, compañeros, a cada uno, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por guiarme y cuidarme a mi familia y a mí en este largo proceso.

Agradezco a mi tutor Dr. Robinson Ramírez por su labor durante este largo camino en la que ha demostrado no solo un gran conocimiento, sino también una comprensión, paciencia y empatía sin las que el trabajo no hubiera sido posible.

Agradezco también al hospital Roberto Gilbert Elizalde por abrirme las puertas y permitirme aprender desde sus memorables e históricas aulas y cimientos.

Al departamento de hematología pediátrica por su apoyo en todo momento.

A mis padres y mi esposa e hija por su paciencia, y amor sobre todas las cosas.

A todos aquellos que durante este tiempo han ayudado a que esta tesis sea hoy una realidad.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
OBJETIVOS.....	6
Objetivo principal.....	6
Objetivos secundarios.....	7
MARCO TEÓRICO	8
Definición	8
Trombofilias primarias.....	8
Deficiencia de Proteína C y S.....	8
Deficiencia de Antitrombina III	10
Mutación homocigótica/heterocigótica del factor V Leiden	11
Mutación de protrombina 20210A (factor II)	13
Genotipo MTHFR C677T.....	14
Trombofilias secundarias	15
Síndrome antifosfolípido pediátrico (SAF).....	15
Síndrome antifosfolípido inducido por sepsis.....	15
Malignidad	15
Síndrome nefrótico	16
Septicemia.....	16
Anticoagulación	17
Pruebas de laboratorio	17
Manejo agudo.....	18
Duración de la terapia.....	18
METODOLOGÍA	20
Tipo de Investigación	20
Nivel de Investigación	20
Diseño de Investigación	20
Población de estudio.....	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión.....	20
Descripción de los pacientes incluidos	20
Se estudiaron a pacientes neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes de todas las etnias, tanto masculino como femenino hasta los 17 años 11 meses.	20

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS Y CARACTERIZACIÓN	22
ENTRADA Y GESTIÓN DE LOS DATOS	23
Método de recogida de datos.....	23
Estrategia de análisis estadístico	23
RESULTADOS	23
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES.....	35
REFERENCIAS.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Operacionalización de las variables de interés y caracterización	22
Tabla 2 Coagulograma en pacientes con trombofilias.....	27

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Figura 1. Distribución por género de pacientes con trombofilias	23
Figura 2. Distribución por tipo de trombofilia	24
Figura 3. Diagnósticos más frecuentes de trombofilias primarias.....	25
Figura 4 Diagnósticos más frecuentes de trombofilias secundarias.....	25
Figura 5 Tipo de catéter	26
Figura 6 Área hospitalaria	26
Figura 7 Tratamiento recibido en pacientes con trombofilias.....	28
Figura 8 Mortalidad asociada a trombosis.....	28

RESUMEN

Trombofilia es el término utilizado para describir la tendencia a desarrollar trombosis o la recurrencia de la misma, su prevalencia es muy variable dependiendo de la población estudiada. Los eventos tromboembólicos son condiciones poco frecuentes en pacientes pediátricos y se asocian a factores congénitos o adquiridos. Las trombofilias hereditarias comunes incluyen deficiencias de proteínas C y S, mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A y deficiencia de antitrombina III, mientras las adquiridas a menudo involucran anticuerpos antifosfolípidos y el uso de catéteres venosos centrales. Actualmente en la población local no se ha definido la prevalencia de eventos trombóticos asociadas a trombofilias primarias o secundarias por lo que el presente trabajo intenta describir las características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con trombofilias primarias o secundarias en el hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde". Se encontraron 159 pacientes factibles de análisis en los que se vio un marcado predominio masculino, edad media de 5 años, la causa más frecuente de trombosis secundarias fue la presencia de catéter y en el caso de trombofilia primaria la más frecuente fue el déficit de proteína C. La mayoría de los pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular.

Palabras clave: Trombofilia, Trombosis, Pediatría

ABSTRACT

Thrombophilia is the term used to describe the tendency to develop thrombosis or its recurrence, its prevalence is highly variable depending on the population studied. Thromboembolic events are rare conditions in pediatric patients and are associated with congenital or acquired factors. Common inherited thrombophilias include protein C and S deficiencies, factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A mutation and antithrombin III deficiency, while acquired thrombophilias often involve antiphospholipid antibodies and the use of central venous catheters. Currently, the prevalence of thrombotic events associated with primary or secondary thrombophilias in the local population has not been defined, so this paper attempts to describe the clinical characteristics of pediatric patients diagnosed with primary or secondary thrombophilias at the "Dr. Roberto Gilberto Elizalde" Children's Hospital. 159 patients were found eligible for analysis, with a marked male predominance, mean age of 5 years, the most frequent cause of secondary thrombosis was the presence of a catheter and in the case of primary thrombophilia the most frequent cause was protein deficiency. C. Most patients were treated with low molecular weight heparin.

Key Word: Thrombophilia, Thrombosis, Pediatric

INTRODUCCIÓN

Los eventos tromboembólicos son condiciones poco frecuentes en pacientes pediátricos, con una incidencia que aumenta con el paso de los años e importante morbilidad y mortalidad posterior a la aparición del mismo (1).

Se define trombofilia al desorden de la coagulación que aumenta la predisposición a la formación de coágulos incrementando de forma significativa la morbilidad y mortalidad del paciente (2).

Las trombofilias hereditarias y adquiridas pueden categorizarse utilizando los elementos clásicos de la tríada de Virchow: estasis, estado de hipercoagulabilidad y lesión vascular (3). Las principales mutaciones asociadas a estados protrombóticos son el factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210A, deficiencias de proteína C, proteína S, y antitrombina III (4).

Las trombofilias están asociadas a varios factores entre ellos, la edad, la herencia familiar, así como el estado de heterocigoto u homocigoto que desencadena en cuadros de trombosis venosa o arterial (4). En el presente estudio se describirá la presentación clínica de estas alteraciones tanto congénito o adquirido, siendo el primero en nuestro país que revisará los casos de trombofilia primaria realizado en un hospital de tercer nivel que recibe en promedio de los últimos 5 años 13842 atenciones ambulatorias y hospitalarias por año, que cuenta con la subespecialidad de hematología pediátrica.

El interés al realizar esta investigación es conocer la realidad actual y definir sus características clínicas en el entorno que nos desenvolvemos, debido a la escasez de estudios que se asemejen al medio contemporáneo. Marcando la diferencia en la población con el diagnóstico más frecuente la deficiencia de proteína C y a su vez siendo muy significativa la presencia de catéter venoso central en el estudio de trombofilias secundarias. El tratamiento de estas afecciones se basa en anticoagulación convencional que varía entre 3 a 6 meses dependiendo de las guías (5). Los síntomas clínicos son muy variados y relacionados con factores como la edad de presentación, factores de riesgo

asociados, homocigoto o heterocigoto para las distintas mutaciones que finalmente desencadenan los cuadros de trombosis venosa o arterial en territorios conocidos como “no usuales” como seno venoso sagital, venas mesentéricas, vena renal, vena portal entre otras (7).

En países europeos el Factor V Leyden y la mutación del gen de protrombina (F2G20210A) son las condiciones más comunes y se asocian con un aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar entre el 5 al 79%. Mientras que en las deficiencias de proteínas C, s y antitrombina III el riesgo puede llegar al 20%, siendo la de peor resultado la homocigosis de la proteína S (1,6).

Hasta hoy la evidencia no es suficiente para respaldar la realización sistemática de pruebas de tamizaje en población general, aunque sí podrían ser útiles en familiares de primer grado de personas con antecedentes personales de trombosis.

ANTECEDENTES

Las trombofilias se presentan en el 2.8 a 7.9% de pacientes con trombosis venosas profundas de la edad pediátrica. Las deficiencias por pérdida de función en las proteínas que participan en la coagulación se presentan en 1 a 3 pacientes entre 100.000 caso de forma anual (5). La deficiencia de antitrombina III es una condición relativamente rara, con prevalencia de 1 en 2000 pacientes, fue la primera trombofilia descrita en registros médicos, mientras que el caso de la deficiencia de la proteína C se la puede encontrar entre el 0.1 a 0.5% de la población general, para el déficit de Proteína S se encuentra en el 0.01 a 1% de los pacientes (9).

Para el caso de las mutaciones que causan ganancia de función suelen ser variables, el Factor V Leiden presenta una prevalencia del 2 al 7% en la población general y se considera la mutación más común. La mutación del gen de la protrombina por su parte afecta entre 1 a 6% de la población general (8).

La prevalencia de trombofilias es muy variable, dependiendo de la población estudiada, desde el 39 al 78% como lo reportó un estudio alemán, hasta del 12% como reportan los estudios canadienses (5). La combinación de trombofilias tiene una prevalencia de 56,3% según los reportes actuales (3).

El registro canadiense estimó que el 2,4% de los ingresos a unidades de cuidados intensivos neonatales registraron trombosis neonatal, mientras que para niños mayores de un mes de edad la incidencia es de alrededor de 5,3% (10).

Con relación a las trombosis secundarias, a pesar de que los casos de trombosis en niños en pediatría son poco frecuentes, se ha observado un aumento en la detección de eventos tromboticos como resultado de manejo de condiciones críticas en el paciente pediátrico que requiere el uso de catéteres venosos centrales y la presencia de otros factores que alteran la hemostasia como la estancia en unidades de cuidados intensivos, las venopunciones repetidas o condiciones relacionadas a sepsis y estado inflamatorios (11).

Por otro lado, la incidencia de eventos cerebro vasculares pediátricos es baja incluso en países desarrollados como Estados Unidos de América donde llegan al 2 a 3% entre 100.000 pacientes al año, sin embargo, dadas las secuelas que puede ocasionar y la dificultad relacionada al tratamiento tanto en rehabilitación como en elevados costos de vida, debe ser diagnosticada y tratada lo antes posible para disminuir el porcentaje de secuelas (5).

JUSTIFICACIÓN

Las trombofilias pediátricas abarcan tanto enfermedades hereditarias como adquiridas que aumentan el riesgo de eventos tromboticos. Las trombofilias hereditarias comunes incluyen deficiencias de proteínas C y S, mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A y deficiencia de antitrombina. Las trombofilias adquiridas a menudo involucran anticuerpos antifosfolípidos y el uso de catéteres venosos centrales (3,5).

Aunque su prevalencia es baja en la población pediátrica, involucra un importante sistema de vigilancia tanto extra como intrahospitalario ya que sus complicaciones potenciales pueden causar importantes secuelas. Los casos de trombosis en lugares inusuales ameritan una búsqueda exhaustiva de la base del evento presentado. Los casos reportados dentro de la hospitalización deben ser causa de mejoras en la técnica de punción, movilización del paciente o búsqueda de causas clínicas que ocasionaron los eventos trombóticos (1-12).

El reconocimiento temprano de las trombofilias en niños es fundamental, ya que la presentación clínica puede ser sutil o inespecífica, dificultando su detección (11). Por ejemplo, niños con antecedentes familiares de trombofilia, episodios recurrentes de coágulos o condiciones asociadas como el síndrome antifosfolípido o la mutación del factor V Leiden, tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas. Además, factores desencadenantes como cirugías, inmovilización prolongada o infecciones graves pueden aumentar este riesgo en niños con predisposición a la trombofilia. Las medidas preventivas son esenciales para manejar el riesgo en niños identificados con trombofilia (1). Estas incluyen la monitorización regular, el manejo adecuado de factores de riesgo, y en algunos casos, la profilaxis con anticoagulantes bajo estricta supervisión médica. Además, la educación a los padres y al personal de salud sobre los signos de alerta de trombosis y la importancia de la adherencia al tratamiento es crucial para evitar eventos trombóticos (13-14).

El manejo basado en el riesgo, que incluye detección de trombofilia y anticoagulación profiláctica, es crucial para prevenir eventos trombóticos en pacientes pediátricos de alto riesgo. Se necesitan pautas estandarizadas y más investigación para optimizar el manejo de las trombofilias pediátricas. La comprensión y manejo de las trombofilias en la población pediátrica son esenciales para prevenir complicaciones graves. Un enfoque preventivo, basado en la identificación temprana y el manejo adecuado de los riesgos, puede mejorar significativamente la calidad de vida y el pronóstico de los niños afectados por estas condiciones (14).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de las trombofilias primarias y secundarias en el entorno local es crucial sin embargo carecemos de estudios de nuestra población. Incluso a pesar de que su prevalencia es baja, el alto nivel de morbilidad asociado con estas condiciones lo vuelve trascendental y conocer nuestro entorno debe ser una prioridad. Las trombofilias pueden predisponer a los individuos a desarrollar trombos venosos y arteriales a distintos niveles dando lugar a eventos trombóticos graves, como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidentes cerebrovasculares en todas las edades. El éxito del pediatra en reconocer los signos de alarma para trombofilias radica en la posibilidad de prevenir complicaciones potencialmente mortales. Dado que los síntomas de una trombofilia pueden ser sutiles o confundirse con otras patologías comunes, el pediatra debe estar alerta a ciertos factores que podrían indicar un riesgo subyacente. Estos incluyen antecedentes familiares de trombosis, eventos trombóticos inexplicables en el niño, o presencia de condiciones que predisponen a la formación de coágulos, como inmovilización prolongada o infecciones severas.

Actualmente en la población local no se ha definido la prevalencia de eventos trombóticos asociadas a trombofilias primarias o secundarias, por lo que resulta pertinente la revisión de los casos de trombosis, siendo el primero en nuestra región con medición de trombofilias primarias y secundarias en la población pediátrica en un hospital de niños de tercer nivel que cuenta con la subespecialidad de hematología pediátrica a pesar de limitantes como lo social y económico al no poder contar con estudios genéticos, se realiza con la finalidad de aportar información a la comunidad médica pediátrica sobre su prevalencia, sintomatología y manejo.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir la presentación clínica de los pacientes pediátricos diagnosticados con trombofilias en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, durante el período de enero 2018 hasta diciembre 2022.

Objetivos secundarios

1. Determinar cuáles son las trombofilias más frecuentes y su prevalencia en los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el período de estudio.
2. Describir los hallazgos de laboratorio más comunes en pacientes pediátricos diagnosticados con trombofilias en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.
3. Identificar las patologías asociadas con una mayor prevalencia de trombofilias secundarias en los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.
4. Conocer la terapéutica utilizada en el manejo de las trombofilias en los pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

MARCO TEÓRICO

Definición

Las trombofilias son trastornos procoagulantes congénitos o adquiridos que aumentan el riesgo de trombosis o de recurrencia de la misma. Además, son factores de riesgo reconocibles e importantes para eventos tromboticos en todos los grupos de edad y su prevalencia es muy variable, desde el 13 al 60% dependiendo de la población estudiada y el sitio de origen (3).

Las trombofilias pueden expresarse clínicamente en pacientes que desarrollan tromboembolismo espontáneo, con una gravedad desproporcionada al estímulo, trombosis recurrente o trombosis a edad temprana (15). Los eventos tromboembólicos son poco frecuentes en la población pediátrica, con una elevada morbilidad y mortalidad y usualmente se presentan secundarios a complicaciones en patologías severas como el cáncer, cardiopatías congénitas o prematuridad (14).

Las causas de eventos tromboembólicos son múltiples, desde condiciones congénitas que alteran la cascada de coagulación, hasta condiciones adquiridas a enfermedades sistémicas o tratamientos médicos. Entre las trombofilias primarias más comunes tenemos a la deficiencia de antitrombina, proteína C y proteína S, la mutación del factor V Leiden, la variante de protrombina G20210A, la hiperhomocisteinemia y la mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa. Mientras las trombofilias secundarias más frecuentes son aquellas en el contexto de patologías oncológicas, septicemia o síndrome antifosfolipídico, en adolescentes también podemos encontrar embarazo y uso de terapias hormonales (1). La mayoría de estas condiciones se diagnostican en el curso de un evento trombotico (11).

Trombofilias primarias

Deficiencia de Proteína C y S

La deficiencia de proteínas C y S son trombofilias muy raras, con prevalencia aproximada del 0.1 al 0.5% en la población pediátrica y que confieren un aumento en el riesgo de trombosis de hasta 75 veces más que en la población general (15).

La proteína C y la proteína S se sintetizan principalmente en el hígado. La proteína S también es sintetizada por plaquetas, células endoteliales, osteoblastos y células del músculo liso vascular y circula en el plasma. La proteína C es activada por el complejo trombina-trombomodulina para formar proteína C activada (APC) en la superficie de las células endoteliales vasculares. Una vez que se activa la proteína C, la proteína S libre en el plasma es un cofactor, junto con los fosfolípidos y el calcio, para inactivar el factor V y el factor VIIIa en sitios de escisión específicos del polipéptido arginina (14). Esto da como resultado una activación alterada de la protrombina, ejerciendo así su acción anticoagulante al reducir la generación de trombina. La proteína S también potencia los efectos de la APC en la fibrinólisis. La proteína S también ejerce efectos independientes de APC al inhibir directamente el complejo tenasa y protrombinasa, actuando como un cofactor importante para el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) durante la inactivación del factor X activado e inhibiendo aún más la generación de trombina (3).

En la deficiencia de proteína C o proteína S, la cascada de coagulación continúa sin control con la hiperactividad del factor V y del factor VIII, lo que resulta en una producción excesiva de trombina (14).

En su presentación clínica la deficiencia de proteína C y S se relacionan con trombosis de sitios inusuales y necrosis cutánea inducida por cumarínicos. El patrón de herencia de la deficiencia de proteína C y proteína S es de manera autosómica dominante, los pacientes homocigotos tienen una deficiencia más grave, pudiendo presentar púrpura fulminans en etapa neonatal. En caso de los adultos suelen ser heterocigotos con dos tipos, una cuantitativa y otra cualitativa (15).

Para el abordaje de laboratorio en sospecha de deficiencia de proteína C disponemos del ensayo funcional de proteína C en el que se puede identificar trastornos de tipo I y tipo II, el dosaje de proteína C total medida mediante inmunoensayo que ayuda a distinguir las deficiencias de tipo I y tipo II y el análisis mutacional con la prueba de mutación PROC1 se realiza una vez que la prueba inicial sugiere una deficiencia subyacente de proteína C. Esto puede

ayudar a brindar asesoramiento genético a los pacientes y a comprender la historia natural de la enfermedad. Para la deficiencia de proteína S contamos con el dosaje de proteína S total, proteína S libre, ensayo funcional de proteína S y el análisis mutacional (14).

Deficiencia de Antitrombina III

La antitrombina es una glicoproteína de la familia de los inhibidores de la serin-proteasa y se sintetiza en el hígado. Circula en la sangre en forma de reposo y responde lenta e irreversiblemente inhibiendo sus objetivos primarios, trombina y FXa, así como objetivos secundarios como FIXa, FXIa, FXIIa y FVIIa. En el sitio de la lesión, la trombina se une a la trombomodulina en la superficie endotelial. La neutralización de la trombina se ve reforzada por la interacción con el complejo trombina-trombomodulina. Luego, la trombina inactiva y la antitrombina se disocian de la trombomodulina y se excretan rápidamente del hígado(14-16). La eliminación de trombina también previene una mayor activación de la proteína C. La deficiencia de antitrombina puede ser un trastorno adquirido o congénito(16).

La prevalencia estimada de la deficiencia hereditaria de antitrombina oscila entre 1 en 2000 y 1 en 5000. En casos de trombosis venosa la incidencia aumenta a 1 en 20 y 1 en 200. La deficiencia hereditaria de antitrombina se clasifica en Tipo I o Tipo II. El tipo I produce una deficiencia completa de productos del gen antitrombina si se encuentra en un estado homocigoto. Un genotipo heterocigoto produce aproximadamente el 50% de la actividad antitrombina funcional. Las deficiencias de tipo II característicamente demuestran la producción de proteína antitrombina alterada, lo que resulta en la pérdida de su función. Hay una disminución en la actividad antitrombina general, pero la reducción del antígeno antitrombina es menos probable. La ubicación en la que la proteína sufre alteración puede afectar el sitio reactivo, el dominio de unión a heparina o ambos. La falta de actividad o producción de antitrombina se presenta más comúnmente como una trombosis venosa profunda. Sin embargo, existe un mayor riesgo de trombosis recurrente no provocada en sitios inusuales como las venas cerebrales o mesentéricas. El

tratamiento inicial para la trombosis es heparina y el mantenimiento generalmente se realiza con un anticoagulante oral (14).

La deficiencia de antitrombina adquirida generalmente se asocia con una disminución de la producción como parte de una síntesis alterada en el caso de insuficiencia hepática aguda, cirrosis, desnutrición, una pérdida directa de antitrombina en afecciones que incluyen el síndrome nefrótico o debido a un aumento en el consumo. La antitrombina se pierde a través de coagulopatías por consumo, incluido el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), microangiopatías con trombosis, neoplasias malignas y reacciones transfusionales hematológicas. Los niveles de antitrombina inferiores a 50 a 60 % en la sepsis generalmente empeoran los resultados pronósticos y los niveles inferiores a 20 % se correlacionan con resultados mortales. La pérdida de antitrombina en la sepsis se debe en parte al aumento del recambio plasmático y a la regulación negativa de la producción de antitrombina. El grado de deficiencia también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (14).

Mutación homocigótica/heterocigótica del factor V Leiden

El factor V Leiden (FVL) se caracteriza por una mutación puntual en el gen FV con una sustitución de un solo aminoácido (arginina 506 por glutamina en el sitio de escisión de APC), al no encontrarse activada, la proteína C activada tiene que buscar otro sitio de corte, lo que como resultado final dará una generación de trombina más prolongada y por tanto, a un estado de hipercoagulabilidad (16).

Se trata de una trombofilia congénita frecuente con predominio en población blanca, afecta entre el 5% de población europea y en su mayoría con un estado heterocigoto que aumenta el riesgo de trombosis venosa entre 3 a 5 veces. Se puede dar casos combinados con deficiencia de antitrombina, sin embargo, tiene un menor riesgo de recurrencia de trombosis. Los sitios donde puede evidenciarse la trombosis son inusuales como el territorio pulmonar o esplácnico (17).

La principal manifestación clínica de la mutación del factor V Leiden es el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Sin embargo, el hallazgo más común en personas con factor V Leiden es una anomalía únicamente de laboratorio. Sólo un pequeño porcentaje de personas con factor V Leiden desarrollarán TEV a lo largo de su vida, con un riesgo aproximado del 5 % para los heterocigotos del factor V Leiden en la población general y hasta el 20 % en familias trombofílicas (16).

El sitio más común de TEV es la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), pero pueden estar afectados otros sitios, incluidas las venas superficiales de las piernas o las venas cerebrales, porta y hepática. La trombosis de la vena cerebral puede ocurrir en individuos con factor V Leiden, especialmente en pacientes que toman píldoras anticonceptivas orales. Los estudios han demostrado que el factor V Leiden puede estar asociado con un mayor riesgo de síndrome de Budd-Chiari (16).

La asociación entre el factor V Leiden y el tromboembolismo arterial sigue siendo controvertida y es probable que sea pequeña si está presente. El tromboembolismo afecta a 1,2 de cada 1.000 partos. Se ha informado de un aumento de la morbilidad y la mortalidad en el TEV asociado al embarazo en las mujeres, sin embargo, según la evidencia clínica actual, las trombofilias hereditarias como el factor V Leiden no se consideran factores de riesgo de pérdidas recurrentes de embarazos ni están implicadas en afectar los resultados obstétricos(17). Según las directrices de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH), se desaconsejan las pruebas de trombofilia en pacientes diagnosticados con el primer episodio de TVP/EP, ya que son costosas y no tienen ningún beneficio clínicamente significativo. La prueba del factor V Leiden está indicada para personas con tromboembolismo venoso, especialmente si:

- El TEV ocurre a una edad temprana, generalmente menos de 50 años.
- Sitios atípicos de coagulación, como trombosis de las venas viscerales, como la vena ovárica, la vena porta o la trombosis de la vena renal.
- Trombosis arterial inexplicable
- Antecedentes familiares importantes de trombofilia.

- En un paciente hospitalizado que desarrolla TEV a pesar de estar recibiendo anticoagulación profiláctica sin otra explicación definitiva para TEV
- Trombosis venosa profunda/EP recurrente inexplicable

El factor V Leiden se puede diagnosticar mediante análisis de mutaciones (pruebas genéticas) o mediante una prueba de coagulación funcional para detectar resistencia a APC. Las pruebas genéticas están indicadas para personas con antecedentes familiares de factor V Leiden. También se prefiere para miembros de una familia con antecedentes de trombofilias, pacientes con síndrome antifosfolípido o aquellos que necesitan anticoagulación oral (17).

Mutación de protrombina 20210A (factor II)

La variante de protrombina (FII G20210A) se caracteriza por una única sustitución de nucleótidos G por A en la posición 20210 en el gen de protrombina. El FVa unido al complejo protrombina-FVa generalmente es resistente a la inactivación de APC. Esta mutación de protrombina se asocia con una mayor producción de protrombina en plasma. Los niveles elevados de protrombina en plasma prolongan la vida media del FVa en la circulación, protegiéndolo así de la degradación por APC, lo que conduce a un estado de hipercoagulabilidad (1-16).

Esta mutación realmente no afecta a la molécula de protrombina, sino su transcripción de ARN mensajero incrementando en 30% aproximadamente las concentraciones de protrombina plasmática. En la población blanca es frecuente con una prevalencia estimada del 2 al 4%, los homocigotos tienen riesgo 6 a 7 veces más de trombosis, pero no incrementa el riesgo de recurrencia, por lo que se la considera de riesgo bajo. Los sitios de trombosis suelen ser portal, venosa profunda y venosa cerebral (12).

El diagnóstico se establece mediante la identificación de una variante heterocigótica u homocigótica 20210G>A (también conocida como c.*97G>A) en F2, el gen que codifica la protrombina (18).

La herencia de la mutación de la protrombina es autosómica dominante. La prevalencia de esta mutación en caucásicos es aproximadamente del 2%. Un

metaanálisis demostró que el OR para FII G20210A y la aparición de TEV en el grupo de edad pediátrica es de 2,63 y el OR para TEV recurrente en niños es de 2,15. Estos Los datos coinciden con los de estudios en adultos en los que la mutación FII aumenta el riesgo de un primer TEV de 2 a 3 veces(18).

El manejo depende de las circunstancias clínicas. La primera trombosis aguda se trata según las directrices estándar. La duración del tratamiento anticoagulante se determina mediante la evaluación de los riesgos de recurrencia del TEV y de hemorragia relacionada con los anticoagulantes (17).

Genotipo MTHFR C677T

La hiperhomocisteinemia se ha identificado como un factor de riesgo variable de TEV, TVC. Los mecanismos parecen hallarse relacionados con los altos niveles de homocisteína en las paredes de los vasos al ocasionar disfunción endotelial, con el estrechamiento asociado de la trombomodulina. El genotipo termolábil homocigoto metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T (alanina 677 a valina) tiene la capacidad catalítica de la enzima MTHFR general y puede producir hiperhomocisteinemia leve. Sin embargo, en individuos con niveles adecuados de folato, la anomalía genética se cancelará y los niveles de homocisteína en plasma permanecerán normales. Por lo tanto, nunca todas las personas con el genotipo MTHFR C677T desarrollarán niveles altos de homocisteína y serán propensas a suscitar TEV ya suerte cerebrovascular(12).

El genotipo MTHFR C677T está presente hasta en un 10% de la población sana. En niños con un primer episodio de accidente cerebrovascular, se ha demostrado que la homocigosidad de la mutación MTHFR C677T es un factor de riesgo independiente. La trombosis venosa (TEV) en revisiones sistemáticas publicadas sobre TEV pediátrico han mostrado asociaciones significativas entre la trombosis y la presencia de factores de riesgo trombofílicos hereditarios, aún más pronunciado cuando se trataba de trombofilias combinadas(18).

Trombofilias secundarias

Síndrome antifosfolípido pediátrico (SAF)

El diagnóstico de SAF pediátrico suele establecerse por la presencia de trombosis en un niño, junto con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) positivo persistente en al menos 2 ocasiones entre intervalos mínimos de 12 semanas. El SAF primario y el SAF asociado con enfermedades autoinmunes ocurren con frecuencia similares en niños. Según los registros internacionales de SAF pediátrico, la TVP de las extremidades superiores/inferiores ocurrió en el 42% de los pacientes, la TVCS en el 7%. El porcentaje de accidente cerebrovascular es mayor que en la población general. También se observó que los niños con SAF primario eran significativamente más jóvenes y tenían una mayor frecuencia de eventos trombóticos arteriales, en particular eventos cerebrovasculares, que los niños con SAF secundario con una enfermedad autoinmune. La etiología aún no está clara. En general, el 19% de los pacientes pediátricos con SAF desarrollaron eventos trombóticos recurrentes (12).

Síndrome antifosfolípido inducido por sepsis

Muchas infecciones virales o bacterianas infantiles pueden inducir la producción de AAF que tiende a ser transitoria y generalmente no se asocia con trombosis o manifestación de SAF. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que existen varios agentes infecciosos que pueden desencadenar SAF, que incluyen parvovirus B19, citomegalovirus, virus varicela zóster, virus de inmunodeficiencia humana, infecciones estreptocócicas y estafilocócicas, y neumonía por gramnegativos y micoplasmas (12).

Malignidad

La incidencia informada de eventos tromboembólicos osciló entre el 7% y el 10% en niños con cáncer, lo cual es mucho más alto que la incidencia de 0,07 eventos por cada 10.000 niños en la población general. El riesgo es mayor en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) (OR 4,6), seguida de sarcoma y linfoma, y el riesgo más bajo se observa en niños con tumores cerebrales(13). La etiología del TEV en la LLA es particularmente multifactorial

e incluye aumento de trombina como evento clave, la generación relacionada con la leucemia en el momento del diagnóstico, los efectos procoagulantes de las dosis altas de corticosteroides y la deficiencia profunda y prolongada de antitrombina y otros anticoagulantes naturales inducida por la asparaginasa, así como la presencia de CVL (18). Los trastornos de trombofilia heredados también pueden aumentar el riesgo de trombosis en niños con cáncer. Sin embargo, los estudios actualmente disponibles varían ampliamente en el origen étnico de las poblaciones de estudio y en el alcance de las pruebas de trombofilia, por lo que es difícil interpretar los datos y determinar el impacto de la trombofilia hereditaria en el desarrollo de TEV en niños con cáncer(13).

Síndrome nefrótico

El mecanismo fisiopatológico es multifactorial debido al desequilibrio del sistema inhibitor y procoagulante. Dichos factores incluyen pérdida urinaria de anticoagulantes (antitrombina, proteína C, proteína S total y libre), aumento de la actividad procoaguladora (fibrinógeno, FV y FVIII), pérdida urinaria de proteínas fibrinolíticas, trombocitosis e hiperagregabilidad plaquetaria. Hiperviscosidad e hiperlipidemia secundaria a nefrosis síndrome, así como medicamentos que incluyen esteroides y diuréticos, exageran el riesgo de trombosis en niños con síndrome nefrótico. La incidencia reportada de tromboembolismo en niños con síndrome nefrótico idiopático fue 1,8% a 5% (18).

Septicemia

La sepsis induce la activación de la coagulación a través de la vía extrínseca. Al mismo tiempo, la sepsis interfiere con muchos de los mecanismos anticoagulantes naturales, lo que lleva a un desequilibrio neto de la hemostasia. Varias proteínas de la coagulación, incluidas la AT, la proteína C, la proteína S, el factor tisular y la trombina, actúan como mediadores importantes de la sepsis que inducen reacciones inflamatorias. Los organismos grampositivos pueden liberar mucopolisacáridos, lo que lleva a la activación de plaquetas y serina proteasas en la cascada de coagulación. De manera similar, los organismos gramnegativos liberan endotoxinas, que

también pueden activar las citocinas proinflamatorias, provocando daño endotelial y un estado similar a la vasculitis (11).

Anticoagulación

El objetivo inicial de la terapia es detener la progresión del trombo y prevenir una mayor propagación y/o embolización (19). Con estabilidad del coágulo y reducción de la inflamación local, los sistemas fibrinolíticos endógenos descomponen el material del coágulo existente, mientras que la anticoagulación previene una mayor formación de coágulos. Los objetivos a más largo plazo incluyen la prevención de recurrencias y complicaciones crónicas. El tratamiento del TEV agudo suele consistir en un producto de heparina, ya sea heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM). Inhibidores directos de la trombina, argatrobán y bivalirudina, se pueden utilizar en pediatría, pero normalmente se reservan para escenarios en los que la HNF está contraindicada; por ejemplo, trombocitopenia inducida por heparina(19).

La duración del tratamiento a menudo depende de las características específicas del paciente y del trombo. Las directrices del Colegio Americano de Médicos del Tórax recomiendan terapia de anticoagulación durante 3 meses en niños que presentan un TEV provocado y más tiempo, en dosis profilácticas o terapéuticas, si el factor provocador aún está presente (18).

Pruebas de laboratorio

En general, existen tres argumentos posibles para realizar pruebas de trombocitosis en niños con trombosis venosa por primera vez. En primer lugar, si existe una asociación entre la trombofilia primaria y el desarrollo de trombosis infantil, especialmente si la trombosis no ha sido inducida. En segundo lugar, las pruebas deben realizarse cuando un resultado positivo conduce a cambios en el tratamiento del paciente, como prolongar la profilaxis anticoagulante para eventos trombóticos recurrentes. Finalmente, la evaluación de pacientes pediátricos con TEV puede ayudar a identificar familiares asintomáticos que pueden evitar los factores de riesgo trombóticos y pueden beneficiarse de la trombopofilaxis en entornos de alto riesgo(11).

Las trombofilias de laboratorio más comunes y las pruebas utilizadas para establecer el diagnóstico son:

- Trombosis aguda: Deficiencias de proteínas C, C o antitrombina
- Infección: Anticuerpos antifosfolípidos
- Inflamación: Factor VIII elevado Proteína S libre baja
- Síndrome nefrótico: Proteína C baja Proteína S baja
- Asparaginasa: Antitrombina baja
- Hepatopatía: Proteína S baja, Proteína C baja, Antitrombina baja

Aunque la mayoría de las alteraciones protrombóticas enumeradas anteriormente pueden heredarse, varias también pueden adquirirse. Los niveles plasmáticos de muchos procoagulantes (factores II, VII, IX y X) y anticoagulantes (proteína S, proteína C y antitrombina) están muy reducidos en los recién nacidos y más aún en los prematuros (13).

Un argumento común en contra de las pruebas de trombofilia en niños es que actualmente no existen pautas sobre cómo debe diferir el manejo del paciente según los resultados de las pruebas. Idealmente, la identificación en el laboratorio de un factor de riesgo trombofílico debería ayudar en el tratamiento clínico de ese paciente (13).

Manejo agudo

La identificación de un marcador trombofílico casi nunca influirá en el tratamiento agudo de un paciente con trombosis venosa, en el que la base del tratamiento es la anticoagulación terapéutica. La excepción sería un recién nacido o un niño mayor con deficiencia grave (homocigótica o heterocigótica compuesta) de proteína C o S o deficiencia de antitrombina que presenta púrpura fulminante, trombosis extensa de grandes vasos o coagulación intravascular diseminada, que puede ser un factor de riesgo para la vida(13).

Duración de la terapia

Las directrices actuales sobre la duración del tratamiento anticoagulante para el TEV pediátrico se extrapolan de estudios en adultos, y la mayoría de las recomendaciones son de 3 a 6 meses de tratamiento para niños mayores. La escasez de datos en neonatos se refleja en las guías para TEV neonatal,

donde las recomendaciones van desde la observación hasta la anticoagulación desde 2 semanas hasta 3 meses. La duración del tratamiento en niños no está establecida, se desconoce si la presencia de una trombofilia subyacente debería influir en la duración del tratamiento en niños. Recientemente, se ha recomendado una estrategia basada en el riesgo para el tratamiento del TEV pediátrico, adaptando la duración del tratamiento en función del riesgo de malos resultados (trombosis recurrente o síndrome posttrombótico) (20).

La anticoagulación y la relación riesgo-beneficio aún no se conocen, y se necesita un seguimiento a largo plazo de un número suficiente de pacientes para definir más claramente este riesgo y poder asesorar adecuadamente a los pacientes. Los pacientes que cumplen los criterios para el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos son candidatos para la anticoagulación a largo plazo, por lo que se justifica la prueba de anticuerpos antifosfolípidos, particularmente en pacientes con trombosis espontánea. Muchos pacientes pediátricos con trombosis tienen elevaciones transitorias de estos anticuerpos y se desconoce la contribución de estos anticuerpos transitorios a la trombosis (5).

No existen fármacos anticoagulantes aprobados para su uso en niños y hay muy poca investigación específica en este grupo. Gran parte de la evidencia para el tratamiento se infiere de la práctica en adultos, a pesar de las grandes diferencias entre adultos y niños en la epidemiología y la fisiopatología de la trombosis, la fisiología del sistema de coagulación y el impacto de esto en la farmacología de los agentes antitrombóticos (19).

METODOLOGÍA

Tipo de Investigación

- Según la intervención del investigador: Observacional.
- Según la planificación de la toma de los datos: Retrospectivo.
- Según el número de ocasiones que se mide la variable de estudio: Transversal.
- Según el número de variables analíticas: Descriptivo.

Nivel de Investigación

- Descriptivo

Diseño de Investigación

- Estudio de prevalencia

Población de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de trombofilias primarias o secundarias que han sido atendidos en el hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde desde enero 2018 a diciembre 2022.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de trombofilias desde 0 días a 17 años 11 meses que fueron atendidos en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

Criterios de exclusión

2. Pacientes con historias clínicas con información insuficiente.

Descripción de los pacientes incluidos

Se estudiaron a pacientes neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes de todas las etnias, tanto masculino como femenino hasta los 17 años 11 meses.

Los pacientes incluidos en el análisis corresponden a los CIE 10: D685 Trombofilia Primaria, D686 Otras Trombofilias, I809 Flebitis Y Tromboflebitis De Sitio No Especificado, I740 Embolia Y Trombosis De La Aorta Abdominal, I743 Embolia Y Trombosis De Arterias De Los Miembros Inferiores, I744 Embolia Y Trombosis De Arterias De Los Miembros, No Especificadas, I742 Embolia Y Trombosis De Arterias De Los Miembros Superiores, I745 Embolia Y Trombosis De Arteria Iliaca, I748 Embolia Y Trombosis De Otras Arterias, I749 Embolia Y Trombosis De Arteria No Especificada, I741 Embolia Y Trombosis De Otras Porciones Y Las No Especificadas De La Aorta, I800 Flebitis Y Tromboflebitis De Vasos Superficiales De Los Miembros Inferiores, I81x Trombosis De La Vena Porta, I801 Flebitis Y Tromboflebitis De La Vena Femoral, I803 Flebitis Y Tromboflebitis De Los Miembros Inferiores, No Especificada, I802 Flebitis Y Tromboflebitis De Otros Vasos Profundos De Los Miembros Inferiores, I808 Flebitis Y Tromboflebitis De Otros Sitios, I809 Flebitis Y Tromboflebitis De Sitio No Especificado, I822 Embolia Y Trombosis De Vena Cava, I823 Embolia Y Trombosis De Vena Renal, I828 Embolia Y Trombosis De Otras Venas Especificadas, I829 Embolia Y Trombosis De Vena No Especificada, R779 Anormalidades No Especificadas De Las Proteínas Plasmáticas, Z921 Historia Personal De Uso (Presente) De Anticoagulantes Por Largo Tiempo, G458 Otras Isquemias Cerebrales Transitorias Y Síndromes Afines, G459 Isquemia Cerebral Transitoria, Sin Otra Especificación, I633 Infarto Cerebral Debido A Trombosis De Arterias Cerebrales, I630 Infarto Cerebral Debido A Trombosis De Arterias Precerebrales, I636 Infarto Cerebral Debido A Trombosis De Venas Cerebrales, No Piógeno, G08x Flebitis Y Tromboflebitis Intracraneal E Intrarraquídea

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS Y CARACTERIZACIÓN

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Sexo	Características biológicas que le confieren caracteres masculinos o femeninos	Masculino, femenino	Cualitativa nominal
Edad	Numero de meses, años que tiene el paciente al momento del diagnóstico	Edad en años y meses	Cuantitativa discreta
Comorbilidad	Condiciones hematológicas o no hematológicas diagnosticadas previamente al evento trombótico	Cardiopatía, cáncer, sepsis, colagenopatías, dispositivos intravasculares	Cualitativa nominal
Estudios de imagen	Estudios de imagen que confirmen la presencia de trombos	Ecografía doppler, angiotomografía, ecocardiograma	Cualitativa nominal
Dímero D	Niveles séricos de dímero D durante el estudio del evento trombótico	Mg/dl	Cuantitativa continua
Fibrinógeno	Niveles séricos de fibrinógeno durante el estudio del evento trombótico	Mg/dl	Cuantitativa continua
Plaquetas	Niveles séricos de plaquetas durante el estudio del evento trombótico	10e3/uL	Cuantitativa continua
Tiempo de protrombina (TP)	Niveles séricos de TP durante el estudio del evento trombótico	Seg.	Cuantitativa continua
Tiempo de tromboplastina (TTP)	Niveles séricos de TTP durante el estudio del evento trombótico	Seg.	Cuantitativa continua
Trombofilias primarias y secundarias	Condición médica conocida por ocasionar estado procoagulante y confirmada mediante estudios diagnósticos	Primarias: Deficiencia de proteínas C y S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leyden, mutación del gen de protrombina 20210, MTHFR Secundarias: cáncer, sepsis, síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico	Cualitativa nominal
Complicaciones	Condiciones médicas patológicas derivadas del estado procoagulante confirmado en el paciente	Eventos cerebro vasculares, isquemia, amputaciones, discapacidad, muerte.	Cualitativa nominal
Tratamiento	Terapéutica utilizada en el manejo del evento trombótico	Anticoagulación, fibrinólisis, trombectomía	Cualitativa nominal

Tabla 1 Operacionalización de las variables de interés y caracterización

ENTRADA Y GESTIÓN DE LOS DATOS

Método de recogida de datos

Las variables de interés fueron recolectadas mediante una tabla diseñada por el autor con el software EXCEL en su versión 2016 MSO para Windows para su respectivo análisis estadístico

Estrategia de análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el software estadístico SPSS en su versión 26 para Windows. Se calcularon para las variables medidas de tendencia central, en valores absolutos y relativos con desviación estándar.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 159 pacientes disponibles para el análisis, con diagnósticos de trombofilia y trombosis, con una prevalencia de 0,22% en los 5 años estudiados, de los cuales encontramos que la edad promedio de presentación fue de 5 años 1 mes.

Con relación al género observamos predominio del género masculino con 102 pacientes correspondientes al 64,2%, mientras el femenino fue 57 pacientes con el 35,8%. Figura 1.

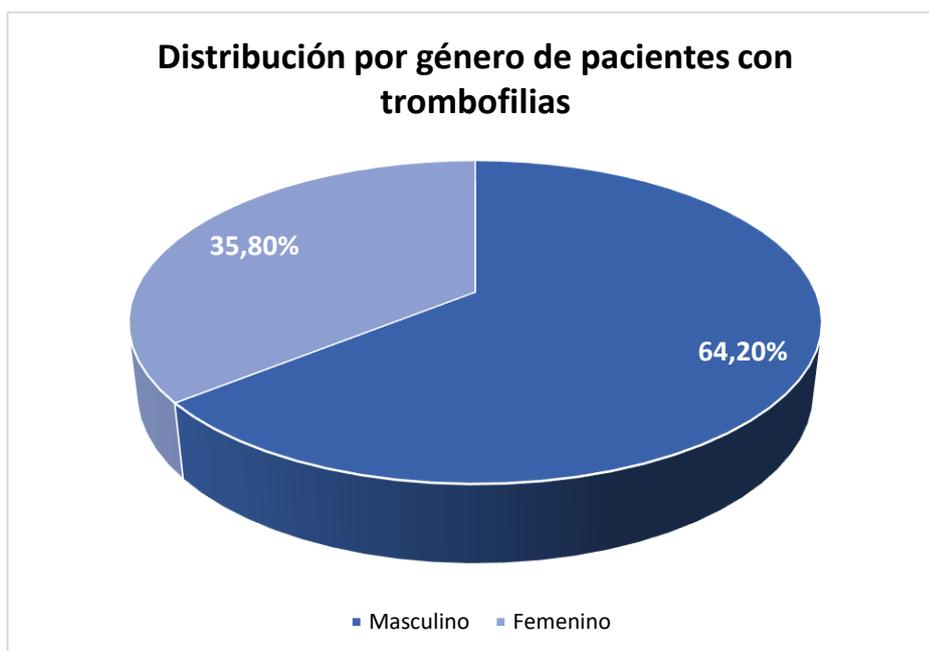


Figura 1. Distribución por género de pacientes con trombofilias

Dentro de este grupo de pacientes las comorbilidades más comunes fueron cardiopatías congénitas en 24 pacientes (15,1%), seguido de parálisis cerebral infantil en 7 pacientes (4,4%) y prematurez en 4 pacientes (2,5%), el 56% de los pacientes, es decir 89, no presentaron comorbilidades asociadas a trombofilias.

La distribución acorde a trombofilias primarias se encontró en 24 pacientes (15,1%) y a secundarias en 135 pacientes (84,9%). Figura 2.

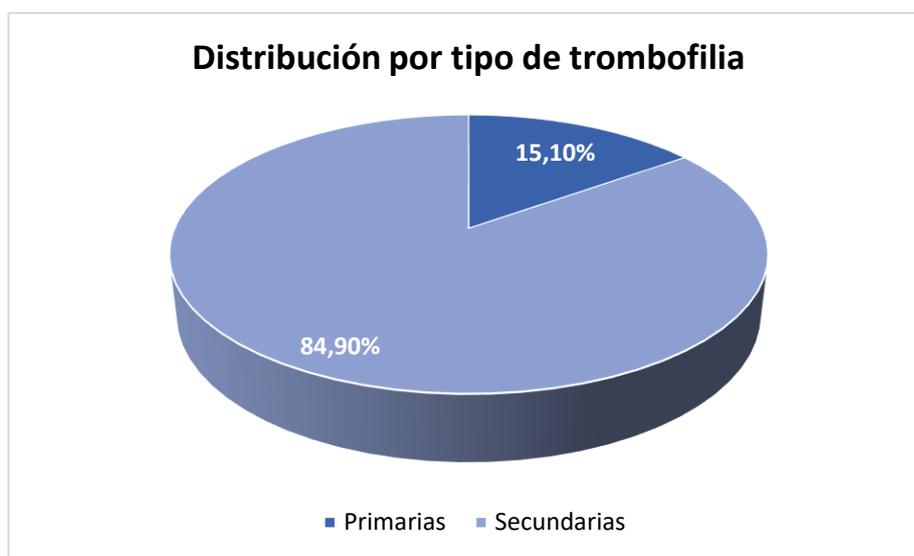


Figura 2. Distribución por tipo de trombofilia

En los pacientes incluidos, se realizaron distintos tipos de estudios de imágenes para el diagnóstico, entre los más utilizados estuvieron ultrasonido Doppler en 53 pacientes (33,3%) seguido de angio resonancia en 32 pacientes (20,1%) y ecocardiograma en 23 pacientes (14,5%).

Con relación a los diagnósticos más frecuentes fueron 24 pacientes en trombofilias primarias, Déficit de proteína C en 9 pacientes (37,5%), deficiencia de antitrombina III en 5 pacientes (20,8%) y Factor V Leyden en 4 pacientes (16,6%), mientras que para las trombofilias secundarias encontramos que fueron 135 pacientes, de los cuales se identificó como causa el uso de catéter en 46 pacientes (34%), seguido de cardiopatía congénita en

31 pacientes (22,9%) y sepsis en 17 pacientes (12,5%), en la figura 3 y 4 se describen los datos comentados respectivamente.

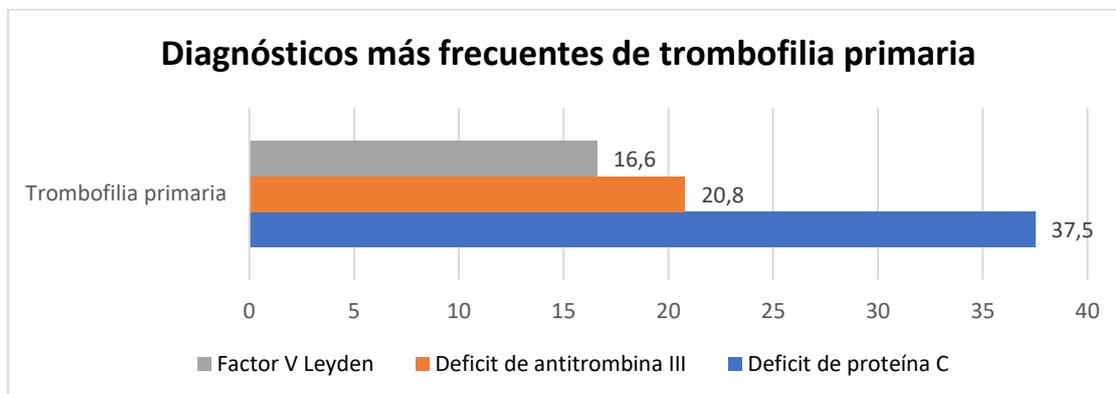


Figura 3. Diagnósticos más frecuentes de trombofilias primarias

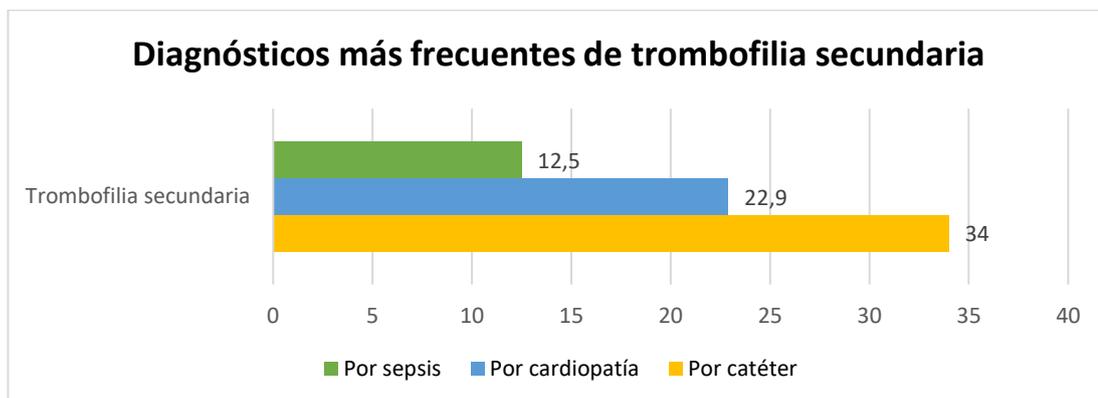


Figura 4 Diagnósticos más frecuentes de trombofilias secundarias

Con relación a los catéteres encontramos datos en 42 pacientes. El 73,8% fueron centrales (31 pacientes), seguido del 21,4% (9 pacientes) periférico y el 4,8% (2 pacientes) fue umbilical. El 78,6% fueron colocados en vasos venosos y el 21,4% en vasos arteriales.

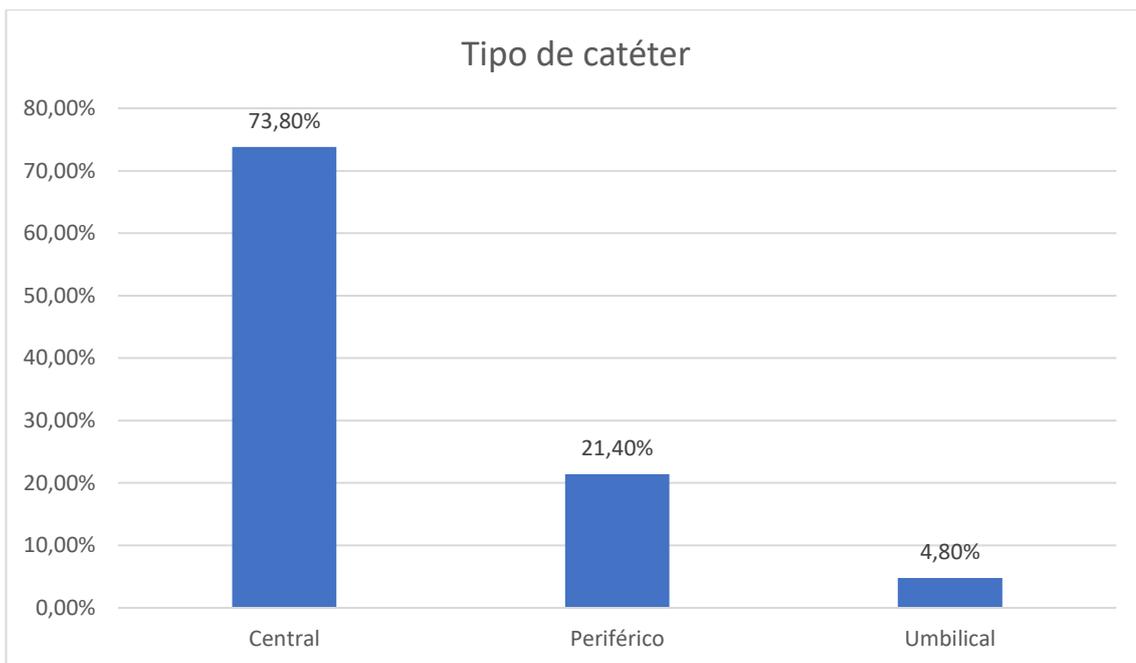


Figura 5 Tipo de catéter

Estos dispositivos fueron colocados en distintas áreas, cuidados intensivos pediátricos fue el área de mayor frecuencia con el 61,9%, seguido de urgencias con el 23,8% y unidad de cuidados intensivos cardiológicos con el 7,1%.

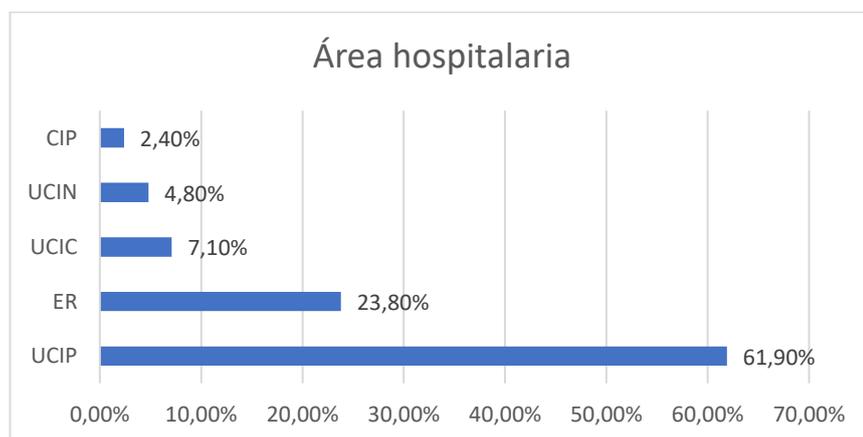


Figura 6 Área hospitalaria

Los sitios de inserción más frecuente fueron el femoral en el 42,9%, seguido de la vena cefálica 14,3% y vena subclavia con el 7,1%. Los días de permanencia del catéter al momento de la trombosis fue aproximadamente 12

días y el germen aislado relacionado en los casos de trombofilia fue el estafilococo aureus.

Dentro de los estudios de laboratorio solicitados, el perfil incluyó Dímero D, fibrinógeno, Plaquetas, TP y TTP.

El Dímero D se solicitó en 86 pacientes (54,1%) todos reportados dentro de rangos normales. El fibrinógeno se solicitó en 115 pacientes (72,3%) en los que los resultados fueron normales en 83 pacientes (73,2%) y elevados en 32 pacientes (26,9%), con respecto a las plaquetas se solicitaron en el 98,1% de los pacientes (156) con resultados normales en 76,1% (121 pacientes) y elevados en 35 pacientes (22%). Los tiempos de coagulación reportaron prolongación del TP en 33 pacientes (20,8%) y del TTP en 56 pacientes (35,2%). La interpretación de los resultados se describe en la tabla 2.

Tabla 2 Coagulograma en pacientes con trombofilias

Coagulograma en pacientes con trombofilias		
	Normales (%)	Alterados (%)
Dímero D	100	0
Fibrinógeno	73,2	26,8
Plaquetas	76,1	22,9
TP	79,2	20,8
TTP	64,8	35,2

Con relación al tratamiento recibido, en 43 pacientes se registró manejo previo (27,6%), 90 pacientes (56,6%) recibieron heparina de bajo peso molecular, seguido de 13 pacientes (8,1%) que recibieron warfarina, en 7 pacientes (4,4%) se requirió manejo combinado en 5 pacientes (3,1%).

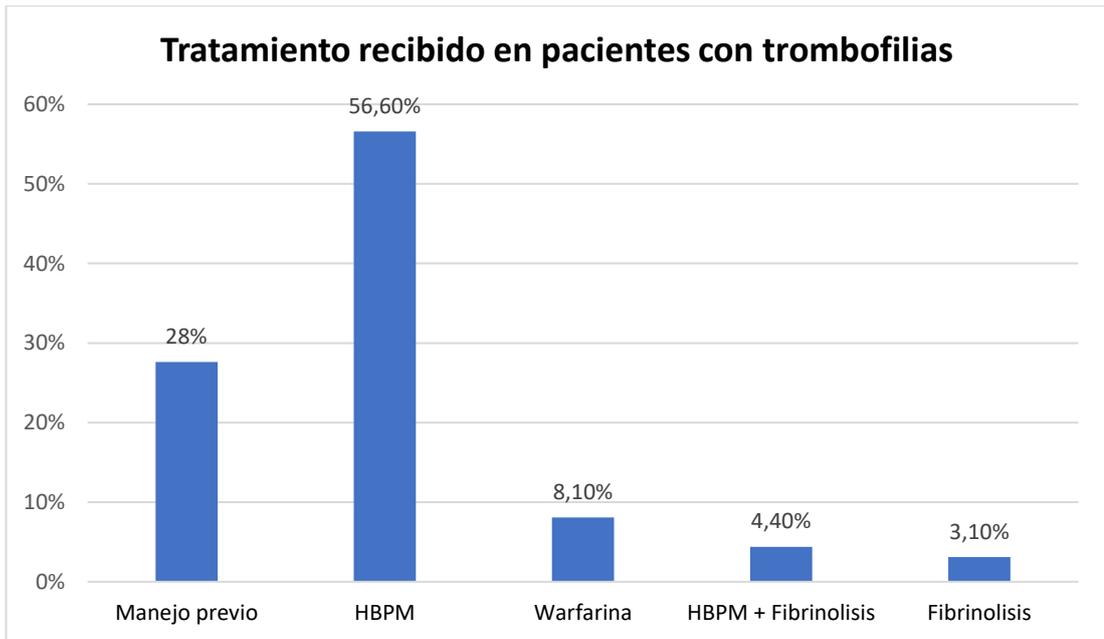


Figura 7 Tratamiento recibido en pacientes con trombofilias

Finalmente, la mortalidad de los pacientes con trombosis corresponde a 3,14%, es decir 5 pacientes.

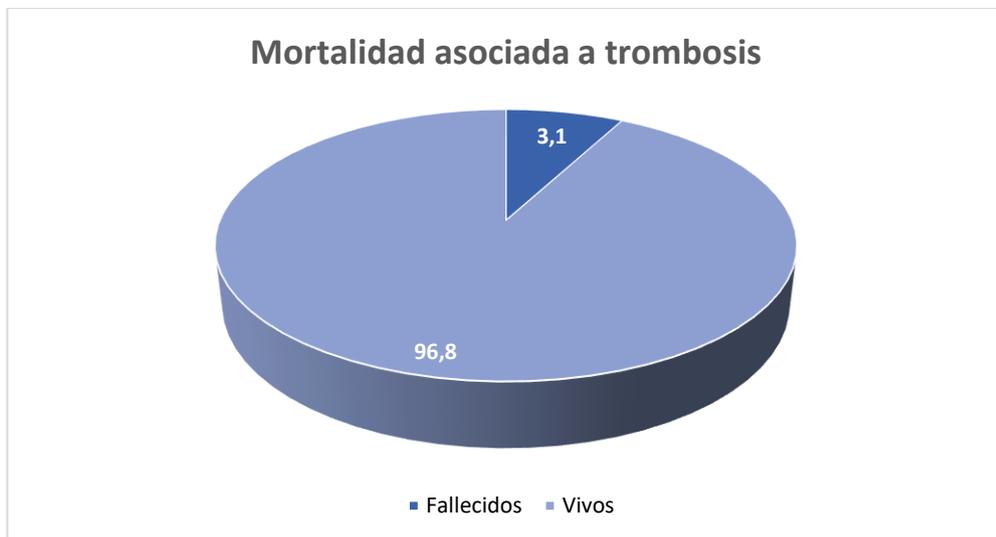


Figura 8 Mortalidad asociada a trombosis

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Un total de 159 pacientes cumplieron los criterios de inclusión necesarios para el análisis, de estos encontramos una marcada mayoría en los pacientes masculinos, con una edad media de 5 años. Así también, fue más frecuente encontrar trombosis secundarias, de entre las cuales las causas más frecuentes fueron secundarias a catéter siendo el catéter venoso central en vena femoral de mayor incidencia en trombosis, seguido de cardiopatías y cateterismo cardiaco, finalmente por sepsis. Los pacientes que llegaron al diagnóstico de trombofilia primaria encabezaron la lista el déficit de proteína C, seguido de las deficiencias de Antitrombina III y el Factor V Leiden. En los pacientes analizados las comorbilidades más frecuentes fueron la cardiopatía congénita y la parálisis cerebral infantil, mientras el método de imagen más utilizado para el diagnóstico fue el ultrasonido doppler por su accesibilidad y poca complejidad. El perfil de coagulación no mostró alteraciones en Dímero D, pero si en fibrinógeno, plaquetas y tiempos de coagulación en menos de la mitad de los pacientes. La mayoría de los pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular, y los pacientes que no recibieron manejo agudo fueron el 25% del total de pacientes.

DISCUSIÓN

Los eventos tromboembólicos en la población pediátrica ocurren con menor frecuencia que en adultos, estas afecciones son provocadas por una amplia gama de desencadenantes, que incluyen infecciones, traumatismos o cirugías, en un contexto de predisposiciones individuales. La trombosis pediátrica usualmente no reportada, se presenta con mayor frecuencia que en años anteriores, siendo una patología de causa multifactorial y de difícil diagnóstico(21). Dentro de las afecciones protrombóticas encontramos las hereditarias como la mutación G1691A del gen del factor V, la mutación G20210A del gen de la protrombina, la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la hiperhomocisteinemia y deficiencias primarias de proteínas inhibitoras de la coagulación como las proteínas C, S y antitrombina. Estas condiciones presentan una prevalencia muy diversa dependiendo de la población estudiada(22). Por ejemplo, Revel-

Vilk(10) estudiaron la trombofilia en 171 niños con trombosis, los cuales estuvieron presentes en el 13% del número total de pacientes(18). Otras fuentes reportan una prevalencia entre 10% y el 78%, lo que demuestra una amplia variabilidad al determinar la frecuencia de trombofilias y trombosis(23).En esta población no se han realizado revisiones extensas sobre patologías protrombóticas heredadas, por lo que aún no conocemos la prevalencia de las distintas condiciones de forma local (23).

Song S. (3), realizan dos estudios importantes revelaron que el 65% de los pacientes adultos con reporte de eventos trombóticos tuvieron una actividad baja de la proteína S, la proteína C o la antitrombina, con lo que se infiere que fueron las condiciones más frecuentes en este estudio, ante lo cual no se asemeja en la población estudiada(21).

Los pacientes diagnosticados con trombosis venosa profunda tienen morbilidad superior relacionada a factores como progresión a una embolia pulmonar y el desarrollo del síndrome posttrombótico(4). La mayoría de los casos de trombosis venosa se producen en niños que están o estuvieron hospitalizados recientemente. El factor de riesgo más común de trombofilia secundaria en niños reportado en estudios internacionales es la presencia de un catéter venoso central, con reporte de datos similar en el presente estudio (7).

La trombosis venosa en pacientes pediátricos resulta un problema grave que puede causar complicaciones agudas y crónicas relacionadas, como embolia pulmonar, eventos cerebrovasculares y síndrome posttrombótico. La mayoría de los pacientes pediátricos con trombosis presentan factores de riesgo hereditarios o adquiridos, como el uso de un catéter venoso central (CVC), que representa más del 90% de los casos de trombosis neonatales y más del 50% de casos pediátricos. En el caso de la cohorte de pacientes analizada, encontramos como causa principal de trombosis a la presencia de catéteres centrales, seguido de cardiopatías congénitas y sepsis, lo que se asemeja a los reportes. La trombosis espontánea en niños sanos es rara y representa el mayor desafío en cuanto al tratamiento, especialmente en términos de duración(3).

La trombosis ocurre con mayor incidencia en neonatos y lactantes, con un segundo pico de incidencia durante la pubertad y la adolescencia. Los datos de los registros nacionales de América del Norte, Europa y Australia revelaron una incidencia de 5 a 8 eventos tromboembólicos venosos por cada 10000 admisiones hospitalarias. El factor V Leiden y la mutación FII (G20210A) son las principales predisposiciones trombofílicas en los caucásicos. (20-21) Por otro lado la mortalidad atribuible a trombosis se describe en 2,2% de los pacientes y la recurrencia se ha estimado en 3% en neonatos, 8,1% en niños y 21% en niños con trombosis espontánea(10).

La incidencia de trombosis pediátrica está aumentando, como lo demuestra Raffini (9). Este aumento es el resultado de un aumento impresionante en la supervivencia de niños con enfermedades que antes eran fatales debido al progreso médico en intervenciones quirúrgicas, tratamiento y cuidados de apoyo(18).

Una de las formas de presentación, es la trombosis del sistema nervioso central, la cual es una afección poco común, tiene una edad media de presentación de 3 años, con tasas de incidencia que varían de 2 a 8 por 100 000 en niños de hasta 14 años de edad (20,23). En nuestro estudio se reportaron 2 casos de trombosis en sistema nervioso central.

Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de desarrollar TVP debido a la presencia de múltiples factores de riesgo que adquieren incluyendo el uso de CVC, la inmovilidad, estado proinflamatorios, sepsis, cirugía, entre otros(2). Los niños con enfermedades agudas ingresados en el hospital tienen un riesgo incrementado de trombosis de 3% por cada día adicional de hospitalización. En nuestra población, aunque no fueron de los factores más frecuentes, la estancia en terapia intensiva y estado proinflamatorios si fueron factores mencionados entre los causales de eventos trombóticos (2).

El cáncer y las cardiopatías congénitas son las dos enfermedades crónicas con mayor riesgo de trombosis. Los pacientes pediátricos oncológicos tienen tasas de trombosis entre 7 a 34%. Esto se debido a condiciones que incluyen el cáncer en sí, así como los agentes quimioterapéuticos como los esteroides y la asparaginasa, el uso frecuente de CVC y la infección secundaria al

tratamiento. Los estudios también han demostrado tasas más altas de trombosis en niños mayores con cáncer y aquellos con enfermedad metastásica. En la población analizada en este estudio las cardiopatías ocuparon el segundo lugar de trombosis secundaria (3).

Los pacientes con cardiopatías congénitas tienen mayor riesgo de trombosis cuando están gravemente enfermos, posquirúrgicos, tienen un catéter central colocado o si tienen diagnóstico de ventrículo único. Se ha reportado que estos pacientes tienen anomalías en la función de sus proteínas de coagulación y flujo sanguíneo, así como trastornos del endotelio (3).

Para 2017 se reportaron en siete grandes instituciones pediátricas americanas el ingreso de más de 600 pacientes con tromboembolismo venoso de entre 0 y 21 años donde se reportó predominio masculino (57%), edad media de 3 años y la mayoría ingresó a una unidad de cuidados intensivos al momento del diagnóstico de tromboembolismo venoso (57%). Los factores de riesgo más comunes incluyen catéteres venosos centrales (80%), cirugía (43%), esteroides sistémicos (31%), cardiopatías congénitas (27%), infecciones (14%) y cáncer (13%)(25). Encontramos similitud en este estudio en el predominio por el género masculino, sin embargo, superamos el rango de edad siendo el reporte la edad de presentación a los 5 años.

En estudios anteriores según una revisión sistemática en Asia se reportó que uno de cada cinco niños con catéter venoso central tuvo trombosis venosa profunda asociado a catéter (3). Se reportan en estos resultados que el catéter venoso central es el primer causante de trombosis secundaria con 73.8% localizado con mayor frecuencia en sistema venoso de miembros inferiores, teniendo un aproximado de 12 días de permanencia al momento del evento trombótico.

Otras patologías que pueden ocasionar trombosis y han sido reportadas son la enfermedad inflamatoria intestinal que se presenta como tromboembolia venosa intraabdominal (26-27). Esta condición no se reportó en la población analizada.

Con relación a los métodos de diagnósticos, la ecografía doppler por compresión es el método más común para diagnosticar la trombosis venosa

profunda, las pruebas de laboratorio son inespecíficas, el dímero D, que es un marcador de fibrinólisis, suele estar elevado en pacientes con trombosis y puede hacer sospechar una trombosis profunda, pero no se puede utilizar para diagnosticarla (9). Los médicos deben tener en cuenta que los niveles de proteína C, proteína S y antitrombina pueden disminuir transitoriamente debido al consumo en el contexto de una trombosis aguda. De manera similar, el FVIII pueden aumentar en condiciones inflamatorias (16).

En pacientes adultos, el dímero D tiene un fuerte valor predictivo negativo y se recomienda realizarlo en pacientes con sospecha clínica de trombosis antes de solicitar imágenes, sin embargo, en pacientes pediátricos ha demostrado tener poca especificidad. Aunque se ha intentado establecer las pruebas necesarias para tamizaje de trombofilias los datos que apoyen estudios de forma rutinaria no son concluyentes, al menos en población sin antecedentes de riesgo, pero las pruebas de trombofilia parecen ser aconsejables en adolescentes. En la población local, encontramos los valores de dímero D normales para todos los pacientes, con resultados variables en cuanto a tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, plaquetas y fibrinógeno, lo que es concordante con la poca sensibilidad reportada que poseen los laboratorios en casos de trombosis (16).

Finalmente, con relación al tratamiento en la población pediátrica, la anticoagulación es el tratamiento de elección para la trombosis, a menos que exista una contraindicación, como un riesgo activo o significativo de sangrado. La anticoagulación se inicia para prevenir la extensión del trombo al sistema pulmonar o nervioso. Esto puede ser excepcionalmente difícil cuando se trata a neonatos y lactantes, donde el sistema de coagulación cambia y se desarrolla continuamente. En los neonatos, más del 90% de los trombos están relacionados con el catéter(7).

Las pautas sugieren un tratamiento anticoagulante de 6 semanas a 3 meses para pacientes con trombosis secundaria a un factor de riesgo identificado y resuelto (como un catéter central), y una duración más prolongada de 6 a 12 meses para niños con un factor de riesgo no identificado. Las heparinas de bajo peso molecular son los anticoagulantes que se prescriben con más

frecuencia en niños. Se administra una vez al día de forma segura y eficaz, sin embargo, el uso a largo plazo de HBPM puede provocar osteopenia. Un enfoque terapéutico más agresivo para el manejo de la TVP implica la trombólisis (28). En la población estudiada encontramos que el uso de heparina de bajo peso molecular fue el tratamiento más utilizado, sin embargo, hay un importante porcentaje de pacientes que no ameritaron tratamiento, lo que va en relación con la variabilidad del manejo en todos los reportes.

Los antagonistas de la vitamina K son difíciles de manejar en niños debido a su formulación en comprimidos, la dieta, la necesidad de un control frecuente en el laboratorio y las dosis más altas requeridas en neonatos. El control debe considerar infecciones intercurrentes, otros cambios en la medicación y la dieta (11-17). Los anticoagulantes orales directos ofrecen ventajas distintivas, incluidas dosis fijas, respuesta predecible, menos interacciones entre medicamentos y alimentos, falta de monitoreo rutinario del índice internacional normalizado (INR) y mejor perfil de seguridad (29).

Por otro lado, el uso de fármacos como Dabigatrán ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos con trombosis venosa aguda según reportó el estudio de Halton (30), ya que resolvió el cuadro sin eventos mayores como sangrados o trombosis recurrente (30). Así también, rivaroxabán demostró buenos resultados, baja recurrencia de trombosis según reportó el estudio Male (31).

CONCLUSIONES

Las trombofilias tanto primarias como secundarias, son condiciones poco frecuentes en la práctica pediátrica, por lo que su estudio, manejo y diagnóstico se vuelven un reto para el pediatra. Sin embargo, representan una patología importante por sus secuelas y mortalidad. La identificación de trombofilias hereditarias ha contribuido a nuestra comprensión de la fisiopatología de la trombosis venosa, pero la trombosis es a menudo una enfermedad multifactorial y los factores de riesgo adquiridos en los niños enfermos a menudo desempeñan un papel más importante que los factores de riesgo hereditarios. Los resultados de las pruebas de trombofilia rara vez influyen en las decisiones de tratamiento y es importante comprender las limitaciones de las pruebas. El manejo multidisciplinario es trascendental para su detección y resolución.

RECOMENDACIONES

Al tratarse de una enfermedad de baja prevalencia, se requieren estudios de mayor duración, o multicéntricos con ayuda financiera que agrupen varias condiciones similares y se determinen mejor las características comunes a cada patología, así como los resultados de los distintos protocolos de tratamiento.

Se observó limitantes en el llenado completo de los expedientes clínicos por lo que se sugiere fomentar su correcto manejo y así mejorarla caracterización de poblaciones locales que ayudaría a la detección precoz y el tratamiento dirigido.

REFERENCIAS

1. Tormene D, Gavasso S, Rossetto V, Simioni P. Thrombosis and thrombophilia in children: A systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(7):724–8.
2. Nowak-Göttl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thromb Res* [Internet]. 2018;164:75–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.136>
3. Song S, Li Z, Zhao G, Li X, Wang R, Li B, et al. Epidemiology and risk factors for thrombosis in children and newborns: systematic evaluation and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023 Dec 1;23(1).
4. Jaffray J, Young G. Deep vein thrombosis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):1–9.
5. Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in Children: Approach to Anatomic Risks, Thrombophilia, Prevention, and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(3):439–53.
6. Neshat-Vahid S, Pierce R, Hersey D, Raffini LJ, Faustino EVS. Association of thrombophilia and catheter-associated thrombosis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 Sep 1;14(9):1749–58.
7. van Ommen CH, Nowak-Göttl U. Inherited Thrombophilia in Pediatric Venous Thromboembolic Disease: Why and Who to Test. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 14 [cited 2024 Jan 12];5:50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352625>
8. Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: Diagnosis and treatment. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2052–61.
9. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;228–35.
10. Altuna D. Estudios de trombofilia hereditaria en población pediátrica Thrombophilia test in childhood. *Hematología*. 2013;17:285–92.
11. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1443–55.
12. Trenor CC. Thrombosis and thrombophilia: Principles for pediatric patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(SUPPL. 1):11–5.
13. Dietrich JE, Hertweck SP. Thrombophilias in adolescents: The past, present and future. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(5):470–4.
14. Gabriel Vargas-Ruiz Á, Gabriel Vargas Ruiz Á. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias* Hereditary thrombophilias: The profile of necessary tests. *Correspondencia. Rev Hematol Mex* 2019 abril-junio [Internet]. 2019;20(2):79–85. Available from:

<https://doi.org/10.24245/rhematol>.

15. Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;228–35.
16. Yang JYK, Chan AKC. Pediatric thrombophilia. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2013;60(6):1443–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.004>
17. Lassandro G, Palmieri VV, Palladino V, Amoruso A, Faienza MF, Giordano P. Venous Thromboembolism in Children: From Diagnosis to Management. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 Jan 12];17(14):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664502/>
18. Heleen Van Ommen C, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: To test or not to test. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(7):794–801.
19. Monagle P, Newall F. Management of thrombosis in children and neonates: Practical use of anticoagulants in children. *Hematol (United States)*. 2018 Nov 30;2018(1):399–404.
20. Buompadre MC, Rabelino GG, Infantil SDN, Pediatría H De, Juan P. Artículo especial - Revisión ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO ARTERIAL PEDIATRICO. 2023;89–94.
21. Ohga S, Ishiguro A, Takahashi Y, Shima M, Taki M, Kaneko M, et al. Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood. *Pediatr Int*. 2013;55(3):267–71.
22. Menezes Ferri P, Rodrigues Ferreira A, Tavares Fagundes ED, Guerra Xavier S, Dias Ribeiro D, Fernandes AP, et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in brazilian children and adolescents with diagnoses of portal vein thrombosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(5):599–604.
23. Shatla HM, Tomoum HY, Elsayed SM, Aly RH, Shatla RH, Ismail MA, et al. Inherited thrombophilia in pediatric ischemic stroke: An Egyptian study. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2012;47(2):114–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.008>
24. Sekulovski M, Mileva N, Vasilev GV, Miteva D, Gulinac M, Peshevskasekulovska M, et al. Blood Coagulation and Thrombotic Disorders following SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 12];11(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37893186/>
25. Scoville EA, Konijeti GG, Nguyen DD, Sauk J, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: A case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):631–6.
26. Kumar R, Kerlin BA. Thrombosis of the abdominal veins in childhood. *Front Pediatr*. 2017 Sep 5;5.
27. Klomberg RCW, Vlug LE, de Koning BAE, de Ridder L. Venous

Thromboembolic Complications in Pediatric Gastrointestinal Diseases: Inflammatory Bowel Disease and Intestinal Failure. *Front Pediatr* [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2024 Jan 12];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35601436/>

28. Winter MP, Scherthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017 Aug 1;15(8):1531–40.
29. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019 Apr 1;17(4):645–56.
30. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG, et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e22–33.
31. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18–27.



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Carrera Delgado Wilfrido Andrés**, con C.C: # 0926959925 autora del trabajo de titulación: **Caracterización clínica de trombofilias en pacientes pediátricos atendidos en el hospital “Dr. Roberto Gilbert Elizalde” de enero 2018 a 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, octubre de 2024

F. _____

Nombre: **Carrera Delgado Wilfrido Andrés**

C.C: **0926959925**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Caracterización clínica de trombofilias en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital "Dr. Roberto Gilbert Elizalde" de enero 2018 a diciembre 2022		
AUTOR(ES)	Carrera Delgado Wilfrido Andrés		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Ramírez Ruiz Robinson Rolando		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Octubre de 2024	No. DE PÁGINAS:	37
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría, Hematología pediátrica, Anticoagulación		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Trombofilia, Trombosis, Pediatría		
<p>Trombofilia es el término utilizado para describir la tendencia a desarrollar trombosis o la recurrencia de la misma, su prevalencia es muy variable dependiendo de la población estudiada. Los eventos tromboembólicos son condiciones poco frecuentes en pacientes pediátricos y se asocian a factores congénitos o adquiridos. Las trombofilias hereditarias comunes incluyen deficiencias de proteínas C y S, mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A y deficiencia de antitrombina III, mientras las adquiridas a menudo involucran anticuerpos antifosfolípidos y el uso de catéteres venosos centrales. Actualmente en la población local no se ha definido la prevalencia de eventos tromboticos asociadas a trombofilias primarias o secundarias por lo que el presente trabajo intenta describir las características clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con trombofilias primarias o secundarias en el hospital de niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde". Se encontraron 159 pacientes factibles de análisis en los que se vio un marcado predominio masculino, edad media de 5 años, la causa más frecuente de trombosis secundarias fue la presencia de catéter y en el caso de trombofilia primaria la más frecuente fue el déficit de proteína C. La mayoría de los pacientes fueron tratados con heparina de bajo peso molecular.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTORES:	Teléfono: 0999856419	E-mail: wacd15@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Vines Balanzategui, Linna		
	Teléfono: 0987165741		
	E-mail: linnavi40blue@hotmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			