

Factores asociados a Trombosis Venosa Profunda en Menores de 18 años hospitalizados

Investigadores principales

Carlos Mauricio Palacio Roldán Pediatra
Jessica Alejandra Rúa Grajales

Coinvestigadores:

Dr. Jhon Ubeimar Cataño Médico Internista Especialista en Medicina Vascular.

Auxiliares de investigación:

Angie Katherine Pinto Díaz residente de Medicina Interna Universidad de Antioquia.
Jhonatan Alexander Montoya Henao Residente de Medicina Interna.
Santiago Cárdenas Especialista en Pediatría.

Asesor

Dra. Catalina Arango PhD en Epidemiología.

Maestría en epidemiología

Grupo y Línea de Investigación
Epidemiología y Bioestadística Universidad
Facultad de Medicina
División de Salud Pública
Universidad CES Medellín.

▪ **Ficha Técnica Institucional.**

Datos generales del proyecto.

Título del proyecto: factores asociados a trombosis venosa profunda en menores de 18 años con sospecha de trombosis venosa profunda diagnosticados por ecografía doppler y hospitalizados en la institución San Vicente Fundación sede Medellín entre abril del 2014 y diciembre del 2019.

Grupo de investigación: Epidemiología

Línea de investigación: Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES

Participantes del proyecto

Investigadores principales: Carlos Mauricio Palacio Roldán, cédula 71694112, correo electrónico carlosmauriciopalacio@hotmail.com, institución Hospital San Vicente de Fundación sede Medellín, grupo de investigación al que pertenece Epidemiología y Bioestadística Universidad CES sede Medellín.

Jessica Alejandra Rúa Grajales, cédula 1039451527, correo electrónico jarg.rua@gmail.com, grupo de investigación al que pertenece Epidemiología y Bioestadística Universidad CES sede Medellín.

Coinvestigadores: Jhon Ubeimar Cataño Bedoya. Cédula de ciudadanía 71677928. Correo electrónico john.catano@sanvicentefundación.com, institución: Hospital San Vicente de Fundación sede Medellín, grupo de investigación al que pertenece: Externo.

Carlos Eduardo Restrepo Ruiz, cédula 71791136. Correo electrónico: cores027@yahoocom., institución: Hospital san Vicente Fundación sede Medellín, grupo de investigación al que pertenece: Externo.

Auxiliares de investigación:

Angie Katherine Pinto Díaz residente de Medicina Interna Universidad de Antioquia. Correo electrónico angie.pinto@udea.edu.co. Grupo de investigación al que pertenece: Externo.

Jhonatan Alexander Montoya Henao. Cédula de ciudadanía 1060590069. Correo electrónico Jamontoyah@unal.edu.co. Institucion: Universidad de Antioquia. Grupo de investigación al que pertenece: Externo.

Santiago Cárdenas, cédula iudadanía 71798330. Correo electrónico santijuicio@yahoo.com. Institucion: Hospital San Vicente Fundación sede Medellín, grupo de investigación al que pertenece: Externo.

Financiación: No requiere el cubrimiento del estudio, ya qe es institucional, realizado en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín.

Clasificación del estudio: de acuerdo con el Artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, es una investigación sin riesgo. No se revelará la identidad de los participantes y se preservará su derecho a la privacidad según el Habeas Data y resolución 8430 de 1993 República de Colombia. El plan de monitoreo y seguridad que se desarrollara para garantizar la confidencialidad tanto de los(as) participantes como de la información que las historias o registros suministren es solo tomar los datos sobre confirmación de la enfermedad y variables que no tengan que ver con su identidad individual (documento de identidad y/o nombre completo) según ley 1581 de 2012. No se aplicará consentimiento informado por ser sin riesgo según el Artículo 11 de la resolución 8430 de 1993.

Los sujetos de investigación podrán participar de otro estudio mientras estén participando en este estudio. No recibirán algún incentivo o pago por su participación en el estudio.

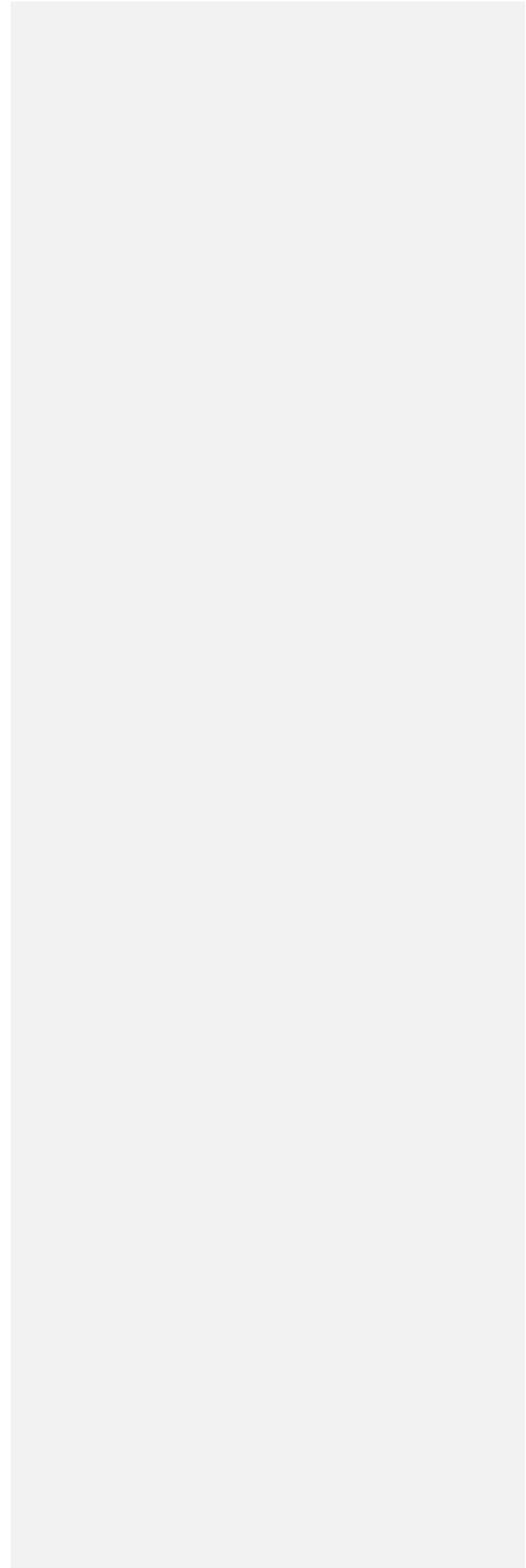
Se pretende beneficiar a la población a través de la generación de conocimiento que sirva para proponer un mejoramiento en prevención, terapias o seguimiento que se realicen de las enfermedades con trombosis venosa profunda. Se hará retroalimentación de los resultados a la comunidad hospitalaria en general y luego a la comunidad científica y resto de la población interesada.

Se reporta que no existen conflictos de intereses.

Contenido

1. Formulación del Problema.....	7
1.1. Planteamiento del Problema.....	7
1.2. Justificación.....	9
1.3. Pregunta de investigación.....	10
2. Marco teórico.....	11
3. Hipótesis.....	36
4. Objetivos.....	36
4.1. Objetivo general.....	36
4.2. Objetivos específicos.....	36
5. Metodología.....	36
5.1. Enfoque metodológico.....	36
5.2. Población de referencia.....	37
5.3. Diseño muestral.....	38
5.4. Criterios de inclusión.....	38
5.5. Criterios de exclusión de casos y controles.....	38
5.6. Listado de variables.....	38
5.7. Diagrama de variables para trombosis venosa profunda en menores de 18 años.....	40
5.8. Técnicas de recolección de información.....	40
5.8.1. Fuentes de información.....	41
5.8.2. Técnicas de recolección e instrumentos de medición.....	41
5.8.3. Flujograma de pacientes.....	41
5.8.3. Proceso de recolección de la información.....	41
5.8.4. Prueba Piloto.....	42
5.9. Control de errores y sesgos.....	42
5.10. Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....	43
5.10.1. Procesamiento.....	43
5.10.2. Análisis de datos.....	43
6. Consideraciones éticas.....	46
7. Divulgación de resultados.....	49
8. Resultados.....	49
9. Análisis de resultados.....	60
10. Limitaciones.....	63

11.	Conclusión.....	65
12.	Referencias Bibliográficas.....	65



1. Formulación del Problema.

1.1. Planteamiento del Problema.

En pediatría (menores de 18 años) al diagnosticarle TVP (trombosis venosa profunda) se requirió se hospitalizara y/o ingresara a cuidado intensivo para salvarles la vida o prolongarla. En esta población para que ocurra una TVP mínimo debe tener un factor con asociado (1). La mortalidad en menores de edad enfermos asociada a TVP (trombosis venosa profunda) fue de 9% y el TEP (tromboembolismo venoso) fue del 20% (riesgo de insuficiencia pulmonar con dependencia de oxígeno e hipertensión pulmonar) en estudios retrospectivos hechos en otros países. Más aún, el síndrome posttrombótico es de 20% en otros estudios, asociado a insuficiencia venosa, úlceras y dolor crónico en la extremidad con limitación para realizar actividades (2-4).

En pediatría los factores asociados a TVP han sido descritos con mayor fuerza en neonatos (menores de 1 mes de edad posnatal) y adolescentes; morbilidades como la trombofilia sola o asociada a otras enfermedades, septicemia u osteomielitis aguda, trauma (maltrato o quemaduras que se hospitalizaron), accesos venosos centrales; enfermedad de células falciformes, cardiopatías hereditarias, cáncer como la leucemia, entre otras (5). En Canadá por primera vez se describió la incidencia de TVP es 0,07 casos por 10 000 en edades de 1 mes a menos de 18 años, luego aumentando a 5,3 casos por 10 000 en igual grupo de edad en pacientes hospitalizados (6).

En el HUSVF no sabemos la ¿fuerza de asociación de los factores y la TVP? No sabemos ¿si están relacionados o si son frecuentes y cuales son? O si hay una ¿influencia de un grupo de estos factores que explique en los menores de edad durante un periodo de tiempo? Nos proponemos a describir, relacionar, asociar e interpretar la asociación de las características sociodemográficas y clínicas que establezcan la influencia del desarrollo de la TVP en los menores de 18 años con propensión a TVP y antecedan el desarrollo de TVP diagnosticada por eco doppler-compresión en el cuello y las extremidades y llenar este vacío en el conocimiento.

En los menores de edad hospitalizados con TVP no sabemos la frecuencia, relaciones y asociación de los factores asociados a TVP en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín. Por esta razón, no hay publicaciones del tema en los estudios que aparecieron en los buscadores electrónicos: Google Académico, Pub Med, Scielo, Lilacs, Science Direct, Clinical Key, MedLine Complete, Cochrane y Ovid (2,3). En otros países existen estudios sobre factores sociodemográficos y clínicos con asociación estadística

¿Esta estimación será entonces como en otros estudios de riesgo o tendrá otro tipo de comportamiento protector? ¿Entre mayor cantidad de factores sociodemográficos y clínicos en los que tengan TVP que en los que no tengan TVP, mayor asociación estadística de la TVP? y ¿Entre menor cantidad de factores sociodemográficos y clínicos en los que tengan TVP que en los que no tengan TVP, mayor asociación a la TVP? Entonces debe hacerse un estudio y plantear un objetivo.

El objetivo de este estudio es establecer asociación de las características sociodemográficas y clínicas que anteceden para el desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) diagnosticada por eco doppler-compresión

en menores de 18 años de edad con propensión o sospecha de TVP, para probar que hay o no asociación estadística y que vincula a los factores clínicos y sociodemográficos (variables independientes) a desarrollar TVP (variable dependiente), se controlarán con los que no desarrollaron TVP, descartada por ecografía doppler-compresión, se cuantificarán en unidades categóricas cada característica sociodemográfica y clínica será 1 caso (n = 90) y 2,45 controles (n = 220) y será cuantificada la edad y los días de hospitalización entre abril del 2014 y diciembre del 2019 en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín.

Seguidamente, mencionamos variables sociodemográficas y clínicas que han sido descritas en otros estudios encontrados en la literatura del mundo. Son variables sociodemográficas que se registraron en el ingreso hospitalario de cada historia clínica electrónica, igualmente laboratorios e imágenes que confirmaron los diagnósticos clínicos en cada registro por cada especialidad tratante de acuerdo con el tipo de enfermedad que tiene su respectivo código CIE 9.

Los factores sociodemográficos como sexo (hombre o mujer), edad (días, meses, años), zona de residencia (urbana o rural), grupo étnico (negro, blanco, indígena, mestizo u otra raza), afiliación a salud (contributivo, subsidiado o ninguno). Los factores clínicos serán diagnósticos clínicos por el CIE 9 en los registros de las historias clínicas electrónicas, en las notas de evolución y por los registros de ecografía doppler-compresión que confirmarán o descartarán TVP: consumo de anticonceptivos orales, días de estancia hospitalaria (diferencia entre fecha ingreso y fecha egreso hospitalario), ingreso a UCIP (unidad de cuidado intensivo pediátrico, si o no), días de estancia en UCIP (diferencia entre fecha ingreso y fecha egreso UCIP), uso de CVC (confirmado por registros de facturación, notas de historias clínicas electrónicas), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (confirmado con laboratorio: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y antiglicoproteína 2 B), a continuación hay otras variables clínicas que serán importantes para el estudio.

Lupus eritematoso sistémico (diagnóstico confirmado por reumatología infantil con criterios clínicos y laboratorio), osteomielitis aguda o subaguda (historia confirmada por ortopedia y traumatología), fibrosis quística (historia confirmada por neumología infantil), antecedentes de cardiopatía congénita (historia confirmada por cardiopediatría o ecocardiografía), fractura de fémur (historia confirmada por imagen y por ortopedia), trauma severo de cráneo (historia confirmada por neurocirugía), quemadura del 30% o más (historia confirmada por cirugía plástica), septicemia, ventilación mecánica, leucemia (confirmado por oncopediatría), linfoma (confirmado por oncopediatría). Por último, se describirán más variables clínicas importantes que complementarían los registros del estudio.

Tratamiento con asparaginasa (confirmado en registros de facturación), enfermedad de células falciformes (confirmado por electroforesis de hemoglobina e historia de hematología infantil), falla intestinal (confirmado en historia clínica y por cirugía infantil y gastropediatría), síndrome nefrótico (confirmado en notas de historia clínica, laboratorios y nefropediatría) y sobrepeso (confirmado en historia clínica con talla y peso según la edad, sexo y porcentajes de adecuación e índice de masa corporal de la OMS, mayores de 5 años, o notas de nutrición o endocrinología infantil). Este estudio probablemente haría aportes al conocimiento y sugerencias al grupo de atención en salud operativo, administrativo y de investigación.

La importancia que tendrá la investigación es conocer si es un problema y se podría planificar estrategias terapéuticas, se desarrollarían escalas predictivas trombotoprofilácticas para cada factor con estudios

prospectivos y se podrían hacer recomendaciones para evitar y disminuir la morbimortalidad. Si hay significancia estadística de los factores asociados a TVP, serían tenidos en cuenta para anotar en los registros de historias clínicas y tomar decisiones diagnósticas, hacer recomendaciones sobre el seguimiento en la práctica clínica en hospitales de tercer nivel y proponerse disminuir la morbilidad y mortalidad infantil por TVP.

Es viable por requerir recursos inferiores a mínima cuantía y recursos del tiempo de un asesor por parte de la Universidad CES, 2 investigadores principales: un pediatra con experiencia en el hospital de tercer nivel y estudiante de Maestría en Epidemiología y una gerente en sistemas e informática también estudiante de Maestría en Epidemiología, 2 coinvestigadores por parte del HUSVF con quienes se compartirá publicación (2 expertos en el tema de trombosis: hematología infantil y vascular periférico), 3 auxiliares de investigación (2 que son residentes de medicina interna de la Universidad de Antioquia y un pediatra con experiencia en hospital de tercer nivel) y una experta en recolección de datos que no es del grupo clínico. El centro de registros médicos que entregará listado de pacientes con diagnósticos, el departamento de vascular periférico que suministrará registros de pacientes con diagnóstico de TVP, además de computadores e insumos personales y la base de datos del HUSF sede Medellín después de solicitar el permiso formal al comité de ética aprobado mediante acta 13-2020.

1.2. Justificación

Si bien, ha habido numerosos avances en las últimas dos décadas sobre TVP en la edad pediátrica, aún quedan aspectos sin dilucidar. A pesar de que la mayor tendencia a la trombosis se manifiesta en la primera infancia (neonato-lactante) y en la pubertad, las recomendaciones sobre tratamiento son extrapoladas de datos en adultos. Sin embargo, hay un aumento en la información en este aspecto de la enfermedad en niños y un reconocimiento de la necesidad de guías específicas para este grupo etáreo, teniendo en cuenta sus características particulares (7).

Las mayoría de investigaciones de TVP en población pediátrica han sido de diseño retrospectivo, con mecanismos específicos de la coagulación, diferentes protocolos de actuación, valores referidos a la normalidad para adultos sin tener en cuenta los valores corregidos para la edad ni que los tratamientos sean seguros y con dosis ajustadas, desde los adultos para pediatría, no obstante, actualmente en nuestro medio hay estudios multicéntricos pediátricos debido a una iniciativa del colegio Americano de Cirujanos (8).

La trombosis venosa profunda (TVP) y factores asociados en menores de 18 años hospitalizados fué en algunos estudios del 70%, sin embargo, hasta ahora se desconocen en nuestro país y en nuestra ciudad, a pesar haber tenido casos hospitalizados. Es necesario conocer los factores asociados al evento en esta población y su frecuencia (9)

Hasta ahora no se han publicado estudios retrospectivos en población menor de 18 años y solo series de casos con revisión de la literatura en adultos, y literatura gris en ortopedia infantil (Dr. Uribe: Congreso Nacional de Ortopedia del 20012 a 2014 de Frecuencia de Osteomielitis y trombosis venosa profunda en

pediatría, Hospital San Vicente fundación sede Medellín) por lo cual, hasta ahora se desconoce la prevalencia y los factores asociados en el hospital mencionado. Sin embargo, se ha tratado TVP y TEP (tromboembolismo pulmonar) con protocolos extrapolados de estudios hechos de otros países (10).

Es mejor prevenir antes que tratar. Diseñar estrategias que se podrían hacer de rutina en la asistencia de los riesgos para intentar evitar o disminuir la morbilidad y secuelas o mortalidad. La planeación de guías que dirijan estrategias individualizadas para grupos de riesgo de TVP y concientizar el tamizaje para detectarla oportunamente (11).

Las consecuencias de no tratar a tiempo la TVP en pediatría, debido a que no se reconozca como un problema, se ha estudiado y se sabe que puede causar morbilidad y mortalidad. En TVP puede presentarse la coagulación intravascular diseminada con alta mortalidad o diseminación con multitrombosis en cualquier sistema incluyendo los vasos sanguíneos causando imposibilidad de canalizar cuando lo requiera o tromboembolismo pulmonar descompensado con choque y alto riesgo de muerte o trombosis de sistema nervioso central e isquemia cerebral y secuelas de discapacidad parcial o total produciendo dependencia temporal o permanente; TEP y luego como secuela hipertensión pulmonar con requerimiento de oxígeno, vasodilatadores y limitación funcional (12).

Conocer la frecuencia de la enfermedad podrá ayudar a destinar esfuerzos preventivos y racionalizar recursos para prevenir hipertensión pulmonar secundario a embolismo o sangrado por uso de anticoagulantes o sepsis en relación con TVP. Probablemente se disminuiría costos al sistema de salud y mejoraría la calidad de vida de esta población menor de 18 años. Podría contribuir a planificar los recursos a la luz de lo que se ha investigado localmente. Sería el inicio de un estudio de fuerza de asociación de trombosis venosa profunda y factores de riesgo que luego genere otras hipótesis y respondan nuevas preguntas (13).

El resultado del estudio tiene aplicación al Hospital Universitario San Vicente Fundación, institución de tercer nivel de complejidad, el cual probablemente ayudará a realizar otros estudios más robustos de TVP, concentraría sobre la enfermedad a personal asistencial y de investigación y podría mejorar el tratamiento, siendo más oportuno y con búsqueda activa en pacientes hospitalizados.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles factores sociodemográficos y clínicos explican el desarrollo de TVP en menores de 18 años con sospecha de TVP hospitalizados entre abril del 2014 y diciembre del 2019 en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín, diagnosticados con ecografía doppler-compresión?

2. Marco teórico

Trombosis venosa profunda en pediatría y sus factores de riesgo.

La trombosis venosa profunda requiere definición de algunos términos importantes para entender de lo que se está refiriendo el estudio al ser compleja la composición de cada componente estructural del sistema de coagulación y fibrinólisis y del equilibrio entre ambos.

La trombosis venosa profunda (TVP), es la formación de un tapón de sangre dentro de la circulación venosa en las extremidades (puede migrar a los pulmones y causar la muerte), región toracoabdominal y senos venosos cerebrales. Hemostasia es la coagulación fisiológica (equilibrio entre formación del tapón de sangre y destrucción del coágulo) de la sangre para prevenir el sangrado y la trombosis. La trombosis es una patológica coagulación de la sangre resultando en la formación de una masa sólida dentro de una cámara (vaso sanguíneo o corazón). Patológica: es la anomalía dañosa del funcionamiento: CIE 10: I82.90 (14).

Cuando se forma una trombosis cambia su conformación con el paso del tiempo y a veces se desprende uno o varios trombos de tapón de sangre o de componentes corporales que pueden viajar y alojarse en órganos a distancia y poner en riesgo la vida al alterar o causar disfunción de un órgano vital.

Los trombos tienen unas etapas evolutivas como son propagación, organización, recanalización, disolución y embolización. El émbolo es una sustancia que se forma dentro o viene de afuera del sistema vascular y viaja a través del sistema sanguíneo a otra área del cuerpo. La tromboembolia es cuando el trombo se fragmenta y viaja libre a otra parte del cuerpo. Hay sustancias en el cuerpo, diferentes al trombo, que pueden embolizar como son la grasa, aire, vegetaciones valvulares cardíacas o cuerpos extraños causando muerte súbita, infartos e hipertensión pulmonar. CIE 10: I74.9, K55.059, I82.90, (15). El endotelio en los menores de 18 años se considera saludable y hay reportes de baja incidencia en el mundo de la TVP.

La trombosis venosa profunda (TVP) en menores de 18 años es una enfermedad de baja incidencia (0,07 a 0,14 por 10 000) comparada con los adultos (2-5%), pero cuando los menores estuvieron hospitalizados aumenta a 5 por 10 000 y en neonatos que ingresaron a cuidado intensivo 24 por 10 000 (16).

En la población pediátrica con enfermedad crónica y grave aguda la supervivencia ha aumentado con el avance de la ciencia y la tecnología. Sin embargo, dichos avances conllevan a la aplicación de tratamientos que precipitan el desarrollo de estados protrombóticos complejos. Por consiguiente, el aumento en el uso de dispositivos invasivos (por ejemplo, catéteres centrales) y procedimientos invasivos para suministrar quimioterapia, nutrición parenteral o intervenciones menos invasivas por vía vascular, han incrementado la frecuencia de TVP (17).

En Colombia no hay estudios de investigación de TVP y no hay protocolos de tratamiento y prevención en para la población menor de 18 años de edad, como por ejemplo: pacientes con cáncer, trauma de columna vertebral o cirugía ortopédica de cadera o columna (18-20). En el Hospital San Vicente Fundación (HSVF) no hemos conocido estudios hasta ahora, que se hubieran hecho y publicado para encontrar los factores

de riesgo de TVP en pediatría; y las indicaciones de trombo profilaxis fueron extrapoladas de otros países y son tratados según concepto de la subespecialidad que lo considere necesario, de igual manera, no hay clínica de anticoagulación en la población menor de 18 años (21).

Debemos hacer el diagnóstico, tratamiento y saber el pronóstico de la TVP en los menores de 18 años dentro de lo que conocemos en el mundo. Es fundamental en la práctica diaria y verla como una enfermedad de menor de 18 años hospitalizado en tercer nivel de complejidad que necesita que se diagnostique y trate e igualmente se haga seguimiento.

Diagnóstico clínico y por imagen.

La sensibilidad solo por la clínica es del 42%, el dímero-D es sensible pero no específico, plestimografía no confiable, medicina nuclear no confiable, RNM alto costo y limitada disponibilidad, venograma contrastado es hasta ahora la mejor prueba, pero tiene severos efectos adversos y no es la primera elección, y la ecografía doppler-compresión es hasta ahora el procedimiento de primera elección (22).

Diagnóstico clínico.

Los síntomas están relacionados con edema, dolor, calor localizado en el sitio del trombo en extremidad o cuello con impotencia funcional o limitación en el movimiento. Palidez, enrojecimiento, disnea, tos o dolor torácico pleurítico, hemoptisis si es un tromboembolismo pulmonar. En sistema nervioso central son los síntomas como cefalea con o sin alteración de los pares craneales con o sin hipertensión endocraneana. El embolismo pulmonar puede ser asintomático en pacientes de riesgo y por eso deben hacerse pruebas tamizaje por imagen y laboratorio.

Mientras que en adultos se ha utilizado una escala clínica para ordenar el estudio de ecografía doppler compresión, en menores de 18 años no se ha podido extrapolar en varios intentos de validación en otros estudios, y se sugiere empezar a estudiar (con imagen de primera elección: ecografía doppler-compresión) si el resultado es de alto riesgo y a criterio clínico si es moderado riesgo y no estudiar y solo vigilar si es bajo riesgo para confirmar el diagnóstico de TVP (escala de Wells).

Diagnóstico por imagen: varía de acuerdo con la localización del trombo.

En asintomáticos el diagnóstico por ecografía doppler-compresión en venas proximales la sensibilidad es del 60% y especificidad es del 98%, en venas aisladas de la pantorrilla en asintomáticos la sensibilidad es menos del 60% y la especificidad del 25%. En sintomáticos en venas proximales sensibilidad del 95% y especificidad del 98% y venas aisladas de la pantorrilla con sensibilidad del 70% y especificidad del 90-100%. Las características por ultrasonido doppler-compresión del trombo agudo es anecoico o hipoecoico, homogéneo, pobremente unido o flotante, bordes suaves, esponjoso y deformable, diámetro de la vena aumentado, pequeño número de venas colaterales; pero en el trombo crónico las características son levemente ecogénico, heterogéneo, bien unido, bordes irregulares, masa rígida, vena pequeña y contraída y extensas colaterales (23).

Es confiable en manos expertas y hecha en extremidades y cuello, dado que no es invasivo, no irradia, no requiere sedación, podría usarse en venas portales, y venas renales, pero no en vena cava inferior y sus

principales tributarias. La ecografía doppler-compresión en pediatría se ha establecido como el método diagnóstico de elección de la TVP en estudios hechos en centros especializados de trombosis tanto en Estados Unidos como en Canadá.

Se encuentran dificultades en hacer el diagnóstico por ser operador dependiente ya que necesitará hacer empatía con el menor de edad, jugar con él, esperar que colabore, regresar en otro momento, reconocer que no es el método por lo joven del paciente y se pierda sensibilidad o especificidad por la fácil compresión del vaso y no verse el flujo color, vendajes, escasas ventanas, gas intestinal, y es difícil con esta técnica ver los vasos ilíacos y la vena cava inferior que pudiera llevar a equivocado diagnóstico en 25% a 33% y requerir otro método diagnóstico (24,25). Este método diagnóstico hace necesario tenerlo presente para el momento de interpretar los resultados en el análisis cuando se haga un trabajo de investigación para los controles debido al riesgo de falsos negativos sin los controles son asintomáticos.

Venografía desventaja de ser invasivo y tener riesgo de reacciones alérgicas y podría usarse para trombosis asociada a catéter venoso central; y si es trombosis del sistema nervioso, pulmonar, complejos venosos, tórax o abdomen **angiografía contrastada o tomografía contrastada; ecocardiografía** si el trombo es intracardiaco o en las porciones proximales de la vena cava superior (27,28).

Por laboratorio la indicación de **estudio de trombofilia** son la trombosis extensa y púrpura fulminante en un neonato, trombosis recurrente no provocada e igualmente en un adolescente con TVP espontánea, historia familiar de trombosis o paciente cercano diagnosticado con trombofilia hereditaria. El **tromboelastograma** describe la tendencia a la trombosis o sangrado y es usado en circulación extracorpórea y no en TVP. El dímero D y altas concentraciones del factor VIII han sido usadas en pediatría cuando es persistente después de 3 a 6 meses como predictivo de recurrencia de la TVP (29).

Nos preocupa como evitar la TVP o el TEP y sus complicaciones como el síndrome posttrombótico o la coagulación intravascular diseminada o la multitrombosis. Hay una forma farmacológica y otra no farmacológica no tan eficaz según algunos estudios. La farmacológica nos pone en riesgo de sangrado a los menores de edad enfermos en comparación con las TVP o TEP o complicaciones.

Prevención no farmacológica de la TVP. Se hace con movilización temprana, disminución del tiempo de estancia hospitalaria, dispositivos neumáticos, fisioterapia pasiva y activa, además de acondicionamiento físico y emocional, evitar medicaciones y tratamiento prolongado (nutrición parenteral, ventilación mecánica prolongada) o dispositivos (catéter central o yesos) o inmovilización prolongada (30).

Síndrome posttrombótico. Es una manifestación de insuficiencia venosa crónica después de trombosis venosa profunda y consiste en edema, dolor, dilatación de venas superficiales colaterales, dermatitis por estasis venosa y ulceración en la extremidad afectada. Hay hipertensión venosa y luego insuficiencia venosa en extremidades. Hay factores de riesgo como la obesidad con OR 3,5 (confianza 95%, IC 1,1-12,1), Dímero D elevado 3 o más meses después del diagnóstico OR 3,79 (confianza de 95%, IC 1,46-9,85), interleucina 6 OR 1,6 (confianza 95%, IC 1,1-2,6); y protectores de medias de compresión gradual OR 0,28 (confianza 95%, IC 0,15-0,53), trombólisis OR 0,34 (confianza 95%, IC 0,18-0,64). Se recomienda hacer búsqueda activa de trombosis venosa profunda en quienes están con factores de riesgo para trombosis venosa profunda y hacer tratamientos adecuados y seguimiento con estudio previa clasificación adecuada para evitar

el síndrome posttrombótico además de mas estudios prospectivos para aclarar todos los aspectos de ésta enfermedad y evitar que se presente(31).

Tratamiento.

Principalmente la duración del tratamiento, hasta ahora, es basada en estudios hechos en adultos. Cuando se presenta una TVP por primera vez y se ha normalizado la concentración del dímero D y del factor VIII, se identifica el factor causal y es reversible, luego mediante imágenes hay ausencia del trombo: se ordena tratamiento con anticoagulante, heparina de bajo peso molecular seguida de antagonistas de vitamina K, durante 3 meses, y sería raro que la TVP repita o 6 a 12 meses de duración si la TVP es no provocada. Si la TVP es provocada, causa identificada, corregida y recurrente, la duración del tratamiento es 3 meses. Si la causa de TVP no se encontró y no fue provocada, la duración del tratamiento es por toda la vida (32,33).

El activador de plasminógeno tisular activa la plasmina es cuando se necesita disolver un trombo y se hace por medio de radiología intervencionista y lo ideal es cuando tiene menos de 2 semanas de evolución y se monitorea con niveles de fibrinógeno (bajo), dímero D (aumenta) y disminución del tamaño del coagulo por imágenes. Los esquemas de tratamientos son ajustados de acuerdo a las condiciones fisiopatológicas en cada grupo de edad como es la enoxaparina (monitoreada con concentraciones plasmáticas del factor anti Xa: 0,6 a 1, 4 a 6 horas después de la segunda dosis) en menor de 2 meses 1,5 mg*kg cada 12 horas subcutánea y en mayor de 2 meses es de 1 mg*kg cada 12 horas subcutáneo, por otro lado con warfarina a dosis de carga 0,1-0,2 mg*kg y mantenimiento (antagonista de los factores vitamina K dependiente: Factores II, VII, IX, y X, interacciona con varios medicamentos y de impredecible concentración, requiere constante monitoreo del tiempo de protrombina: TP) depende del resultado del INR: 2-3, para ajuste de la dosis y se espera aumente por encima de 1-1,3 para suspender la enoxaparina (que viene recibiendo mínimo 5-7 días antes) sigue siendo la medicación más segura en pediatría. Actualmente (2021) se está haciendo un estudio multicéntrico con edoxaban, experimental y etiqueta abierta: en tabletas en mayores de 12 años y suspensión en menores al ser una vez al día mejoraría la adherencia si se demuestra no inferioridad y seguridad (34).

Bases biológicas de los factores de riesgo.

Los factores asociados estadísticamente a la TVP en menores de 18 años diagnosticados por ecografía doppler han sido definidos, su plausibilidad biológica ha sido comprobada y se han realizado estimaciones de su frecuencia, relaciones y asociación estadística.

Estos factores han sido el sexo, edad, zona de residencia, grupo étnico, trombofilias, cardiopatías congénitas, fibrosis quística, ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico, catéter venoso central, trauma, sepsis, osteomielitis aguda, ventilación mecánica, días de estancia en hospitalaria, consumo de anticonceptivos orales, malignidad, medicación, enfermedad de células falciformes, falla intestinal, síndrome nefrótico, obesidad y haber sido recién nacido y enfermedad reumatológica. Enseguida, se argumentará cada uno de los factores mencionados definiendo sus características, su plausibilidad biológica y sus riesgos de TVP descritos en otros estudios. Se describirán a continuación los sociodemográficos y luego los clínicos.

Sexo. Hay estudios en menores de 18 años que reportan el sexo masculino con leve mayor prevalencia de trombosis venosa profunda (54%) debido a las concentraciones de testosterona endógena y en la mujeres adolescentes por el consumo de anticonceptivos orales y otros estudios que dan mayor prevalencia a las

mujeres adolescentes RP 0,9 y en otro estudio no hay diferencia significativa, haciendo confuso el predominio de sexo (35,36).

Edad.

Hay dos edades destacadas por ser las que mas frecuentemente han presentado TVP en pediatría. Recién nacido es definido como el tiempo desde que nace hasta los siguientes 28 días y se clasifica según la edad gestacional al momento de nacer: prematuro es el menor de 37 semanas, postérmino el mayor de 42 semanas, inmaduro el menor de 28 semanas y de termino de 37 a 42 semanas. De acuerdo con el peso cuando nacen se clasifican en macrosómico mayor 4 kg, peso normal 2,5 kg a 3,9 kg, bajo peso menor 2,5 kg y mayor de 1,5 kg y muy bajo peso menor 1,5 kg. CIE 10: recién nacido Z38.2, prematuro 060.10 (37).

Adolescente es definido por la edad de 10 a 14 años hasta los 20 años en relación con cambios hormonales, del comportamiento y relación interpersonal con motivo de definir su desempeño u oficio y su preferencia sexual además de su autonomía (38).

En estudios hechos en el país Holanda el pico de incidencia de trombosis venosa profunda es en los menores de 1 año 9 a 18%, con registros hechos hasta los 18 años, por otra parte, el segundo pico de incidencia ocurre en la adolescencia, datos de la base de datos oficial del registro de Canadá con 50 a 54% y en otro estudio con RP (razón de prevalencia) de 2,5 (15 a 17 años) confianza del 95% y el IC 2-3.

Hay factores biológicos como la testosterona endógena en adolescentes masculinos o anticonceptivos orales en las adolescentes femeninas y de otra manera, en neonatos un sistema de coagulación inmaduro en desarrollo con bajas concentraciones de proteína S y proteína C inhibida por la vitamina K son estados protrombóticos; heparin cofactor II y anti trombina son reducidos en un 50% en relación al valor de los adultos, pero compensado en condiciones normales por bajas concentraciones de proteínas de la coagulación y altas de alfa 2 macroglobulina alcanzando el doble de la concentración del adulto y normalizándose en varios meses de edad posnatal (39).

La zona de residencia no se ha estudiado como causa de TVP, pero si de enfermedades y complicaciones por la dificultad en el acceso a la atención adecuada. Esto se ha tenido presente y se intenta mejorar con el suministro de tecnologías en los lugares lejanos para la atención en salud, pero sigue sin ser suficiente en Latinoamérica según algunos estudios.

Zona de residencia. En Colombia, como en algunos países de Latinoamérica, hay mayor dificultades en acceso en la atención en salud (17%) y en algunas zonas rurales poco acceso a la adquisición de saneamiento básico ambiental y por consiguiente, hay mayor riesgo de complicaciones cuando sufren una enfermedad como una TVP en menores de 18 años (40).

Son pocos los estudios de TVP asociado a grupos étnicos. El estudio que describe una relación es hecho en Estados Unidos de Norte América.

Grupo étnico.

Etnia es una comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas y culturales (41).

No se ha encontrado diferencias entre los grupos étnicos de TVP idiopática en algunos estudios, pero en otros encontraron con mayor incidencia grupos afroamericanos 49% por 100 000/año, caucásico 35% por 100 000/año, hispanico 22% por 100 000/año, asiático 12% por 100 000/año, dependiendo del origen del estudio (42).

Trombofilia.

Se define como la tendencia a desarrollar trombos y puede ser heredada o adquirida. Los factores genéticos como la deficiencia de proteínas anticoagulantes naturales que son antitrombina III, proteína C, proteína S y la presencia de mutaciones como el factor V de Leiden y G20210A de la protrombina, y estos los ha heredado o los genes han cambiado o mutado y presenta el defecto; y los factores adquiridos como la edad, obesidad E66.9, cirugía, cáncer C80.1, C79.9, anticonceptivos orales T38.4X5, sepsis A41.9, síndrome antifosfolipídico y otros (síndrome antifosfolipídico D68.61 y trombofilia D68.59) (43).

Desde 1956 Jordan y Nadorff describieron la tendencia familiar a enfermedades tromboembólicas (44) y en 1965 se describió por primera vez un defecto heredado la deficiencia de antitrombina y luego de 20 años, déficit de proteína C (PC) y luego múltiples defectos por mutaciones debido a la implementación de la técnica molecular Reacción Cadena Polimerasa (RCP) (45).

Hay varias condiciones clínicas crónicas que tiene un estado trombofilico relacionado con bajas concentraciones de proteínas fibrinolíticas endógenas y otras condiciones agudas adquiridas de la trombofilia que describiremos a continuación.

La trombofilia se define como el estado de hipercoagulabilidad aplicado clínicamente a pacientes que desarrollan tromboembolismo espontáneo, tromboembolismo venoso (TEV) desproporcionado en relación con el estímulo, TEV recurrente y TEV a edad joven. Trombofilias adquiridas o heredadas se encuentran y puedes ser sugeridos exámenes de primera línea, un mes después de terminar tratamiento o 3 meses después de evento trombótico (el tratamiento puede alterar los laboratorios y analizarse en el contexto) TEV aguda PC (baja), Proteína S (PS) (baja) y Antitrombina (AT) (baja); Infección: Anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (bajos); inflamación: factor VIII (elevado), PS libre baja, Lipoproteína a (Lpa) (elevada); Síndrome nefrótico: PC (baja), PS (baja), Lpa (elevado)(46).

Cardiopatía congénita compleja ventrículo único PS (baja), PC (baja), AT (baja); **Asparaginasa** en leucemia linfoblástica aguda AT (baja); **Enfermedad hepática** PS (baja), PC (baja), AT (baja); **Tratamiento con warfarina** PS (baja), PC (baja); **Tratamiento con heparina** AT (baja); **Deficiencia nutricional** Homocisteína (elevada); **Embarazo** PS (baja). Si estos resultados son normales y hay fuerte sospecha de trombofilia se recomienda medir mutación del **Factor V Leiden** (RPC), **mutación protrombina 20210** (RPC), **déficit de AT** (Cromogénico: CR), **Factor VIII elevado** (CR) deben ser escenarios clínicos que cumplan no ser provocado y no ser la prueba lo que lleve anticoagular indefinidamente (47).

Si los anteriores resultados son normales y hay alta sospecha de trombofilia se sugiere medir **disfibrinogenemia** ensayo de coagulo (método de Clauss, ensayo inmunológico y tiempo de trombina); **Elevados factores IX y XI** (etapa ensayo del coagulo) y debe ser interpretado teniendo en cuenta la edad de los menores de 6 meses que es diferente a las otras edades en pediatría por la evolución y maduración de la coagulación(48).

Las únicas indicaciones para buscar trombofilia hereditaria son purpura fulminante, trombosis extensa de un vaso o coagulación intravascular diseminada: proeina C (PC) deficiente es de 1/500 000-1/250 000 y déficit antitrombina (AT) y proteína S (PS) es mas rara. Por eso se deben repetir las pruebas de laboratorio 3 a 6 meses después para evitar hacer confusos los resultados ya que hay influencias transitorias del ambiente que pueden modificar resultados dando falsos positivos(49).

Se recomienda hacer estudios para trombofilia en neonatos y niños con infarto cerebral y además adolescentes con trombosis espontánea, con trombofilia y para investigaciones prospectivas (50). La trombofilia por otra parte, produce TEP y TVP precipitado por invasiones o tratamiento quirúrgico como la colocación de catéter venoso central o trauma(51,52). Enfermedades crónicas con estados de hipercoagulacon por deficiencia de anticoagulantes endógenos y aumento de factores procoagulantes generando estados hipercoagulantes que se describirán a continuación.

Fibrosis quística.

Es una enfermedad genética con recurrentes infecciones seno-pulmonares, insuficiencia pancreática, diabetes y enfermedad hepática. Requiere tratamientos prolongados con antibióticos iv y catéteres de larga (puerto implantable) y media permanencia (PICC). Hay evidencia de deficiencia de proteína S (PS): 0,02-0,04%, y proteína C (PC): 0,1% y anticuerpos antifosfolípidos: 1-3%. Hay estudios que reportan que catéteres de larga duración aumentan la frecuencia de TEP 6% a 25%(53). Algunas cardiopatías han sido mas propensas a tener riesgo de enfermedad tromboembolica pulmonar por estudios y plausibilidad biológica.

Antecedentes de cardiopatía congénita.

Es un grupo de alteraciones estructurales del corazón o de los grandes vasos sanguíneos que presentan o presentaran una falla en su funcionamiento CIE10: I51.9 (54). La cardiopatía congénita afecta al 1% de los recién nacidos vivos y en la mayoría de los casos, en el resto de la condición de salud son normales y al corregir el defecto quedan con esperanza de vida normal.

La complejidad de la malformación cardiaca congénita puede ser compleja y requerir varias cirugías y a veces no logra corregirse por completo y quedar como tratamiento paliativo y propensos a tromboembolismo venoso (TEV) por disrupción del flujo sanguíneo, inflamación, activación plaquetaria secundaria y formación de derivaciones (55). La incidencia de tromboembolismo venoso en cardiopatía congénita infantil en el mundo es del 1 al 31% (56). Las unidades de cuidado intensivo pediátrico tienen características que por la gravedad cada paciente y las invasiones requeridas además de sus enfermedades latentes o diagnosticadas crónicas aumentan la asociación con TVP y TEP.

Ingreso a unidad de cuidado intensivo pediátrico.

Es un sistema organizado para ofrecer cuidado a enfermos gravemente enfermos dando más activa y especializada atención médica y de enfermería asociada al monitoreo o vigilancia en múltiples modalidades de sostén fisiológico de órganos con el objetivo de mantener la vida durante el tiempo que esté en peligro debido a la insuficiencia de ese órgano (57). El ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico igual o mayor a 4 días tiene un riesgo de tromboembolismo venoso con OR 1,83 (confianza 95%, IC 1,67-2,02) en relación con los que no ingresan. Entre los dispositivos necesarios en estos pacientes graves esta el catéter venoso central que es un factor importante de TVP y TEP.

Catéter venoso central.

Se define como un tubo delgado(sonda) y flexible que se introduce en una vena periférica (menor calibre) y llega a otra vena central (mayor calibre), cerca del corazón que se usa para extraer sangre y administrar tratamientos como líquidos intravenosos o nutrición parenteral o medicamentos o hemoderivados entre otros (58).

El catéter venoso central es la mayor causa de trombosis venosa profunda en pediatría debido a disminución del flujo sanguíneo, lesión de la pared de los vasos por el catéter o por el contenido de la infusión, y estados hipercoagulables, infección y altas concentraciones de dextrosa y calcio (59,60). Son tres los tipos de trombos relacionado con catéteres: en forma de estuche alrededor de la punta del catéter venoso central, coágulo intraluminal y trombosis venosa, y por consiguiente, la fibrina es colonizada por bacterias(61).

El riesgo de tromboembolismo venoso en población pediátrica gravemente enferma que necesitó catéter venoso central se encontró un OR ajustado de 27,67 (confianza 95%, IC 8,40-91,22, $p < 0,001$). Estudio hecho en los hospitales infantiles del Johns Hopkins Medicine (San Petes Burgo Florida, Estados Unidos de Norte América) previo consentimiento informado y con información obtenida de base de datos electrónica retrospectiva desde el 2006 al 2013 (62). El trauma es una condición aguda que activa el sistema de coagulación que se describirá a continuación.

Trauma.

Es una lesión física de gravedad y de aparición repentina que requiere atención inmediata, como por ejemplo el trauma que causa fractura de fémur S729 (63). Hay un reconocido riesgo de tromboembolismo venoso y trauma en diferentes estudios resultados.

La edad mayor de 14 años, estudio O'Brien et. al, es predictivo de tromboembolismo venoso (TEV) con un OR 2,34 (95% confianza, IC 1,95-2,8), Vavilala et. al, 10 a 15 años con OR 5 (95% confianza, IC 1,5-16,7).

En menores de 14 años en un estudio con 135 032 traumatismos, tuvo riesgo de tromboembolismo venoso debido a trauma de cráneo OR 1,33 (confianza 95%, IC 1,24-1,42), fractura de extremidad inferior OR 1,79 (confianza 95%, IC 1,63-1,96), fractura pélvica OR 1,21 (confianza 95%, IC 1,1-1,33), trauma de médula espinal OR 1,77 (confianza 95%, IC 1,57-2,0), trauma de vasos mayores vasculares OR 2,78 (confianza 95%, IC 2,53-3,04) (64,65).

La septicemia o sepsis activa el sistema inmunológico que inicia el sistema de coagulación y estado porcoagulante que pueden agotarse los factores endógenos fibrinolíticos o coagulates poniendo en riesgo la vida si no hay diagnóstico a tiempo.

Sepsis.

Es la disfunción de un órgano que pone en riesgo la vida, causado por una respuesta no regulada del hospedero (el enfermo) a una infección, CIE 10 : A418 (66). La incidencia de sepsis es aproximadamente 2,5 por 1 000 en el mundo occidental y la persona presenta signos y síntomas sistémicos de inflamación permanente que puede causar falla de un órgano y convertirse en sepsis severa.

Se ha comprobado que 50 a 70% de los pacientes con sepsis tienen anomalías en la coagulación que consisten inicialmente en activación de factores de coagulación (VII-FI) con leve disminución del recuento de plaquetas y de factores de coagulación o proteínas y prolongación de los tiempos de coagulación hasta desarrollar la fulminante coagulación intravascular diseminada y producir émbolos en la microcirculación y simultáneamente sangrado abundante desde varios sitios como consecuencia del consumo y desgaste de proteínas o factores de coagulación y plaquetas (67).

Estas relevantes anomalías de la coagulación ocurren en 35% de los que tengan sepsis. Las plaquetas bajan en los 4 primeros días debido a baja producción, aumento del consumo (generando coágulos) y secuestro esplénico o en el endotelio. El 50% tiene sepsis cuando ingresa a la unidad de cuidado intensivo y hay elevación de la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral alfa y trombotocitina. Pero hay hemofagocitosis de megacariocitos y otros hemoderivados producida por estimulación de precursores de macrófagos y los megacariocitos son fagocitados por los monocitos y los macrófagos (68). Por lo tanto, la interacción entre inflamación y coagulación es esencial en la fisiopatología de la sepsis. (69). Incluso, la infección ósea y muscular está asociada a TVP por interacción de factores bacterianos y sistema inmunitario del enfermo.

Osteomielitis aguda.

Es una inflamación del hueso causada por una infección (70). Existe una mayor probabilidad de que se presente una trombosis venosa profunda en pediatría si hay una infección osteomuscular como la osteomielitis aguda de origen hematógeno (OAH). La osteomielitis hematógena asociada a TVP tiene mayor severidad en relación con la que no tiene TVP. Se cree que probablemente la TVP ocurre asociada a OAH es secundaria a factores bacterianos que causan enfermedad como las enzimas, Pantón Valentine Leucocidina, que pueden interactuar con el sistema de coagulación, inmunidad celular y plaquetas, produciendo agregación plaquetaria, fibrogenesis, espasmo de músculo liso y trombosis (71,72). La ventilación mecánica es necesaria en condiciones graves con riesgo de morir y no deba o pueda respirar espontáneamente, esto aumenta factores asociados complejos que aumentan el riesgo de TVP.

Ventilación mecánica e ingreso a unidad de cuidado intensivo pediátrico.

Es todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona que no puede o no se desea que lo haga por sí misma de forma que mejore la oxigenación e influya así mismo en la mecánica pulmonar. El ventilador es un generador de presión positiva en la vía aérea que suple la fase activa del ciclo respiratorio (cuando toma el aire y va la vía aérea central y los alveolos) CIE 10: P27.8 (73).

En niños ventilados igual o más de 4 días el riesgo de tromboembolismo con OR 1,32 (confianza 95%, IC 1,18-1,48) en relación con los no ventilados o ventilados menos de 4 días. El ingreso a la unidad de cuidado intensivo pediátrico igual o mayor a 4 días tiene un riesgo de tromboembolismo venoso con OR 1,83 (confianza 95%, IC 1,67-2,02) en relación con los que no ingresan (74). La estancia hospitalaria se encuentra asociada con asociación a TVP debido a factores como el estasis venoso por el reposo entre otros.

Días de estancia hospitalaria.

Los días de estancia hospitalaria prolongada es difícil de generalizar, pero existe definiciones dependiendo del tipo de servicio, país y necesidades o recursos: hospitalización en unidad de cuidado intensivo más de 5 días o más de 9 días en hospitalización en tercer nivel de complejidad(75), en otros países con OR para trombosis venosa profunda(TEV) 1,03 (76) y de más 12 días definida como estancia muy prolongada en unidad de cuidados intensivos en otros países cuando hay condiciones crónicas múltiples y estancia prolongada aumentando la mortalidad y costos cuando la estancia es prolongada en comparación cuando es corta OR 1,25-2,9 (95% confianza < 0,02) (77). El consumo de anticonceptivos orales en mujeres adolescentes se asocia a TVP debido a estudios con demostración de plausibilidad biológica que demuestran disminución de anticoagulantes endógenos y aumento de resistencia a estos y aumento de factores procoagulantes.

Consumo de anticonceptivos orales.

Anticonceptivos orales con estrógenos aumenta la producción de procoagulantes proteínas, disminución de proteínas anticoagulante como la S y aumenta la resistencia a la C. El mayor riesgo de tromboembolismo ocurre los tres primeros meses y disminuye progresivamente después de los doce meses. OR es de 3 a 5 y es mayor cuando hay otra trombofilia hereditaria asociada (78). En el cáncer líquido hay estado procoagulante que puede aumentar debido al tratamiento que recibe en la quimioterapia de inducción.

Malignidad. En la leucemia linfoblástica aguda la incidencia de tromboembolismo es del 3 al 14% cuando es sintomática y asintomática es del 73%. Depende del tipo de quimioterapia y técnica radiológica utilizada. Elevación del factor VIII, IX, von Willebrand, alfa 2 macroglobulina y reducidas como precalcicreina, Facto XIIIa y XIIS, inhibidores naturales de la coagulación como la proteína C: antes de la quimioterapia. En consecuencia, hay hipercoagulabilidad, reducida firmeza del coágulo y aumento de la fibrinólisis. Al iniciar la quimioterapia hay daño endotelial por los medicamentos o por infecciones. Aún, esos medicamentos activan las plaquetas, macrófagos, monocitos y factor tisular que activa la cascada de la coagulación. La asparaginasa disminuye los anticoagulantes naturales como la proteína C, S, antitrombina generando estado protrombótico y no es afectado por el tipo de asparaginasa utilizada(79).

Los esteroides aumentan los factores procoagulantes XII, XI, X, VIII, VII y V y los inhibidores como el del plasminógeno 1 y anti-plasmina, activador de plasminógeno tisular y plasminógeno, en otro sentido, la dexametasona es menos trombogénica que la prednisolona en la etapa de inducción. Hay factores que aumentan levemente el riesgo de tromboembolismo como son las trombofilias comunes hereditarias incluidas el factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, S y antitrombina, aumento de factores VIII, IX, y XI, mutaciones del gen protrombina 20210^a, MTRF, C677T, en estos casos el OR es de 10 usando el protocolo BFM 90/95 y CVL. La asparaginasa aumenta la deficiencia hereditaria de antitrombina, proteínas C y S aún, siendo heterocigoto. El metotrexato puede bajar concentraciones intracelulares de ácido fólico y disminuir la metilación de homocisteína causando aumento de la concentración y aumentando el riesgo de trombosis(80). Adicional a lo anterior, la L Asparaginasa aumenta el estado procoagulante cuando su uso se hace prolongada.

Medicación. Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda: Con medicaciones como la Asparaginasa E coli Medac (n = 618) en un estudio metaanálisis de 17 estudios prospectivos y retrospectivos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se encontró un IR 8,7% (confianza 95%, IC 6,3-11,5) para trombosis venosa profunda con relación a un grupo que recibió asparaginasa crasnitin (n = 30) IR 0%. Aumentaron

riesgo de trombosis dosis bajas y por largo tiempo más de 9 días. Tratamiento con dexametasona en inducción IR 2,0% (Confianza 95%, IC 0,3-8,8) n = 56. Prednisolona IR 4,9% (confianza 95%, IC 3,8-6,3). Hay diferencia en tiempo de duración de la quimioterapia al ser más de 9 días IR 9,6% (95% confianza, IC 6,6-13,3) en comparación de menos de 9 días 3,1% (95%confianza, IC 2,1-4,3) con Asparaginasa (81). Por otra parte, la enfermedad hematológica que produce eventos crónicos procoagulantes debido activación de la cascada es la enfermedad de células falciformes.

Enfermedad de células falciformes. Es una enfermedad hereditaria causada por la producción anormal de la hemoglobina S y en condiciones hipoxicas se polimeriza desencadenando una serie de eventos complejos además de la conversión de los eritrocitos a la forma hoz, eritrocitos parecidos a una cuchilla metálica en forma de medialuna.

Hay disfunción plaquetaria, activación de la cascada de coagulación y deterioro de la fibrinólisis y por esto hay un estado de hipercoagulación constante. Hay hemólisis intravascular y salida de fosfatidilserina que activa la cascada de coagulación. Circulando la hemoglobina libre produce depleción de óxido nítrico del endotelio y causa activación de plaquetas y estado de vasoconstricción permanente que lleva a isquemia disminuyendo el flujo sanguíneo en órganos y se cumple la triada de Virchow produciendo un ambiente trombogénica.

En paciente de 12 años cuando usan catéteres venosos centrales tiene 29% de incidencia tromboembolismo por 1000 accesos venosos implantables días. Anticoagulante lúpico en 20% de los paciente con síndrome protrombótico y enfermedad cerebrovascular con 47% de concentración baja de proteína S y 52% de baja concentración proteína C (82). En otro sentido la falla intestinal es también, una condición procoagulante crónica que tiene factores terapéuticos potenciadores de TVP o TEP.

Falla intestinal. Causado por intestino corto, enteropatía intestinal o dismotilidad intestinal, es la pérdida anatómica o funcional por absorber líquidos y nutrientes para sostener la vida, por lo anterior se requiere para su tratamiento líquidos, energía, alimentación con nutrición parenteral y debido a estado se necesita la inserción de catheter venoso central mínimo de mediana duración como el catéter venos central de inserción periférica (PICC) o catéter venoso central tunelizado de larga duración. El uso de estos catéteres tiene complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente por facilitar infecciones bacterianas en torrente sanguíneo, oclusión del catéter, trombosis venosa profunda, ruptura del catéter, retiro accidental del catéter venoso central.

La trombosis venosa profunda puede contraindicar la nutrición parenteral si esta trombosis es central y ser una indicación de transplante intestinal con la morbilidad que trae esto. La trombosis venosa profunda se ha comprobado que es debido por bajas concentraciones de proteínas anticoagulantes como la antitrombina, proteína C y proteína S causada por disfunción hepática e inflamación crónica (83). Por otra parte, las enfermedades renales como el síndrome nefrótico que produce aumento de factores de coagulación y disminución de anticoagulantes endógenos que se asocia a TVP.

Síndrome nefrótico.

Es una enfermedad de los riñones con aumento de la permeabilidad de la barrera glomerular y con cuatro características que son la pérdida aumentada de proteínas, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas (84).

Hay un estado protrombótico de magnitud variable por aumento de las plaquetas, aumento del factor de von Willebrand, bajo plasminógeno circulante, bajo factor de plasminógeno tisular, alta lipoproteína tisular, aumento del fibrinógeno, aumento del factor V, aumento del factor VIII, disminución antitrombina, aumento de alfa 2 macroglobulina lo que genera ambiente procoagulante.

Hay una incidencia del de tromboembolismo de asociado a síndrome nefrótico de dependiendo del estudio con 3% en pediatría y en paciente sintomático, Citak et al., los estudios tuvieron cifras variables de incidencia debido a la clase de síndrome nefrótico, si era congénito aumentaba la incidencia en promedio 10%. Síndrome nefrótico congénito después del primer año el riesgo de tromboembolismo es OR 1,16 (confianza 95%, IC 1,08-1,25) que aumenta por cada año. En la adolescencia hay un aumento a OR 8,59 (confianza 95%, IC 3,31-22,28) en mayores de 12 años comparados con menores de 12 años (85). Adicional a lo anterior, la obesidad tiene una asociación con TVP debido a plausibilidad biológica procoagulante y estudios que confirman esta asociación.

Obesidad.

Es definida como el índice de masa corporal mayor del percentil 95% para el sexo y la edad en mayores de 2 años de edad y en menores con Z-Score superior del percentil 3 y sobrepeso como índice de masa corporal mayor del percentil 85% y menor del 95% y en menores de 2 años Z score entre el percentil 2 y el 3 (86).

La obesidad en la población pediátrica va en aumento en el mundo y en Estados Unidos de Norte América es de 30%. Un estudio de casos y controles que se hizo en Carolina de Norte encontró significancia estadística con tromboembolismo venoso profundo en pediatría, ya que los estudios eran contradictorios. Edad entre 2 y 18 años, 2 controles por cada caso y en total 88 pacientes. Diagnóstico hecho con ultrasonido y tomografía. El índice de masa corporal fue utilizado para clasificar obesidad y se busca asociación con trombosis venosa profunda mediante un análisis multivariado OR 3,1 (95% de confianza y valor de $p = 0,007$) y la plausibilidad biológica por el exceso de hipercoagulación debido a la baja concentración adiponectina, elevado inhibidor del plasminógeno 1 y elevado factor tisular (87,88). En neonatos hay una serie de estudios tanto de asociación a factores como plausibilidad biológica relacionada con la TVP.

Recién nacidos. El sistema de coagulación madura desde la etapa fetal a la vida adulta, en especial en los primeros meses de vida posnatal hasta alcanzar las mismas concentraciones de los factores de coagulación a los 16 años. De modo que, el tratamiento anticoagulante en pediatría sea diferente al tratamiento en adultos. Los factores de coagulación no atraviesan la placenta y el feto comienza a formar factores de coagulación desde la semana cinco de gestación y la sangre coagula desde la semana once. Entre la semana 30 a 38 tiene del 10 % al 50% de los factores de coagulación del adulto. Las plaquetas en cantidad normal o elevada alcanzando el valor normal a la al año. Hay mayores concentraciones de factor de von Willebrand en el recién nacido que disminuyen a valores del adulto al finalizar el primer año. Hay aparente resistencia a la heparina en recién nacidos (requieren mayores dosis para anticoagular) debido a bajas concentraciones de antitrombina que probablemente es compensada fisiológicamente por las mayores concentraciones de la alfa 2 macroglobulina y el incremento del volumen de distribución. Los recién nacidos tienen bajas las concentraciones de los factores II, VII, IX, XI, XII, heparin cofactor II y plasminógeno e incrementadas las trombomodulina, factor activador de plasminógeno, inhibidor del activador de plasminógeno (89).

Los únicos factores de coagulación que prácticamente se mantienen constantes con la edad son el VIII y XIII. Por el contrario, el factor IX y XI y las proteínas C y S aumentan constantemente con la edad. El factor II y XII son bajos en neonatos y aumentan a niveles de adultos entre el mes de edad y el año. El factor X es bajo en neonato y en menor de 1 año y aumenta a concentraciones del adulto entre el año y 5 años. La proteína C aumento progresivamente con la edad (90).

La antitrombina tiene propiedades antiangiogénicas, estando en bajas concentraciones está permitiendo el nacimiento de nuevos vasos y su crecimiento en un organismo que esta en crecimiento y desarrollo. No se debe por tanto transfundir a neonatos con plaquetas de adultos, ya que causaríamos un estado hipercoagulación y se recomienda en neonatos con riesgo de sangrado por una enfermedad grave realizar tromboelastografía antes de transfundir (91).

Trombofilias hereditarias 59,1% cuando están asociadas a trombosis del sistema nervioso central y en Alemania Gunther et. al, encontró 68,1% mínimo un factor de riesgo para trombofilia comparado con grupo control OR 6,7 (confianza 95%, IC 3,84-11,67) (92).

Los factores de riesgo adquiridos en neonatos en periodo perinatal para desarrollar infartos cerebrales: preeclampsia OR 3,6 (confianza 95%, IC 1,1-11,4), retardo en el crecimiento intrauterino OR 5,3 (confianza 95%, IC 1,5-18,6), riesgos maternos como cesárea de emergencia OR 6,8 (confianza 95%, IC 2,7-16,6), Apgar a los 5 min menos de 7 con OR 23,6 (confianza 4,1-237), resucitación al nacer OR 4,5 (confianza 95%, IC 1,6-12,3), neonatos iguales o menores de 32 semanas con ventilación mecánica OR 7 (confianza 95%, IC 1,04-53,5). Trombosis sistémica neonatal en estudios hechos en Canadá, USA y Europa es de 66%. En el útero fueron 7%. Trombosis de vena porta 3,6 por 1 000. Trombosis sistémica es de 9-28% hechos por autopsia. Trombo auricular derecho por catéteres centrales es mas frecuentes que en otras localizaciones (93).

De otra manera, la enfermedad reumatológica es un estado inflamatorio cuando esta descompnsada que puede desgastar en condiciones graves el sistema de antocoagulación endogeno y causar aumento de procoagulantes con los anticuerpos antifosfolípidos y vasculitis activas.

Enfermedad reumatológica.

Se define como la enfermedad que afecta las articulaciones y los tejidos que la rodean (tejido musculoesquelético) o conectivo y de los vasos sanguíneos: cuando afecta la articulación se llama artritis, cuando es el tejido que rodea la articulación toma diferentes nombres: los tendones inflamados es tendinitis, bursitis es la inflamación de las bolsas de las articulaciones, entesitis cuando se inflaman los ligamentos y los músculos inflamados es la miositis o los vasos (vasculitis). CIE 10: M 329 (94). En un estudio los factores asociados con TVP en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica sistémica, lupus eritematoso sistémico como la alta concentración de anticuerpos antifosfolipidicos OR 3,03 (confianza 95%, IC 1,45-6,36, p = 0,0033) y vasculitis activa OR 3,11 (confianza 95%, IC 1,06-6,01, p = 0,0008) están asociados a mantener un estado protrombótico que aumenta la presentación de la TVP (95).

Estudios Internacionales de TVP en menores de 18 años:

Los siguientes estudios retrospectivos y prospectivos se han hecho en hospitales de tercer y cuarto nivel de complejidad en los menores de 18 años y en algunos los han incluido para estimar los factores asociados que anteceden desarrollo de TVP que fueron diagnosticados con ecografía doppler.

Como se mencionó previamente, hay mayor incidencia y riesgo de TVP recién nacidos y adolescentes debido a la plausibilidad biológica por eso en los estudios internacionales es frecuente encontrar los resultados asociados a estas edades y mas factores de riesgo como la condicion de estar muy enfermo y el uso de catéter venoso central, soporte de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria, sepsis e ingreso a unidad de cuidado intensivo. Es un objetivo evitar la TVP en menores de 18 años y por eso recomiendan una medida farmacologica segura que evita esta magnitud de enfermedad y riesgo.

Faustino et al., realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, cohorte en adolescentes entre 13 a 17 años de edad, admitidos en 6 unidades de cuidado intensivo(septiembre del 2014 a junio del 2017), recibieron soporte cardiorrespiratorio(vasopresores o ventilación mecánica) mínimo 48 horas y se utilizó serial ultrasonido doppler para confirmar el diagnóstico de TVP en miembros inferiores y recibieron ventilación mecánica y fueron asociados al uso de catéter venoso central femoral OR 15,44 (95% confianza, IC 1,62 a 69,05). TVP miembros inferiores probablemente estuvo asociada a estancia prolongada, recomendando hacerse una guía de anticoagulación para adolescentes (96). Hasta en asintomáticos puede haber TVP y luego tener consecuencias y secuelas, igualmente la planificación con anticonceptivos orales y uso de cvc.

Van Ommen et al., hicieron un estudio prospectivo a 2 años en los países bajos (registraron 115 niños). La incidencia fue de 0,14 por 10 000 niños-año y en 35% fueron asintomáticos, casi la mitad fueron recién nacidos. Casi la totalidad fueron por catéter venoso central ubicado en el sistema venoso superior. En niños mayores de un mes en 33% de las TVP fueron por catéter venoso central de localización en el sistema venoso inferior. En 85% de las TVP fueron pacientes hospitalizados. En conclusión la TVP es de mayor riesgo en niños hospitalizados como recién nacidos muy enfermos y en mayores de 1 mes con combinación de factores de riesgo (97). Wang et al., hicieron en Melbourne (sureste de Australia) ente el 2007 y 2015, un estudio de casos y controles, menores de 18 años, en este estudio el uso de anticonceptivos orales fue el mayor factor de riesgo con un OR 14,67 (95% CI 3,001- 71,678, P<0,001) (98). Luego factores asociados a TVP como ingreso a unidad de cuidado intensivo o infecciones con significancia.

Amankwah et al., realizaron un estudio de casos y controles en la unidad de cuidado intensivo en el hospital de Johns Hopkins Medicine (St. Petersburg, FL), desde enero 1 del 2006-abril 10, 2013. Con el objetivo de determinar factores de riesgo de tromboembolismo en neonatos que estuvieron hospitalizados gravemente enfermos. Ventilación mecánica OR 7,27 (IC = 2,02-26,17, p= 0,002), catéter venoso central OR 52,95 (IC 6,8-412,71, p <0,001), Infección OR 7,24 (IC 2,66-19,72, p < 0,001), duración de estancia hospitalaria mayor de 15 días OR 6,67 (IC 1,85-23,99, p = 0,004). En análisis multivariado, el único valor independiente fue el catéter venoso central OR 29,04 (IC 318-265,26, p = 0,003) (99). Se continua confirmando que la infección y estancia hospitalaria sumado a el uso de catéter venoso central son factores que se asocian a TVP e intentan proponer una escala con diseños prospectivos.

Arlkar et al., realizaron un estudio de casos y controles , Catéter venoso central OR 26,64 (IC 7,46-95,13, P < 0,001), estancia hospitalaria mayor o igual a 4 días OR 20,22 (IC 2,27-180,07, p < 0,020), Infección significativa: meningitis, abscesos, neumonía, osteomielitis, bacteriemia, fungemia y pielonefritis el OR 3,41 (IC 1,13-10,29, p < 0,007) que fueron independientemente significativos en modelo multivariado para tromboembolismo venoso asociado a hospitalización en UCIP y fueron la base para una nueva escala de factores de riesgo de tromboembolismo asociado a hospitalización en UCIP sin haber tenido cirugía cardiotorácica que requiere validación con estudios prospectivos (100). Se buscan guías de diagnóstico clínico para los menores de edad con TVP que estuvieron hospitalizados.

Asfawossen B. Asaf, et al., hicieron una guía para detectar TVP en niños hospitalizados y se concluyó que las guías de tamizaje tuvieron baja sensibilidad para identificar niños hospitalizados con alto riesgo de tromboembolismo venoso profundo asociado a CVC y a otros eventos de tromboembolismo venoso profundo (101). Se estudia las consecuencias graves del TVP asociadas a mortalidad y embolismo pulmonar y el uso de CVC buscando confirmar estas sospechas en niños hospitalizados.

Massicotte M. et al., diseñaron un estudio de cohorte en 16 hospitales de tercer nivel pediátricos afiliado al Registro de Trombofilia Canadiense. Se calculó la incidencia de TVP relacionado CVC en Canadá, 3,5 casos por 10 000 admisiones al hospital. Todos los pacientes tuvieron condiciones clínicas de riesgo. Tuvieron embolismo pulmonar 16%, mortalidad de 23% (84% murieron de enfermedad de base y 16% murieron de TVP relacionado con CVC) y una mortalidad global de 3,7% TVP relacionada con CVC (hipoxia/hipotensión por embolismo masivo pulmonar u obstrucción cardiaca por trombosis intracardiaca rango de edades entre 2 meses a 12 años (102). Sigue los estudios buscando asociación de TVP y con los factores de riesgo como el sobre peso y la obesidad que tenían plausibilidad biológica.

Halvorson E. et al., encontraron en su estudio de casos y controles factores asociados a TEP la bacteriemia OR 4,9 p = 0,02, estancia en UCIP OR 2,5 p=0,02, y uso de anticonceptivos orales OR 17,4 p < 0,01, fueron predictores significativos. Concluyeron que en esta única institución el diagnóstico de TEP fue significativamente asociado a sobrepeso y obesidad y se requieren estudios futuros para definir si es válida esta asociación (103). Se diseñan estudios sobre enfermedad hematológica hereditaria, como la enfermedad de células falciformes, con plausibilidad biológica para TVP que aumenta cuando se usa el CVC y se desea confirmar esta asociación.

Woods G. et al., hicieron un estudio cohorte retrospectivo con el objetivo de calcular la incidencia acumulativa factores de riesgo en pacientes, 0 a 21 años, con enfermedad de células falciformes (ECF). El único factor de riesgo independiente en análisis multivariado regresión logística fue la colocación de CVC OR 33,8, 95%, IC 8,7-130,9. Recomiendan monitorizar estrechamente a los menores de edad con ECF y CVC y hacer mas estudios para trombo profilaxis y esta condición (104). Otra enfermedad hereditaria que se ha confirmado la plausibilidad biológica para el desarrollo de TVP es la fibrosis quística y se estudia si hay riesgo o asociación y la hipertension porta que se desea saber cuando en que momento se diagnostica en relación con el factor asociado.

Knight-Perry et al., TEVP (tromboembolismo venoso profundo) incluye trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en pediatría y se hizo un estudio cohorte retrospectivo, en pacientes con FQ (30

días a 21 años) en el Hospital de Niños de Colorado, Estados Unidos de Norte América, desde enero 1 del 2003 a mayo 20 del 2016. Análisis univariado en niños de > 15 años (edad) **RR** 1,62 (p = 0,007), enfermedad de los senos **RR** 2,62 (p = 0,05), estancia prolongada en el hospital **RR** 1,03 (p < 0,001), eritrosedimentación **RR** 1,02 (p = 0,03), proteína C reactiva **RR** 1,07 (p = 0,07) incrementaron el riesgo de TEVP y disminuyéndolo el uso de esteroide **RR** 0,19 (p = 0,007) (105). Yang Y.K. J. et al., las consecuencias de esta TVP es la hipertensión porta que se desarrolla tiempo después (5,7 años después) según Álvarez et al.(106). Se busca evitar la trombosis en adolescentes mediante tratamiento farmacológico y disminuir el riesgo de complicaciones y se busca evidencia.

Meier K. et al., hicieron una revisión sistemática para responder a la pregunta si los adolescentes hospitalizados se beneficiarían de trombo profilaxis cuando se encontraron con riesgos estratificados de trombosis venosa profunda (TVP) sin efectos adversos significativos. CVC **OR** 7,9 (p = 0,005) veces se incrementa TVP, **OR** 3 (p = 0,009) por cada factor de riesgo adicional y **OR** 1,3 (p = 0,03) por incremento de la severidad de la lesión y **OR** 4 cuando hay 4 condiciones crónicas complejas, en un solo adolescente, comparado con una condición crónica. La TVP se diagnostica a los 7 días. Profilaxis mecánica: no se tienen estudios en pediatría. Fármaco profilaxis en pediatría no hay evidencia. Se recomienda individualizar si se hace trombo profilaxis mecánica que es menos efectiva que la farmacológica o viceversa considerando la edad adolescente de 10 a 17 años y sus morbilidades en relación con sus contraindicaciones (107). La TVP en menores de 18 años es una enfermedad con poca prevalencia pero con morbimortalidad se sigue insistiendo en el mundo buscar evidencia con estudios para hacer una escala para trombo profilaxis que hasta ahora no se ha podido determinar.

Schonning et al., en Suiza hicieron un estudio de cohorte retrospectivo en menores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, registrados en Childhood Cáncer entre enero del 2005 y diciembre del 2015. Fueron 163 pacientes de 6 centros cancerológicos suizos pediátricos. Incidencia de TVP (trombosis venosa profunda) fue 7,7% y sintomática 3,9%, mediana de seguimiento 3,4 años. Tuvieron trombo profilaxis 3,1%, TVP ocurrió en las edades de 11 a 17 años, 92 % tenían masa mediastinal, TVP causan morbilidad por el síndrome posttrombótico. No recomiendan trombo profilaxis debido a escasos eventos que impiden demostrar factores de riesgo (108). Un estudio tipo metaanálisis sobre TVP fue hecho para conocer los factores asociados a TVP en menores de 18 años hospitalizados y valoración de modelos de riesgo e informar para investigar la prevención.

Mahajerin, et al., Factores de riesgo de tromboembolismo venoso en estudios de casos y controles fueron estancia (mayor o igual a 4 días) en unidad de cuidado intensivo **OR** 2,14 (95%, IC 1,97-2,32), catéter venoso central **OR** 2,12 (95%, IC 2-2,25), ventilación mecánica (mayor o igual a 4 días) **OR** 1,56 (95%, IC 1,42-1,72), duración de estancia hospitalaria (salas) (mayor o igual a 7 días) **OR** 1,03 por cada día de estancia hospitalaria (95%, IC 1,03-1,03) (109). Estos hallazgos permitieron construir un modelo basado en estos riesgos asociados a TVP y recomiendan estudios prospectivos que los validen.

Estudios en Colombia.

En menores de 18 años hasta ahora no conocemos estudios sobre factores asociados a TVP y solo un estudio observacional en la literatura gris hecho por un ortopedista y traumatólogo y profesor de la Universidad de Antioquia. Uribe A. et al., hicieron un estudio observacional y descriptivo en niños menores de 15 años en el Hospital infantil San Vicente Fundación (HUSVF) sede Medellín entre noviembre 2012 y

noviembre del 2014 con el objetivo de determinar la frecuencia de infección osteomuscular asociada con el diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP), describir mortalidad, complicaciones, frecuencia de factores de riesgo reportados en la literatura y descritos en las historias y tratamiento utilizado.

Se recolectaron resultados de eco dúplex venoso de miembro inferiores del laboratorio vascular del HUSVF y luego de las historias clínicas electrónicas. Se incluyeron variables demográficas como la edad, imágenes diagnósticas (radiografías, ecografía doppler), ubicación de la trombosis. Se utilizó Excel y SPSS 21.

Criterios de inclusión TVP confirmada por ultrasonido en extremidades entre noviembre 2012 y noviembre 2014. Criterios de exclusión TVP solo por clínica, TVP en lugares diferentes a extremidades y trombosis arteriales.

Los resultados por edades más frecuentes con TVP fueron los menores de 1 año con 7,6%, adolescentes 13 años 7,1%, 14 años 7,6% y 18 años 5,8%. Debido a la ubicación las más frecuentes fueron miembros inferiores 28,4% en relación con miembros superiores 14,7%. Esto coincide con lo encontrado en la literatura mundial (110). Estos datos corresponden a la literatura gris y no han sido publicados, hay autorización del autor (111).

Bases teóricas de trombosis venosa profunda.

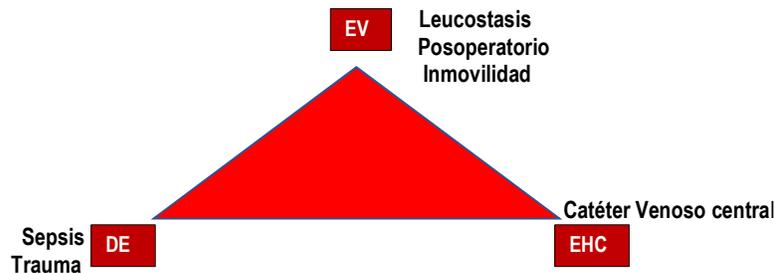
Se caracterizan las trombosis venosa profunda (TVP) como el primer episodio o recurrente, asintomática o sintomática, aguda o crónica, veno-oclusiva o no veno-oclusiva, idiopática o asociada a riesgos (112). La TVP en países desarrollados, en menores de 18 años se presenta en más de un 90% de casos en neonatos y más de 60% en otras edades pediátricas (113).

Existen factores de riesgo como las condiciones sociodemográficas como el sexo, edad, acceso al sistema de salud (rural o urbana), grupo étnico y afiliación a salud que facilitan las trombosis debido a las comorbilidades (114). En la literatura se han identificado enfermedades asociadas a TVP que describiremos a continuación.

La trombofilia hereditaria o adquirida, enfermedad reumatológica, antecedente de cardiopatía congénita, ingreso a unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCI), catéter venoso central (CVC), trauma, sepsis, deshidratación, ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria, consumo de anticonceptivos orales, enfermedad de células falciformes, cáncer (leucemia o linfoma), trauma (fractura de cráneo o fractura de fémur y quemadura de más del 30%), infecciones (sepsis u osteomielitis), catéter venoso central; medicaciones como asparaginasa E coli, falla intestinal, síndrome nefrótico y obesidad con índice de masa corporal mayor del 30% y en menores de 5 años + 2 DE de Z-SCORE peso para la edad (115). La teoría del inicio de la TVP es la alteración del equilibrio de una parte o más de las tres de la triada de Virchow.

La triada de Virchow (estasis venosa: EV, daño endotelial: DE y estado hipercoagulable: EHC, ver Figura 1), y puede explicar inicialmente, si hubo alteración de cualquiera de estos tres componentes aumenta el riesgo de desencadenar la cascada de coagulación y fue más de uno el riesgo es mayor (116). De esta manera, se inicia una serie de fenómenos moleculares intravasculares complejos (117).

Ilustración 1. Triada de Virchow



Trombofilias

La hemostasia, un fenómeno fisiológico que conserva la integridad vascular y lleva al mínimo la hemorragia en caso de una lesión, necesita de una interrelación compleja y coordinada de elementos celulares (plaquetas: ver ilustración 2) y factores humorales (factores de coagulación: ilustración 3) que actúen de modo conjunto. Las plaquetas quedan expuestas al colágeno, la fibronectina y otras moléculas en la matriz subendotelial en el sitio de daño vascular y originan su adherencia, activación y agregación para formar un tapón inicial plaquetario, proceso que puede ser considerado como la hemostasia primaria (118).

Hemostasis primaria.

Desde los años 1980 Maureen Hoffman y Dougald M. Monroe III basados en estudios propios y otros explicaban lo que la cascada de coagulación (propuesta por McFarlane, Davie, and Ratnoff en los años 1960) invitro no podía explicar in vivo, ya que la vía intrínseca y extrínseca estaban separadas y la ausencia de plaquetas y otros elementos celulares, por lo tanto, desarrollaron un modelo de la coagulación in vivo regulado por los receptores de superficies celulares que integra los componentes celulares y proteínas humorales (cascada de la coagulación) en tres etapas interpuestas del proceso de coagulación: iniciación, amplificación y propagación (119).

La iniciación ocurre cuando una célula es portadora del factor tisular (proteína estructural de la membrana en las células, por ejemplo, plaquetas y en estados inflamatorios los monocitos y células endoteliales o fibroblastos). Amplificación ocurre cuando las plaquetas y cofactores son activados para la gran generación de trombina. Propagación cuando ya hay grandes cantidades generadas de trombina sobre la superficie de las plaquetas, Ver ilustración 2 (120).

cruzados plaquetarios, pero el fibrinógeno soluble actúa como una molécula primaria que une plaquetas para formar el tapón trombocítico (122).

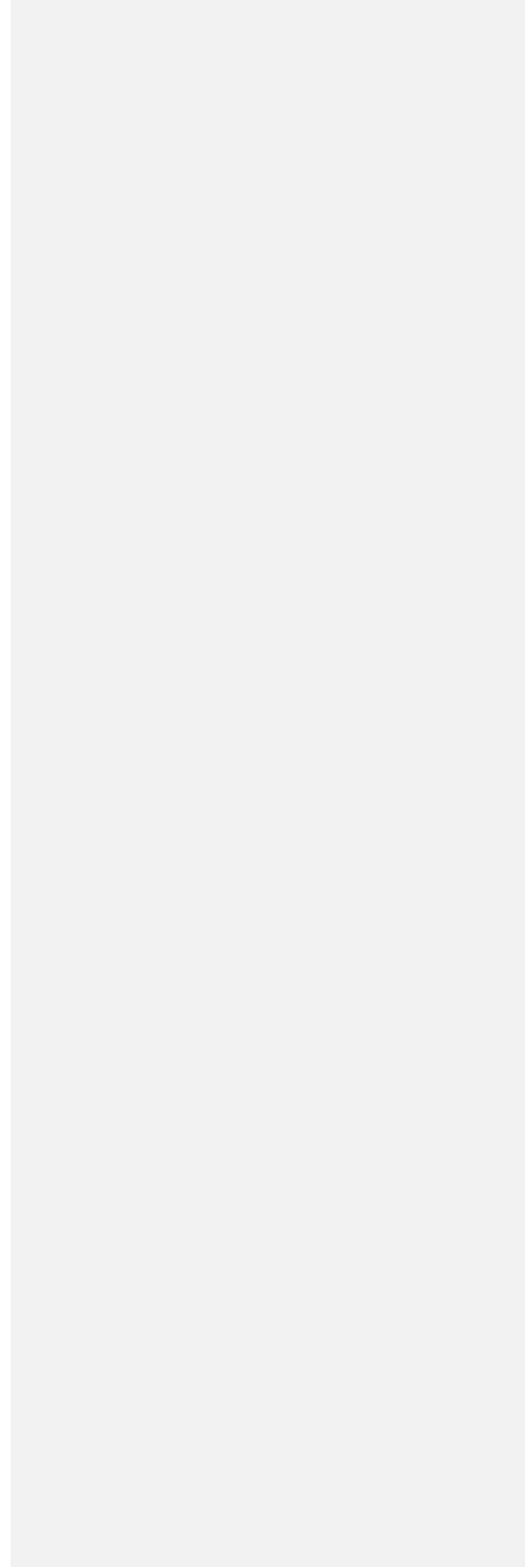
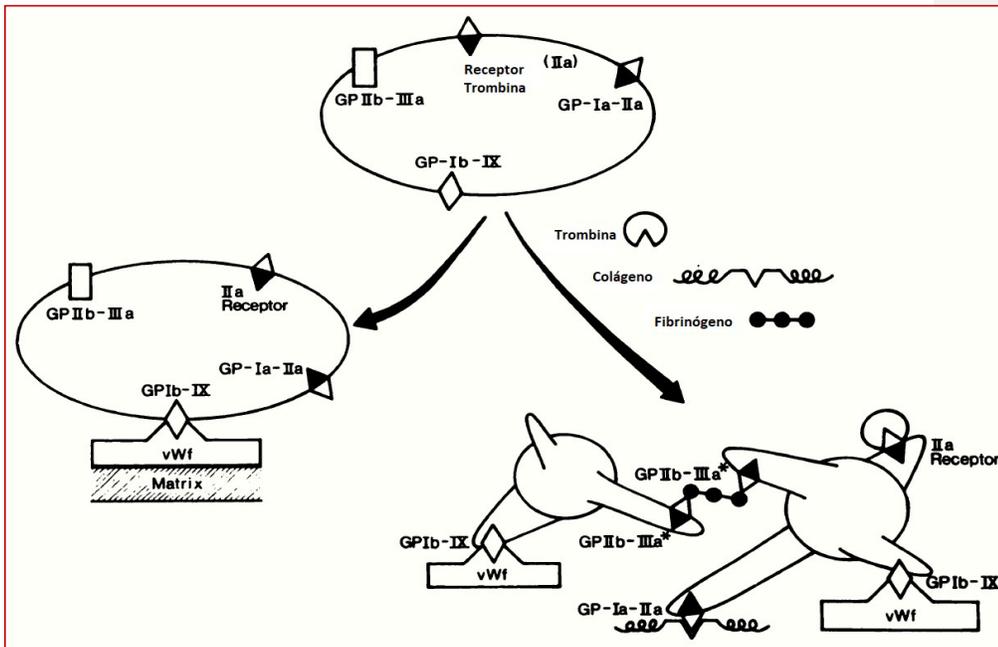


Ilustración 3. **Plaquetas inactivas y activas**



La activación de plaquetas es inducida por receptores en la superficie de las plaquetas que son constitutivamente expresados (rombos) y únicamente después que la plaqueta es activada cambian su conformación (rectángulo), cuando el receptor es ocupado transmiten una señal a través de la membrana: Tanto el colágeno como la trombina activada (IIa) interactúan con el receptor en la superficie de la membrana plaquetaria transmitiendo la señal de activación a través de la membrana plaquetaria. El receptor de fibrinógeno, en reposo, en la membrana de la plaqueta (GP IIb-IIIa) se expresa solo después que es activada y el receptor (GP Ib-IX) del factor von Willebran (vWf) se expresa siempre independiente de si esta activada o no la plaqueta (Mann KG. Normal hemostasis. In: KelleyWN, ed. Textbook of internal medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1992).

Por consiguiente, la principal función de las plaquetas es parar la hemorragia después de una lesión vascular, otras funciones son combatir la infección bacteriana y aumentar súbitamente la inflamación promoviendo la angiogénesis tumoral y metástasis. En relación con la interacción bacteriana, las plaquetas tienen una serie de receptores que envuelven la bacteria y sus gránulos contienen proteínas que son liberadas, después de la activación, saliendo citoquinas, mediadores inflamatorios y trombocidinas que son proteínas antibacterianas(123).

En un trauma vascular las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular (contiene adherida macromoléculas como colágeno, factor de von Willebrand, laminina, fibronectina y trombospodina que son ligandos de diferentes receptores plaquetarios) involucrando una red coordinada de receptores plaquetarios que hacen que se comuniquen entre ellas y luego rodeando encima del daño vascular produciéndose una adhesión firme(Integrinas: alfa 2 y beta 1 y facilita la activación plaquetaria) y de ahí que, se dispara una señal que genera una cascada mediada por tirosinkinasa y proteína G unida a receptores que guía a la activación completa y liberación gránulos, en consecuencia, reclutando y activando más plaquetas, por consiguiente, las plaquetas presentaran su superficie procoagulante promoviendo la formación de tapón hemostático rico en fibrina y así mismo, se inicia en las células endoteliales síntesis y secreción de moléculas que controlan y limitan la formación del trombo (124).

Hemostasia secundaria.

Los factores de coagulación son sintetizados en el hígado y los factores II, VII, IX, X, XI, y XII son proteínas de serina que son inactivas cuando se sintetizan y luego adquieren su capacidad cuando son escindidas o activadas por otras proteínas. Los factores II, VII, IX, y X y las proteínas anticoagulantes naturales (proteína C y S) requieren una carboxilasa dependiente de vitamina K (125).

La trombina es una enzima, su precursor protrombina, es la principal encargada de la formación del trombo y debe ser controlada por el sistema de fibrinólisis para evitar la trombosis indeseada. Esta enzima es formada por estimulación del factor VII y factor tisular, calcio y fosfolípidos, vía extrínseca convierte el factor plasmático X → factor Xa (diez activado) y se combina con el factor plasmático Va, fosfolípidos y calcio para activar la protrombina a trombina y sirve para catalizar (acelerar el cambio) del fibrinógeno a fibrina, el punto final de la coagulación(126).

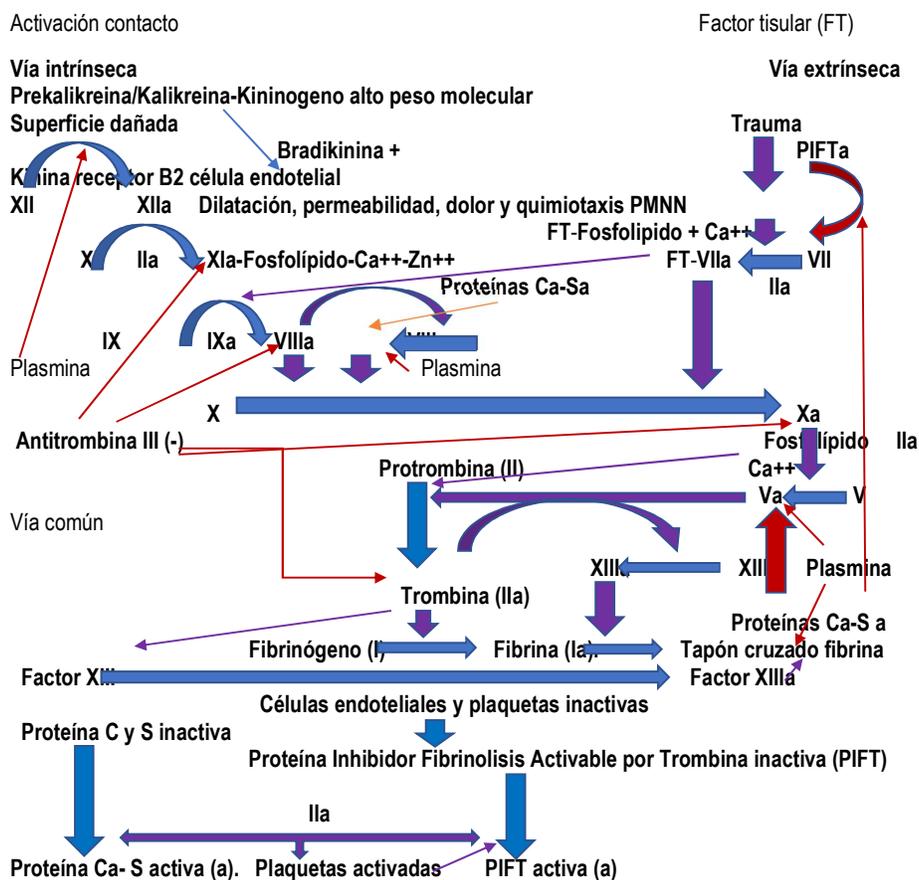
Vía extrínseca, que solo depende de proteínas de la coagulación estimuladas por superficie dañada o extraña, fosfolípidos, calcio. (127). En consecuencia se forma un coagulo que requiere controlarse para no causar daño por isquemia y se activan al mismo tiempo proteínas igualmente importantes como la Antitrombina (AT) y la vía del factor plasmático tisular inhibitorio (PIFT) que son los principales inhibitorios y el sistema trombomodulina-proteína C que activa la proteína C y destruye los factores plasmáticos Va y VIIIa (intrínseca) eliminando la protrombinasa y el PIFT bloquea el VIIIa-FT (factor plasmático tisular)-Xa neutralizando vía extrínseca(128).El factor inhibitorio plasmático tisular en realidad retarda la hemostasis ya que circula en escasa cantidad y de esta manera, se requiere el complejo unido de la proteína C activa, PIFT y AT (129).

En resumen, la hemostasis tiene tres fases sobrepuestas como son la iniciación, propagación y terminación. La iniciación empieza con el factor VIIIa-FT-complejo de membrana (factor extrínseco), catalizando el factor IX y X. Propagación por acción del complejo factor intrínseco más que el extrínseco y el Xa se combina con el Va en el receptor de la membrana plaquetaria y cataliza la protrombina en trombina 300 000 veces más efectivo que el solo factor plasmático Xa (130). La terminación de la coagulación se inicia con el bloqueo de la formación de la trombina disminuyendo la concentración tres veces el FT debido al complejo activado de PIFT-AT-proteína C(131).

En menores de 18 años el endotelio es considerado saludable, pero cuando hay factores de riesgo es aumenta la asociación con la trombosis venosa profunda por desgaste de las proteínas endógenas anticoagulantes o por ausencia congénita de éstas y aumento de las proteínas coagulantes desequilibrando

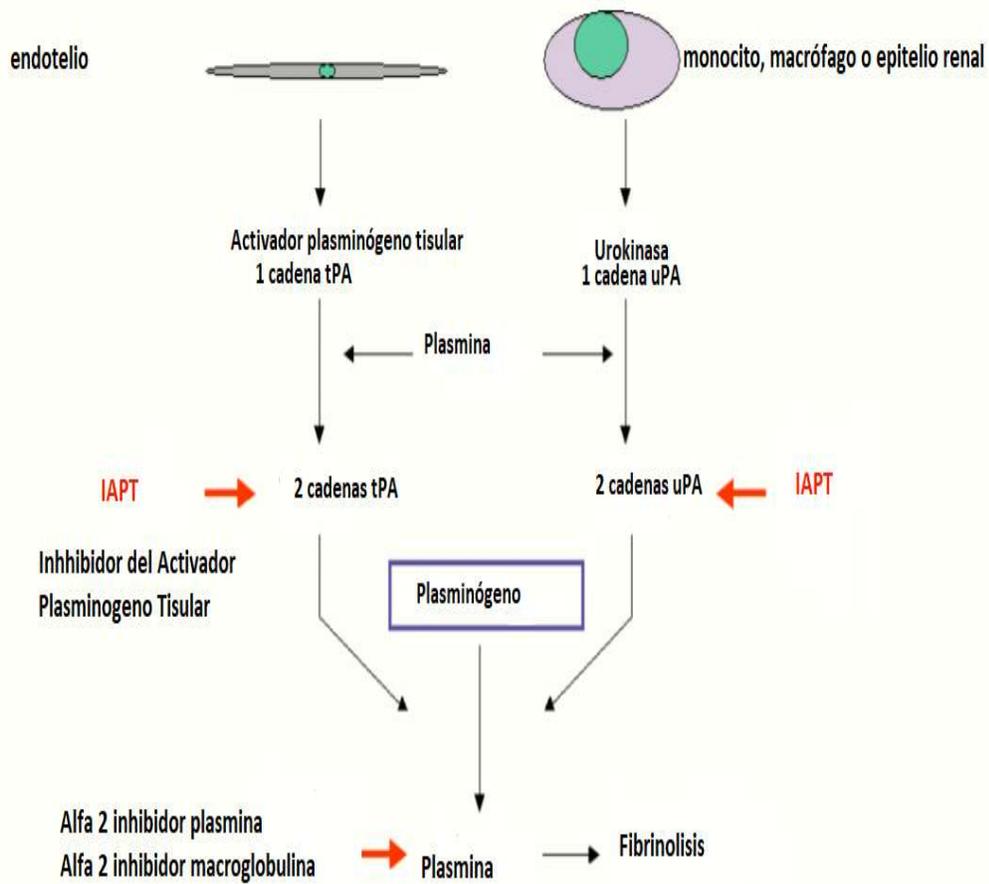
la hemostasia y desarrollando trombosis venosa profunda. Este proceso es mas complejo y continuaran descubriéndose nuevas moléculas y se entenderá mejor en un futuro.

Ilustración 2. La cascada de la coagulación y fibrinólisis



In vivo, la vía de la lesión histica (extrínseca) interviene en la activación inicial de la coagulación; como paso siguiente, activa la cascada de coagulación por la vía de contacto gracias a la activación del factor XI, mediada por trombina. La activación excesiva de la coagulación es controlada por la actividad de proteínas endógenas como las C y S (que inactivan los factores Va y VIIIa), la trombomodulina (con un mecanismo de retroalimentación negativo) y el sistema de plasminógeno/plasmina que culmina en fibrinólisis(132).

La fibrinólisis es un proceso durante el cual la proteína insoluble de la fibrina se transforma en productos conocidos solubles y residuales. Estas reacciones pueden ser intravasculares y extravasculares y son de importancia vital para permitir el flujo sanguíneo a las células y evitar la necrosis y muerte. En condiciones normales hay un equilibrio por la expresión/supresión de genes, de la fibrinólisis, que producen activadores o inhibidores sobre las proteínas generando hemostasia, y si no hay equilibrio, se presenta enfermedad por hemorragia o trombosis, por consiguiente, se mencionará los componentes principales de la fibrinólisis(133).



Modificado de © 2005 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 129.

En síntesis, la hemostasis es un proceso complejo de sistema celular y proteínico soluble que sufre transformaciones de una serie de señales moleculares e interrelaciones complejas que deben tener equilibrio y evitando fenómenos hemorrágicos o trombóticos.

3. Hipótesis

Hipótesis nula: Las características sociodemográficas y clínicas no se asocian para el desarrollo de trombosis venosa profunda diagnosticada por eco doppler en menores de 18 años que tiene propensión o sospecha de TVP y fueron hospitalizados entre abril del 2014 y diciembre del 2019 en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín.

Hipótesis alterna: Las características sociodemográficas y clínicas se asocian para el desarrollo de TVP diagnosticada por eco doppler en menores de 18 años que tuvieron propensión o sospecha de TVP, hospitalizados entre abril del 2014 y diciembre del 2019 en el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar las características sociodemográficas y clínicas que explican el desarrollo de trombosis venosa profunda diagnosticada por eco doppler en pacientes menores de 18 años con sospecha del evento, hospitalizados entre abril del 2014 y diciembre del 2019 en el San Vicente Fundación sede Medellín

4.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas
2. Identificar las características sociodemográficas y clínicas asociadas al desarrollo de TVP.
3. Establecer los factores sociodemográficos y clínicos que mejor estudian el desarrollo de la TVP

5. Metodología.

5.1. Enfoque metodológico

Tipo de estudio: observacional analítico retrospectivo de casos y controles, en el que se compararán dos grupos de pacientes: uno de ellos con diagnóstico de TVP (confirmado por eco doppler) y otro grupo de pacientes que compartiendo todas las características excepto que no presentaron la enfermedad (descartada por eco doppler) pero estuvieron expuestos a los factores que posiblemente estén asociado con la enfermedad. Se elige este tipo de estudio por ser un diseño analítico con mayor potencia que un estudio transversal para investigar causalidad, por ser el diseño apropiado para enfermedades raras o de larga latencia, requiere poco tiempo y recursos, requiere un menor número de sujetos y al ser observacional no representa ningún riesgo para ellos.

5.2. Población de referencia

Todos los pacientes menores de 18 años con sospecha o propensión para desarrollar TVP que fueron hospitalizados en la institución San Vicente Fundación sede Medellín durante abril de 2014 diciembre del 2019

Caso: pacientes menores de 18 años con sospecha o propensión para desarrollar TVP y fueron hospitalizados en la institución San Vicente Fundación sede Medellín durante abril del 2014 y diciembre del 2019 y desarrollaron trombosis venosa profunda confirmada por eco doppler y encontrará material hipoecoico intraluminal, ausencia del flujo y de potencia que impiden el colapso venoso con la presión del transductor además de la ausencia de señal al examen espectral pudiendo diferenciar entre trombosis venosa aguda: trombo hipogénico, homogéneo y aumento de calibre del vaso, y TVP crónica el trombo de mayor ecogeneidad, heterogéneo y reducción del calibre del vaso.

Control: pacientes menores de 18 años con sospecha o propensión para desarrollar TVP y fueron hospitalizados en la institución San Vicente Fundación sede Medellín durante abril del 2014 y diciembre del 2019 y no desarrollaron trombosis venosa profunda, descartada por eco doppler al no encontrar material hipoecoico intraluminal, ausencia del flujo y de potencia que impiden el colapso venoso con la presión del transductor además de la ausencia de señal al examen espectral pudiendo diferenciar entre trombosis venosa aguda: trombo hipogénico, homogénea y aumento de calibre del vaso, y TVP crónica el trombo es de mayor ecogeneidad, heterogéneo y reducción del calibre del vaso.

Representatividad: La población representa al grupo de pacientes hospitalizados en la institución durante abril de 2014 a diciembre de 2019 menores de 18 años. Tanto los casos como los controles, pertenecen a la misma base poblacional de pacientes con sospecha de TVP, la cual fue descartada o confirmada por medio de la misma técnica (eco doopler) realizada en la institución durante el periodo de interés, teniendo la posibilidad de captar así, a todo sujeto que pudiese convertirse en caso. Los pacientes fueron seleccionados independiente de sus exposiciones. Los controles representaron la frecuencia de los factores de riesgo presentes en el grupo de pacientes de donde surgieron los casos y se midió con igual rigor la magnitud de la exposición de interés de los casos y de los controles.

Homogeneidad: Los controles se obtuvieron de los pacientes menores de 18 años hospitalizados durante abril de 2014 a diciembre de 2019 con sospecha de TVP y posteriormente descartada por medio de eco doopler, siendo el mismo grupo del cual surgieron los casos independientemente de la exposición. De la misma manera, los criterios de selección y de clasificación fueron iguales para ambos grupos

Simultaneidad: los controles fueron obtenidos en el mismo periodo de tiempo en el que se obtuvieron los casos (abril 2014-diciembre 2019), mas la selección de los controles no fue simultanea o emparejada al momento de aparición del caso, dado que no es un diseño pareado, no se pudo garantizar esta condición.

5.3. Diseño muestral

No se realizó cálculo de tamaño de muestra, se hizo por censo, ya que se usaron todos los registros de los pacientes menores de 18 años hospitalizados en San Vicente Fundación sede Medellín, que cumplían con los criterios de inclusión y no se sabía que podríamos encontrar al ser una enfermedad rara en pediatría y era el primer estudio con muy baja prevalencia en otros países.

5.4. Criterios de inclusión

Casos.

- a) haber sido sospechoso o tener propensión de tvp
- b) ser menor de 18 años.
- c) tener tvp confirmada por ecografía doppler.

Controles.

- a) haber sido sospechoso o tener propensión de tvp
- b) ser menor de 18 años.
- c) que le hayan realizado eco doppler y descartado tvp

5.5. Criterios de exclusión de casos y controles

- a) Tener enfermedad terminal.
- b) Tener coexistencias de múltiples comorbilidades crónicas
- c) Tener un diagnóstico previo de TVP.
- d) No confirmarse TVP por eco doppler.
- e) Historias electrónicas confusas o datos incompletos.

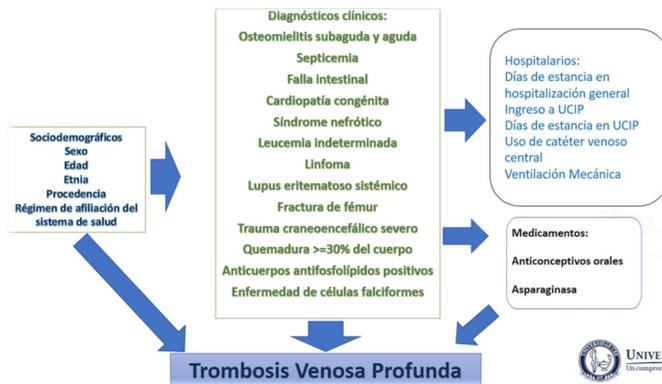
5.6. Listado de variables

Nombre de la Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de Medición	Unidad Medida	Categoría o valores
Sexo	Hombre o Mujer.	Cualitativa	Nominal	Hombre = H Mujer = M	H= 1 M = 2
Edad	Número de días (menor de 1 mes), meses (menor de un año) y años cumplidos.	Cuantitativa	Razón	Días, meses o años cumplidos.	Valores enteros.
Zona de residencia	Residencia	Cualitativo	Nominal	Urbana Rural	U=Urbana R=Rural

Grupo Étnico	Raza	Cualitativo	Ordinal	Negro, mestizo, indígena, blanco y otra raza.	1= negro, 2= blanco, 3= indígena, 5= otra raza y 4 = mestizo.
Afiliación a salud	Régimen de salud	Cualitativo	Nominal	Contributivo Subsidiado Ninguno	1= contributivo 2=Subsidiado 3=Vinculado 4=Especial 5=Soat
Consumo de Anticonceptivos orales	Anticoncepción oral = ACO	Cualitativo	Nominal	Anticoncepción Si Anticoncepción No	ACO Si = 1 ACO No = 2
Días de estancia hospitalaria	Número de días en el servicio de hospitalización	Cuantitativo	Razón	Días de estancia	
Ingreso a UCI		Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Estancia en UCI	Días de estancia en UCI	Cuantitativa	Razón	Días en el servicio	Valores enteros
Uso de cateter venoso central	Administración del dispositivo	Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Anticuerpos antifosfolípidos	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Lupus eritematoso sistémico		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Osteomielitis subguda o aguda		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Fibrosis quística	Enfermedad pulmonar hereditaria recesiva o mutación de novo	Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Antecedentes de cardiopatía	Cardiopatía congénita	Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Fractura de fémur		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Fractura severa de cráneo	trauma de cráneo moderado o severo	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
quemadura del 30% o mas del cuerpo		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1

Septisemia	Sepsis	Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Ventilación mecánica	Intervención	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si=1 No = 2
Leucemia		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si=1 No = 2
Linfoma		Cualitativo	Nominal	Si o no	Si=1 No = 2
Asparaginasa	Uso del medicamento	cualitativo	Nominal	Si o no u otra	Si = 1 No = 2
Enfermedad Células Falciformes	Hematológica	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Falla Intestinal	Intestino Corto	Cualitativo	Nominal	Si o No	Si = 1 No = 2
Síndrome nefrótico	Proteinuria	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2
Sobrepeso	IMC > 25	Cualitativo	Nominal	Si o no	Si = 1 No = 2

5.7. Diagrama de variables para trombosis venosa profunda en menores de 18 años



5.8. Técnicas de recolección de información

5.8.1. Fuentes de información.

La fuente de información es secundaria tomada de los registros las historias clínicas electrónicas de hospitalización de la institución San Vicente Fundación sede Medellín.

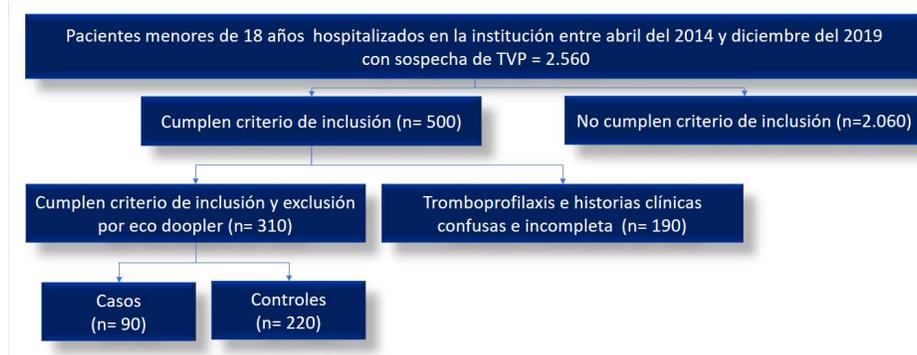
5.8.2. Técnicas de recolección e instrumentos de medición.

Con apoyo de los referentes de las áreas de registros médicos, facturación y vascular periférico del hospital San Vicente Fundación sede Medellín, se realizó una exportación masiva de los siguientes listados:

(estas búsquedas se hicieron de acuerdo con otras búsquedas casos y controles en la literatura)

1. Pacientes con propensión o sospecha de TVP menores de 18 años hospitalizados entre abril 2014 y diciembre 2019.
2. Pacientes menores de 18 años hospitalizados en el Hospital San Vicente Fundación con diagnóstico de trombosis venosa profunda por CIE-10 (I802) registrado en la historia clínica.
3. Pacientes a los que se les facturó y se les ordenó enoxaparina (ATC BO1) durante la estancia hospitalaria.
4. Pacientes a los que se les realizó eco doopler (código 88.1841) durante la estancia hospitalaria.
5. Se cruzó la información y se consolidó en un instrumento diseñado en Microsoft Excel estandarizado con celdas programadas con el fin de que se facilitara el diligenciamiento y disminuyera errores en la digitación de los datos posteriores

5.8.3. Flujograma de pacientes



5.8.3. Proceso de recolección de la información

Posterior al cruce de los registros y una vez obtenido el listado inicial de los posibles pacientes para incluir en el estudio, se procedió a la capacitación del personal médico (1 médico pediatra y 2 médicos residentes de medicina interna) y una persona no clínica profesional en recolección de datos ajeno al grupo de investigación, luego se hizo la estandarización de los criterios de digitación de los datos en el instrumento de recolección de información (hoja electrónica EXCEL). Se realizó prueba de digitación de una muestra aleatoria (5%) de pacientes y se encontró concordancia entre los datos diligenciados por el personal médico, el profesional en recolectar datos (no medico) y los investigadores principales.

Se asignó un listado parcial de datos de pacientes a cada médico y otro listado con la totalidad de datos a un profesional en recolectar datos no medico y posteriormente se procedió a la verificación de los criterios de inclusión y exclusión, y diligenciaron el resto de los datos definidos en el instrumento de recolección (hoja electrónica EXCEL). De manera semanal los investigadores principales consolidaban la información diligenciada y realizaban auditoria de la calidad de la información cumpliendo con los principios de confiabilidad, validez y objetividad. Posterior a la depuración correspondiente, se exportaron los datos al programa estadístico SPSS versión 22 para realizar los análisis definidos.

5.8.4. Prueba Piloto.

Se tomó una muestra aleatoria con el 5% (16) de los registros diligenciados en la base de datos, con una relación 2,44 controles (220) a 1 caso (90) para analizar el funcionamiento de diferentes componentes del diseño, con todas las variables del estudio y a los objetivos, permitiendo hacer ajustes al instrumento de recolección de la información: reprogramando las celdas del Excel y agregando funciones. Se verificó que las categorías de las variables fueran mutuamente excluyentes y colectivamente exhaustivas. Se pudo adecuar la base de datos y formularios del plan de análisis.

Se proyectó el cronograma de acuerdo con el tiempo disponible de cada participante en la investigación y del profesional externo a la investigación para la obtención de los datos. Todo lo anterior confirmó la viabilidad y factibilidad de la investigación con respecto a recursos humanos, materiales y tiempo.

5.9. Control de errores y sesgos

Sesgo de selección: Se realizó definición de criterios de inclusión y exclusión para la inclusión de los pacientes al estudio y posterior a esto, se realizó proceso de verificación de los mismos. Por otro lado, el HSVF, al ser una institución de referencia en la ciudad, atiende pacientes con diversas patologías y presta el servicio por diferentes especialidades. Por lo tanto, la población admisible o seleccionable para este estudio, fueron pacientes (tanto los casos como controles) hospitalizados con múltiples patologías que fueron elegidos independiente de las patologías que presentaban (Berkson). Estos pacientes tuvieron sospecha de trombosis venosa profunda y la definición del desenlace (caso) se realizó con la confirmación del evento por medio de ecografía doppler.

Se garantizó que el auxiliar de investigación y el personal médico que participaría en el proceso de recolección de información, no conocieran ni los factores de riesgo que favorecen el desarrollo del evento, ni las hipótesis del proyecto. De la misma manera, en la base de datos preliminar de pacientes, no se diferenció los casos de los controles.

Dado que la muestra tanto de casos como de controles provenían de la misma población y periodo hospitalario con similitud de las características basales, fue posible la comparabilidad entre casos y controles.

Sesgo de información: se entrenó adecuadamente al personal encargado del diligenciamiento (profesional no medico y médicos(s) que no tienen comunicación), incluso mediante una prueba piloto de 5% del total de historias. Tanto la información de laboratorio como imágenes no serán incluidas en la encuesta como caso o control y solo mediante códigos serán reconocidos.

se verificó las historias clínicas en su exactitud de información, veracidad y congruencia de los datos y cuando no fue posible, se excluyó el paciente del estudio. Se definieron criterios de inclusión y de exclusión en la población hospitalaria para seleccionar los casos y los controles evitando mediciones sesgadas.

Se controló el sesgo de mala clasificación o identificación del desenlace ya que se usó la prueba de referencia (eco doopler) en pacientes sintomáticos de ambos grupos.

Sesgo de confusión: Para controlar este sesgo, durante la fase del análisis, se realizó un análisis multivariado el cual permitió analizar en conjunto todas las variables que exhiben algún efecto sobre el riesgo de ocurrencia de la TVP. Con ello, obtener una estimación para cada una de ellas, de su efecto independiente o “ajustado”, del cual se pudieran arrastrar producto de las variables de confusión que la acompañan.

Se realizó un diseño cuidadoso y aseguramiento de la calidad y control, diseño de manual de operaciones, monitoreo de actividad de datos, estandarización de procesos de recolección de datos (comunicación continua para dudas clínicas), subestudios de confiabilidad y validez.

Sesgo de recuerdo: Dado que nuestro estudio es de fuente secundaria, no se requirió el control de este sesgo.

5.10. Técnicas de procesamiento y análisis de datos.

5.10.1. Procesamiento.

Se hará procesamiento de datos con uso exclusivo de variables pertinentes sin revelar la identidad de cada usuario, desde la base de datos suministrada por el Hospital San Vicente Fundación sede Medellín, previa autorización por representante legal mediante autorización acta # 13-2020. Se diseñó una base de datos en Excel 365 y luego analizó la información en el programa estadístico SPSS versión 22.

5.10.2. Análisis de datos

Análisis Univariado

Para el análisis univariado de variables cualitativas se realizó distribución de frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calculó medidas de tendencia central y de dispersión.

Objetivo específico 1: Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

Tipo	Variables	Medidas	Presentación
Sociodemográficas	Edad (calculada)	Media, moda, mediana, rango, mínimo, máximo.	Tabla
	Sexo	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Zona de residencia	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Etnia	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Afiliación al sistema de salud	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
Anti ece de	Consumo de anticonceptivos orales	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras

	Osteomielitis Subaguda y Aguda	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Falla Intestinal	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Cardiopatía congénita	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Síndrome nefrótico	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Linfoma	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Lupus eritematoso sistémico	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Leucemia	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	fractura de fémur	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Anticuerpo antifosfolípido	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	fractura severa de cráneo	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Enfermedad Células Falciformes	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	quemadura del 30% o mas	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
Hospitalarias	Estancia hospitalaria (calculada)	Media, moda, mediana, rango, mínimo, máximo.	Tabla
	Ingreso a UCI	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Uso Catéter Venoso Central	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Septicemia	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Ventilación mecánica	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras
	Asparaginasa	Proporciones, frecuencias absolutas, frecuencias relativas	Tablas de distribución de frecuencias, diagrama de sectores, diagrama de barras

Análisis Bivariado

Para la comparación de las variables cuantitativas de edad y estancia hospitalaria, se calculó el estadístico U de Mann-Whitney con su respectivo valor p, ya que no cumplieron con los criterios de normalidad de Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas se calculará la prueba de chi cuadrado con su respectivo nivel de significancia e intervalos de confianza.

De la misma manera, se calcularon medidas de asociación o efecto que cuantifiquen la presencia y la magnitud de la asociación entre las variables independientes con la variable dependiente, mediante la razón de momios odds ratio (OR) y para determinar que dicho valor no esté determinado por el azar, se aplicará una prueba de hipótesis (Ji de Mantel y Haenszel) y el cálculo de los intervalos de confianza al 95% que indicarán el rango en el que fluctúa la asociación encontrada, es decir, la imprecisión de la estimación puntual de la razón de momios.

Objetivo específico 2: Identificar las características sociodemográficas y clínicas asociadas al desarrollo de TVP

Tipo	Variables	Medidas	Presentación
Socio demográfico	Edad (calculada)	U de Mann-Whitney U, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Sexo	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla

	Zona de residencia	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Etnia	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Afiliación al sistema de salud	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Antecedentes	Consumo de anticonceptivos orales	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Osteomielitis Subaguda y Aguda	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Falla Intestinal	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Cardiopatía congénita	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Síndrome nefrótico	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Linfoma	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Lupus eritematoso sistémico	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Leucemia	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	fractura de fémur	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Anticuerpo antifosfolípido	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	fractura severa de cráneo	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Enfermedad Células Falciformes	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	quemadura del 30% o mas	Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Hospitalarias	Estancia hospitalaria (calculada)	U de Mann-Whitney U, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p
Ingreso a UCI		Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Uso Catéter Venoso Central		Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Septicemia		Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Ventilación mecánica		Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Asparaginasa		Chi cuadrado, Intervalos de confianza, valor p, OR, Intervalos de confianza, valor p	Tabla

Análisis multivariado

se realizaron 4 propuestas de modelos explicativos para el estudio de la asociación con ajuste de múltiples factores en forma simultánea, así como para determinar la influencia de las variables sociodemográficas, antecedentes y clínicas en el desarrollo del evento con el fin de comparar las variaciones y encontrar el modelo más eficiente.

Se calcularon el AIC, 2LL (Devians), Hosmer Lemeshow, R2 Nagelkerke y el porcentaje de clasificación. Se consideró el equilibrio entre los estadísticos y se propone un modelo final. Se utilizó el criterio de significancia estadística $< 0,05$ para el ingreso de las variables candidatas al modelo.

Objetivo específico 3: Establecer los factores sociodemográficos y clínicos que mejor explican el desarrollo de TVP

Variable independiente: Desarrollo de trombosis venosa profunda

Tipo	Variabes	Medidas	Presentación
Sociodemográficas	Edad (calculada)	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Sexo	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Zona de residencia	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Etnia	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Afiliación al sistema de salud	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Antecedentes	Consumo de anticonceptivos orales	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Osteomielitis Subaguda y Aguda	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Falla Intestinal	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Cardiopatía congénita	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Síndrome nefrótico	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Linfoma	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Lupus eritematoso sistémico	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Leucemia	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	fractura de fémur	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Anticuerpo antifosfolípido	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	fractura severa de cráneo	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Enfermedad Células Falciformes	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	quemadura del 30% o mas	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Estancia hospitalaria (calculada)	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
	Hospitalarias	Ingreso a UCI	B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p
Uso Catéter Venoso Central		B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Septicemia		B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Ventilación mecánica		B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla
Asparaginasa		B, Exp(B), Intervalos de confianza, valor p	Tabla

6. Consideraciones éticas.

Se dió cumplimiento a los planteamientos éticos nacionales según artículo 8430 e internacionales de Helsinki donde se respeta la privacidad de cada uno de los individuos participantes y se custodia en lugar seguro la base de datos.

Habeas Data.

Decreto 1377 del 2013.

Reglamenta parcialmente la ley 1581 del 2012.

Artículo 3°. Datos sensibles son aquellos que afectan la intimidad del titular o cuyo uso indebido puede generar su discriminación, tales como aquellos que revelan el origen racial o étnico, orientación política, las convicciones religiosas o filosóficas, la pertenencia a sindicatos, organizaciones sociales, de derechos humanos o que promuevan intereses de cualquier partido político o que garanticen los derechos políticos de oposición, así como los datos relativos a la salud, vida sexual y datos biométricos. De esta manera se garantiza que no serán reveladas las identidades de los individuos en las bases de datos suministrada para la investigación.

Artículo 4°. Recolección de datos personales. En desarrollo de los principios de finalidad y libertad la recolección de datos deberá limitarse aquella información personal que son pertinente y adecuados para la finalidad para la cual son recolectados o requeridos conforme a la normatividad vigente. Salvo en los casos expresamente prevista en la ley, no se podrán recolectar datos personales sin la autorización del

titular. Por consiguiente, no es necesario usar datos personales en la investigación respetando este artículo y sin necesitar consentimiento del titular.

Artículo 5°. Autorización. El responsable del tratamiento deberá adoptar procedimientos para solicitar a más tardar en el momento de la recolección de sus datos la autorización del titular para el tratamiento de estos e informarle los datos personales que serán recolectados, así como todas las finalidades específicas del tratamiento para los cuales se obtiene el consentimiento. No es necesario informarles a los individuos de la base de datos sobre tratamiento o sobre recolección de datos personales debido que no es una investigación que haga tratamientos o requiera datos personales.

Artículo 7°. Modo de obtener la autorización. Para efectos de dar cumplimiento del artículo 9° de la ley 15-81 del 2012, los responsables del tratamiento de datos personales establecerán mecanismos para obtener la autorización de los titulares o de quienes se encuentren legitimado de conformidad con lo establecido en el artículo 20 del presente decreto que garantice su consulta. Estos mecanismos podrán ser predeterminados a través de medios técnicos que faciliten al titular su manifestación automatizada.

Se entenderá que la autorización cumple con estos requisitos cuando se manifieste (I) por escrito, (II) de forma oral o (III) mediante conductas inequívocas del titular que permitan concluir de forma razonable que otorgó la autorización. En ningún caso el silencio podrá asimilarse a una conducta inequívoca. En el anexo 1 de la sección de ética se coloca carta solicitando la autorización al representante legal del Hospital San Vicente Fundación, jefe del departamento de investigación, Dr. Fabian Jaimes, para obtener autorización que es el que se encuentra legitimado según el artículo 20 del presente decreto.

Según normatividad nacional de la República de Colombia e internacionales.

- De acuerdo con la Resolución número 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en especial el artículo 11, esta investigación se clasifica como sin riesgo debido se toma información sin identidad ni nombre de las historias clínicas y solo el evento confirmado por doppler de trombosis venosa profunda y variables asociadas al evento.
- Los datos de este estudio servirán para otras investigaciones según los resultados y mejorar la práctica clínica en relación con los procedimientos o enfermedades asociadas a trombosis venosa profunda.
- Se solicitará formalmente al representante legal del HUSVP que para fines prácticos es el comité de ética médica para obtener aprobación para el desarrollo del proyecto.
- Se cumplirá el principio ético para tener en cuenta como la confidencialidad no divulgando su identidad a no ser que los resultados lo requieran y cuando sea autorizado por el paciente. Según parágrafo primero del artículo 16 no se necesita consentimiento informado.

Principio de Autonomía

- Se respetará la decisión libre y voluntaria del comité de ética de la institución hospitalaria San Vicente Fundación sede Medellín para la aprobación y si es aprobado, usar la base de datos solo en relación con trombosis venosa profunda en periodo de tiempo entre abril de 2014 y diciembre 31 del 2019 para población menor de 18 años.

Principio de Beneficencia

- Beneficiar a la población a través de la generación de conocimiento que sirva para proponer un mejoramiento en prevención, terapias o seguimiento que se realicen de las enfermedades con trombosis venosa profunda. Se hará retroalimentación de los resultados a la comunidad hospitalaria en general y luego a la comunidad científica y población interesada.

Principio de No Maleficencia

- No se generará daño al participante divulgando su identidad y discriminándolo con motivo de participar en una investigación según artículo 24 de Helsinki.

Principio de Justicia

- Se incluirá todos los registros de la información pertinente de la historia clínica sin excluir ninguno independiente si son de grupos étnicos, mujeres, niños, grupos minoritarios, políticos o religiosos. Facilitando la aplicabilidad de los resultados en beneficio de la comunidad hospitalaria y la población en general.

Conflictos de interés

No se tienen conflictos de interés.

Propiedad intelectual

Se citaron autores consultados, de acuerdo con las normas internacionales de citas, Vancouver, y referencias bibliográficas, enunciando todos los elementos que permitan localizar la publicación.

Los derechos de autor en lo que se refiere a la propiedad intelectual de todo el contenido empleado en la investigación, se respetarán siguiendo la ley 23 de 1982; además, se cumplirán las normas de uso de software SPSS versión 22 y Office 365 licenciado.

Tratamiento de datos personales

En esta investigación los investigadores se adhieren a lo estipulado con la Ley 1581 DEL 2012 y al régimen general de protección de datos personales que tiene la Universidad CES en su Política de Tratamiento de Información, además en esta investigación no se obtienen datos personales que se deban tratar por parte de la Universidad CES, el investigador principal y su equipo no solicitará al participante la autorización para el tratamiento de datos personales ya que no es necesario la toma de consentimiento informado ni la toma de encuestas u otros formatos que incluyan la siguiente información:

Autorización para el tratamiento de datos por parte de la universidad ces

La Universidad CES le informa que sus datos personales serán almacenados, en nuestras bases de datos, y tratados para mantener una comunicación permanente y eficaz con usted sobre las actividades de la universidad o en las que ésta participe directa o indirectamente. Puede verificar finalidades específicas en el artículo 8 de la Política de Tratamiento de Información de la Universidad CES. Puede consultar nuestra política visitando la página web <http://www.ces.edu.co/>. Si usted desea conocer, corregir, actualizar, rectificar o suprimir los datos que nos ha suministrado, o revocar la presente autorización, puede revisar el artículo 15 de la Política y conocer el procedimiento detallado, o si lo prefiere escribanos un correo electrónico a habeasdata@ces.edu.co indicándonos su solicitud, o comuníquese al teléfono (57 4) 444 05 55 extensión 1665. Conociendo lo anterior.

7. Divulgación de resultados

Se hará solicitud de inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados en revista científica y en reunión mensual de la sociedad Antioqueña de Pediatría y congreso nacional de Pediatría.

Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de la información.

Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento. Afiliaciones institucionales y conflictos de interés. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios inscritos en esta declaración no deben ser aceptados para su publicación.

De esta manera se publicarán informes de los resultados positivos, negativos e inconclusos de la investigación en artículo de revista.

8. Resultados

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.

Características sociodemográficas.

Se analizó un total de 310 pacientes, de los cuales el 59.68% (185) corresponden al sexo masculino. Al analizar la etnia, se encontró que el 94.52% (293) eran mestizos, seguido de personas de etnia negra con 2,90% (9) e indígenas con un 1,94% (6).

Con respecto a la procedencia de los pacientes, el 90,00% (279) corresponden al área urbana. Por otra parte, el 51,29% (159) de los pacientes eran pertenecientes al régimen subsidiado de salud, seguido del régimen contributivo 36,13% (112).

Al analizar la edad, en el grupo en general, se observa una mediana de 7,73, un promedio de 7,50 y una desviación estándar de 5,36 años. Se encontró que el 5,8% (18) eran menores de un mes al momento de la atención, y el 17,1% (53) menores de 1 año. Dentro del grupo de los menores de un mes, se encontró una mediana de 1,0 días y un promedio de 3,52 con una desviación estándar de 5,9. Con respecto al grupo de los menores de 1 año, se observa una mediana de 1,5 y un promedio de 3,08 meses con una desviación estándar de 3,45. En el grupo de los pacientes entre 1 y 17 años (258), se observa una mediana de 9,67 y un promedio de 8,98 años con una desviación estándar de 4,66 años. La edad en todos los subgrupos no presentó distribución normal. Tabla 1, Grafico 1-3

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la edad en menores de 1 mes (en días), menores de 1 año (en meses) y mayores de un año (en años)

	Edad del grupo (en años)	Edad mayor de 1 año (en años)	Edad menor de 1 año (en meses)	Edad menor de 1 mes (en días)
Media	7,5	9,0	3,1	3,5
Mediana	7,7	9,7	1,5	1,0
Rango IQ	10,0	8,0	6,0	4,0
Moda	0,0	1,2	0,0	0,0
Desviación estándar	5,4	4,7	3,5	6,4
Mínimo	0,0	1,0	0,0	0,0
Máximo	17,9	17,9	11,0	24,0
Prueba de normalidad K-S	0,1	0,1	0,2	0,7
Valor p	0,0	0,0	0,0	0,0

Gráfico 1. Histograma de frecuencia de la edad en años de la población de estudio

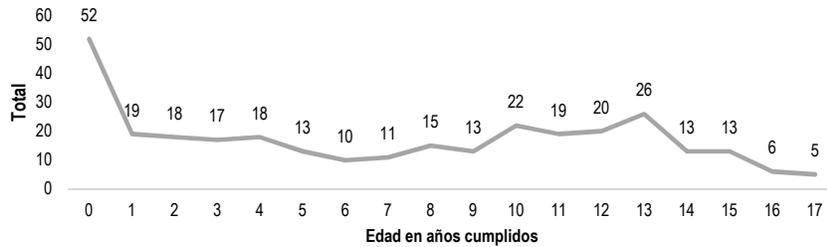


Gráfico 2. Histograma de frecuencia de la edad en meses de los menores de 1 año en la población de estudio

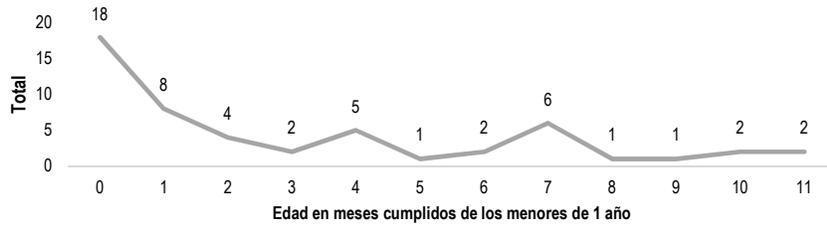
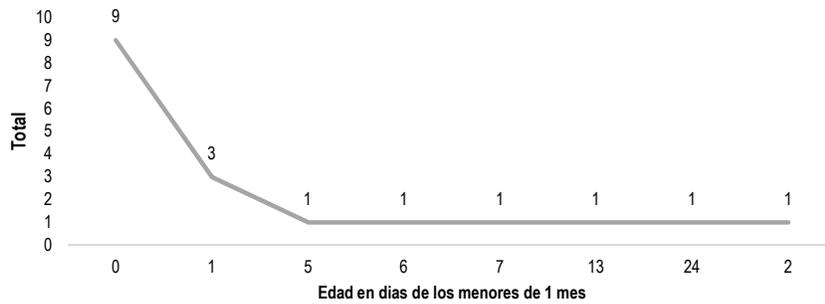


Gráfico 3. Histograma de frecuencia de la edad en días de los menores de 1 mes en la población de la población de estudio



Características clínicas

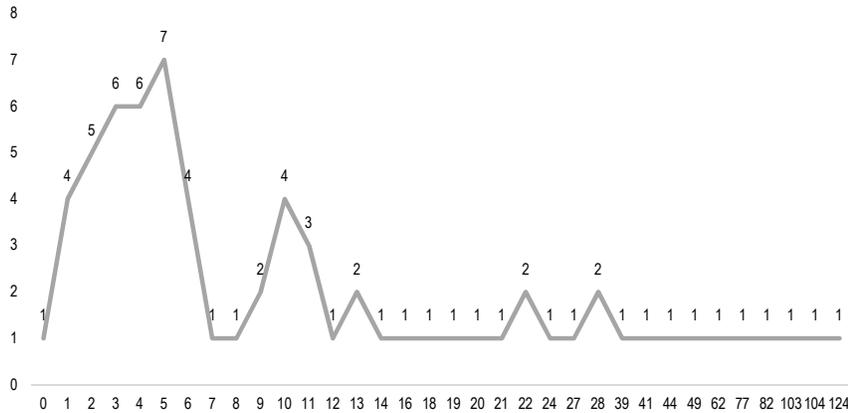
Del total de pacientes, el 29,03% (90) corresponden a resultado por imagen de eco doppler positivo para trombosis venosa profunda (casos) y el 70,97% (220) a pacientes con resultado negativo (controles). Con respecto a la ubicación corporal para la realización del examen, fue principalmente en miembros inferiores con un 58,06% (180) de los pacientes, seguido de cuello con un 20,0% (62), el 16,45% (51) se realizaron en miembros superiores, el 4,52% (14) en subclavia y el 0,97% (3) restante en abdomen.

Al analizar la estancia en el servicio de hospitalización general, se observa una mediana de 18,5 días y una media de 33,06 una desviación estándar de 56,18 y un rango de 602 días. Con respecto a la hospitalización en el servicio de UCI, se encontró que el 22,26% (69) de los pacientes requirió de este servicio con una mediana de 9, un promedio de 18,9 y una desviación estándar de 26,9 en los días de estancia en el servicio. La distribución de los días de estancia tanto en el servicio de hospitalización general como en la unidad de cuidados intensivos, no presentaron normalidad. Tabla 2

Tabla 2. Estadísticos descriptivos para días de estancia en hospitalización general y en unidad de cuidados intensivos

Estadísticos	Días de estancia en hospitalización general	Días de estancia en UCI
Media	33,1	18,0
Mediana	18,5	8,0
Rango IQ	24,0	16,0
Moda	6,0	5,0
Desviación estándar	56,2	26,1
Mínimo	0,0	0,0
Máximo	602,0	124,0
Cuenta	310,0	69,0
Prueba de normalidad	0,3	0,3
Valor p	0,0	0,0

Gráfico Gráfico 4. Histograma de frecuencia para días de estancia en hospitalización general



Con respecto al catéter venoso central, se usó en el 20,32% (63) de los pacientes. Por otro lado, se requirió ventilación mecánica en el 14,19% (44) de los pacientes y en ningún paciente se encontró registro de administración de asparaginasa.

Al analizar los antecedentes clínicos, se encontró que el 9,35% (29) de los pacientes padecían de falla intestinal, el 33,87% (105) de los pacientes tenía septicemia y el 9,03% (28) de los pacientes padecían de osteomielitis. Se encontró que el 63,87% (198) de los pacientes padecían osteomielitis o septicemia; cardiopatías congénitas el 5,81% (18), síndrome nefrótico el 5,48% (17), linfoma 2,90% (9), el 1,94% (6) lupus eritematoso sistémico y leucemia el 4,19% (13). Con respecto a los anticonceptivos orales, se encontró registro de consumo en el 0,65% (2) de los pacientes.

Objetivo 2. Relacionar las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio con el desarrollo de trombosis venosa profunda

En nuestro estudio con respecto a la distribución proporcional de las variables sociodemográficas analizadas, no se encontró diferencias estadísticas en los pacientes del grupo de casos y de controles. En la variable sexo, en los controles se observa una proporción de hombres de 57,73% (127) y en los casos de 64,44% (58). En la etnia, la procedencia y el régimen de afiliación al sector salud, se encontró distribución proporcional sin diferencias estadísticas en el grupo de casos y controles para todas las categorías. Tabla 3

Al analizar la edad al momento de la hospitalización, se observa que la proporción de pacientes menores de 1 mes en el grupo de los controles fue de 5,00% (11) y en los casos de 7,78 % (7); con respecto a los menores de 1 año, la distribución proporcional fue de 14,09% (31) para los controles y 23,33% (21) para

los casos. De la misma manera, la variable edad calculada a nivel de escala, no presentó diferencias significativas. Tabla 3.

Al observar los aspectos hospitalarios, se encontró un registro del 0,44% (1) en controles y 1,10% (1) en casos de consumo de anticonceptivos orales, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. Con respecto a la estancia en hospitalización general mayor a 8 días, se encontró en el grupo de los controles un porcentaje de 77,3% (170) y de 83,3 (75) en casos, sin embargo, esta diferencia estadística entre grupos, no se comprobó (X^2 1,42 p 0,23). Tabla 3.

En este estudio, se encontró diferencias estadísticas en ingreso a UCI, en el cual se observa un porcentaje del 10,91% (23) en controles, comparado con un 50,00% (45) en casos (X^2 56,40 p 0,00). El porcentaje de uso del catéter venoso central en controles fue de 8,643% (19) y en casos de 48,89% (44) (X^2 63,90 p 0,00). Con respecto a la ventilación mecánica, el 6,82% (15) de los controles la requirió, comparado con un 32,22% (29) de los casos (X^2 33,80 p 0,00). Tabla 3.

Con respecto a los diagnósticos clínicos, se encontró diferencias significativas en pacientes con el diagnóstico de septicemia en un 21,82% (48) del grupo control y 63,33% (57) en el grupo de casos (X^2 49,10 p 0,00) y osteomielitis con un 4,09% (9) en controles y 21,11% (19) en casos (X^2 22,50 p 0,00). Se creó una nueva variable de pacientes con diagnóstico de osteomielitis o septicemia y se encontró que el 24,55% (54) de los controles y el 64,44% (58) de los casos padecían alguna de las dos patologías y que esta diferencia grupal también fue significativa (X^2 44,10 p 0,00). Tabla 3.

De la misma manera, las diferencias entre el grupo de casos y controles de pacientes con los diagnósticos de lupus eritematoso (X^2 4,21 p 0,04), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (X^2 4,16 p 0,04) y fractura severa de cráneo (X^2 4,92 p 0,03), resultan significativas. Tabla 3.

Por otro lado, se encontró diferencias estadísticas en el tiempo de estancia en hospitalización general, donde la mediana fue de 15,50 días en el grupo de los controles y de 23,00 días en el grupo de los casos (Mann-Whitney U 8301 p 0,03). Por su parte, días de estancia en el servicio de la unidad cuidados intensivos pediátricos, se encontró una mediana de 10,50 días en el grupo de los controles y de 6 días en el grupo de los casos (Mann-Whitney U 408 p 0,1), esta diferencia no resultó ser significativa. Tabla 4.

Tabla 3. Comparación de proporciones de las características sociodemográficas y clínicas por grupo caso o control

Variables	Categorías	Control		Caso		Total	%	X ²	p
		Total	%	Total	%				
Sociodemográficas									
Sexo	F	93	42,3%	32	35,6%	125	40,3%	1,20	0,270
	M	127	57,7%	58	64,4%	185	59,7%		
Etnia	Mestizo	208	94,6%	85	94,4%	293	94,5%	0,05	0,810
	Negra	7	3,2%	2	2,2%	9	2,9%		
	Indígena	4	1,8%	2	2,2%	6	1,9%		
	Blanco	1	0,5%	1	1,1%	2	0,7%		
Procedencia	Urbana	197	89,6%	82	91,1%	279	90,0%	0,17	0,680
	Rural	23	10,5%	8	8,9%	31	10,0%		
Régimen	Subsidiado	114	51,8%	45	50,0%	159	51,3%	0,02	0,900
	Contributivo	77	35,0%	35	38,9%	112	36,1%		
	Especial	14	6,4%	3	3,3%	17	5,5%		
	Vinculados	9	4,1%	6	6,7%	15	4,8%		
	Soat	6	2,7%	1	1,1%	7	2,3%		
Menor de 1 mes	No	209	95,0%	83	92,2%	292	94,2%	0,90	0,340
	Si	11	5,0%	7	7,8%	18	5,8%		
Menor de 1 año	No	189	85,9%	69	76,7%	258	83,2%	3,91	0,050
	Si	31	14,1%	21	23,3%	52	16,8%		
Clínicas									
Estancia mayor a 8 días	No	50	22,7%	15	16,7%	65	21,0%	1,42	0,230
	Si	170	77,3%	75	83,3%	245	79,0%		
Ingreso a UCI	No	196	89,1%	45	50,0%	241	77,7%	56,40	0,000
	Si	24	10,9%	45	50,0%	69	22,3%		
Estancia en UCI mayor a 4 días	No	5	2,8%	17	37,8%	22	31,9%		
	Si	19	79,2%	28	62,2%	47	68,1%		
Asparaginasa	No	220	100,0%	90	100,0%	310	100,0%	-	-
Uso Catéter Venoso Central	No	201	91,4%	46	51,1%	247	79,7%	63,90	0,000
	Si	19	8,6%	44	48,9%	63	20,3%		
Ventilación mecánica	No	205	93,2%	61	67,8%	266	85,8%	33,80	0,000
	Si	15	6,8%	29	32,2%	44	14,2%		
Consumo de Anticonceptivos orales	No	219	99,6%	89	98,9%	308	99,4%	0,43	0,510
	Si	1	0,5%	1	1,1%	2	0,7%		
Septicemia	No	172	78,2%	33	36,7%	205	66,1%	49,10	0,000
	Si	48	21,8%	57	63,3%	105	33,9%		
Osteomielitis Subaguda y Aguda	No	211	95,9%	71	78,9%	282	91,0%	22,50	0,000
	Si	9	4,1%	19	21,1%	28	9,0%		
Osteomielitis ó Septicemia	No	166	75,5%	32	35,6%	198	63,9%	44,10	0,000
	Si	54	24,6%	58	64,4%	112	36,1%		
Falla Intestinal	No	204	92,7%	77	85,6%	281	90,7%	3,87	0,050
	Si	16	7,3%	13	14,4%	29	9,4%		
Cardiopatía congénita	No	208	94,6%	84	93,3%	292	94,2%	0,17	0,680
	Si	12	5,5%	6	6,7%	18	5,8%		
Síndrome nefrótico	No	207	94,1%	86	95,6%	293	94,5%	0,26	0,610
	Si	13	5,9%	4	4,4%	17	5,5%		
Linfoma	No	213	96,8%	88	97,8%	301	97,1%	0,21	0,650
	Si	7	3,2%	2	2,2%	9	2,9%		
Lupus eritematoso sistémico	No	218	99,1%	86	95,6%	304	98,1%	4,21	0,040

Leucemia	Si	2	0,9%	4	4,4%	6	1,9%	1,23	0,270
	No	209	95,0%	88	97,8%	297	95,8%		
Fractura de fémur	Si	11	5,0%	2	2,2%	13	4,2%	1,31	0,250
	No	217	98,6%	87	96,7%	304	98,1%		
Fractura severa de cráneo	Si	3	1,4%	3	3,3%	6	1,9%	4,92	0,030
	No	220	100,0%	88	97,8%	308	99,4%		
Quemadura del 30% o mas	Si		0,0%	2	2,2%	2	0,7%	0,82	0,360
	No	218	99,5%	90	100,0%	308	99,8%		
Enfermedad Células Falciformes	Si	2	0,5%		0,0%	2	0,2%	2,45	0,120
	No	220	100,0%	89	98,9%	309	99,7%		
Anticuerpos antifosfolípidos	Si		0,0%	1	1,1%	1	0,3%	4,16	0,040
	No	219	99,6%	87	96,7%	306	98,7%		
Fibrosis quística	Si	1	0,5%	3	3,3%	4	1,3%	-	-
	No	220	100,0%	90	100,0%	310	100,0%		

Tabla 4. Comparación de medianas de las características sociodemográficas y clínicas por grupo caso o control

Variable	Tipo	N	Media	Mediana	SD	SE	Mann-Whitney U	p
Edad grupal (en años)	Control	220	7,5	7,4	5,2	0,4	9853,50	0,950
	Caso	90	7,6	8,1	5,8	0,6		
Edades mayores 1 año (en años)	Control	189	8,2	9,0	4,6	0,3	5678,50	0,110
	Caso	69	9,3	10,0	4,6	0,6		
Edades menores de 1 año (en meses)	Control	31	3,0	2,0	3,5	0,6	319,50	0,920
	Caso	21	3,2	1,0	3,5	0,8		
Edades menores de 1 mes (en días)	Control	11	3,8	1,0	7,1	2148,0	28,00	0,330
	Caso	7	2,6	0,0	5,0	1875,0		
Días de estancia en hospitalización general	Control	220	30,8	15,5	55,6	3751,0	8301,00	0,030
	Caso	90	38,5	23,0	57,5	6057,0		
Días Estancia en UCI	Control	24	28,6	10,5	35,8	7311,0	408,00	0,100
	Caso	45	12,4	6,0	17,0	2528,0		

Al analizar los OR, con respecto a la asociación entre las variables sociodemográficas y el desarrollo de TVP no se presentaron diferencias estadísticas. Siendo el masculino la categoría de riesgo, se encontró un OR de 1,34 con un intervalo de confianza que incluye el 1, lo cual indica que en algún caso el desarrollo de trombosis venosa profunda en nuestra población pudiera ser el mismo para ambos sexos. Tabla 5

De la misma manera, al calcular los riesgos asociados a los grupos étnicos, seleccionando el grupo indígena y negro como las categorías de referencia, se encuentra un OR crudo de 1,23 (0,22-6,82) pero pasa por el 1 y los intervalos de confianza amplios indican una falta de significancia entre una posible asociación en nuestra población de estudio debido al tamaño pequeño de las muestras.

Con respecto a la procedencia, estableciendo el área rural como la categoría de exposición, se encontró un OR crudo de 0,84, el cual indicaría algún efecto protector, pero con intervalos de confianza no significativos para concluir tal efecto.

Con respecto a la edad, se encontró que ser menor de 1 mes de edad tiene una razón de disparidad de 1,6 para el desarrollo de trombosis venosa profunda con respecto al grupo de los mayores de 1 mes. Sin embargo, los intervalos de confianza establecen que existe la probabilidad de que el riesgo de ambos grupos sea el mismo. Situación similar se presenta con el grupo de los menores de 1 año.

Por su parte, en el grupo de variables hospitalarias, se observa un riesgo 7,2 veces mayor de desarrollar el evento en quienes ingresan al servicio de UCI, oscilando este entre 4,5 y 14,8. De la misma manera, requerir catete venoso central implicó un riesgo 9 veces mayor para el desarrollo del evento en comparación con aquellos no requirieron el dispositivo y desarrollaron la trombosis. Haber requerido ventilación mecánica, por su parte, refleja un riesgo de 6,5 veces con respecto a quienes no la requirieron y desarrollaron el evento, pudiendo incrementar este riesgo en algún momento a 12,9.

Con respecto a los diagnósticos, se observa que tener sepsis, implicó un riesgo 5,2 veces mayor que quienes no tenían la infección y desarrollaron trombosis venosa profunda, oscilando entre 3,6 y 10,6. Situación similar se presenta con los pacientes con osteomielitis, en quienes se presentó una razón de disparidad de 5,6. En el caso de lupus eritematoso sistémico, se observó un OR de 14,7 pero con un intervalo de confianza de poca precisión, lo cual se debe al pequeño número de observaciones que se obtuvieron para este evento.

Tabla 5. Riesgo de desarrollo de trombosis venosa profunda por variables sociodemográficas y clínicas

Variables	OR		
	Crudo	LI	LS
Sexo (M)	1,3	0,8	2,2
Etnia (Negro, Indígena)	1,2	0,2	6,8
Procedencia (Rural)	0,8	0,4	1,9
Régimen (Subsidiado, vinculado)	1,0	0,6	1,7
Menor de 1 mes (Si)	1,6	0,6	4,3
Menor de 1 año (Si)	1,9	1,0	3,4
Ingreso a UCI (Si)	8,2	4,5	14,8
Uso Catéter Venoso Central (Si)	10,0	5,4	18,9
Ventilación mecánica (Si)	6,5	3,3	12,9
Consumo de Anticonceptivos orales	2,5	0,2	39,8
Septicemia (Si)	6,2	3,6	10,6
Osteomielitis (Si)	5,6	3,3	9,5
Falla Intestinal (Si)	2,2	1,0	4,7
Cardiopatía congénita (Si)	1,2	0,4	3,4
Síndrome nefrótico (Si)	0,7	0,2	2,3
Linfoma (Si)	0,7	0,1	3,4
Lupus eritematoso sistémico (Si)	14,7	2,2	98,3
Leucemia (Si)	0,4	0,1	2,0
fractura de fémur (Si)	2,5	0,5	12,6
Días Estancia en hospitalización general	1,0	1,0	1,0
Días Estancia en UCI	1,0	1,0	1,0

Objetivo específico 3. Establecer la influencia de los factores sociodemográficos y clínicos en el desarrollo de la TVP en la población de estudio.

Al analizar las variables hospitalarias, se había encontrado un OR crudo de 8,17 para la asociación entre el ingreso a UCI y el desarrollo de TVP, con intervalos de confianza significativos, este riesgo se modificó al estimarlo sin la influencia de las demás variables a 4,13. A pesar de esta disminución del efecto, los intervalos y el valor p, siguen estableciendo significancia y, en este sentido, haber ingresado al servicio de UCI implicó un riesgo 3,13 veces mayor de desarrollo de trombosis venosa profunda comparado con aquellos pacientes que desarrollaron el evento y no ingresaron a la unidad. Tabla 6

Situación similar se presenta con el uso de catéter venoso central, en donde, si bien, el riesgo disminuye por la influencia de las demás variables, continúa siendo significativo, al punto de ser 4 veces el riesgo de quienes no requirieron el dispositivo y desarrollaron el evento, oscilando este entre 1,4 y 11. Tabla 6

Por su parte, haber requerido ventilación mecánica presentó un OR crudo con intervalos de confianza que significativos. Sin embargo, este efecto disminuye al ajustar por el efecto de las demás variables, al punto de perder la significancia. Tabla 6

Con respecto a la septicemia, se encontró un OR crudo significativo y al verificar de acuerdo con la influencia de las demás variables, este efecto disminuyó a 3,39 pero continúa oscilando en un intervalo significativo (1,57-7,32). La misma situación se presenta con la osteomielitis, donde se encontró un OR ajustado de 3,90. Sin bien el efecto disminuye, la oscilación continúa siendo significativa. Tabla 6

Tabla 6. Riesgos ajustados para desarrollo de trombosis venosa profunda con respecto a las variables sociodemográficas y clínicas

Variables	OR Ajustado	IC 95%		P
		LI	LS	
Sexo (M)	1,3	0,7	2,7	0,4
Etnia (Negro, Indígena)	1,5	0,1	19,1	0,8
Procedencia (Rural)	1,7	0,5	5,6	0,4
Régimen (Subsidiado, vinculado)	1,0	0,5	1,8	0,9
Menor de 1 mes (Si)	1,3	0,3	5,8	0,8
Menor de 1 año (Si)	1,0	0,3	2,8	0,9
Ingreso a UCI (Si)	4,1	1,4	12,0	0,0
Uso Catéter Venoso Central (Si)	4,0	1,4	11,0	0,0
Ventilación mecánica (Si)	1,4	0,5	4,3	0,6
Consumo de Anticonceptivos orales	9,4	0,5	183,5	0,1
Septicemia (Si)	3,4	1,6	7,3	0,0
Osteomielitis (Si)	3,9	1,3	11,8	0,0
Osteomielitis o septicemia (Si)	3,8	1,9	7,7	0,0
Falla Intestinal (Si)	1,5	0,5	4,7	0,5
Cardiopatía congénita (Si)	0,8	0,2	3,1	0,7
Síndrome nefrótico (Si)	0,7	0,2	2,5	0,5
Linfoma (Si)	1,0	0,2	6,2	1,0
Lupus eritematoso sistémico (Si)	5,1	0,9	28,2	0,010
Leuceemia (Si)	0,4	0,1	2,2	0,3

fractura de fémur (Si)	4,7	0,6	40,2	0,2
Días Estancia en hospitalización general	1,0	1,0	1,0	0,1
Días Estancia en UCI	1,0	0,9	1,0	0,0

Teniendo en cuenta las variables candidatas para ser ingresadas al modelo de acuerdo con el análisis de los OR ajustados, se realiza 4 propuestas de modelos explicativos, con el fin de comparar las variaciones y encontrar el modelo más eficiente. A pesar de no encontrarse significancia, debido a su importancia clínica, la variable días de estancia en hospitalización general es incluida en 3 de los modelos propuestos Tabla 7

En el modelo 1, se incluyeron las variables: ingreso a UCI, uso de catéter venoso central, osteomielitis, septicemia y días de estancia hospitalaria. Debido a la relación clínica que tienen las variables septicemia y osteomielitis, en el modelo 2 se incluyó el análisis de la interacción de estas dos variables se encontró una modificación en el efecto en todas las demás y se potenció el OR de las variables ingreso a UCI y uso de catéter venoso central y se disminuyó el efecto de las variables relacionadas con infección para el desarrollo de trombosis venosa profunda.

Con respecto al modelo 3. Se incluyeron las variables: ingreso a UCI, uso de catéter venoso central, tener osteomielitis o septicemia y días de estancia hospitalaria. Al comparar con el modelo 4, el cual contiene las mismas variables, excepto días de estancia hospitalaria, se observa una leve disminución del efecto del uso de catéter venoso central para el desarrollo de trombosis venosa profunda, pasando de 4,37 a 3,60. Se observa una leve disminución del riesgo de tener septicemia u osteomielitis para el desarrollo de trombosis. Es importante mencionar que, en todos los modelos, se presenta imprecisión en los intervalos de confianza, lo cual puede ser explicado por el pequeño tamaño de muestra y la variabilidad de los datos

Considerando el equilibrio entre los estadísticos de ajuste del modelo, la capacidad explicativa y de clasificación y el principio de parsimonia, el modelo seleccionado es el 1. En este sentido, las variables que influyeron en el desarrollo de trombosis venosa profunda en la población menor de 18 años, hospitalizada en San Vicente Fundación durante el 2014 y 2019 fueron: los días de estancia hospitalaria, haber requerido catéter venoso central, haber ingresado a la unidad de cuidados intensivos, haber presentado septicemia y tener osteomielitis. Estos factores, explicaron el 37% de la variabilidad de la trombosis venosa profunda en nuestra población de estudio, el porcentaje restante es explicado por otras variables no contempladas en este estudio.

Es decir que, posterior al control de la influencia de las demás variables, los pacientes menores de 18 años, hospitalizados en el San Vicente Fundación y que además ingresaron a UCI tienen 2,9 veces el riesgo de desarrollar TVP comparado con quienes no ingresan al servicio y presentan el evento, oscilando este entre 1,3 y 6,6. Por su parte, los pacientes que requieren catéter venoso central tienen 3,1 veces mas riesgo de presentar el evento que quienes no están expuestos al dispositivo y desarrollan trombosis, incrementando este riesgo en algún momento a 9,7. Con respecto a la osteomielitis, los pacientes que presentan la enfermedad tienen 4,4 veces la probabilidad de desarrollar TVP comparado con quienes no padecen la

enfermedad y desarrollan el evento. Tener una sepsis por su parte, implica el doble de riesgo para desarrollo de TVP con respecto a quienes no la tienen.

Tabla 7. Modelos explicativos para el desarrollo de trombosis venosa profunda en la población de estudio

Variable	Modelo 1				Modelo 2				Modelo 3				Modelo 4			
	b	Sig.	OR	IC 95%	b	Sig.	OR	IC 95%	b	Sig.	OR	IC 95%	b	Sig.	OR	IC 95%
Ingreso a UCI	1,1	0,00	2,9	1,3-6,6	1,2	0,00	3,2	1,4-7,3	1,0	0,00	2,6	1,2-5,7	1,0	0,00	2,6	1,2-5,6
Uso de catéter	1,4	0,00	4,1	1,7-9,7	1,4	0,00	4,2	1,7-10,3	1,5	0,00	4,4	1,9-10,1	1,3	0,00	3,6	1,6-8,0
Osteomielitis	1,5	0,00	4,4	1,7-11, 8	-0,6	0,70	11,3	2,7-46,4								
Septicemia	0,9	0,00	2,4	1,2-4,7	0,6	0,10	35,4	2,3-538								
Osteomielitis o Septicemia						0,00			1,0	0,00	2,8	1,5-5,2	0,9	0,00	2,6	1,4-4,8
Osteomielitis*Septicemia					3,0	0,40	0,05	0,00-0,87								
Estancia hospitalización general	0,0	0,10	1,0	0,99-1,00	0,0	0,20	1,0	0,99-1,0	0,0	0,10	1,0	1,0-1,0				
Intercepto	-2,9	0,00			-1,8	0,00			-1,8	0,00			-1,9	0,00		
AIC			294				290				303				305	
2LL (Devians)	282,10				276,50				293,40				296,60			
Hosmer Lemeshow	0,80				0,40				0,40				0,50			
R2 Nagelkerke	0,365				0,384				0,325				0,306			
% de Clasificación	82,00				82,00				80,00				80,00			

9. Análisis de resultados

Comentado [j1]: Reemplazar con la discusión de Carlos

En el hospital, durante el periodo de abril del 2014 a diciembre del 2019, la prevalencia de TVP diagnosticada por ecografía doppler en menores de 18 años hospitalizados fue de 3,2 por 10.000 niños año. Esta cifra se aproxima a la incidencia encontrada en hospitales de Canadá de 5,3 por 10.000 en niños de 1 mes a menos de 18 años hospitalizados, pero disminuye en la población general a 0,07 por 10.000 niños año. Sin embargo, en Estados Unidos en el estudio dirigido por Leslie Raffini en niños hospitalizados hubo un incremento de 34 casos a 58 casos por 10.000 niños año, lo que causó alarma en la comunidad mundial en el 2007(134,135). Se quiso conocer si había asociación con los factores sociodemográficos y no se pudo establecer como en otros estudios.

Diversos estudios han identificado asociaciones entre el desarrollo de trombosis venosa profunda y los factores sociodemográficos. Sin embargo, debido a la homogeneidad de los grupos y las características particulares de la población que atiende el hospital, en nuestro estudio no fue posible observar diferencias. Características como ser del sexo masculino, pertenecer a minorías étnicas, proceder de zonas rurales, y las diversas formas de contratación de las entidades que conforman el sistema general de seguridad social en salud (5,30, 100,131). Es posible que la atención especializada se retarde de acuerdo a la ubicación geográfica y esto este asociado a TVP y otras complicaciones pero no se pudo demostrar en este estudio.

Por otro lado, existen estudios que han encontrado asociación entre trombosis venosa profunda y el consumo de anticonceptivos orales con estrógenos, explicado probablemente porque estos aumentan la producción de la proteína de la coagulación, disminuye las proteínas anticoagulantes endógenas como la S y aumenta la resistencia a la proteína C. Pudo ser que no se preguntó en las adolescentes si consumieron anticonceptivos, o de otra manera, siendo un reflejo del poco impacto de campañas estatales en la prevención del embarazo adolescente si tuviéramos la certeza del consumo (47, 190).

En nuestro estudio, por su parte, se intentó confirmar esta asociación. Sin embargo, no fue posible la verificación de la hipótesis, ya que se encontró registro de consumo de anticonceptivos orales en el 0,64% (2) de los casos. Se hace importante, entonces, continuar sensibilizando al equipo de salud acerca de la importancia de preguntar a las adolescentes sobre el método anticonceptivo y hacer nuevos estudios para confirmar en nuestro medio la asociación con TVP.

Situación similar se presenta con algunos diagnósticos y medicamentos con los cuales se pretendía explorar asociación. Debido a la baja prevalencia de estas en el grupo de estudio, o al bajo número de observaciones intragrupo, no fue posible confirmar o descartar la relación por medio de las técnicas estadísticas y epidemiológicas utilizadas, como fue en el caso de fractura severa de cráneo, quemaduras de más del 30%, la enfermedad de células falciformes, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la fibrosis quística y en el caso de los medicamentos, el tratamiento con L asparaginasa. En otros estudios estas enfermedades fueron significativas en la asociación de la TVP en los menores de 18 años (95,136–138).

Otro aspecto que es importante considerar, son los demás factores en los que no se confirmó la hipótesis de asociación en nuestra población. Sin embargo, debido a su plausibilidad biológica y fuertes asociaciones

encontradas en otros estudios, recomendamos que se continúen teniendo en cuenta para diseños aplicados a poblaciones intrahospitalarias o con mayor tamaño de muestra. Esto pudier ser si se estudiaran individualmente y tipo prospectivo cohorte.

En el caso de la Leucemia, el 4.19% de nuestros pacientes presentaban el diagnóstico. En este grupo, no se encontraron diferencias estadísticas entre las proporciones grupales ni entre los riesgos para el desarrollo del evento. Por lo tanto, no fue posible confirmar la asociación encontrada en otros estudios, en donde la incidencia de tromboembolismo fue del 3 al 4% cuando es sintomática y el 73% cuando es asintomática asociada al tipo de quimioterapia y técnica radiológica utilizada (4, 129, 166). En algunos estudios recomiendan hacer trombopprofilaxis en fase de inducción(139).

Por su parte, en el estudio de cohorte retrospectivo en menores de 18 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin de Schonning et. al, se encontró una incidencia de trombosis venosa profunda del 7.7% (63). Sin embargo, estos resultados difieren de los encontrados en nuestra población, en la cual, no se encontró diferencia de la exposición entre grupos ni diferencia de los riesgos para el desarrollo de trombosis venosa profunda. Es posible que la trombosis se halla desarrollado en tórax o sistema nervioso central o vasos abdominales profundos donde el doppler ultrasonido no tiene aplicación.

Con respecto a falla intestinal, se observó diferencia entre el grupo caso y control que resultó significativa. Sin embargo, al analizar los riesgos de ambos grupos, esta diferencia no presenta significancia posiblemente por la cantidad escasa de la muestra ya que, hay plausibilidad biológica a favor de la asociación con la TVP (producción de factores protrombóticos: CVC por años y nutrición parenteral e infección y disminución de anticoagulantes endógenos por inflamación hepática crónica) y aun peor, multitrombosis o TEP (82, 134)

En el caso de la cardiopatía congénita. A diferencia de otras investigaciones, como la realizada por Sylvie M, et al, donde se estudia la incidencia de tromboembolismo venoso en cardiopatía congénita infantil y se confirma asociación, en nuestra población, esta condición no mostró diferencia en los riesgos, probablemente por escaso número de pacientes debido al inicio reciente de este servicio y uso de trombopprofilaxis frecuente.

En el estudio realizado por Citak et al, se encontró asociación con TVP en pacientes con síndrome nefrótico congénito y en mayores de 12 años con la patología. Con respecto a nuestra población de estudio, no se encontró diferencia en los riesgos y se observa que en algún caso el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda dado que se tiene antecedente de síndrome nefrótico podría ser igual para ambos grupos, pero no hubo muestra suficiente y el método diagnóstico no fue el más adecuado para las trombosis más frecuentes como las de vena cava. Sin embargo, es importante que se continúen explorando debido a los estados inflamatorios crónicos, que se han demostrado, se asocian al desarrollo del evento. (171).

Con respecto a los pacientes con lupus eritematoso sistémico, por medio de la prueba chi cuadrado se detectó diferencia estadística. Sin embargo, al comparar los riesgos, y al ajustar su efecto por la presencia de otras variables pierde su significancia. A pesar de este resultado, esta patología ha sido reportada como fuertemente influyente en el desarrollo de TVP y se recomienda, continúe indagando en otros grupos intrahospitalarios. (94)

Comentado [j2]: Crees que esto podría ser una hipótesis sensata?

Comentado [j3]: Cual es la referencia? Cuales son las ref

Comentado [j4]: Podrías ampliar este punto porfa y decir clínicamente porque crees que influye?

Inicialmente, haber requerido ventilación mecánica incrementaba 6,50 veces el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda en nuestra población. Sin embargo, en nuestro resultó confusora, ya que, al ajustarlo por la presencia de las demás variables, pierde significancia y en algún caso el riesgo de tener ventilación mecánica y desarrollar trombosis venosa profunda sería igual para quienes no requirieron la intervención. Este hallazgo, difiere del encontrado por otros investigadores en donde se ha reportado riesgos de 7,27 que oscilan entre 2,02-26,17 en estancias hospitalarias mayores a 15 días, tiene varios factores asociados a TVP al estar críticamente enfermos y tener medicaciones como relajantes musculares, calcio y nutrición venosa que aumentan el riesgo (48, 154).

Con respecto a los días de estancia hospitalaria prolongada, ha sido un término difícil de generalizar, pero existe definiciones dependiendo del tipo de servicio, país, necesidades y recursos. O'Brien et. al. Por su parte, definió una estancia hospitalaria prolongada en unidad de cuidados intensivos de 5 días o más, encontrando asociación con el desarrollo de trombosis venosa profunda; y en otros estudios hechos por Branchford et. al. y A. K. Chan et. al. En los que se estableció más 12 días como estancia muy prolongada en unidad de cuidados intensivos, sumado a condiciones crónicas múltiples se hallaron también asociaciones. (49, 61, 70, 100, 149, 163, 164)

En nuestro estudio, al analizar la variable de manera dicotómica, con categorías de estancia en hospitalización general mayor a 8 días, no se encontró diferencia. Al analizar la variable de forma cuantitativa, se encontró por medio de la U de mann-whitney, diferencia entre las medianas del grupo de casos y controles. Sin embargo, al momento de estimar la razón de disparidad, no se observaron riesgos. A pesar de ello, debido a su importancia clínica y a la fuerte asociación que ha tenido la variable en otros estudios, se decide considerarla en el modelo explicativo dando la mejor puntuación y robustez.

Con respecto a los pacientes que ingresaron al servicio de UCI, con la prueba chi cuadrado se confirmó la hipótesis de diferencia entre la exposición en ambos grupos. Al calcular el OR crudo, también se encontró diferencia estadística y esta permanece al ser ajustada por la presencia de las demás variables. Teniendo en cuenta los aspectos estadísticos, epidemiológicos y su importancia clínica para el desarrollo del evento, resulta ser también variable candidata para ingresar el modelo multivariado. Lo cual coincide con los hallazgos de estudios como el de Arlikar et al, en cuya propuesta de modelo de regresión logística, la estancia en UCI reflejaba un riesgo de 22.2 (2,27-180 p 0,00) (50).

De la misma manera, Halvorso E. et al, en su estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes de 2 a 18 años en su análisis multivariado encontró que la estancia en UCI presentó un OR de 2,5 p 0,02; y Mahajerin, et al. en su revisión sistemática de estudio de casos y controles, encontró que la estancia mayor o igual a 4 días en la unidad de cuidados intensivos tenía un OR 2,18 (1,97 - 2,32). (55, 161).

En nuestro estudio el 20,32% (63) de los pacientes requirió de catéter venoso central, de estos el 8,63% (19) del grupo de los controles y el 48,89% (44) del grupo de los casos. Esta diferencia proporcional resulta significativa. Al realizar el análisis de riesgos de desarrollar TVP entre tener catéter venoso central y no tenerlo, también se encuentran diferencias y esta permanece al hacer el análisis de riesgos ajustados por otras variables OR 3,97 (1,44-10,97). Siendo variable candidata para ser ingresada al modelo y tener factores como el trauma por el catéter que libera factor tisular, y aumenta el estasis venoso y favorece infecciones siendo potenciador de la TVP.

Este hallazgo es congruente con el estudio de hematología, en el que se observó que, en pacientes de 12 años, cuando usan catéteres venosos centrales, tenían 29% de incidencia de tromboembolismo por 1.000 accesos venosos implantables al día. Massicotte M. et al, por su parte, encontraron incidencia de TVP relacionada al CVC en Canadá de 3,5 casos por 10.000 admisiones al hospital y en este grupo, todos los pacientes presentaron condiciones clínicas de riesgo, tuvieron embolismo pulmonar en un 16%, mortalidad de 23% (84% murieron de enfermedad de base y 16% murieron de TVP relacionado con CVC) y una mortalidad global de 3,7% relacionada con CVC (hipoxia/hipotensión por embolismo masivo pulmonar u obstrucción cardíaca por trombosis intracardiaca en rango de edades entre 2 meses a 12 años. (53, 81, 169)

De la misma manera, en el estudio realizado por Van Omen en los Países Bajos con 115 niños menores de 18 años en niños mayores de 1 mes, el 33% de las trombosis venosas profundas fueron por catéter venoso central de localización en el sistema venoso inferior; y Meier K. et al, reportaron en su estudio, que haber colocado de catéter venoso central, incrementaba 7,9 veces el riesgo de TVP. (46, 61)

El 33,87% (105) de los pacientes en nuestro estudio presentó septicemia, con diferencia proporcional que resulta ser significativa. Al realizar el análisis de riesgos crudos y ajustados por otras variables, la asociación no pierde significancia a pesar de que disminuye el efecto del riesgo. Lo cual concuerda con los estudios en los que se ha comprobado que 50 a 70% de los pacientes con sepsis, tienen influencia en el desarrollo de la coagulación intravascular diseminada, llevando a producir émbolos en la microcirculación y simultáneamente sangrado abundante desde varios sitios como consecuencia del consumo y desgaste de proteínas o factores de coagulación y plaquetas. Esto puede ocurrir en 35% de los pacientes que tengan la patología, las plaquetas bajan en los 4 primeros días debido a baja producción, aumentan el consumo (generando coágulos) y se produce un secuestro esplénico o en el endotelio (156-158, 100)

Con respecto a la osteomielitis, se encontró que, el 9,03% (28) en nuestro estudio, presentaron el diagnóstico, con diferencia proporcional que resulta ser al igual que los riesgos ajustados, de esta manera, tener osteomielitis. En este sentido, se encuentra congruencia con los modelos de regresión logística propuestos por Arlikar et al y Mahajerin, en el que integran variables como la estancia hospitalaria, el ingreso a UCI, uso de catéter venoso central e infecciones como osteomielitis y bacteriemia para explicar el desarrollo de la TVP en población intrahospitalaria. (50,70)

10. Limitaciones

Al ser un estudio de casos y controles no se puede afirmar causalidad, pero si una aproximación facilitando la generación de hipótesis para estudios posteriores, de preferencia prospectivos, con mejor control de la exposición a los factores asociados a la trombosis venosa profunda y mejor claridad, coherencia y veracidad de la información al ser de fuente primaria. Los criterios de inclusión definieron la ecografía doppler como método diagnóstico en extremidades, cuello y más probable en vasos abdominales por razones técnicas, pero faltando otros lugares con TVP como en el sistema nervioso central, corazón y tórax.

Si solo se hubiera hecho el diagnóstico por clínica la sensibilidad para TVP es de 42% y sería un tratamiento anticoagulante innecesario debido a los diagnósticos diferenciales según la región anatómica, pero como se utilizó la ecografía doppler en todos los pacientes sintomáticos la sensibilidad se ha reportado en el 95% y especificidad del 100% convirtiéndose en el mejor método inicial para detectar TVP (23), pero sin acceso al tórax y sistema nervioso central y la mayoría de los vasos en el abdomen.

Nuestra base de información secundaria fueron las historias clínicas electrónicas sin poder obtener en algunos casos o controles información que pudiera confirmar los criterios de inclusión o exclusión y se convertían en historias confusas, inconclusas o incoherentes para los objetivos del estudio y el instrumento de recolección de los datos, muchas historias: no tenían el diagnóstico de TVP, otras no tenían reporte de la ecografía doppler, otras no fueron pacientes hospitalizados, otras recibían enoxaparina como trombotoprofilaxis ya sea en pacientes oncológicos o con enfermedad renal terminal o con cardiopatías prequirúrgicas, lo que hizo necesario excluir muchas historias clínicas reduciendo el número de observaciones.

El bajo número de observaciones de algunas de las variables de interés, que han sido reportadas por otras investigaciones como relacionadas al desarrollo de trombosis venosa profunda. No permitiendo realizar un proceso de confirmación o descarte de una hipótesis de asociación. Esto pudo deberse al tamaño y características particulares de nuestra población de estudio. Algunas de ellas fueron los antecedentes de cardiopatías congénitas, síndrome nefrótico, linfoma, lupus eritematoso, enfermedad de células falciformes, fibrosis quística y eventos traumáticos como fracturas o quemaduras. Por lo cual, se recomienda que en estudios posteriores sigan siendo tenidas en cuenta para los análisis de asociación.

Otra variable importante asociada en otros estudios al desarrollo de trombosis venosa profunda es el consumo de anticonceptivos orales. En el 98,89% (308) de las historias clínicas analizadas, no se encontró registro de indagación del consumo de estas. Se recomienda sensibilizar al personal médico de la importancia de esta variable debido a la evidencia existente acerca de este consumo en la población de mujeres adolescentes en nuestro país. Situación similar se presenta con la administración del medicamento aspirina en pacientes oncológicos, donde solo se encontró registro en 1 de los ellos.

Con respecto a la asociación entre el sobrepeso y el desarrollo de trombosis venosa profunda, en nuestra población de estudio no fue posible confirmarla o descartarla, dado que el 39% (121) de los pacientes tenían registro del peso en la historia clínica y el 7% (23) de los pacientes, registro de talla, siendo este el porcentaje en el que se haría posible la estimación del IMC para establecer la presencia o no de sobrepeso y su influencia en el desarrollo del evento.

En enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y estancia hospitalaria prolongada y anticuerpos antifosfolípidicos se requiere continuar investigando, no entraron al modelo por baja cantidad de registros casos y controles y por participar como variable confusora, y si es posible con estudios tipo cohorte, ya que estuvieron cercanos a entrar al modelo explicativo, y probablemente pudieran ser parte de modelo predictivo en nuestro medio.

En nuestra población de estudio, el 16,77% (21) de los pacientes, eran menores de 1 año de nacidos al momento de la hospitalización y 5,81% (18) menores de 1 mes. Se recomienda realizar estudios posteriores

en estas poblaciones con el fin de identificar los riesgos específicos en estos grupos para el desarrollo de trombosis venosa profunda.

Siempre habrán sesgos de memoria e información inherentes al estudio de casos y controles por lo que se sugieren estudios prospectivos con el control de una variable de interés y su exposición buscando encontrar riesgo relativo y estudios de supervivencia con capacidad predictiva, causalidad y en un futuro temprano en pediatría para definir claramente la tromboprofilaxis que hasta ahora no hay evidencia, pero se utiliza en patologías como las cardiopatías, algunos pacientes quirúrgicos, algunas enfermedades renales, paciente críticos en unidades de cuidado intensivo pediátrico, algunas cirugías de ortopedia y en quimioterapia de inducción en paciente de oncopediatria, lo que se convierte en extrapolación de adultos y buscando que sean casos individuales y seguimiento con cuidado ya sea por riesgo de sangrados o por no estar anticoagulando.

Los resultados de este estudio no se pueden inferir a la población por ser hecho en un solo hospital de tercer nivel, muestra no aleatorizada y por censo, por consiguiente, solo aplicable a esta población del estudio y solo como modelo explicativo del desenlace de trombosis venosa profunda

11. Conclusión

La trombosis venosa profunda en los menores de 18 años hospitalizados en el San Vicente Fundación es una condición clínica multifactorial, involucrando factores de riesgo adquiridos, como la presencia de catéteres venosos centrales y condiciones relacionadas al paciente. Las enfermedades más frecuentes relacionadas con el evento fueron: septicemia, osteomielitis, falla intestinal, lupus, fractura de fémur. Sin embargo, es explicada principalmente por la estancia hospitalaria, el ingreso a UCI, el uso del catéter venoso central, tener septicemia y tener osteomielitis.

12. Referencias Bibliográficas.

1. Rosendaal FR. Thrombosis in the Young: Epidemiology and Risk Factors. A Focus on Venous Thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;78(01):001-6.
2. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol.* septiembre de 2008;142(5):808-18.
3. Goldenberg NA. Long-term outcomes of venous thrombosis in children: *Curr Opin Hematol.* septiembre de 2005;12(5):370-6.
4. Journeycake JM, Manco-Johnson MJ. Thrombosis during infancy and childhood: what we know and what we do not know. *Hematol Oncol Clin North Am.* diciembre de 2004;18(6):1315-38.
5. Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Dis Mon.* febrero de 2005;51(2-3):70-8.

6. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Children: First Analyseosf the Canadian Registryof VTE. :7. 2007
7. Ishola et al. - 2016 - Risk factors and co-morbidities in adolescent thro.pdf [Internet]. [citado 28 de abril de 2019]. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.bdigital.ces.edu.co:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0049384816300792.pdf?locale=es_ES
8. Goldenberg NA, Takemoto CM, Yee DL, Kittelson JM, Massicotte MP. Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities. *Blood*. 10 de diciembre de 2015;126(24):2541-7.
9. Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary Embolism. *Emerg Med Clin North Am*. mayo de 2012;30(2):329-75.
10. Gómez Ortiz A, Melgarejo Rojas E. Anticoagulación. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2005.
11. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a Pediatric Hospital: A Patient-Safety and Quality-Improvement Initiative. *PEDIATRICS*. 1 de mayo de 2011;127(5):e1326-32.
12. Bevis y Smith - 2016 - Deep vein thrombosis.pdf [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. Disponible en: https://ac-els-cdn-com.bdigital.ces.edu.co:2443/S0263931916000387/1-s2.0-S0263931916000387-main.pdf?_tid=7a67b6f1-4e4a-411e-91f2-16d8d5ad8f18&acdnt=1525364447_d18f31db08493ed908c9123ee20ea65b
13. LI. H thrombosis deep vein children complications - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 30 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
14. ASALE R-, RAE. enfermedad | Diccionario de la lengua española [Internet]. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 7 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/enfermedad>
15. William, M. Hematolgia Riesgo.pdf. Ed. Grodos. Barcelona 2015
16. Goldenberg NA, Donadini MP, Kahn SR, Crowther M, Kenet G, Nowak-Göttl U, et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. noviembre de 2010;95(11):1952-9.
17. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. junio de 2000;47(6):763-6.
18. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Garcia D, et al. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol. *BMJ Open* [Internet]. 29 de abril de 2016 [citado 14 de febrero de 2020];6(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4853971/>
19. Nanclares BVC, Padilla-Zambrano HS, El-Menyar A, Moscote-Salazar LR, Galwankar S, Pal R, et al. WACEM Consensus Paper on Deep Venous Thrombosis after Traumatic Spinal Cord Injury. *J Emerg Trauma Shock*. 2019;12(2):150-4.

20. Bautista M, Muskus M, Tafur D, Bonilla G, Llinás A, Monsalvo D. Thromboprophylaxis for Hip Revision Arthroplasty: Can We Use the Recommendations for Primary Hip Surgery? A Cohort Study. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 28 de enero de 2019 [citado 14 de febrero de 2020];25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6714914/>
21. Kohn CO, Ortiz OH, Franco CJV, Acosta LIT, Restrepo FAM. La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: demografía, efectividad y complicaciones. *latreia*. 9 de febrero de 2004;17(2):105-14.
22. Useche JN, de Castro AMF, Galvis GE, Mantilla RA, Ariza A. Use of US in the Evaluation of Patients with Symptoms of Deep Venous Thrombosis of the Lower Extremities. *RadioGraphics*. octubre de 2008;28(6):1785-97.
23. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound Evaluation of the Lower Extremity Veins. *Radiol Clin North Am*. mayo de 2007;45(3):525-47.
24. Stamm et al. - Evaluation of the Interpretation of Serial Ultrasonography.pdf. 2014
25. Spentzouris G, Gasparis A, Scriven R, Lee T, Labropoulos N. Natural history of deep vein thrombosis in children. *Phleb J Venous Dis*. julio de 2015;30(6):412-7.
26. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. *Thromb Res*. septiembre de 2017;157:64-71.
27. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost JTH*. julio de 2003;1(7):1443-55.
28. Mahajerin A, Betensky M, Goldenberg NA. Thrombosis in Children. *Hematol Oncol Clin North Am*. junio de 2019;33(3):439-53.
29. Radulescu V. Management of venous thrombosis in the pediatric patient. *Pediatr Health Med Ther*. julio de 2015;111.
30. Mello TT, Carneiro JDA, Mello GA, Bizzacchi JMA. Venous thromboembolism in childhood: where is Brazil after 20 years? *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. abril de 2019 [citado 9 de junio de 2019]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137919300513>
31. Avila ML, Pullenayegum E, Williams S, Yue N, Krol P, Brandao LR. Postthrombotic syndrome and other outcomes of lower extremity deep vein thrombosis in children. *Blood*. 6 de octubre de 2016;128(14):1862-9.
32. Radulescu - Management of venous thrombosis in the pediatric patient.pdf. 2015
33. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. febrero de 2012;141(2):e419S-e496S.
34. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. marzo de 2017;21(9):1-386.

35. Giordano P, Grassi M, Saracco P, Molinari AC, Gentilomo C, Suppiej A, et al. Paediatric venous thromboembolism: a report from the Italian Registry of Thrombosis in Children (RITI). *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. julio de 2018;16(4):363-70.
36. Nguyen LT, Laberge JM, Guttman FM, Albert D. Spontaneous deep vein thrombosis in childhood and adolescence. *J Pediatr Surg*. julio de 1986;21(7):640-3.
37. Castellanos DEA, Morales DEG. Dr. Javier Mancilla Ramírez. :40. 2009
38. Santisteban TB. Adolescencia: definición, vulnerabilidad y oportunidad. :3. 2015
39. Vu LT, Nobuhara KK, Lee H, Farmer DL. Determination of risk factors for deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Pediatr Surg*. junio de 2008;43(6):1095-9.
40. Herrero Olarte S, Herrero Olarte S. Health conditions in marginalized and isolated communities contacted in Latin America. *Acad Asunción*. junio de 2018;5(1):13-34.
41. Mosquera Becerra J. Develando lo que dicen sobre raza y etnia las revistas de salud pública de Colombia. *Rev CS*. 15 de agosto de 2015;109-29.
42. White RH, Keenan CR. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res*. enero de 2009;123:S11-7.
43. Jurado BR, Páramo MS, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. 2012;7:5.
44. Jordan FLJ, Nandorff A. The Familial Tendency in Thrombo-embolic Disease. *Acta Med Scand*. 24 de abril de 2009;156(4):267-75.
45. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(s1):264-9.
46. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia Screening: Universal, Selected, or Neither? *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. noviembre de 2017;23(8):893-9.
47. Stevens SM. Role of thrombophilia testing: con. *J Thromb Thrombolysis*. abril de 2015;39(3):379-91.
48. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *Int J Lab Hematol*. mayo de 2016;38:66-77.
49. Raffini L, Thornburg C. Testing children for inherited thrombophilia: more questions than answers. *Br J Haematol*. noviembre de 2009;147(3):277-88.
50. Raffini L. Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology*. 1 de enero de 2008;2008(1):228-35.
51. Kenet G, Limperger V, Shneyder M, Nowak-Göttl U. Risk factors for symptomatic venous and arterial thromboembolism in newborns, children and adolescents – What did we learn within the last 20 years? *Blood Cells Mol Dis*. septiembre de 2017;67:18-22.

52. Nowak-Göttl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thromb Res.* abril de 2018;164:75-8.
53. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* febrero de 2012;47(2):105-12.
54. Madrid A, Restrepo JP. Cardiopatías Congénitas. *Rev Gastrohnp.* 2 de enero de 2013;15(S1):S56-72.
55. Thom K, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost.* octubre de 2011;37(07):826-33.
56. Petaja J. centralvenousthrombosisaftercardiacoperationsin children. *Cardiovasc Surg.* 1996;112(4):7.
57. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 1 de febrero de 2017;37:270-6.
58. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2011 [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
59. Vidal E, Sharathkumar A, Glover J, Faustino EVS. CENTRAL VENOUS CATHETER-RELATED THROMBOSIS AND THROMBOPROPHYLAXIS IN CHILDREN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Thromb Haemost JTH.* julio de 2014;12(7):1096-109.
60. Reiter PD, Wathen B, Valuck RJ, Dobyans EL. Thrombosis risk factor assessment and implications for prevention in critically ill children*: *Pediatr Crit Care Med.* julio de 2012;13(4):381-6.
61. van Ommen CH, Tabbers MM. Catheter-related thrombosis in children with intestinal failure and long-term parenteral nutrition: How to treat and to prevent? *Thromb Res.* diciembre de 2010;126(6):465-70.
62. Atchison CM, Arlikar S, Amankwah E, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, et al. Development of a New Risk Score for Hospital-Associated Venous Thromboembolism in Noncritically Ill Children: Findings from a Large Single-Institutional Case-Control Study. *J Pediatr.* octubre de 2014;165(4):793-8.
63. NNNConsult [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www-nnnconsult-com.bdigital.ces.edu.co:2443/nanda/38>
64. Thompson AJ, McSwain SD, Webb SA, Stroud MA, Streck CJ. Venous thromboembolism prophylaxis in the pediatric trauma population. *J Pediatr Surg.* junio de 2013;48(6):1413-21.
65. Vavilala et al. - 2002 - Risk Factors for Venous Thromboembolism in *Pediatr.pdf.*
66. Marshall - 2018 - Sepsis Definitions.pdf [Internet]. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.bdigital.ces.edu.co:2443/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0749070417300696.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
67. Levi M, Poll T. Coagulation in Patients with Severe Sepsis. *Semin Thromb Hemost.* febrero de 2015;41(01):009-15.

68. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria*. *Crit Care Med.* marzo de 2006;34(3):625-31.
69. Opal SM, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J Intern Med.* marzo de 2015;277(3):277-93.
70. Vergara-Amador E, Ardila Buitrago K, Medina González F, Salavarieta Varela J. Trombosis venosa profunda asociada a infección osteoarticular en dos hermanos con deficiencia de antitrombina III. *An Pediatría.* enero de 2008;68(1):45-8.
71. Ligon et al. - - Differentiation of Deep Venous Thrombosis Among Ch.pdf. 2018
72. Bouchoucha et al. - - Deep venous thrombosis associated with acute hemat.pdf. 2010
73. Ventilación mecánica [Internet]. Fundación Española del Corazón. [citado 9 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/ventilacion-mecanica.html>
74. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: Evidence from the National Trauma Data Bank*. *Pediatr Crit Care Med.* mayo de 2011;12(3):251-6.
75. Alvarado BSS. COSTOS FINANCIEROS DE LA NO CALIDAD ASOCIADOS AL AUMENTO DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA EN EL HUCSR DURANTE EL AÑO 2015. :63.
76. Branchford BR, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M, Goldenberg NA. Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 1 de abril de 2012;97(4):509-15.
77. Edwards JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, Rehm RS, Markovitz BP, Graham RJ, et al. Chronic conditions among children admitted to U.S. pediatric intensive care units: Their prevalence and impact on risk for mortality and prolonged length of stay*. *Crit Care Med.* julio de 2012;40(7):2196-203.
78. Mahajerin A, Croteau SE. Epidemiology and Risk Assessment of Pediatric Venous Thromboembolism. *Front Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2020];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00068/full#h5>
79. Athale UH, Chan AKC. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res.* enero de 2003;111(6):321-7.
80. Levy-Mendelovich S, Barg AA, Kenet G. Thrombosis in pediatric patients with leukemia. *Thromb Res.* abril de 2018;164:S94-7.
81. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, de Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 1 de octubre de 2006;108(7):2216-22.
82. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis.* abril de 2013;35(3):352-8.

83. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* agosto de 2018;27(4):209-17.
84. Shin JI, Kronbichler A, Oh J, Meijers B. Nephrotic Syndrome: Genetics, Mechanism, and Therapies. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1-2.
85. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome–Associated Thromboembolic Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* marzo de 2012;7(3):513-20.
86. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 31 de enero de 2017 [citado 8 de julio de 2020]; Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/102/3/709/2965084/Pediatric-ObesityAssessment-Treatment-and>
87. Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA. Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc.* agosto de 2001;60(3):341-7.
88. Ardila Gomez y Ruiz Rodríguez - - Sobre peso y obesidad revisión por sistemas en cui.pdf. 2020
89. Ignjatovic V, Lai C, Summerhayes R, Mathesius U, Tawfilis S, Perugini MA, et al. Age-Related Differences in Plasma Proteins: How Plasma Proteins Change from Neonates to Adults. Uversky V, editor. *PLoS ONE.* 18 de febrero de 2011;6(2):e17213.
90. Attard C, Straaten T van der, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost.* 2013;11(10):1850-4.
91. Ferrer-Marin F, Chavda C, Lampa M, Michelson AD, Frelinger AL, Sola-Visner M. Effects of *in vitro* adult platelet transfusions on neonatal hemostasis: *Effects of adult platelets on neonatal hemostasis.* *J Thromb Haemost.* mayo de 2011;9(5):1020-8.
92. Günther G, Junker R, Sträter R, Schobess R, Kurnik K, Kosch A, et al. Symptomatic Ischemic Stroke in Full-Term Neonates: Role of Acquired and Genetic Prothrombotic Risk Factors. *Stroke.* octubre de 2000;31(10):2437-41.
93. Saracco P, Parodi E, Fabris C, Cecinati V, Molinari AC, Giordano P. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: Genetic and acquired risk factors. *Thromb Res.* abril de 2009;123(6):805-9.
94. Reumatología - EcuRed [Internet]. [citado 8 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.ecured.cu/Reumatolog%C3%ADa>
95. Driest KD, Sturm MS, O'Brien SH, Spencer CH, Stanek JR, Ardoin SP, et al. Factors associated with thrombosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* junio de 2016;25(7):749-53.
96. Faustino EVS, Shabanova V, Pinto MG, Li S, Trakas E, Miksa M, et al. Epidemiology of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in Critically Ill Adolescents. *J Pediatr.* octubre de 2018;201:176-183.e2.
97. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* noviembre de 2001;139(5):676-81.
98. Wang CY, Ignjatovic V, Francis P, Cain T, Babl F, Kowalski R, et al. Risk factors and clinical features of acute pulmonary embolism in children from the community. *Thromb Res.* febrero de 2016;138:86-90.

99. Amankwah EK, Atchison CM, Arlikar S, Ayala I, Barrett L, Branchford BR, et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res.* agosto de 2014;134(2):305-9.
100. Arlikar SJ, Atchison CM, Amankwah EK, Ayala IA, Barrett LA, Branchford BR, et al. Development of a new risk score for hospital-associated venous thromboembolism in critically-ill children not undergoing cardiothoracic surgery. *Thromb Res.* octubre de 2015;136(4):717-22.
101. Asfaw AB, Punzalan RC, Yan K, Hoffmann RG, Hanson SJ. Screening Guidelines for Venous Thromboembolism Risk in Hospitalized Children Have Low Sensitivity for Central Venous Catheter-Associated Thrombosis. *Hosp Pediatr.* enero de 2017;7(1):39-45.
102. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998;133(6):7.
103. Halvorson EE, Ervin SE, Russell TB, Skelton JA, Davis S, Spangler J. Association of Obesity and Pediatric Venous Thromboembolism. *Hosp Pediatr.* 1 de enero de 2016;6(1):22-6.
104. Woods GM, Sharma R, Creary S, O'Brien S, Stanek J, Hor K, et al. Venous Thromboembolism in Children with Sickle Cell Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* [Internet]. marzo de 2018 [citado 2 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347618301653>
105. Knight-Perry J, Branchford BR, Thornhill D, Martiniano SL, Sagel SD, Wang M. Venous thromboembolism in children with cystic fibrosis: Retrospective incidence and intrapopulation risk factors. *Thromb Res.* octubre de 2017;158:161-6.
106. Yang JYK, Chan AKC. Neonatal Systemic Venous Thrombosis. *Thromb Res.* diciembre de 2010;126(6):471-6.
107. Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous Thromboembolism in Hospitalized Adolescents: An Approach to Risk Assessment and Prophylaxis. *Hosp Pediatr.* 1 de enero de 2015;5(1):44-51.
108. Schönning A, Karlén J, Frisk T, Heyman M, Svahn J, Øra I, et al. Venous thrombosis in children and adolescents with Hodgkin lymphoma in Sweden. *Thromb Res.* abril de 2017;152:64-8.
109. Mahajerin A, Branchford BR, Amankwah EK, Raffini L, Chalmers E, van Ommen CH, et al. Hospital-associated venous thromboembolism in pediatrics: a systematic review and meta-analysis of risk factors and risk-assessment models. *Haematologica.* agosto de 2015;100(8):1045-50.
110. Odent T, de Courtivron B, Gruel Y. Thrombotic risk in children undergoing orthopedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(1):S109-14.
111. Uribe AU especialista en Ortopedia y Traumatología , Profesor de la Universidad de Antioquia. Edades y ubicacion mas frecuente de la trombosis venosa profunda en menores de edad que consultan en hospital de tercer nivel. Literatura gris; 2015.
112. Goldenberg NA, Bernard TJ. Venous Thromboembolism in Children. *Pediatr Clin North Am.* abril de 2008;55(2):305-22.
113. Pipe S. Chapter 35 - Acquired Disorders of Hemostasis. :28. 2016

114. Puerta C. Pueblos indígenas y sistemas de salud: participación local en el contexto de las reformas neoliberales y multiculturales en Colombia. R H. 4:24. 2013
115. A. K. CHAN, G. DEVEBER, y P. MONAGLE, z L. A. BROOKER§ and P. M. MASSICOTTE§ [Internet]. [citado 15 de junio de 2019]. Disponible en: <http://content.ebscohost.com/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=12871279&S=R&D=mdc&EbscoContent=dGJyMNHX8kSep7M4yOvsOLCmr1GeqLBSsq24TLCWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGssE%2B0q7NNuePfgeyx44Dt6flA>
116. Kushner A, William P. West DO, Pillarisetty LS. Virchow Triad [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019 [citado 10 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
117. Shantsila E, Lip GY. Introduction. En: Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 10 de marzo de 2020]. p. 1-6. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25460-9_1
118. Rodriguez V, Warad D. Pediatric Coagulation Disorders. *Pediatr Rev.* 1 de julio de 2016;37(7):279-91.
119. Becker RC. Cell-Based Models of Coagulation: A Paradigm in Evolution. *J Thromb Thrombolysis.* agosto de 2005;20(1):65-8.
120. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(06):958-65.
121. Rollins-Raval M. Hemostasis and Thrombosis. En: Reisner HM, editor. *Pathology: A Modern Case Study* [Internet]. 2.ª ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 6 de diciembre de 2019]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1167033811
122. Thrombosis: theoretical considerations. Kennet G. Mann [Internet]. [citado 7 de marzo de 2020]. Disponible en: https://watermark.silverchair.com/1657s.pdf?token=AQECAHI208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAmkwwgJlBqkqhkiG9w0BBwagggJWMIIUCglBADCCAKsGCSqGSib3DQEhATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM8zpHA_gKuy6vPMjsAgEQglIChD7GBunPSoEtcfnq2pO-bJiYO7HIPAbPo3zhfuOBUzRvzOzqnNkQSum6ncTiBretXczZHmWcNi1k7V1PPnQKAPY4aHvCA0MXfW5ow3lnwxAWFR3NYIux8VPLDpGjnvYiHc0fnWjji7ba8Fo72m36f5ysCZAawdeEpuUuOZCShZuORPik2b9F0UdTUxugbJVXjHA4qVtmcJmRbiZDuPc8ca4vBjhdzf4A96-neoeTCyrYr64a46eSrKTYpzRKvj034c506dJQpG2XguHro1kiJQyww9vWw3XUoO3wkWOtXXiZdRYA3SfHbPAS8gsZ4xHl4V4Ugp7LJWKq3B3A5NkLOPDSriAxBLdguU0hp-giZGI0hoqcGqm9IOBLr8V6o1l99dClxct0T85B5Xd3FNPWDXv6Rxf4SPII6ZSsoVrxmvFj9fXvmzfoiKHTernc4bGwHMKtbgyaTdfq_eQk_qohCy9VeR94RZIDFCnPA95o-onYYKBeAWR3q3MjhixUkHNJiQLJjnFy45ao40eHzQ9_hZ_5mh8SFWMTRAAr9vVM45uUKUMkP_HWqUljDCZOK-J3KRdJf1miwKxH9sXASa_I4CD5c2G8pCfnqJGWp9CSdEknYvxD_QUshvRaXDLtQvxm7l3YEojFsRZvV07qEjJ0iic-lmCceluVa_vovar4PxST45uXwfn7Uhfaw7tkGAm3WhgujAwF2pQ
123. Deppermann C, Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol.* diciembre de 2016;28(6):536-45.
124. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev.* julio de 2011;25(4):155-67.
125. Fogarty PF. 20 Trastornos de la Hemostasia I: Coagulación. :8. 2018

126. Lichtman MA, Spivak JL, Boxer LA, Shattil SJ, Henderson ES, editores. - Commentary on and reprint of McFarlane RG, An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifiers, in *Nature* (1964) 202:498–499. En: *Hematology* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2000 [citado 12 de marzo de 2020]. p. 531-2. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124485105501370>
127. McGee MP, Teuschler H, Liang J. Electrostatic interactions during activation of coagulation factor IX via the tissue factor pathway: effect of univalent salts. *Biochim Biophys Acta*. :15. 2014
128. Jiang P, Xue D, Zhang Y, Ye L, Liu Y, Makale M, et al. The extrinsic coagulation cascade and tissue factor pathway inhibitor in macrophages: A potential therapeutic opportunity for atherosclerotic thrombosis. *Thromb Res*. abril de 2014;133(4):657-66.
129. Podoplelova NA, Sveshnikova AN, Kurasawa JH, Sarafanov AG, Chambost H, Vasil'ev SA, et al. Hysteresis-like binding of coagulation factors XI/Xa to procoagulant activated platelets and phospholipids results from multistep association and membrane-dependent multimerization. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*. junio de 2016;1858(6):1216-27.
130. Mitsuhashi T, Takamiya O. Acquired factor V inhibitor-related severe bleeding due to unformed prothrombinase complex. *Thromb Res*. noviembre de 2018;171:81-3.
131. Tseng P-Y, Rele SS, Sun X-L, Chaikof EL. Membrane-mimetic films containing thrombomodulin and heparin inhibit tissue factor-induced thrombin generation in a flow model. *Biomaterials*. abril de 2006;27(12):2637-50.
132. Cooper JD. 12 - *Hematology and Oncology*. :36. 2018
133. Hajjar KA. Chapter 28 - *Molecular Basis of Fibrinolysis*. 2014;23.
134. Andrew et al. - *Venous Thromboembolic Complications (VTE) in Child*.pdf. 2014
135. Raffini L. Thrombophilia in Children: Who to Test, How, When, and Why? *Hematology*. 1 de enero de 2008;2008(1):228-35.
136. Allorto N, Atieh B, Bolgiani A, Chatterjee P, Cioffi W, Dziewulski P, et al. ISBI Practice Guidelines for Burn Care, Part 2. *Burns*. noviembre de 2018;44(7):1617-706.
137. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: Evidence from the National Trauma Data Bank*. *Pediatr Crit Care Med*. mayo de 2011;12(3):251-6.
138. Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2 de abril de 2016;57(4):748-57.
139. Schünemann HJ, Ventresca M, Crowther M, Briel M, Zhou Q, Garcia D, et al. Use of heparins in patients with cancer: individual participant data meta-analysis of randomised trials study protocol. *BMJ Open*. abril de 2016;6(4):e010569.

