

## CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

## Prematurez y trastorno congénito de la coagulación

*Prematurity and congenital disorder of coagulation*Esther Santillán-Orgas<sup>1</sup>, Roberto Tepatzi-Carranco<sup>1</sup>, Teresa Valadez-Reyes<sup>2</sup>,  
María Argelia Escobar-Sánchez<sup>3</sup>

---

*Departamentos de <sup>1</sup>Neonatología, <sup>2</sup>Radiología e Imagen, <sup>3</sup>Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.***Resumen de la historia clínica***(Caso 777557)*

Masculino de 13 días de vida extrauterina, originario del Distrito Federal, hijo de madre de 18 años y padre de 21 años. Producto de la gesta número uno de embarazo no planeado, deseado, con control prenatal regular. Se obtuvo en medio hospitalario de segundo nivel de atención, el día 11 de enero de 2006, con trabajo de parto espontáneo, membranas rotas con salida de líquido amniótico claro y en período expulsivo. Al nacimiento, con peso de 1 220 g y talla de 42 cm, valoración de Apgar 8/9 en tiempos convencionales, con evaluación de 30 semanas de gestación (SDG) por Ballard. Presentó hipotonía, cianosis y dificultad respiratoria, se aplicó dosis de surfactante a 4 mL/kg/dosis e indometacina, y se intubó; extubándose a las 24 horas con buena evolución. El 13 de enero se le realizó ultrasonido (USG) transfontanelar con reporte de hemorragia intraventricular grado IV. El 17 de enero presentó datos de choque séptico, crisis convulsivas, hipona-

tremia e hipokalemia; se reintubó y se inició tratamiento con cefotaxima, vancomicina, dopamina, dobutamina, fenobarbital y midazolam. Se colocó catéter en vena y arteria umbilicales y en miembro superior derecho, se transfundió y se trasladó al Hospital Infantil de México Federico Gómez. A su ingreso, con dificultad respiratoria, piel marmórea y distermias; a la exploración física se encontró estertores subcrepitantes basales, de predominio izquierdo, soplo sistólico grado II/IV en segundo espacio intercostal izquierdo, abdomen con hígado a 2-2-2 cm por debajo del reborde costal, genitales masculinos Tanner I, neurológicamente hipoactivo e hiporreactivo.

Estuvo hospitalizado desde el 11 de enero de 2006 hasta el 29 de abril del mismo año con la siguiente evolución clínica: con tendencia a la hipotensión, hipoactivo, hiporreactivo, sin reflejo vestibular. La tomografía axial computada (TAC) de cráneo con reporte de espacio subaracnoideo disminuido, con pérdida de la relación corteza/sustancia blanca, con infartos hemorrágicos múltiples e imágenes sugerentes de hemorragia periventricular y parenquimatosa. El riñón izquierdo con datos de necrosis tubular. Se manejó con dopamina, dobutamina y cristaloides, se inició microestimulación y vía oral, con progresión de ésta. El 16 de febrero se realizó nueva TAC de cráneo que mostró hidrocefalia comunicante con

---

Solicitud de sobretiros: Dra. María Argelia Escobar Sánchez, Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 07-03-2008.

Fecha de aprobación: 10-04-2008.

edema transependimario, hiporreabsorción de líquido cefalorraquídeo con hipertensión intracraneal secundaria. La sustancia blanca hipodensa, sistema ventricular dilatado y espacio subaracnoideo disminuido. Al fondo de ojo se observó retinas con nervio óptico y máculas normales, sin datos de inmadurez. Se colocó válvula de derivación ventrículo-peritoneal funcional, obteniéndose líquido cefalorraquídeo ligeramente turbio y xantocrómico; se inició profilaxis con cefalotina a 100 mg/kg/día, el USG de cráneo reportó hemorragia grado III de Papile y hematoma agudo intraventricular izquierdo; presentó crisis convulsivas, manejándose con fenobarbital y se le reinició la vía enteral. Sin embargo, presentó vómitos de contenido gástrico, por lo que se dejó en ayuno. En el mes de marzo inició con hematuria y trombocitopenia multifactorial, transfundiéndose con concentrados eritrocitarios a 15 mL/kg/dosis y concentrado plaquetario a 4 U/m<sup>2</sup>sc por siete dosis. Una nueva TAC de cráneo reportó separación de las suturas, dilatación de los ventrículos y coágulo en plexos coroides; apreciándose fontanela anterior abombada, no tensa y movimientos espontáneos normales.

En abril se le realizó recambio valvular y toleró la vía enteral. Se agregó fiebre de 38.2° C, estertores crepitantes basales, se manejó con cefepime y meropenem. El hemocultivo periférico y aspirado de faringe fue positivo para *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina y sensible a vancomicina y rifampicina. Se observó fontanela anterior abombada sin tensión, con válvula disfuncional por presencia de un coágulo, por lo que se realizó recambio e inició fentanyl a 1 µg/kg/día. Con aumento del perímetro abdominal de 28 a 30 cm, se manejó con ayuno y sonda orogástrica; TAC de abdomen con importante dilatación de asas intestinales; USG transfontanelar con dilatación del sistema ventricular por la presencia de trombos intraventriculares. Se realizó ventriculostomía y se retiró el sistema, se dejó a derivación, presentando aumento del drenaje de líquido cefalorraquídeo e hipertensión. Hemodinámicamente ines-

table. El 15 de abril se sugirió probable deficiencia congénita de proteínas anticoagulantes y se inició manejo con enoxaparina a 0.5 mg/kg cada 12 horas. Posteriormente con edema generalizado, disminución gradual del gasto urinario, aumento del perímetro abdominal, red venosa colateral, crisis convulsivas y trombosis de la vena yugular izquierda en el segmento proximal y de la subclavia derecha. Con actividad epiléptica se manejó con difenilhidantoína, continuando hipotenso, sin automatismo respiratorio. Presentó anasarca, bradicardia, hipotensión, oliguria y paro cardiorrespiratorio irreversible a maniobras el día 29 de abril (Cuadro 1).

### Comentarios de radiología

*Dra. Teresa Valadez* (médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen). Aquí muestro tres radiografías toracoabdominales en la del día primero de abril (Fig. 1) es posible identificar adecuada distensión pulmonar. La relación cardiotorácica se muestra conservada. A nivel abdominal se identifica una radioopacidad la cual está en relación a hepatomegalia, identificándose desplazamiento de asas intestinales hacia la izquierda y de manera caudal.

En la imagen toracoabdominal del día cinco de abril (Fig. 1), es posible identificar una sonda traqueal, la cual se sitúa a nivel del bronquio principal derecho. Existe atelectasia total del pulmón izquierdo y apical del lado derecho, no se identifica en esta imagen hepatomegalia, existe gran dilatación de asas intestinales de manera difusa.

La radiografía del día siete de abril (Fig. 1) muestra múltiples imágenes lineales, las cuales están en relación a sondas. Se recoloca cánula traqueal observándose adecuada expansión pulmonar izquierda con persistencia de atelectasia apical derecha.

La figura 2 es una tomografía de cráneo que muestra tres imágenes en donde es observada la válvula de derivación en el ventrículo lateral derecho. Persis-

tencia de la ventriculomegalia tanto en los cuernos frontales como en la región temporal bilateral. Existen datos de atrofia cortico-subcortical. Llama la atención el identificar importante edema de tejidos blandos, el cual es de manera difusa.

La tomografía de abdomen del día 26 de abril (Fig. 3) muestra un hígado discretamente heterogéneo sin dilatación de la vía biliar intra o extrahepática. A nivel del mesenterio es posible identificar múltiples colaterales. Existe abundante líquido de ascitis, el cual desplaza las asas intestinales y las centraliza.

En la última imagen es posible identificar una hernia umbilical. Es una reconstrucción coronal toracoabdominal en la cual se identifica trombo-

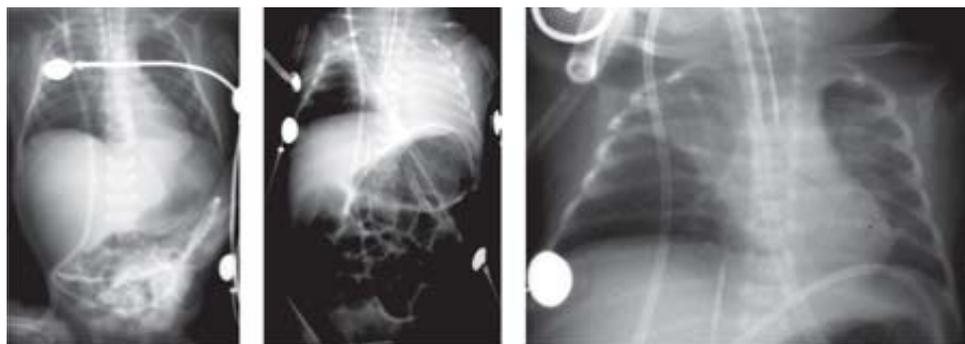
sis de la vena iliaca derecha con formación de múltiples colaterales con identificación de catéter en vena femoral izquierda (Fig.4). También es posible identificar colaterales a nivel de pared abdominal.

### Discusión del caso clínico

Dr. Roberto Tepatzi Carranco (Residente de quinto año de la Subespecialidad de Neonatología). El día de hoy discutiremos el caso de un recién nacido prematuro de 30 SDG por evaluación de Ballard con una estancia intrahospitalaria muy prolongada de 95 días en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), que presentó varias complicaciones y se le realizaron múltiples

**Cuadro 1. Exploración física**

<b>Peso</b> 990 g	<b>Talla</b> 42 cm	<b>FC</b> 160/min	<b>FR</b> 40/min	<b>Temperatura</b> 36.9° C	<b>TA</b> 36/29 mm Hg	
<b>Exámenes de laboratorio</b>						
<b>Hb</b> 12.4 g/dL	<b>Hto</b> 35.8%	<b>Leucocitos</b> 20 800/mm <sup>3</sup>	<b>Seg</b> 69%	<b>Ban</b> 5%	<b>Linf</b> 11%	<b>Mon</b> 13%
<b>Glucosa</b> 85 mg/dL	<b>BUN</b> 26 mg/dL	<b>Creatinina</b> 1.5 mg/dL	<b>Na</b> 138 mEq/L			
<b>BD</b> 2.96 mg/dL	<b>BI</b> 1.56 mg/dL	<b>TGO</b> 22 UI	<b>TGP</b> 30 UI	<b>Albúmina</b> 1.9 g/dL	<b>Prot T</b> 4.6 g/dL	
<b>pH</b> 7.34	<b>PaO<sub>2</sub></b> 39.3	<b>PaCO<sub>2</sub></b> 48.3	<b>HCO<sub>3</sub></b> 25.7	<b>CO<sub>2</sub>T</b> 23		
<b>Exámenes de laboratorio previos a la defunción</b>						
<b>Na</b> 135 mEq/L	<b>K</b> 3.1 mEq/L	<b>Cl</b> 106 mEq/L	<b>Ca</b> 7 mEq/L	<b>P</b> 4.1 mg/dL		
<b>Hb</b> 11.6 g/dL	<b>Hto</b> 35%	<b>Leucocitos</b> 10 100/mm <sup>3</sup>	<b>Seg</b> 68%	<b>Ban</b> 13%	<b>Linf</b> 2%	<b>Mon</b> 7%
<b>Ca</b> 11.5 mEq/L	<b>Cl</b> 99 mEq/L	<b>Na</b> 129 mEq/L	<b>K</b> 5.5 mEq/L	<b>Creat</b> 0.7 mg/dL	<b>Mg</b> 1.7 mEq/L	
<b>pH</b> 7.22	<b>PaO<sub>2</sub></b> 42.6	<b>PaCO<sub>2</sub></b> 56.3	<b>HCO<sub>3</sub></b> 22.3	<b>CO<sub>2</sub>T</b> 20.3		
FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; TA: tensión arterial; BUN: nitrógeno ureico; Prot T: proteínas totales						



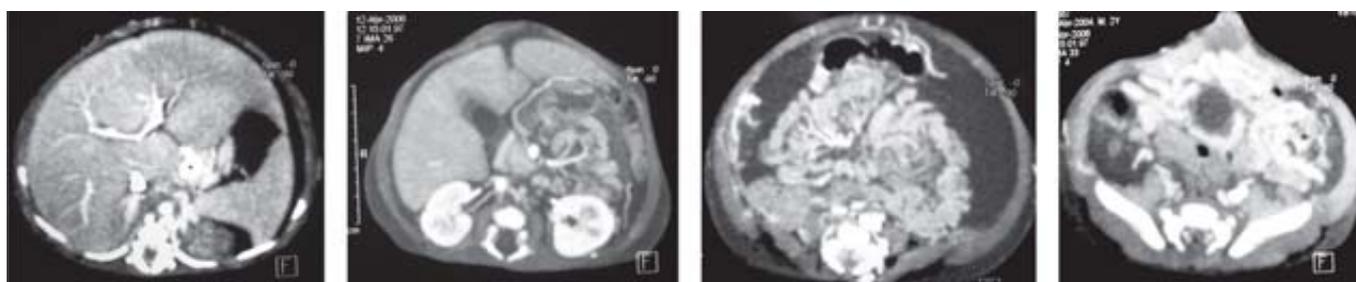
**Figura 1.** Placas toracoabdominales que muestran atelectasia apical derecha y atelectasia total del lado izquierdo, además de hepatomegalia.

01 de abril de 2006      5 de abril de 2006      7 de abril de 2006



12 de abril de 2006

**Figura 2.** TAC de cráneo que muestra atrofia cortico-subcortical e importante edema de tejidos blandos.



26 de abril de 2006

**Figura 3.** Abundante líquido de ascitis con múltiples colaterales de pared abdominal. Hernia umbilical.

procedimientos, por lo que trataremos de explicar los aspectos más relevantes sobre este caso.

Como primer punto tenemos que se trató de recién nacido hijo de madre adolescente de 18 años de edad. Reportes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2006, de-

terminaron que un embarazo entre los 15 y 19 años de edad tienen 1.2 veces más riesgo de muerte neonatal, y 1.3 veces más riesgo de muerte infantil en comparación con el grupo de madres de 20 a 34 años de edad.<sup>1</sup> En México, en un estudio realizado por el Grupo Colaborativo Neosano en más de 52 mil nacimientos, hasta 2005, determinó que



Fase arterial 26 de abril 2006 Fase venosa 26 de abril 2006

**Figura 4.** Reconstrucción en coronal que muestra trombosis de la vena iliaca derecha y catéter en iliaca izquierda.

18% de los embarazos corresponde a madres adolescentes.<sup>2</sup> Fue producto de la gesta I, de embarazo no planeado con aparente control prenatal, normoevolutivo, ingresó en período expulsivo, con ruptura prematura de membranas, de la cual no se especificó el tiempo de evolución, con peso de 1 220 g, talla de 42 cm, calificación de Apgar de 8/9, con evaluación de 30 SDG por escala de Ballard. Actualmente, el nacimiento pretérmino representa de 50 a 70% de la morbilidad neonatal, ocupando una de las primeras cinco causas de mortalidad en la población general. Se presenta de 10 a 15% de todos los nacimientos, con diferencias según el nivel de desarrollo de cada país.<sup>3</sup> En México, en datos de la OPS, la incidencia de bajo peso al nacimiento (<2 500 g) es de 7%, siendo de éstos 2% de recién nacidos menores a 1 500 g.<sup>4</sup> Entre los factores de riesgo más importantes para desarrollar parto prematuro se encuentran: 1. Alteraciones maternas por hipertensión gestacional, sangrado anteparto y enfermedad aguda o crónica; 2. Alteraciones fetales con la presencia de malformaciones congénitas, sufrimiento fetal agudo, embarazo múltiple, existiendo causas idiopáticas, y en lo que respecta a la presencia de ruptu-

ra prematura de membranas, ésta puede deberse a la presencia de infecciones y anomalías cervicales, entre otras.<sup>3,5</sup> Goldenberg reportó, en el año 2002, que en Estados Unidos de Norteamérica existe evidencia de infección en líquido amniótico o membranas corioamnióticas en 80% en los embarazos de 30 SDG o menor, y de éstas, 25% son infecciones del tracto genital como principal causa.<sup>6</sup> Por todo esto, el parto prematuro espontáneo y la ruptura prematura de membranas representan 80% de los nacimientos pretérmino.<sup>6</sup> En la actualidad, la supervivencia de los recién nacidos con peso bajo menor a 1 500 g se ha reportado en 85% en estudios multicéntricos norteamericanos.<sup>7</sup> En la UCIN de esta institución, en un estudio que realizamos en el período comprendido de agosto de 2001 a diciembre de 2006, la supervivencia que obtuvimos en los recién nacidos entre 1 000 y 1 500 g fue de 80.5%, lo que no difiere mucho de las estadísticas americanas.<sup>8</sup> Se obtuvo producto del sexo masculino con hipotonía generalizada, cianosis, dificultad respiratoria; se intubó en la sala de partos, y se aplicó una dosis de surfactante a 100 mg/kg/dosis, esto debido a que los recién nacidos entre las 28 y 30 SDG tienen de 40 a 60% de riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria (SDR). En la base de datos *Cochrane*, la administración de surfactante profiláctico a recién nacidos con riesgo de desarrollar SDR (recién nacidos de menos de 32 SDG en comparación con el uso selectivo de surfactante en recién nacidos con SDR establecido) ha demostrado una mejoría en el resultado, con disminución en el riesgo de neumotórax, disminución en el riesgo de enfisema intersticial pulmonar, pero, sobre todo, una disminución en el riesgo de mortalidad.<sup>9</sup> Se aplicó una dosis de indometacina profiláctica, la cual, en datos de *Cochrane*, en 2 872 recién nacidos, el tratamiento profiláctico con indometacina tiene un número de beneficios inmediatos, en particular una disminución de conducto arterioso permeable sintomático, la necesidad de ligadura de conducto y una disminución del riesgo de desarrollar hemorragia

intraventricular grado III y IV.<sup>10</sup> A los dos días de vida extrauterina presentó hemorragia intraventricular grado IV, la cual era de esperar, ya que ésta se presenta de 30 a 40% entre las 24 y 30 SDG, siendo más alta su incidencia durante las primeras 72 horas de vida, además de tener factores de riesgo para desarrollarla, tales como prematurez, uso de reanimación neonatal avanzada, uso de ventilación mecánica convencional, elevación súbita de la presión arterial, sexo masculino, hipotermia, acidosis;<sup>11</sup> la cual posteriormente llevó a un síndrome catastrófico con el subsiguiente desarrollo de crisis convulsivas, choque, con deterioro neurológico hemodinámico y metabólico progresivo, requiriendo nuevamente intubación orotraqueal, inicio de doble esquema antibiótico, apoyo con aminos y fenobarbital a dosis no especificadas, siendo trasladado a esta institución. Ingresó a los 13 días de vida extrauterina con disminución de peso de 260 g en 13 días, con datos de hipotensión con tensión arterial media de 31 mm Hg, con un perímetro cefálico de 31 cm, el cual, para la edad, se encontró por arriba del percentil 95, secundario a una hemorragia grado IV que condicionó deterioro neurológico grave y hemodinámico, con datos de insuficiencia renal aguda de tipo prerrenal, con una depuración por Swartz de 9 mL, 1.73 mscd, con trombocitopenia y datos de choque séptico. Hasta este momento, se tenía a un recién nacido prematuro, con SDR, insuficiencia renal aguda, choque séptico y hemorragia intraventricular grave, lo cual, al momento de su ingreso, nos traduce que tenía un riesgo de mortalidad de 50%. Actualmente, hay dos escalas de gravedad como factor de riesgo predictivo de mortalidad neonatal que se realizan al ingreso a una UCIN, como lo son el *Score Neonatal Acute Physiology* (SNAP) y el *Clinical Risk Index Babies* (CRIB);<sup>12</sup> los cuales evalúan las condiciones fisiológicas, metabólicas y respiratorias de los recién nacidos, y aunque no tengo todos los datos para evaluarlo, probablemente a su ingreso tenía un SNAP mayor a 10, lo que nos traduce en pacientes de menos de 37 SDG una alta mortalidad.

Posteriormente, continuó con datos de choque séptico, iniciándose cobertura contra gérmenes nosocomiales por presencia de neumonía asociada a ventilador, se reportó en urocultivo desarrollo de blastoconidias y pseudomicelios, y se inició manejo con anfotericina B a 0.5 mg/kg/dosis por sospecha de candidiasis sistémica. En malas condiciones generales se inició infusión con hidrocortisona a 50 mg/kg/dosis por datos de choque séptico refractario. Actualmente, no hay dosis establecidas de corticoides para choque séptico en recién nacidos prematuros. Se han utilizado dosis de 1 mg/kg/dosis cada ocho horas por cinco días de hidrocortisona, reportándose como dosis efectivas para tratar la hipotensión refractaria, pero aún faltan más estudios para determinar la dosis correcta en recién nacidos prematuros.<sup>13</sup> Es de llamar la atención que no se reportó por cuántos días se utilizó hidrocortisona, ni cuándo se suspendió; esto debido a la presencia de hiperglucemias persistentes a pesar del uso de insulina, con aumento de la osmolaridad sérica y a un probable incremento de la hemorragia intraventricular. Se tomaron niveles de fenobarbital con reporte de niveles tóxicos, probablemente debido a la disminución de función hepática en los recién nacidos prematuros y a la presencia de insuficiencia renal, produciendo depresión respiratoria, se suspendieron, y posteriormente presentó mioclonías, dentro de los cuales los diagnósticos diferenciales en el desarrollo de este tipo de crisis que no son comunes en los recién nacidos, son la presencia de encefalopatía grave como es el caso, alteraciones estructurales y, sobre todo, descartar errores innatos del metabolismo, por lo que se inició manejo con AVP. Existen un tipo de crisis mioclonías del sueño del recién nacido, las cuales no podrían corresponder al paciente dada las condiciones de gravedad. Otros diagnósticos a descartar fueron alteraciones metabólicas que incrementan la presencia de mioclonías, y la aplicación de bolos de midazolam en recién nacidos pretérmino, se ha asociado con la presencia de movimientos mioclonícos.<sup>14</sup> Se realizó TAC donde se ob-

servaron múltiples infartos hemorrágicos, hemorragia intraventricular y subaracnoidea. Entre el 3 y 7 de febrero se inició tolerancia a la vía oral con micro estimulación, con mejoría de la trombocitopenia y de la función renal. Entre el 8 y 10 de febrero se realizó ecocardiograma, el cual reportó presión pulmonar de 26, la cual es normal para la edad; llama la atención que se dieron 17 días de tratamiento antibiótico, siendo que 14 días es un tratamiento adecuado. Se realizó nueva TAC, donde se observó la presencia de hidrocefalia obstructiva secundaria a la hemorragia. Según Coulon,<sup>15</sup> en 1991, el riesgo de que se produzca hidrocefalia es prácticamente nulo en los grado I, 25% en los grado II, 78% en los grado III, y 100% con grado IV, por lo que es valorado por el Servicio de Neurocirugía, realizando la colocación de la primera válvula de derivación ventrículo-peritoneal. Entre el 17 a 20 de febrero, ya con 36 SDG, se realizó el diagnóstico de BDP por definición de menos de 32 SDG, y se inició tratamiento con hidroclorotiazida y espironolactona. Entre el 4 y 8 de marzo, aún continuaba con trombocitopenia, la cual se considera que era secundaria a los eventos de sepsis y al uso de medicamentos como anfotericina B.<sup>16</sup> Se realizó nueva TAC donde se observó dilatación ventricular y presencia de un trombo a nivel de los plexos coroides, posteriormente presentó fontanela anterior abombada, desarrollo de apneas y deterioro neurológico progresivo, por lo que se realizó el primer recambio valvular. Entre el 10 y 17 de marzo presentó un segundo cuadro de neumonía asociada a ventilador, para este momento llevaba 60 días bajo ventilación mecánica, con un daño pulmonar crónico, por lo que se inició manejo con cefepime y amikacina, sin adecuada respuesta, continuó con datos de respuesta inflamatoria, temperatura mayor a 37.9° C, presencia de taquicardia, bandas por arriba de 10%,<sup>17</sup> cambiando esquema a meropenem y vancomicina, siendo este último probablemente por tener instalación de un catéter central, aislándose en hemocultivo periférico y broncoaspirado *S. aureus* meticilinorresistente.

Presentó nuevamente datos de hidrocefalia activa, con fontanela anterior tensa, se realizó nuevamente TAC, reportando encefalomalacia y presencia de un coágulo que condicionó disfunción valvular, por lo que se realizó segundo recambio valvular. Se realizó un nuevo USG transfontanelar que reportó múltiples trombos intraventriculares, con hipofunción valvular, se colocó en posición semifowler, se realizó angio-TAC por antecedente de colocación de múltiples catéteres y de acceso difícil, reportándose trombosis de vena yugular interna. Posteriormente, a los 10 días de colocación valvular, nuevamente presentó disfunción valvular, por lo que se retiró el sistema y se colocó ventriculostomía, y dadas las condiciones y antecedentes de trombosis a nivel cerebral que condicionaron disfunción valvular y a nivel de los vasos sanguíneos, se determinó que se debía descartar una trombofilia hereditaria, iniciándose manejo con enoxaparina a 0.5 mg/kg/dosis cada 12 horas. Los recién nacidos son susceptibles, particularmente, a enfermedad tromboembólica debido a una relativa inmadurez del sistema hemostático, por un diámetro pequeño de los vasos sanguíneos, y a la presencia de enfermedades graves.<sup>18</sup> La asfixia perinatal, hipovolemia, septicemia, deshidratación y otras condiciones, pueden ocasionar desórdenes en el balance hemostático y crear un estado pretrombótico, y cerca de 90% de las trombosis venosas en neonatos son relacionadas al uso de catéter por varios mecanismos: daño al endotelio vascular, uso de fluidos hiperosmolares y interrupción del flujo sanguíneo con activación de la cascada de la coagulación.<sup>19</sup> Recordar también que el sistema hemostático difiere cualitativamente y cuantitativamente en comparación con la edad pediátrica, ya que la concentración de antitrombina III, y proteína C están reducidas en 50% en la edad neonatal, la generación de plasmina está disminuida, con reducción de 50% del plasminógeno, lo que incrementa el riesgo de trombosis. La alfa 2 antiplasmina y el factor inhibidor y activador de plasminógeno están reducidos a 80%, lo que determina un balance hemostático

neonatal delicado, teniendo más riesgo de sangrado o trombosis los pacientes prematuros.<sup>18</sup> Hay diferentes desórdenes protrombóticos que están bien reconocidos en la etapa neonatal: la deficiencia de proteína C y S, la deficiencia de antitrombina III, la alteración en el gen de la protrombina GA20210, la mutación del gen 506V del factor V de Leiden, y la homocistinemia.<sup>18</sup> Es necesario hacer una historia familiar de antecedentes de trombosis para determinar el riesgo de una deficiencia hereditaria, o ver si es el primer episodio personal o familiar en edad temprana. La incidencia de la trombosis neonatal actualmente se estima de 0.5 a 1 caso por cada 10 mil nacidos vivos.<sup>18</sup> En lo que respecta a la deficiencia de antitrombina III, existen actualmente cuatro mutaciones, de las que la tipo I es la menos común y es la única que predispone a complicaciones trombóticas, siendo la más frecuente la tipo II heterocigota con defecto en la captación de heparina y no asociada a riesgo trombótico.<sup>20</sup> La alteración del gen del factor V de Leiden (FV 506Q 90% de los casos) con resistencia a la proteína C, es una entidad que se presenta con gran frecuencia, hasta 15% en países europeos, siendo de tipo heterocigoto, el cual incrementa de cinco a 10 veces el riesgo de trombosis, y del tipo homocigoto, el cual incrementa de 50 a 100 veces el riesgo de trombosis.<sup>21</sup> En un estudio reportado en mestizos mexicanos en el año 2004, se determinó que la mutación del factor V no es una causa de trombofilia común en México.<sup>22</sup> En este estudio se detectó la coincidencia de trombosis y factor V Leiden en 40% de los que tenían antecedentes familiares, y únicamente en 5% de la población sin antecedentes de trombosis. La alteración del gen del factor II de protrombina (GA20210) tiene una prevalencia mayor en México (18%) que la del factor V de Leiden (13.5%), la cual es una causa frecuente de trombofilia hereditaria, aun cuando su presentación homocigota es rara;<sup>22</sup> ha sido documentada en 18% de pacientes con antecedente de trombofilia, y en 6% en quienes tienen un pri-

mer evento de trombosis. Al igual que el factor de Leiden, tiene predisposición europea, y generalmente todos los casos tienen incremento de 20 a 30% de la protrombina total. La proteína C y S integran un sistema anticoagulante fisiológico de gran importancia, y se presenta en 2 a 5% de los pacientes con enfermedad tromboembólica, siendo la variedad heterocigota la más común, induciendo siete veces más el riesgo de trombosis; la variedad homocigota es poco frecuente, con una relación de 1: 400 000 nacimientos y se presenta como púrpura fulminante neonatal. La hiperhomocistinemia se debe a la deficiencia homocigota de la cistationina beta sintetasa o de la 5-10 metiltetrahidrofolato, siendo ésta la que puede exacerbarse por la presencia de una desnutrición grave con déficit de ácido fólico. Sin embargo, lo más importante es el consejo genético y la realización de estudios para los padres para determinar si se trata de una trombofilia hereditaria y ver qué tipo de riesgo puede llevar si presentan una alteración heterocigota u homocigota (Cuadro 2). Finalmente, presentó nuevamente datos de respuesta inflamatoria sistémica, con reporte de 42% de bandas, una relación banda neutrófilo de 1:2, se inició manejo empírico con meropenem y teicoplanina, posteriormente se detectó una infección relacionada a catéter por *Staphylococcus epidermidis*, con deterioro multiorgánico progresivo, que finalmente lo llevó a la muerte.

### Diagnósticos finales

1. Recién nacido de 30 SDG por Ballard con peso adecuado para edad gestacional.

**Cuadro 2. Alteraciones cromosómicas**

Cromosoma I	Padre	Madre
A1298C C677T	SM/SM SM/*	SM/SM */*
Paciente	Heterocigoto */*	Homocigoto Homocigoto

2. Desnutrición aguda de intensidad leve con retardo del crecimiento.
3. Síndrome de dificultad respiratoria.
4. Hemorragia intraventricular grado IV.
5. Encefalopatía hipóxico-isquémica grave.
6. Hidrocefalia posthemorrágica.
7. Crisis convulsivas neonatales.
8. Neumonía asociada a ventilador.
9. Broncodisplasia pulmonar.
10. Trombocitopenia.
11. Desequilibrio hidroelectrolítico.
12. Choque séptico refractario.
13. Probable trombofilia hereditaria.
14. Falla multiorgánica.

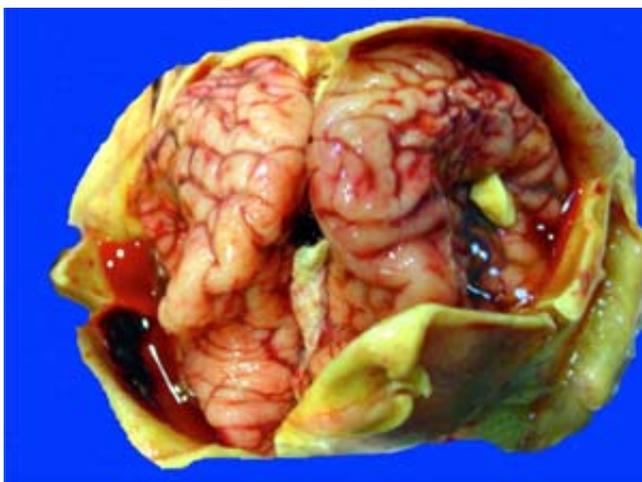
### Resultados del estudio *post mortem*

*Dra. María Argelia Escobar Sánchez* (Anatomopatóloga).

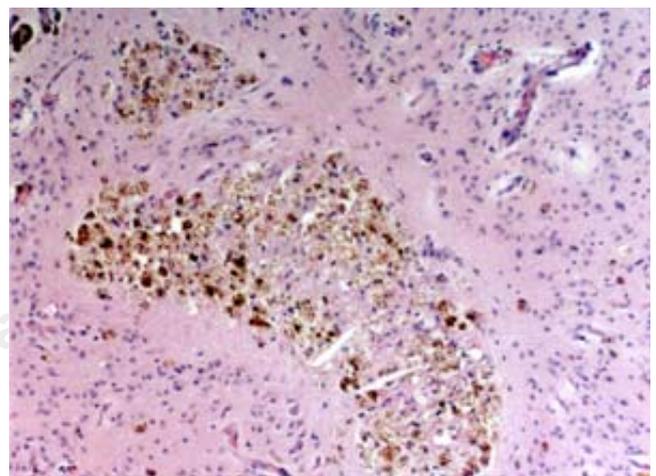
En el Departamento de Patología, se recibió el cuerpo de un niño del sexo masculino con peso de 3 660 g vs un esperado para la edad de 6 400 g, con implantación baja de ambos pabellones auri-

culares y apéndices preauriculares; a la apertura de las cavidades, con salida de líquido peritoneal (275 mL) amarillo claro, resto sin alteraciones. Se encontraron datos de inmadurez en los pulmones, los riñones, ambos testículos y en sistema nervioso central (Figs. 5 y 6). Entre los hallazgos más importantes, la vena cava inferior presentó trombosis organizada que ocluía la luz en 90%, en la vena cava superior la trombosis ocluía la luz en 50%, y la yugular izquierda y subclavia derecha mostraron trombos recientes y antiguos adheridos a la pared, sin oclusión de la luz. Microscópicamente, en todos los vasos se observó necrosis del endotelio, fibrosis de la pared y trombos recientes y organizados, algunos ya calcificados (Figs. 7-10).

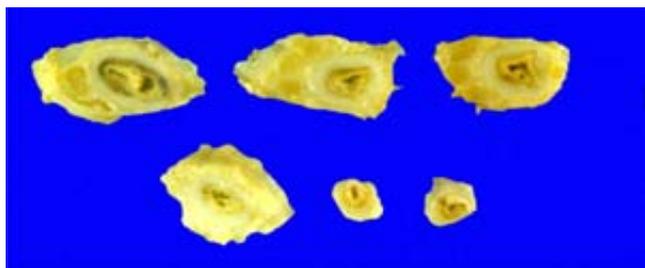
Finalmente, se encontraron datos de choque y coagulación intravascular diseminada como: necrosis tubular aguda, miopatía visceral hipóxico-isquémica, encefalopatía hipóxica y trombos de fibrina en la microvasculatura pulmonar. Las enfermedades principales fueron la prematuridad y un probable trastorno congénito de la coagulación. La causa inmediata de la muerte se atribuyó a la coagulación intravascular diseminada. Los cultivos *post mortem* fueron positivos para *S. aureus* en el intestino delgado, colon y en el hemo-cultivo. El resto de los cultivos fueron negativos.



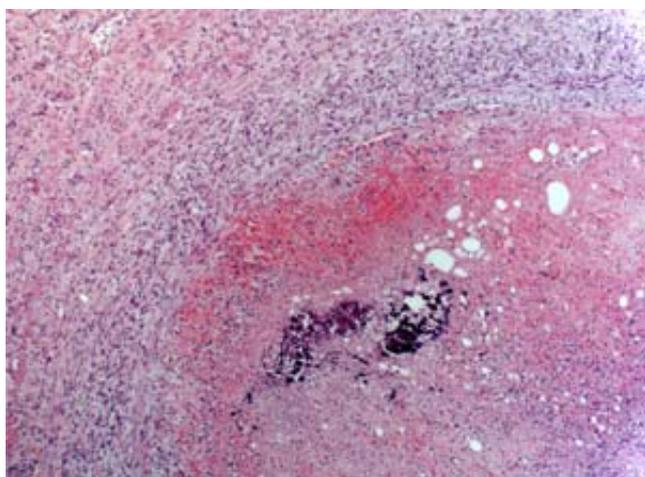
**Figura 5.** Fotografía *in situ* a la apertura de la cavidad craneal, donde se observa hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia post-hemorrágica y atrofia (300 g vs 515 g).



**Figura 6.** H/E 20 x. Parénquima cerebral con infarto antiguo con numerosos hemoiderófagos y gliosis reactiva.



**Figura 7.** Cortes transversales de la vena cava superior con trombo en la luz y fibrosis de la pared.

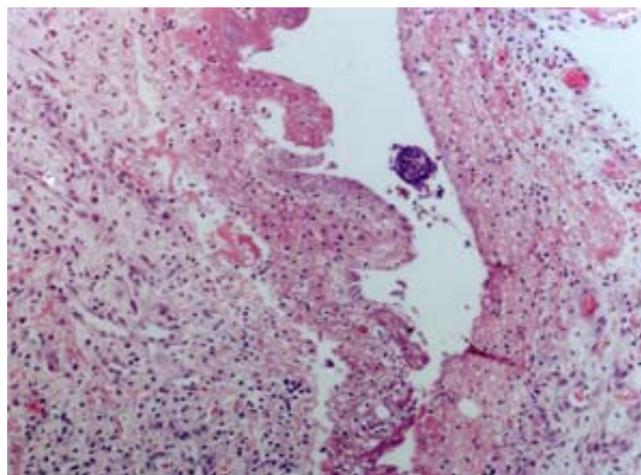


**Figura 8.** H/E 5 x. Parte de la vena cava superior con un trombo organizado y calcificado que ocluye la luz y fibrosis de la pared.

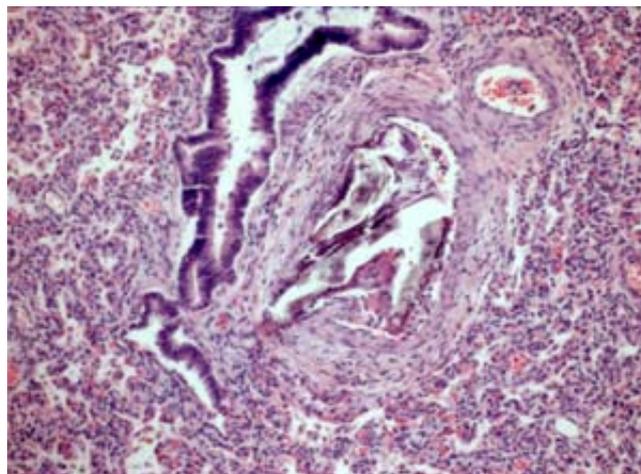
## Comentarios

Dr. Teodoro Muñiz Ronquillo (Residente de quinto año de la Subespecialidad de Oncología y Subespecialista en Hematología). El Dr. Muñiz explica acerca de la trombofilia: la coagulación es un proceso biológico que consiste en la transformación de la sangre líquida en una masa semisólida, de aspecto gelatinoso o “coágulo”; la tendencia anormal, o mayor susceptibilidad para desarrollar eventos trombóticos, se conoce también como “estado pretrombótico”, o “síndrome de hipercoagulabilidad”, la cual puede ser adquirida o hereditaria.

La incidencia varía de: 0.07-0.14 eventos/10 000 niños; 5.3/10 000 admisiones hospitalarias; 24/10 000 admisiones a UCIN.



**Figura 9.** H/E 10 x. Necrosis del endotelio vascular y presencia de tejido de granulación.



**Figura 10.** H/E 10 x. Parénquima pulmonar con áreas de atelectasia, congestión vascular y trombos calcificados en la luz de arteriolas de pequeño y mediano calibre.

Las deficiencias son de proteína C y S, y anti-trombina.

Las mutaciones: factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada); protrombina G20210A.

Las alteraciones metabólicas: hiperhomocistemia; deficiencia cistation beta sintetasa; mutación metilen tetra hidro folato reductasa (MTHFR).

- MTHFR: latinos y sajones: 20%; afroamericanos: menos de 1%.

- Sustitución de aminoácido 677, Ala-Val.
- A1298C y C677T.
- Termolabilidad.
- Disminución de hasta 50% de actividad.
- Incremento de la homocisteína.

Dr. José Ignacio Santos (Director General del Hospital Infantil de México Federico Gómez). Pregunta, si en este caso no debió haberse valorado la calidad de vida del paciente desde el punto de vista clínico y ético, ya que sufrió diversos eventos tromboticos que afectaron en forma importante distintos órganos, entre ellos el sistema nervioso central, con deterioro de la función y empobrecimiento del pronóstico a corto y a largo plazo.

Dra. Santillán: considero que era necesario realizar diversos estudios a fin de establecer el diag-

nóstico en este paciente, continuar con el tratamiento en la medida de lo posible y proporcionar consejo genético.

### Conclusiones

El presente caso ilustra una alteración hematólogica poco frecuente, con repercusiones importantes en todos los órganos para la vida y la función, además de ser un trastorno genético, en el cual es necesario pensar e investigar a fin de poder proporcionar consejo a los padres con respecto a futuros embarazos. Los hallazgos patológicos fueron concordantes con el cuadro clínico e imágenes de gabinete. Por otro lado, es necesario evaluar cada caso en particular para decidir hasta qué punto es ético prolongar la vida en un paciente con graves daños anatómicos y funcionales.

---

### Referencias

1. Donoso-Siña E, Becker-Valdivieso J, Villarroel-del Pino L. Natalidad y riesgo reproductivo en adolescentes entre 1990-1999. Rev Panam Salud Publica. 2003; 14: 3-8.
2. Galván BE, Villa GM, Villanueva GD, Murguía-de Sierra T and Neosano's Group. Very low birth weight (VLBW): Risk factors for incidence and mortality at eight different hospitals in Mexico. A regional experience. Pediatr Acad Soc. 2005; 57: 308.
3. Calderón GJ, Malangón VG, Tlapanco VJ, Carrera MR. Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005; 43: 339-42.
4. Organización Panamericana de la Salud (página de Internet). México. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud. Memorias de la segunda reunión de la red interamericana de centros de salud en la vivienda. Informe de México (Citado del 20 al 24 de Octubre de 1997; actualizado el 26 de agosto de 1998); disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/vivi/cd/inhem2/inhem.htm>
5. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe O. El parto pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. Rev Panam Salud Publica. 1999; 5: 6.
6. Yáñez VL, Gatica MR, Velázquez JL, Cortez PJ, Figueroa AP, Calderón JE. Infección durante el embarazo como factor causal de ruptura prematura de membranas y parto pretérmino. Salud Publica Mex. 1990; 3: 32.
7. Rivera RM, González TJ, Miguel RR, López RL, Udaeta ME. Morbilidad y mortalidad en neonatos de bajo peso al nacer. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991; 48: 71-7.
8. Tepatzi CR, Vázquez SE, Murguía SMT, Reyes A. Uso de recursos en recién nacidos menores de 2 500 g en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de agosto 2001 a diciembre 2006. Tesis. México, D. F., Agosto; 2007.
9. Soll RF, Morley CJ. Uso profiláctico versus uso selectivo de surfactante en la prevención de la morbilidad y mortalidad en lactantes prematuros. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus; 2007: 4.
10. Fowlie PW, Davis PG. Indometacina profiláctica intravenosa para la prevención de la mortalidad y la morbilidad en neonatos prematuros. Oxford: Biblioteca Cochrane Plus; 2002.
11. Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
12. De Cassia SR, Schlabendorff M, Procianoy R. Predictive value of SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. J Pediatr. 2001; 77: 6.
13. Pak C, Lee HC, Liu BF, Chan HIS, Lee A, Wong E, et al. A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refrac-

- tory hypotension in preterm infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 67-375.
14. Zupanc ML. Neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51: 961-78.
  15. Coulon RA Jr. Outcome of intraventricular hemorrhages in the neonate based on C.T. scan or *post mortem* grading. *Concepts Pediatr Neurosurg*. 1981; 2: 168-73.
  16. Wong W, Glader B. Approach to the newborn who has thrombocytopenia. *Neoreviews*. 2004; 5: 10.
  17. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6: S45-9.
  18. Ramasethu J. Management of vascular thrombosis and spasm in the newborn. *Neoreviews*. 2005; 6: 298-311.
  19. Martínez MC, Quintana GS. Factores de riesgo para trombosis. *Rev Hematol*. 2005; 6: 1-69.
  20. Lane DA. Antithrombin mutation database. 2nd (1997) update. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 197.
  21. Battle J. Factor Leyden y factor II G20210A en pacientes con enfermedad tromboembólica. Revisión de la situación en España. *Rev Iberoam Tromb Hemost*. 1999; 12: 1.
  22. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros F. Primary thrombophilia in México II: factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol*. 2001; 66: 28-31.