

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLIA
PULMONAR EN LA EDAD PEDIATRICA
ESTUDIO DE AUTOPSIA (CASO Y CONTROLES)**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA PEDIATRICA
PRESENTA
DR. EDUARDO LÓPEZ GUERRERO**

**TUTOR DE TESIS
DRA. CECILIA RIDAURA SANZ**



MÉXICO, D.F.

2008

TITULO DE TESIS



**FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN LA EDAD
PEDIATRICA
ESTUDIO DE AUTOPSIA (CASO Y CONTROLES)**




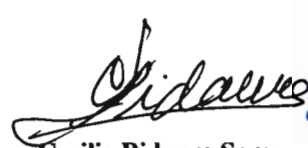
Dr. José N. Reynes Manzur
Director de enseñanza



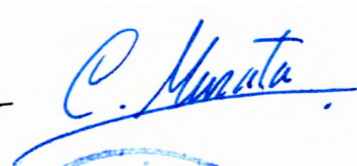

Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del departamento de pre y pos grado



Dr. Lorenzo Pérez Fernández
Profesor titular del curso de neumología pediátrica



Dra. Cecilia Ridaura Sanz
Tutor de tesis



Etc. Chujaru Murata
Asesor metodológico



**FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR EN LA EDAD
PEDIATRICA.**

Estudio de autopsias (casos y controles)

1. INVESTIGADORES.

INVESTIGADOR PRINCIPAL. Cecilia Ridaura Sanz.¹

INVESTIGADORES ASOCIADOS. Dr. Eduardo López Corella¹, Lic Chiharu Murata²
Dr. Lorenzo Pérez Fernandez³

TESISTA. Eduardo López Guerrero⁴.

1. Médico adscrito al servicio de Patología del Instituto Nacional de Pediatría
2. Departamento de Metodología de la investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
3. Profesos titular del curso de Neumología y Cirugía de Tórax Instituto Nacional de Pediatría.
4. Residente de Neumología pediátrica.

INDICE

ANTECEDENTES.....	1
MARCO TEORICO.....	2-18
JUSTIFICACION.....	19-20
OBJETIVO.....	21
METODO.....	22-23
MUESTREO.....	24
PROCEDIMIENTO.....	25
VARIABLES.....	26-30
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.....	31
ANALISIS ESTADISTICO.....	32
ASPECTOS ETICOS.....	33
RESULTADOS.....	34-39
CONCLUSIONES.....	40-41
ANEXO.....	42-67

ANTECEDENTES

En un estudio previo de tromboembolia pulmonar fatal realizado en el año 2006 se revisaron los protocolos de autopsia realizados en el departamento de patología del Instituto Nacional de Pediatría con el propósito de identificar casos de tromboembolia pulmonar, conocer su frecuencia y su participación como condicionante del fallecimiento.

Se revisaron 6500 estudios postmortem colectados de 1971 a 2000 encontrándose 401 casos de tromboembolia pulmonar (6.1%). Estos casos se clasificaron de acuerdo a la repercusión clínico patológica encontrando 216 casos de tromboembolia incidental sin repercusión anatomofuncional considerados como hallazgo microscópico (54%).

En 166 casos la tromboembolia pulmonar fue una complicación de la enfermedad subyacente que contribuyó a la defunción (40.6%) y en 22 casos la tromboembolia pulmonar fue la causante de la muerte (5.4%).

El presente estudio pretende conocer la frecuencia con la que se presentan los factores de riesgo mencionados en la literatura, para lo cual se seleccionará una muestra de 66 casos que incluyan los 22 casos fatales y 44 casos contribuyentes los cuales se compararán con un grupo control.

Se hizo una búsqueda de la literatura en bases de datos como OVID, PUBMED, MEDLINE Y LILACS en las cuales no se reportan publicaciones sobre estudios de autopsias de casos y controles como el presente estudio. Sólo se cuenta con el estudio descrito anteriormente de frecuencia de casos en el cual se trató de buscar la significancia estadística de los factores de riesgo lo cual no fue posible debido al tamaño de la muestra para lo cual en este estudio se triplicó.

Los pocos estudios de factores de riesgo están enfocados a tratamiento profiláctico del tromboembolismo en adultos con o sin patología específica.

MARCO TEORICO

La tromboembolia pulmonar, es la oclusión total o parcial de vasos pulmonares por trombos originados fuera del sitio donde finalmente se alojan; en el sistema arterial pulmonar, este proceso despliega un amplio abanico de manifestaciones clínicas y cambios estructurales¹.

Pueden ser eventos menores y triviales o situaciones catastróficas de expresión clínica dramática y rápidamente mortal². Su aparición y curso pueden pasar inadvertidos y expresarse remotamente como secuela en forma de hipertensión arterial pulmonar "primaria".

Las tres vías de oxigenación del pulmón son: el sistema de la arteria pulmonar, las arterias bronquiales de derivación sistémica y el oxígeno alveolar le conceden una dinámica particular distinta a otros órganos merced a lo cual la oclusión vascular no necesariamente culmina en necrosis tisular e infarto; este aparece cuando más de una de las vías está comprometida, como cuando se añade insuficiencia cardíaca.

El cuadro súbito de síntomas y signos agudos de tromboembolia pulmonar forma parte del diagnóstico diferencial cotidiano en el ámbito de la medicina crítica pero en sus formas menos espectaculares es reconocidamente de difícil diagnóstico; se subdiagnostica y se sobre diagnóstica³; se enmascara por las manifestaciones de una enfermedad subyacente, a menudo primaria, ya aún en los casos que no es mortal por sí mismo, contribuye a la morbilidad y opera como causa coadyuvante de mortalidad⁴

Los escollos en el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar son diversos.

Las manifestaciones clínicas son de expresión clínica muy variada e inespecíficas. Los estudios de imagen en particular los de medicina nuclear, son sensibles pero imprecisos⁵ la arteriografía pulmonar es sensible y específica pero solo en las fases tempranas y no se practica de rutina³.

El diagnóstico efectivo depende en gran parte de la agudeza de la sospecha clínica, del conocimiento del contexto en el que se presenta la tromboembolia, los factores de riesgo y las enfermedades primarias que lo propician⁶.

Aunque en los adultos el TEP es una de las principales causas de muerte^{7,10} se desconoce la incidencia de TEP en niños ya que rara vez pensamos en su diagnóstico y muchos casos sólo son diagnosticados al realizar la necropsia¹¹. Estudios retrospectivos de necropsias infantiles calculan una incidencia de embolia pulmonar en el 3,7% de los niños.

La autopsia ofrece una visión particular sobre el problema de la tromboembolia pulmonar. Solo identifica los casos en individuos que murieron y de estos, capta tanto los importantes como los inconsecuentes.

Proporciona una serie de datos anatomopatológicos, como es el infarto pulmonar y la extensión del daño, que permiten en cada caso en particular la medida en que el accidente vascular incidió en el curso clínico y contribuyó a la causa de muerte. Por otro lado es conocido que las series de autopsias revelan una mayoría de casos de tromboembolismo pulmonar, que pasaron inadvertidas y no diagnosticados en vida^{4,12}.

FISIOPATOLOGIA

En la tromboembolia pulmonar los principales órganos afectados son el pulmón y el corazón.

Repercusión pulmonar de la Tromboembolia.

La disminución o ausencia de la perfusión pulmonar produce aumento del espacio muerto alveolar, broncoconstricción refleja y atelectasias. La hipoventilación alveolar producida, la existencia de zonas de infarto pulmonar y alteraciones en el surfactante pulmonar producen hipoxemia y retención de anhídrido carbónico (CO₂). No obstante, la principal causa de hipoxemia en el TEP está producida por la existencia de zonas pulmonares que tienen mala perfusión y buena ventilación (desigualdad ventilación/perfusión) lo cual produce aumento del gradiente de tensión alveoloarterial de oxígeno [P(A-a)O₂], cortocircuito intrapulmonar

de sangre venosa mixta, hipoventilación alveolar y disminución en la eliminación de CO₂. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa, se observa una relación inversa entre el porcentaje de obstrucción de los vasos pulmonares y la presión parcial arterial de anhídrido carbónico (PaO₂) medida, manteniendo inicialmente una alcalosis respiratoria como consecuencia de la hiperventilación compensadora. Cuando la tromboembolia es tan grave que produce hipercapnia, la hipertensión pulmonar suele ocasionar insuficiencia ventricular derecha aguda que con frecuencia evoluciona al fallecimiento del paciente.

Repercusión Cardíaca del Tromboembolia pulmonar.

En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa existe relación entre el grado de obstrucción de la arteria pulmonar y la gravedad del TEP ^{8,9}..

La reducción del lecho arterial pulmonar en aproximadamente el 40-50% produce elevación significativa de la presión en la arteria pulmonar, aumenta la poscarga del ventrículo derecho y los volúmenes telesistólicos y telediastólicos.

Sobrepasada la capacidad de adaptación cardíaca, se produce aumento de la presión intraventricular, miocárdica y dilatación del ventrículo derecho, disminución del gradiente de presión arteriovenoso coronario, interferencia mecánica con la función del ventrículo izquierdo (afectando su distensibilidad, llenado y función ventricular) con disminución del gasto cardíaco.

FACTORES DE RIESGO

En el niño, el diagnóstico de tromboembolia pulmonar tiene sus propias dificultades ^{1, 13,14}. Es ciertamente menos frecuente, al mismo tiempo de más difícil diagnóstico, más a menudo pasa inadvertida según lo anuncian los muy numerosos estudios de autopsias, y el entorno clínico y los factores de riesgo parecen ser otros. Se reconocen dos picos de susceptibilidad; en el neonato y en el adolescente¹⁵. El origen del embolo no suele ser la trombosis primaria de venas profundas de extremidades como es la regla en el adulto; cuando se origina en estos sitios suele estar relacionado a trauma o infección.

El origen del trombo puede estar en senos venosos cerebrales, en procesos infecciosos de cabeza o cuello, asociado a hemodinamia alterada de las cardiopatías congénitas y puede

presentarse en el contexto de una diversidad de enfermedades sistémicas que satisfacen uno u otro de los elementos de la triada de Virchow:

- La hipercoagulabilidad, (síndrome antifosfolípidos, alteraciones genéticas en el sistema de coagulación, procoagulantes asociados a neoplasias).
- La estasis sanguíneas (inmovilidad, compresiones extrínsecas de vasos por masas y malformaciones).
- Y el daño endotelial (vasculitis y procesos infecciosos) ^{16, 17, 18}

El adolescente tiene sus propios factores de riesgo: el uso de anticonceptivos, el trauma en actividades deportivas, el estilo de vida más expuesto a violencia, descuido propio y el uso de drogas. ³

Otra variable que merece considerar al abordar del problema de la tromboembolia pulmonar se desprende de los profundos cambios que han sucedido en la epidemiología de la enfermedad; hay entidades que se han abatido marcadamente al tiempo que aparecen nuevas situaciones de riesgo.

En el estudio de hace dos o tres décadas, la tromboembolia pulmonar en niños se asociaba a enfermedades caquectizantes como tuberculosis avanzada, cardiopatía reumática y varias infecciones crónicas ¹⁹. Los casos que se identifican en la actualidad están más asociados a complicaciones del manejo intensivo, a catéteres central y periféricos, a manipulaciones intravasculares para fines diagnósticos, a alimentación parenteral, a procedimientos de derivación en el manejo de la hidrocefalia, a una cirugía cardiovascular que intenta reparaciones cada vez más complejas, al manejo prolongado de enfermedades graves, como neoplasias y enfermedades auto inmunes que solían ser rápidamente mortales. Se vislumbra que diversos procedimientos de reciente incorporación o que lo harán en el futuro próximo, como trasplante de médula ósea, introducción de células estaminales y modalidades de terapia génica, pueden convertirse en nuevos factores de riesgo en un lapso inminente ²⁰.

En la edad pediátrica los principales factores de riesgo de embolia pulmonar son: presencia de *catéter venoso central, inmovilización, cardiopatía y cirugía mayor (en especial traumatológica)* y las alteraciones de la coagulación.^{15,18,21}

Aunque un prerrequisito para el diagnóstico de embolia pulmonar es la sospecha clínica, la falta de evidencia de factores de riesgo no descarta un TEP. Sin embargo, la probabilidad de que éste ocurra aumenta de manera proporcional con el número de factores predisponentes presentes; así, la TEP es a veces la causa de una muerte repentina e inesperada en pacientes pediátricos con diversas enfermedades crónicas.

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Portadores de catéter venoso central
Fracturas de pelvis o de miembros inferiores
Cirugía mayor reciente
Cardiopatías cianóticas y endocarditis bacterianas
Neoplasias
Pacientes inmovilizados
Estados de hipercoagulabilidad primaria.
Estasis venosa (insuficiencia cardiaca, pericarditis constrictiva)
Quemaduras extensas
Deshidrataciones graves
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Asfixia peri natal
Embarazo y puerperio
Anemia depreanocítica
Ingesta de anticonceptivos
Trombocitopenias por heparina
Hipercolesterolemia
Obesidad
Tromboflebitis
Antecedentes previos de trombosis venosas profundas o embolismo pulmonar
Escleroterapias

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más frecuentes del TEP son disnea y tos de aparición súbita e inexplicados, dolor pleurítico y ansiedad ^{22,27,28,34,35}. En ocasiones aparecen esputos hemoptoicos o hemoptisis. En la exploración destacan taquipnea y taquicardia.

Cuando el TEP tiene repercusión cardíaca aparece un cuarto tono cardíaco (R4) y refuerzo pulmonar de segundo tono (R2). Si el infarto pulmonar es lo suficientemente grande puede existir matidez, estertores húmedos y roce pleural, manifestándose el TEP por la tríada clásica: dolor torácico pleurítico, hemoptisis e infiltrado pulmonar.

Las embolias pulmonares extensas pueden ocasionar síntomas de insuficiencia cardíaca. Según la forma de presentación del TEP se describen diferentes formas sindrómicas: a) colapso circulatorio (síncope y shock); b) infarto pulmonar y hemorragia pulmonar (atelectasia congestiva); c) insuficiencia cardíaca derecha aguda e insuficiencia respiratoria grave, y otros: fiebre, insuficiencia cardíaca refractaria y arritmias.

ESTIMACIÓN DE LA PROBABILIDAD CLÍNICA DE TEP.

Probabilidad alta (80-100 %)

- Presencia de factores de riesgos
- Presencia de disnea, taquipnea o dolor pleurítico no explicables por otras causas
- Presencia de anomalías radiológicas o gasométricas no explicables
- Dímero D elevado

Probabilidad intermedia (20 a 79%)

- No tiene los criterios ni de alta ni de baja probabilidad

Probabilidad baja (1-19%)

- Ausencia de factores de riesgo para TEP
- Puede existir disnea, taquipnea o dolor pleurítico explicables por otras causas
- Puede existir anomalías radiológicas o gasométricas explicables por otra causas
- Si dímero D < 500 mg/dl probabilidad de TEP < 5% (excepto traumatismo reciente)

DIAGNOSTICO:

En el diagnóstico del TEP son útiles las siguientes pruebas complementarias.

Gasometría arterial.

El análisis de los gases sanguíneos arteriales valora el impacto de la embolia sobre el intercambio pulmonar de oxígeno. Suele existir hipoxemia con hipocapnia y alcalosis respiratoria. Aunque la PaO₂ puede ser normal hasta en el 50 % de los casos de TEP, y una PaO₂ baja no es un dato patognomónico su hallazgo en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa apoya el diagnóstico de TEP. El gradiente alveoloarterial puede ser muy útil en el diagnóstico y seguimiento de la embolia pulmonar, encontrándose un gradiente P(A-a)O₂ aumentado en el 95 % de los pacientes o una PaCO₂ baja en el 98 % de los pacientes con embolia pulmonar.

La gasometría arterial es necesaria para establecer la indicación de oxigenoterapia, y en sujetos sin antecedentes de patología cardiopulmonar pueden orientar sobre el grado de obstrucción del lecho vascular pulmonar ³⁶.

Electrocardiograma

Es de interés, sobre todo para descartar otras entidades que pueden manifestarse con un cuadro clínico semejante al de embolia pulmonar (pericarditis, arritmia cardíaca, infarto agudo de miocardio).

En pacientes sin enfermedad pulmonar o cardíaca previa y con sospecha de TEP un cambio en el electrocardiograma (ECG) actual refuerza el diagnóstico. Hasta en el 65 % de pacientes con TEP pueden aparecer alteraciones inespecíficas en el ECG (tabla 3): a) cambios inespecíficas en el segmento ST o en la onda T (muy frecuentes); b) taquicardia sinusal, fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida y otras arritmias supraventriculares; c) desviación del eje cardíaco a la derecha; d) bloqueo de rama derecha; e) P pulmonar, y f) patrón de Mc Quinn y White: S1Q3T3 (onda S en la derivación I, onda Q con inversión de la onda T en la derivación III), sobre todo en cuadros de TEP masivo. Sin embargo, un ECG normal no descarta el TEP.

Radiografía de tórax.

Lo más frecuente es que la radiografía de tórax sea normal, pero debe realizarse para descartar otras patologías y para la evaluación y clasificación de los defectos de perfusión que se produzcan en la gammagrafía de perfusión. Son signos radiográficos del TEP los siguientes¹⁴: a) signo de Westermark (área de enfisema local (hiperclaridad) por una zona avascular o defecto en la perfusión en una zona pulmonar; b) atelectasias basales laminares con elevación del diafragma; e) derrame pleural hasta en el 35% de los casos, que puede consistir sólo en pinzamiento del seno costofrénico; d) ensanchamiento de la silueta cardíaca o de hilios pulmonares (uni o bilateral); e) si existe infarto pulmonar aparece en la radiografía de tórax infiltrado alveolar localizado en forma piramidal (en cuña), generalmente basal, con el vértice dirigido hacia el hilio y el borde inferior convexo (Joroba de Hampton), y f) engrosamiento (signo del nudillo) o afilamiento (cola de ratón) de imágenes vasculares.

Ecocardiografía

El los pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa el grado de obstrucción embólica se relaciona con la presión arterial pulmonar media ⁹.

La obstrucción arterial del 25-40% produce incremento de la presión arterial pulmonar de 20 a 30 mmhg. A partir de entonces puede producirse dilatación del ventrículo derecho (presión de la arteria pulmonar de 40-45 mmhg, que suele coincidir con una obstrucción vascular del 70-75% del lecho vascular) insuficiencia tricuspídea aguda, dilatación ventricular derecha con desviación del tabique interventricular hacia la izquierda y reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo ³⁷.

La existencia de sobrecarga o disfunción de ventrículo derecho y la disfunción ventricular izquierda son signos de mal pronóstico del TEP ⁹; su presencia recomienda iniciar tratamiento fibrinolítico y su ausencia tratamiento profiláctico con heparina ^{23,38}.

Dímero D

El dímero D superior a 500 mg/dl determinado por técnica de enzimoimmunoanálisis (ELISA) aparece en el 98-100 % de los pacientes con TEP, y aunque su especificidad es del

40-50 %, su alto valor predictivo negativo (>96 %) permite prácticamente excluir el TEP en los centros cuya determinación es fiable, no siendo preciso efectuar exploraciones adicionales en los pacientes con baja probabilidad de TEP (valor predictivo negativo (99.5%)^{38,40}

Deben existir precauciones en su interpretación en pacientes traumatizados, en los que puede producirse inicialmente elevación del dímero D con descenso gradual a valores normales al tercer día de sufrir el traumatismo⁴¹. Su detección mediante test rápido de látex no es tan precisa como mediante ELISA.

DATOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Electrocardiográficos

- Alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T: inversión de la onda T en las derivaciones V1, V2 y/o en II-avf.
- Signos de sobrecarga cardíaca derecha: P pulmonar, eje eléctrico derecho, hipertrofia del ventrículo derecho, bloqueo de rama derecha y patrón S1-Q3-T3

Radiografía de tórax

- Normal o alteraciones inespecífica (atelectasias, infiltrados)
- Joroba de Hampton
- Signo de Watermark
- Dilatación hilar de la arteria pulmonar
- Cardiomegalia

Analíticas

- Dímero D elevado (>500 mg/dl en el 98 al 100% de los casos)

Gasometría arterial

- Gradiente alveolo-arterial de oxígeno < 20, en el 95% de los casos. Hipoxemia e hipercapnia (según el tamaño del embolo y estado funcional previo)

Gammagrafia pulmonar ventilación /perfusión

La gamma grafia v/p es un método no invasivo, rápido y útil para el diagnóstico de TEP, aunque su normalidad no excluye la presencia de embolia pulmonar. Los estudios de perfusión utilizan macro agregados de albúmina marcados con tecnecio radiactivo (^{99m}Tc) en la inyección intravenosa que se mezclan de forma homogénea en la sangre, llegando al pulmón por la arteria pulmonar y se impactan temporalmente en los lechos capilares durante su primer paso a través de la circulación capilar pulmonar, obteniéndose mediante gamma cámara diversas imágenes en diferentes proyecciones siendo la radiación en cada región pulmonar proporcional a su perfusión.

Cuando existe una obstrucción de un vaso pulmonar, no hay progresión distal de las micro partículas, lo que provoca una ausencia de radiactividad en todo el territorio perfundido por el mismo. En los pacientes con anomalías de la perfusión, debe efectuarse un estudio de imagen de ventilación con gases radiactivos o aerosoles con partículas radioactivas (xenón o kriptón), siendo necesario previamente una buena radiografía de tórax para descartar otras patologías que pueden condicionar el resultado de la Gammagrama de ventilación (falsos positivos).

A pesar de la alta sensibilidad de esta exploración (próxima al 100 %), su baja especificidad ha sido motivo de grandes controversias sobre su aportación a la hora de establecer recomendaciones terapéuticas.

El estudio Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) ^{42,43} describe los resultados de la gammagrafia V/Q en cinco categorías: alta probabilidad, probabilidad intermedia, probabilidad baja, probabilidad muy baja y exploración normal.

Este estudio informó que la gammagrafía V/Q de alta probabilidad tiene un valor predictivo positivo del 88 % en el diagnóstico de TEP (utilizando como patrón de oro la angiografía convencional).

Los valores predictivos positivos para las gammagrafías de probabilidad intermedia, baja y muy baja fueron del 33, 16 y 9% respectivamente, con esta técnica la seguridad diagnóstica de TEP (probabilidad alta o muy baja) es del 30% ⁴².

TAC helicoidal y Resonancia Magnética.

La tomografía computarizada (TC) helicoidal y la resonancia magnética (RM) son técnicas de gran importancia en el diagnóstico de TEP ⁴⁴⁻⁴⁸.

El grado de obstrucción arterial observado mediante TC helicoidal en pacientes con TEP tiene alta correlación con el grado de obstrucción detectado mediante gammagrafía V/Q ($r=0,87$) con excelente concordancia inter observadores ⁵². Puede realizarse de urgencia y permite visualizar émbolos en las arterias pulmonares principales, lobulares y con frecuencia ramas segmentarias; dependiendo del grado de sospecha clínica de TEP tiene una sensibilidad diagnóstica global del 75-90% y una especificidad del 66 al 98%. ^{47,48}

También existe gran concordancia ($Kappa=0,75$) entre la RM pulmonar y la angiografía pulmonar convencional en el diagnóstico de TEP ⁴⁵, con una sensibilidad diagnóstica del 40 % para las formas subsegmentarias, 84 % para el TEP segmentario y 100 % en el TEP lobular ⁴⁶.

Angiografía pulmonar.

Es la única prueba que asegura el diagnóstico de TEP mediante la demostración directa del trombo. La angiografía pulmonar es poco utilizada en niños; en centros experimentados sus complicaciones son: mortalidad del 0,3%, perforación cardíaca (1 %) y lesión subendocárdica « 0,2 %), aumentando su frecuencia cuando existe hipertensión pulmonar y presión diastólica terminal del ventrículo derecho mayor de 20 mmhg.

Con la incorporación de la TC helicoidal y la RM al estudio del TEP, son escasas las indicaciones de angiografía pulmonar convencional, quedando ésta limitada a pacientes con

alta sospecha de TEP o con alto riesgo de complicaciones hemorrágicas en los que los estudios de imagen son negativos (gammagrafía V/Q, TC helicoidal o RM) ⁴⁷⁻⁴⁸.

Otras exploraciones

1. Hemograma con fórmula y recuento leucocitario. Puede existir leucocitosis leve.
2. Bioquímica sanguínea. Pueden detectarse hiperbilirrubinemia con transaminasas normales.
3. La pletismografía, la flebografía isotópica y la ultrasonografía (Doppler) de miembros inferiores son útiles para localizar una posible trombosis venosa profunda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En función de los síntomas o signos de presentación clínica, habrá que establecer el diagnóstico diferencial con los procesos siguientes:

1. Dolor torácico. Dolor mecánico osteomuscular, dolor coronario, neumotórax, pericarditis, pleuritis, neumonía, disección de aorta, dolor esofágico.
2. Disnea. Obstrucción bronquial, neumonía, neumotórax, atelectasia, etc.
3. Hemoptisis. Proceso otorrinolaringológico, bronquitis aguda, neumonía, tuberculosis, etc.
4. Shock. Sepsis, hipovolemia, neumotórax a tensión, taponamiento pericárdico.

PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Como ya hemos comentado, el TEP aparece con mayor frecuencia en pacientes con factores de riesgo (tabla 1), debiéndose realizar quimioprofilaxis con heparinas de bajo

peso molecular a pacientes con catéter venoso central e inmovilizados, sobre todo los afectados de cardiopatía o tras cirugía traumatológica (de especial relevancia las fracturas de extremidad proximal del fémur y cadera).

En la profilaxis de TEP las heparinas de bajo peso molecular se administran cada 24 h por vía subcutánea (tabla4). En cirugía ortopédica la primera dosis de heparina de bajo peso molecular puede iniciarse 12 h antes de la intervención y mantenerse durante 7-10 días.

El ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos, los corticoides, antagonistas de la vitamina K y dextrano, pueden potenciar el efecto anticoagulante de las heparinas de bajo peso molecular. La sobredosis con heparinas de bajo peso molecular puede revertirse con protamina; al mg o 100 unidades de protamina neutralizan 1 mg de enoxaparina sódica o dalteparina sódica, no obstante sólo neutralizan el 50 al 60% de la actividad anti-Xa.

TRATAMIENTO.

El 10 % de los pacientes con embolia pulmonar aguda fallecen durante la primera hora, por lo una adecuada monitorización del paciente facilitará un diagnóstico y tratamiento precoces.

Medidas generales

Ante la sospecha de TEP debe existir monitorización de las constantes hemodinámicas y respiratorias.

1. Administrar oxígeno para mantener una $P_{O_2} > 60$ mmHg y saturación transcutánea de oxígeno ($StcO_2$) < 92 %. Valorar intubación endotraqueal e ingreso en unidad de cuidados intensivos si con fracción inspiratoria de oxígeno de 0,5 no se consigue $PaO_2 > 60$ mmHg.

2, Tratamiento sedante-analgésico. El cloruro morfíco es el fármaco de elección. Dado su efecto hipotensor, en los casos de colapso cardiovascular podría ser apropiada la utilización

de antiinflamatorios no esteroideos ya que alivian el dolor pleurítico y su administración es por lo general segura a pesar de la anticoagulación concomitante ²³.

El cloruro mórfico se administra en bolo 0,1-0,2 mg/kg (máximo 15 mg) cada 2-4 h (ritmo: 2 mg/min). Mantenimiento: 0,02 mg/kg/h. Pueden administrarse otro opiáceo tipo fentanilo.

3. Estabilización hemodinámica. Reexpansión de volumen con la precaución de que la sobrecarga de volumen aumenta el trabajo ventricular y las demandas de oxígeno, con empeoramiento del flujo sanguíneo miocárdico del ventrículo derecho (que pueden ocasionar descompensación e insuficiencia ventricular derecha).

El fármaco inotrópico de elección es la dobutamina, ya que además de sus efectos inotrópicos positivos tiene un efecto vasodilatador pulmonar disminuyendo la presión pulmonar ³⁸.

La dopamina puede aumentar la presión pulmonar en cuña hasta en un 50 % y aumentar la acumulación de líquido alveolar. Los diuréticos y vasodilatadores sistémicos no están indicados.

Tratamiento específico

1. Tratamiento anticoagulante.

Ante la sospecha clínica de TEP debe administrarse heparina sódica de forma precoz.

Es preferible mediante bomba de infusión continua (menor incidencia de hemorragias, menor recurrencia de trombosis, menor dosis total administrada y mejor control de las complicaciones). La heparina se monitoriza ajustando el tiempo de tromboplastina parcial activado de 2 a 2.5 mayor que el control.

El tratamiento con heparina se mantendrá entre 5-10 días, siendo conveniente al menos 72 horas antes de suspender la heparina iniciar tratamiento con anticoagulantes orales

(dicumarínicos), los cuales se mantendrán durante 3-6 meses y su dosis se reajustará para conseguir un *Índice Normalizado Internacional* de 2,5 (entre 2 y 3).

Contraindicaciones de la heparinización: a) absolutas: hemorragia activa y accidente cerebrovascular en los últimos 2 meses, y b) relativas: hemopatías con alteraciones de la coagulación, rectocolitis hemorrágica, hepatopatía crónica, hipertensión arterial grave, endocarditis bacteriana o pericarditis, tuberculosis cavitaria activa, intervención neuroquirúrgica u oftalmológica en los 7 días previos o nefropatía grave.

2. Tratamiento fibrinolítico.

Es el tratamiento de primera línea en el TEP masivo, en especial indicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

El fibrinolítico de elección es el activador tisular del plasminógeno recombinado: activador tisular del plasminógeno (rt-PA) (Actylisi) pudiéndose también utilizar la urocinasa. En la tabla 4 se describen los fibrinolíticos y dosis con mayor frecuencia utilizadas en el TEP ⁴⁸.

Contraindicaciones absolutas del tratamiento antifibrinolítico: alergia previa al agente trombolítico (nula para urocinasa y rt-PA), hemorragia interna activa, accidente cerebrovascular en los últimos 2 meses y otros procesos intracraneales.

Son contraindicaciones relativas: operaciones mayores, traumatismo grave reciente, hipertensión arterial grave (presión arterial sistólica o diastólica >195), pericarditis, alteración de la conciencia, traumatismo craneoencefálico en el último mes, neoplasia intracraneal o malformación arteriovenosa, traumatismo o cirugía en las últimas 2 semanas, recuperación cardiopulmonar (durante más de 10 minutos), fenómenos hemorrágicos oftalmológicos, canalización de vena subclavias o yugular interna y úlcera péptica activa.

3. Implantación de un filtro en sistema venoso.

Se debe considerar en caso documentado y tratado de TEP cuando: la anticoagulación está contra indicada, recurre el TEP a pesar de un nivel adecuado de anticoagulación, y en pacientes de alto riesgo (hipertensión pulmonar severa, cor pulmonar crónico, etc.), en los que un nuevo episodio de TEP podría ser fatal.

LOGARITMO DE ACTUACION DE LA TROMBOEMBOLIA.

Ante la sospecha clínica de TEP se iniciará tratamiento anticoagulante urgente (salvo contraindicaciones). En la mayoría de los pacientes el diagnóstico o exclusión de TEP puede ser realizado con los siguientes exámenes.

Complementarios:

Radiografía de tórax, dímero D, TC pulmonar helicoidal o RM y ecocardiograma^{47.48.53.54}, dejando la angiografía V/Q para los casos en los que la TC o la RM (en función de la experiencia del radiólogo) no sean concluyentes y exista mediana o alta probabilidad de TEP⁴⁷⁻⁴⁸.

En los casos de alta sospecha de TEP (hipoxia grave no explicable de aparición súbita, elevación del dímero D y factores de riesgo) e inestabilidad hemodinámica (hipotensión y/o shock) se solicitará eco cardiografía urgente. La existencia de hipertensión pulmonar con disfunción de ventrículo derecho y/o bajo gasto cardíaco (signos de mal pronóstico del TEP) se iniciará tratamiento fibrinolítico lo más precoz posible (en ausencia de contraindicaciones). En caso que la situación del paciente no sea de extrema gravedad solicitar gammagrafía V/Q, TC helicoidal o RM, siendo indicación de tratamiento fibrinolítico la existencia de oclusión de la arteria pulmonar mayor al 50 % u oclusión de 2 o más arterias lobulares.

En los pacientes con perfusión tisular y presión arterial normales con evidencia clínica o ecocardiográfica de disfunción de ventrículo derecho (TEP submasivo) puede optarse por fibrinólisis (en ausencia de contraindicaciones) o heparina intravenosa. En pacientes cuyo

TEP no es masivo ni submasivo (TEP sin sobrecarga de ventrículo derecho), no deben administrarse fibrinolíticos sino heparina.

JUSTIFICACION

El diagnóstico de tromboembolia pulmonar en la edad pediátrica representa un reto para el personal médico a cargo del paciente debido a que el cuadro clínico no es específico como tampoco factores de riesgo claramente definidos en este grupo etario, por lo tanto se confunde con muchas patologías que afectan el árbol traqueobronquial y el parénquima pulmonar y no permite identificar claramente el paciente de riesgo conllevando en la falta de prescripción de medidas terapéuticas y/o profiláctica en pacientes determinados. La identificación de dichos factores de riesgo proporcionará una herramienta que el médico podrá utilizar desde el momento del ingreso del paciente así como pensar en la posibilidad diagnóstica de esta patología y realizar estudios para su adecuado diagnóstico y por lo tanto un óptimo tratamiento.

La autopsia es el único estudio que por sí sólo nos identifica los casos de tromboembolia con una sensibilidad y especificidad del 100% debido al análisis histológico del parénquima pulmonar. Muchos de ellos son hallazgos microscópicos identificados por la presencia de trombos en la pequeña circulación pulmonar sin repercusión tisular (necrosis y/o infarto) ya sea debido al tamaño del vasos ocluidos y/o a la eficacia de la circulación pulmonar derivada de las arterias bronquiales que protege al tejido de la isquemia.

En otros casos la tromboembolia pulmonar es una grave complicación de una enfermedad subyacente debido a que ocluye una arteria de mayor calibre y ocasiona infarto pulmonar contribuyendo a ocasionar la muerte. Por último la tromboembolia pulmonar puede ser la causa inmediata de la muerte cuando no se encuentra ninguna enfermedad subyacente que la explique.

Cabe mencionar además que en la literatura internacional ni nacional se encuentra un estudio de autopsia (teniendo esta una especificidad y sensibilidad del 100% en el diagnóstico) de casos y control que pueda utilizarse para este fin.

El cuadro clínico inespecífico, la ausencia de factores de riesgo claramente definidos en la edad pediátrica, la ausencia de estudios en la literatura nacional e internacional y el hecho de que este estudio se realice en autopsias son justificaciones suficientes para la realización de dicho estudio

OBJETIVOS

- 1. Analizar las características anatomoclínicas de la tromboembolia pulmonar fatal y contribuyente en una población de autopsias pediátricas.**
- 2. Identificar los factores de riesgo para tromboembolismo pulmonar fatal y contribuyente en un estudio de casos y controles de una población de autopsias pediátricas.**

METODO

Diseño de estudio.

El estudio realizado es de tipo retrospectivo, observacional y comparativo de casos y control. Dicho estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría durante el año 2008.

Ubicación del estudio y descripción del material

Se revisó el archivo de autopsias del departamento de patología del Instituto Nacional de Pediatría colectadas de 1980 a 2004 para identificar aquellos casos con diagnóstico anatomopatológico de tromboembolia pulmonar fatal o contribuyente (Véase definición)

Materiales

El material de estudio es una muestra a conveniencia de los protocolos de autopsia con su respectivo expediente clínicos de un total de 24 casos fatales de tromboembolia pulmonar y 105 casos de tromboembolia pulmonar contribuyente para un total de 129 casos en 3822 autopsias.

De los protocolo de autopsias y expediente clínico se recabaron las variables de interés para los objetivos de la investigación

Criterios de selección.

Criterios de inclusión de los casos.

1. Casos de autopsia con evidencia anatomoclínica de tromboembolia pulmonar con lesión histológica del parénquima pulmonar secundaria a la alteración vascular (infartos, vasculitis y/o abscesos pulmonar ya sea fatal o contribuyente (véase definición de gravedad de la tromboembolia)

Criterio de exclusión de los casos.

1. Expediente clínico o protocolo de autopsia incompleto o deficiente en información de las variables de interés.

Criterios de inclusión de los controles.

1. El caso de autopsia más cercano al caso índice que no tenga datos anatomopatológicos de tromboembolia pulmonar con lesión del parénquima pulmonar.

Criterios de exclusión de los controles

1. Expediente clínico o protocolo de autopsia incompleto o deficiente en información de las variables de interés.

MUESTREO

Las muestras (de casos y de controles) fueron seleccionadas de los casos de tromboembolia pulmonar fatales y contribuyentes contenidos en el archivo de protocolos de autopsias del Servicio de Patología del Instituto Nacional de Pediatría del período de 1980 al 2004. Primeramente se seleccionaron los casos que satisficieron los criterios de selección y posteriormente se eligieron los respectivos controles, con la proporción de 1:1.

Determinación del tamaño de muestra.

Reunimos todos los casos que cumplían los criterios de selección. Debido al hecho de que en el estudio previo realizado en el año 2006 en el que se incluyeron 22 casos dejaron algunas preguntas de investigación sin ser contestada de manera concluyente debido a la falta de número de casos, en la presente investigación tratamos de aumentar el tamaño de muestra máxima disponible bajo los criterios de selección establecidos en este estudio. Esperamos obtener 66 casos: número triplicado de casos estudiados en los dos grupos, pero por razones antes mencionadas completamos 63 casos y 63 controles para un total de la muestra de 123 protocolos de autopsias/expediente clínico.

Casos.

Se incluyeron en este estudio los 20 casos de tromboembolia pulmonar fatal recabados en un estudio previo y dos casos fatales nuevos. Se añadieron los dos casos de tromboembolia contribuyente más cercanos a cada caso fatal que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión señalados.

Es preciso aclarar que la diferencia entre casos fatales o contribuyente solamente es la existencia o no de otra patología subyacente.

Controles.

Se escogió la autopsia más cercana al caso índice pareado por edad cumpliendo con los criterios de inclusión.

PROCEDIMIENTO

Una vez identificados los casos de tromboembolismo contribuyente y mortales (en base al diagnóstico de los protocolos de autopsia) con su respectivo control (todos pareados por edad), se procedió a revisar los expedientes clínicos de la muestra y recopilar los datos correspondientes a las variables de estudio (demográficas e independientes) a través de una ficha de recolección de datos.

Se evaluó que cada caso y control contaran con sus respectivos expedientes clínicos y protocolo de autopsia para poder incluirlos en el estudio, dando un total de 63 casos y 63 controles.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

(Definiciones de variables)

DE IDENTIDAD.

Número de expediente.

Registro brindado por el archivo clínico de forma consecutiva al ingresar por primera vez el paciente.

Número de autopsia.

Registro brindado por el servicio de Patología en forma consecutiva por autopsia, conteniendo el año y el número correspondiente de dicha autopsia

Edad.

Es el tiempo expresado en meses desde su nacimiento hasta el día de su defunción.

Género.

Masculino o femenino.

Servicio de procedencia.

Es el servicio el cual estuvo a cargo el paciente.

CLINICAS

Diagnóstico clínico de tromboembolismo pulmonar.

Se consideró positivo si en algún lugar del expediente clínico este diagnóstico fue mencionado, independientemente de que si recibió o no tratamiento.

Diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en certificado de defunción.

Si se incluyó este diagnóstico dentro de los rubros de la (s) causas de la muerte del paciente de dicho documento.

ANATOMOPATOLOGICAS.

Enfermedad primaria.

Es la patología de base o principal que dió inicio a la cadena de complicaciones que culminaron con la muerte. Se categorizaron en malformaciones congénitas, infecciosa, neoplasias, patología cutánea, prematurez e hipoxia y otras. Sólomente hay una enfermedad primaria o principal por cada paciente.

Enfermedad concomitante.

Son las patologías asociadas a la enfermedad básica y que contribuyeron en forma importante en la causa de muerte. Puede haber más de una enfermedad concomitante por paciente.

Complicaciones.

Son los efectos reversibles o irreversibles de la mala evolución de la enfermedad de base.

Causa de muerte.

Patología o estado mórbido directamente responsable de la defunción.

Gravedad de la tromboembolia pulmonar.

Es el grado de daño a nivel pulmonar causado por la presencia de un trombo de cualquier etiología en la vasculatura pulmonar y se clasificó en fatal y contribuyente:

Fatal.

Cuando se encuentran tromboémbolos en vasos pulmonares con repercusión en la estructura del tejido pulmonar y no se encuentra ninguna otra enfermedad que explique la muerte.

Contribuyente.

Cuando se encuentran tromboémbolos en vasos pulmonares con repercusión en la estructura del tejido pulmonar asociados a otra patología considerada como la condicionante de la muerte.

Origen del trombo.

Sitio o procedencia donde probablemente se organizó el trombo.

Tromboembolia séptica.

Tromboémbolo con bacterias en la luz o en la pared vascular asociado a lesión parenquimatosa de exudado inflamatorio.

Absceso pulmonar.

Destrucción focal del parénquima pulmonar con exudado purulento

Vasculitis.

Inflamación y necrosis de la pared de las ramas de la arteria pulmonar.

Infarto pulmonar.

Lesión necrótica del tejido pulmonar debido a un trastorno circulatorio.

Edema pulmonar.

Presencia de líquido alveolar en el estudio histológico del parénquima pulmonar.

Otra patología pulmonar.

La presencia de alguna otra enfermedad pulmonar (diferente a la tromboembolia).

Insuficiencia cardiaca.

Datos anatomopatológicos de congestión visceral.

Endocarditis bacteriana.

Es la inflamación del endocardio o sus válvulas

Catéter Central.

La presencia de dicho catéter a la entrada del corazón o dentro de alguna de sus cavidades.

Duración del catéter en días.

Tiempo transcurrido entre la colocación del catéter y la defunción del paciente

Cardiopatía.

Es la malformación desde el nacimiento del desarrollo del corazón o una patología adquirida ya sea primaria o secundaria en el periodo posnatal que condiciona alteraciones estructurales y/o funcionales. Clasificada en congénita, adquirida, cianógena o acianógena.

Cirugía mayor.

Son las cirugías de cabeza, cuello, tórax o abdomen en las cuales el tiempo de recuperación puede ser largo y/o exigir la permanencia en la unidad de terapia intensiva en las cuales existe un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas.

Lapso del postquirúrgico en días.

Tiempo transcurrido entre la cirugía y la defunción.

Enfermedad neurológica.

Hallazgos anatomopatológicos de malformación o de cualquier anomalía independientemente de la causa a nivel del sistema nervioso central.

Válvula de derivación ventricular.

Presencia de dispositivo colocado de los ventrículos cerebrales a cavidad peritoneal para drenaje de líquido cefalorraquídeo.

Trauma.

Condición que provoca daño por algún estímulo externo.

Tipo de trauma.

Localización en el cuerpo de dicho daño.

Neoplasia.

Crecimiento anormal de un tejido que deriva en una clona independiente.

Infección.

Presencia de una patología de reconocida causa infecciosa ya sea evidenciándose por cultivos del órgano afectado o por hallazgos anatomopatológicos.

Deshidratación.

Es un estado patológico en donde el organismo ha perdido parte de su agua corporal evidenciando manifestaciones clínicas.

Desnutrición.

Es la condición patológica en donde el cuerpo de una persona no está obteniendo los nutrientes necesarios por lo que el peso y su talla comparados con la edad se encuentran por debajo de la percentil 5.

Obesidad.

Es un exceso de grasa que condiciona la salud de una persona y encontramos el peso para la edad por arriba de la percentil 95.

Hospitalización en terapia intensiva.

Presencia del paciente en la unidad de terapia intensiva por la gravedad del padecimiento.

Duración de la hospitalización en días.

Tiempo transcurrido a partir del ingreso hasta la muerte del paciente.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

En dicho estudio participaron un total de 2 patólogos, un cirujano de tórax, un licenciado en metodología de la investigación y un residente del departamento de neumología, todos del Instituto Nacional de Pediatría.

Se contó con los archivos de los protocolos de patología como también de los expedientes clínicos de cada uno de los casos y controles seleccionados. También con computadoras con programas de análisis estadístico y una ficha de recolección de la información.

ANALISIS ESTADISTICO

Con todas las variables haremos la descripción de la distribución de manera separada. La variable independiente será identificada como factor de riesgo de tromboembolismo pulmonar (contribuyente o mortal) por medio de la detección de asociación en el análisis de frecuencia.

En caso de que el número de celdas con el número de casos esperado sea menor de 5 en más del 25% del número total de las celdas dentro de la tabla de contingencia se recurrirá a la prueba exacta de Fisher.

En el caso de que no corresponda a lo antes mencionado, la significancia estadística se evaluará por la estadística de χ^2 estimado por la razón de verosimilitud.

La magnitud de los factores de riesgo se evaluarán por el razón de Momios con la estimación puntual e intervalo de confianza del 95% y se explorará la posibilidad de construir el modelo de regresión logística múltiple para evaluar el peso de los factores de riesgo y la presencia de las interacciones de estos factores para que el caso desarrollara tromboembolismo contribuyente o mortal.

ASPECTOS ETICOS

No son aplicables por ser una revisión retrospectiva de expedientes clínicos y de protocolos de autopsias. Se guardará la confidencialidad del material clínico analizado.

RESULTADOS

La muestra analizada consistió en 22 casos de tromboembolia fatal y 41 casos de tromboembolia contribuyente con sus respectivos controles lo que de una proporción de 2 contribuyentes por cada una fatal (**tabla #1**)

Estos casos de distribuyeron a los largo de 25 años como se señala en la **tabla #2** y que refleja aproximadamente la frecuencia relativa por quinquenios. Sin embargo hay que tener en cuenta que la mayoría de los casos previos a 1990 no contaron con expedientes clínicos completos y fueron excluidos por lo que la frecuencia en esos años puede estar subestimada

El origen del trombo se identificó en 48 casos siendo los trombos murales en cavidades derechas y en vena cava superior los más frecuentes (50%) en 15 casos no se encontró el origen del trombo ya sea por que se desprendió completamente, o porque no se exploraron en el estudio de autopsia otros territorios venosos como son las venas profundas de las extremidades.

Es importante señalar que en 8 casos había endocarditis valvular que pudo haber sido detectada a la auscultación cardiaca por la presencia del soplo y así facilitar la sospecha diagnóstica de tromboembolia. Sin embargo la sospecha sólo se hizo en dos de ellos. Uno en la válvula pulmonar y el otro pulmonar y tricuspideo.

La localización específica del trombo que dio origen a la tromboembolia se señala en la **tabla #3**

La **tabla #4** muestra la falta de sensibilidad en el diagnóstico de tromboembolia pulmonar al hacer diagnóstico clínico solo en el 6.3% del total de los casos.

Importante señalar que en 2 de los casos en que se hizo diagnóstico clínico de tromboembolia pulmonar cursaban con artritis séptica en miembros inferiores y ambos de forma súbita inician síntomas respiratorios con alteraciones en la radiografía de tórax. Además de la artritis séptica, compartían otras condiciones como haber cursado con sepsis, con catéter central, tromboembolia séptica con gérmenes gram negativos, haber sido operados y haber estado en la unidad de terapia intensiva.

También los dos restantes compartían el hecho de tener endocarditis del tipo valvular, cuadro clínico de sepsis, cardiopatías y estudios de rayos X anormales.

Consideramos que en los 2 primeros casos lo que llevó a la sospecha diagnóstica fue la relación temporal del diagnóstico de celulitis infecciosa/ artritis séptica e inicio súbito de síntomas respiratorios con radiografías de tórax anormales por lo que en uno de ellos se le realizó un gammagrama pulmonar perfusorio reportando hipoperfusión importante.

En los 2 restantes la presencia de la endocarditis, la mala evolución clínica, las alteraciones en la radiografía de tórax lo que los llevo a realizar un gammagrama pulmonar encontrándose hipoperfusión pulmonar en ambos pacientes.

Tanto la artritis séptica como la endocarditis tienen significancia estadística como factor de riesgo en este estudio. (Relato de casos en anexo)

Llama la atención que en un paciente a pesar de haberse hecho el diagnóstico clínico este no se menciona este en el certificado de defunción lo cual es importante pues señala lo impreciso de las casuísticas de mortalidad que se basan en dicho documento.

La tromboembolia pulmonar en este estudio (**tabla #5**) se clasificó en séptica y no séptica, siendo las primeras las que tuvieron el mayor número de casos. Estos representaron un 75% del total. En estas, las bacterias fueron las que con mayor frecuencia se aislaron seguidas de los hongos. Se presentó una tromboembolia de tipo mixto (bacteriana/micótica).

Dentro de los gérmenes aislados en casos de tromboembolias sépticas, la bacteria *Estafilococos Aureus* y el hongo *Cándida A* los que con mayor frecuencia se aislaron en sus grupos representando un 39 % y 71% respectivamente. (**tabla #6**)

En el 95% de los casos se presentaron infartos pulmonares. La localización más frecuente de dichos infartos fue la forma bilateral en un 60% del total, seguido de los que se presentaron solo en el pulmón derecho y por último en el pulmón izquierdo con un 25 y 15 % respectivamente. Los restantes presentaron abscesos en el parénquima pulmonar. (**tabla #7**)

COMPARACION DE CASOS Y CONTROLES

En la **tabla #8** se aprecia que tanto los casos como los controles son similares en los parámetros de la edad ya que se aparearon por esta variable.

En la **tabla #9** observamos que el mayor número tanto de casos como de controles estuvo comprendido en niños menores de 12 meses correspondiendo al 58.7% y 61.9% respectivamente. Vemos una disminución importante en la frecuencia de caso y control en el grupo de lactante mayor para posteriormente incrementar en el grupo de preescolar y escolar. Aunque hay alguna variación mínima en los valores de uno y otro grupo esta diferencia no fue estadísticamente significativa lo que señala que el apareamiento por edad es adecuado.

En la **tabla #10** hay un ligero predominio de niños en el grupo de casos pero no hay diferencia significativa cuando se compara con el control

En la **tabla #11** observamos la distribución de los pacientes por servicio tratante. El servicio tratante es quien estuvo a cargo de manera directa con el paciente, siendo neonatología el que presentó el mayor número de casos y controles lo que se relaciona con las edades que este servicio ingresa, si tomamos en cuenta que el número de pacientes pertenecientes a la edad de \leq a un mes representan en este estudio cerca del 30% de la totalidad de la población.

Hay una distribución casi homogénea en el resto de los servicios excepto en con el servicio de cirugía en el que los casos representaron el doble de los controles. Los otros servicios representan un número mínimo para cada uno de ellos siendo estos los servicios de

neumología, inmunología, hematología, medicina interna neurología, ortopedia y neurocirugía.

Se agruparon los servicios tratantes por categorías en servicios de área crítica, área médica y área quirúrgica.

El área con mayor número de pacientes correspondió al área crítica para ambos grupos representando un 48 y 44 % respectivamente. La segunda fue el área médica con resultados un poco inferiores al anterior (38 y 49%)

No se encontraron diferencia significativa entre los casos y los controles cuando se hizo el cálculo por categorías.

En la **tabla #12** se señala la distribución de los casos y controles de acuerdo a la enfermedad principal o primaria, tanto en los casos como en los controles fueron las malformaciones y las infecciones que representaron el 59 y 60 % respectivamente.

Con respecto al grupo de patologías que afectaron a los casos, las malformaciones cardiovasculares y de tubo digestivo fueron las más frecuentes. En la categoría infecciones, las que se originaron en el tubo digestivo (predominando la gastroenteritis aguda) y osteoarticular (predominando la artritis séptica y celulitis) fueron las más importantes con igual frecuencia.

La prematuridad y los eventos secundarios a hipoxia representaron el 12.6% al igual que las neoplasias siendo la leucemia/ linfoma las más frecuente. La patología cutánea fue la de menor frecuencia.

Con respecto a los controles, a diferencia de los casos, fueron las malformaciones del sistema nervioso central junto con las cardiovasculares las que constituyeron el 75% de este grupo y el 23 % del total de categorías. Con respecto a la categoría infecciones, las de vía aérea inferior (predominando por las bronconeumonías) junto con las del tubo digestivo (predominando la gastroenteritis aguda) las más frecuentes. Es importante señalar que no se presentaron infecciones osteoarticular.

En la categoría neoplasias estuvo representado por las leucemia/linfoma con un 58.3%, seguido por las del sistema nervioso central con un 25%.

La categoría prematuridad y los eventos de hipoxia representaron el 9.5 % del total.

Las enfermedades clasificadas en otras como su categoría se describen al pie de la **tabla #12**.

Al realizar análisis de significancia estadística por categorías de enfermedad primaria no se encontraron diferencias sin embargo al analizar los subgrupos se muestra una mayor frecuencia de infecciones articulares y celulitis con un valor de $P 0.0288$

El **tabla #13** representa la frecuencia en que la patología pleuropulmonar se presentó tanto en caso y control. Dicho grupo de patología fue más frecuente en los casos con 84% comparado con 74% de los controles. Dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

En la **tabla #14** la enfermedad pleuropulmonar se clasificó por afección específica. Dentro de las cuales la inflamación de la vía aérea inferior, el daño alveolar difuso y la inflamación pleural representaron en orden de frecuencias las más predominantes con un 33.8, 26.7 y 14% respectivamente. En total estas afecciones representan el 75% del total de la patología pleuropulmonar. En el grupo control la inflamación de la vía aérea inferior fue la más frecuente al igual que los casos, sin embargo el edema/ hemorragia fue la segunda en frecuencia seguida del daño alveolar difuso representando cada una 40, 25 y 16% respectivamente siendo estas tres el 82% del total en este grupo. El barotrauma se presentó de forma similar con un 5.6 y 7% de caso y control respectivamente. Es notoria la diferencia en frecuencia de presentación de la inflamación pleural en casos con un 14% frente a un 1.8% en el grupo control, diferencia estadísticamente significativa. De los 10 casos de tromboembolia pulmonar con afección pleural (predominantemente empiema), en 9 de ellos (90%) tenían una enfermedad inflamatoria pulmonar adyacente secundaria a tromboembolia séptica.

La displasia broncopulmonar no se presentó en el grupo control y en el grupo de caso represento un 2.8%.

En la **tabla #15** se presentan los factores de riesgo de tromboembolia pulmonar que han sido mencionados en la literatura. Comparando su frecuencia de presentación en casos y controles, vemos como la presencia de catéter central como también la duración de este, la cardiopatía no cianógena, cirugía mayor, endocarditis bacteriana, la insuficiencia cardiaca congestiva, la asfixia perinatal, la infección articular/ tejidos blandos, la infección en general y específicamente la sepsis fueron superior en el grupo de caso con respecto al grupo control.

El grupo de caso presentó con más frecuencia la presencia de catéter central, obteniéndose un valor de P de 0.0248 demostrándose ser un factor de riesgo para tromboembolia pulmonar. Además la duración en días fue también mayor. El porcentaje de catéter central en este grupo fue de 80% frente a un 62% del grupo control. La duración del catéter en días fue mayor en un 40% en el grupo de casos. (ver **tabla #15**)

Si se estratifica la duración del catéter en días vemos que el grupo de 5 a 15 días predomina en el grupo de caso mientras que en el grupo control es de de menos de 5 días. (ver **tabla #16**)

El 64% de los casos estuvieron con catéter entre 5 a 15 días contra un 41% de los controles. Al realizarse pruebas de significancia estadística vemos que tanto la presencia de catéter central como su duración entre 5 a 15 días representaron factor de riesgo para tromboembolia pulmonar. (ver **tablas #15 y #16**)

Al realizarse pruebas de significancia estadística este intervalo de duración del catéter fue significativo desde el punto de vista estadístico con un valor de P de 0.0258 lo que pone de manifiesto un importante factor de riesgo. (ver **tabla #16**)

Al igual que lo anterior la presencia de endocarditis bacteriana, la infección articular y/o de tejidos blandos y la presencia de infección fueron factores de riesgo obteniéndose en el análisis estadísticos valores de P menores de 0.05.

Cuando se analizó la presencia de sepsis ya como un tipo de infección específica, esta también representó ser un factor de riesgo con valor de P de 0.0244

En la **tabla #17** observamos que la presencia de infección (independientemente del tipo) fue mayor en los casos que en los controles. La infección se presentó en un 76% en los casos y en un 57% en los controles. Al realizar pruebas de significancia estadística se observa una asociación como factor de riesgo con un valor de P de 0.0185

Es importante mencionar que la diferencia de valores cuando se compara la enfermedad primaria de origen infeccioso (17 casos y 18 controles, ver tabla # 12) con respecto a la presencia de infección (48 casos y 36 controles tabla #17), se debe a que en esta última se incluyeron cualquier tipo de infección independientemente de su localización a diferencia de la primera en que solo se cuantifico sí y solamente sí la enfermedad que originó todo el inicio que dio lugar a la cadena de complicaciones que culminaron con la muerte del paciente.(ver definición de enfermedad primaria)

En la **tabla #18** se representa la frecuencia de los diferentes gérmenes aislados en los casos y controles con infección (independientemente del tipo). Los gérmenes fueron clasificados en Bacterias, Virus, Hongos y Parásitos. Las Bacterias a su vez en las de tipo Gram positivos, Gram negativos, Espiroquetas y bacterias no especificadas (esto último se refiere a que no se fue posible su completa identificación). Observamos que los casos presentaron un mayor número de gérmenes tanto bacterianos, micóticos y parasitarios. En el grupo de virus los casos y controles presentaron la misma frecuencia. En los casos las bacterias representaron un 75% del total siendo en orden de frecuencia las bacterias Klebsiella N, Pseudomona y estafilococos aureos los que se aislaron con mayor frecuencia representando estas del total de bacterias un 67%.

En el grupo control las bacterias también fueron las más aisladas representando un porcentaje similar que los casos (74%). Al igual que los casos, la bacteria Klebsiella N y Pseudomona fueron las más frecuentes pero a diferencia de los casos, el estafilococos aureos sólo se aisló en un control en contraste con los 7 aislados en los casos.

El E. Coli y el Enterobacter C. se aislaron en 5 y 3 casos respectivamente representando en frecuencia el 4 y 5 lugar en aislamiento dentro de los casos, a diferencia de los controles en que estos gérmenes solo se aislaron en un paciente cada uno.

Con respecto al grupo de hongos aislados en los casos, Cándida A y Mucor fueron los únicos hongos aislados. Este grupo (micótico) representó un 17% del total de gérmenes aislados. Del grupo micótico, la Cándida A representó un 89% y el mucor un 11%. Con respecto al grupo control este grupo presento porcentaje similares, siendo la Cándida y el mucor los hongos aislados con un 80 y 20% respectivamente en el grupo.

Comparando el grupo micótico con el total de gérmenes aislados se comportaron similar a los casos con un 16%.

Los virus fueron identificados con una menor frecuencia que las bacterias y que los hongos tanto en casos como en controles con un 5.6 y 9.6% respectivamente. Se presentó un sólo parásito y fue en los casos. Se realizaron pruebas de significancia estadísticas a bacterias, virus, hongos y parásitos dando valores de P no significantes.

Cabe mencionar que la diferencia de valores al comparar la presencia de infección (48 casos y 36 controles **tabla #17**) con respecto al número de gérmenes aislados (53 gérmenes en casos y 31 gérmenes en controles **tabla #18**) se debe a que muchos casos y controles se aislaron más de un germen como también que no en todas las infecciones fue posible su identificación a pesar de estar cursando con una enfermedad de reconocida naturaleza infecciosa, razón por la cual los números varían en cada situación en particular. En la **tabla # 19** se enumeran los factores de riesgo que no se encontraron en nuestros pacientes reportados en la literatura.

CONCLUSIONES

1. La tromboembolia en la edad pediátrica si bien es cierto que es una entidad rara, el subdiagnóstico la hace más rara como se demuestra en nuestra serie en la cual sólo el 6% fue acertadamente diagnosticada. Lo mencionado orienta hacia una mala percepción de su frecuencia y más lamentable de su existencia.
2. Dado lo inespecífico del cuadro clínico de la tromboembolia pulmonar en niños es muy importante identificar los factores de riesgo para orientar los estudios confirmatorios a los casos con sospecha. Este estudio brinda la herramienta necesaria para la sospecha clínica ya sea desde el ingreso del paciente como durante su evolución clínica.
3. A diferencia del adulto en el cual la trombosis venosa profunda es el factor de riesgo más importante, en nuestra serie el 75% del total de las tromboembolias fueron de tipo séptico a partir de focos infecciosos a distancia. Los gérmenes más frecuentemente encontrados fueron *Estafilococos aureus* y *Cándida Albicans*.
4. Los factores de riesgo encontrados mediante pruebas estadísticas (valor de P) en nuestro estudio fueron la siguientes:
 - Presencia de catéter central y particularmente de tiempo prolongado entre 5 y 15 días
 - Procesos infecciosos en general y específicamente con datos de septicemia
 - Las enfermedades con mayor riesgo fueron artritis séptica y/o celulitis, endocarditis bacteriana tanto valvular como mural.
5. Las consecuencias de la tromboembolia pulmonar fue el desarrollo de infartos pulmonares en el 95% de los casos y en el porcentaje restante abscesos pulmonares. Sin embargo es importante mencionar que en 9 de 10 casos con inflamación pleural se encontraron tromboembolias lo cual resulto estadísticamente significativo con una

relación de 10:1 con respecto a su grupo control . Por lo tanto concluimos que este puede ser un importante indicador de tromboembolia séptica que no ha sido mencionado en la literatura.

6. El valor de este trabajo de casos y controles principalmente por su naturaleza de estudios de autopsias permite confirmar los verdaderos factores de riesgo y de descartar otros tales como la cardiopatías, la insuficiencia cardíaca, el choque y la desnutrición que han sido mencionados en la literatura Estas situaciones aunque frecuentes en la población con tromboembolia pulmonar también se encuentran en la misma proporción en los controles por lo que no deben considerarse como factores de riesgo.
7. A pesar de que en nuestra investigación la obesidad no represento ser un factor de riesgo es importante señalar que en la serie global de autopsias (36 años) hay muy pocos casos de obesidad y resalta el hecho de que en 2 de ellos fallecieron por tromboembolismo fatal razón por la cual es posible inferir que sea un factor importante que nosotros no pudimos confirmar o descartar por el mínimo número de casos. Esta advertencia es relevante dado el incremento desde el punto de vista epidemiológico de la obesidad en la edad pediátrica.
8. Otros factores de riesgo que han sido mencionados en la literatura como son las quemaduras y los traumatismos no pudieron explorarse en este estudio ya que en el Instituto Nacional de Pediatría ingresan muy pocos pacientes con quemaduras y los fallecidos por causas accidentales no son autopsiados en el Instituto por considerarse casos médico legales

ANEXO

CASOS CON DX CLINICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN EL EXPEDIENTE CLINICO.

CASO 1. AUTOPSIA 80-82 EXPEDIENTE 177694.

Masculino de 13 años de edad con diagnóstico a su ingreso de sepsis con celulitis en tobillo izquierdo, con probable artritis séptica en la cadera derecha la cual se descartó.

Durante su evolución presentó de forma súbita dolor retroesternal, disnea de pequeños esfuerzos, alteraciones del ritmo cardíaco. Se sospecha en tromboflebitis de miembros inferiores izquierdo con tromboembolia pulmonar por lo que se inicia tratamiento con heparina.

Se le realizó Gammagrama pulmonar perfusorio reportándose múltiples zonas de hipoperfusión con ausencia de perfusión en ambos campos pulmonares predominando en la zona apical derecha que sugerían tromboembolia. Se agrega al tratamiento dipiridamol y por la mala evolución se agrega cumarínicos, presentando posteriormente deterioro neurológico y datos clínicos de hemorragia pulmonar.

En la autopsia se encontró tromboflebitis de vena iliaca con infartos pulmonares bilaterales y falleció por hemorragia pulmonar masiva relacionada al tratamiento anticoagulante. En certificado de defunción se menciona tromboembolismo pulmonar.

CASO 2. AUTOPSIS 83-69. EXPEDIENTE 249880

Paciente masculino de 7 meses de edad portador de una cardiopatía congénita cianógena (estenosis pulmonar y persistencia del conducto arterioso) con datos clínicos de insuficiencia cardiaca congestiva y de una endocarditis bacteriana por estafilococos aureos, sin embargo ante la ausencia de cuadro clínico, datos electro cardiográficos ni radiológicos pero por la mala evolución del paciente se le realiza un gamma grama pulmonar perfusorio reportándose múltiples zonas pequeñas de hipo perfusión en ambos campos pulmonares predominando al lado derecho sugestivos de tromboembolias pulmonares, por lo que se le agrega dipiridamol como tratamiento médico inicial. En la autopsia se corrobora la cardiopatía asociada a una endocarditis bacteriana por estafilococos aureos lo que le condiciona al paciente infartos pulmonares bilaterales (lóbulo superior derecho e izquierdo). Además presenta hemorragia cerebral masiva seguramente condicionada al tratamiento anticoagulante. En certificado de defunción se menciona la tromboembolia pulmonar.

CASO 3. AUTOPSIA 87-38 EXPEDIENTE 289152.

Paciente de 3 meses de edad con el antecedente de haber sido operado por perforación de colon secundaria a cuadro disentérico 4 meses antes de su ingreso. Ingresó al INP con diagnóstico de desnutrición de tercer grado, enterocolitis crónica intermitente y septicemia. Durante su evolución aumento de tamaño y de calor local a nivel de tobillo y codo izquierdo por lo que se le realiza artrotomía diagnosticándosele artritis séptica por estafilococos aureos. Presenta de forma súbita mal estado general, distensión abdominal e insuficiencia respiratoria por lo que es trasladado a terapia intensiva conectándose a ventilador mecánico. Se le realiza radiografía de tórax encontrando zona de infiltrado neumónico basal derecho. En base a lo anterior se sospecha tromboembolismo pulmonar y se inicia manejo médico.

Es importante mencionar que este lactante presentó estancia hospitalaria casi de 2 meses durante la cual se reportó séptico, además que fue multiinvasado con catéteres centrales y procedimientos diagnósticos durante su estancia en terapia intensiva (5d). Se presenta una relación temporal entre el diagnóstico de artritis séptica y el cuadro de insuficiencia respiratoria. En certificado de defunción se menciona la tromboembolia pulmonar.

CASO 3. AUTOPSIA 93-133. EXPEDIENTE 358193.

Paciente de 16 años de edad con historia clínica de disnea a grandes esfuerzos haciendo progresivamente a pequeños esfuerzos asociado a debilidad generalizada de 2 meses de evolución. Durante la exploración física se le detecta un soplo cardíaco iniciándosele tratamiento con Penicilina Benzatinica. Hay historia de fiebre de 15 días de evolución y con disnea de pequeños esfuerzos por lo que acude al hospital. Se le diagnostica daño mitral secundario a fiebre reumática iniciando tratamiento con aspirina, y penicilina benzatinica cada 21 días. Durante su estancia hospitalaria (24 días) presentó anemia por lo que se transfunde en varias ocasiones, además se le hace diagnóstico de endocarditis bacteriana por lo que se le agrega dicloxa/amikacina. A los 15 días de estancia se reportó disnea, mal estado general, persistencia de la fiebre con mucha tos con campos pulmonares bien ventilados pero con una placa de tórax con infiltrados intersticiales bilaterales considerándose un proceso neumónico por lo que se considera mycoplasma Vs Pneumocistis agregándose macrólidos y trimetoprim sulfá y se traslada a la unidad de terapia intensiva con inestabilidad hemodinámica, anemia severa e hipoxia por lo que se conecta a ventilador mecánico. Se realiza gammagrama pulmonar perfusorio reportando hipo perfusión en forma bilateral lo que hace la sospecha de tromboembolismo pulmonar iniciando tratamiento anticoagulante y se envía a UTIP. En UTIP le auscultan estertores crepitantes bilaterales se le realiza una placa de tórax encontrando imágenes radioopacas heterogéneas bilaterales principalmente en bases pulmonares e infiltrado intersticial agregándose anti fúngicos parenterales y elevando el diagnóstico a un Síndrome de insuficiencia respiratoria parecida a la del adulto. Por los infiltrados pulmonares cambiantes y anemia se considera además una hemosiderosis secundaria a síndrome de GoodPaster, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa y púrpura trombocitopénica trombótica.

Este paciente presenta hospitalización prolongada, catéter venoso central, endocarditis bacteriana y cardiopatía adquirida.

En el estudio de autopsia se encuentran infartos múltiples bilaterales con hemorragia pulmonar y daño alveolar difuso. A nivel cardíaco múltiples infartos y endocarditis no infecciosa. En el certificado de defunción no se considera la posibilidad de una tromboembolia pulmonar.

TABLA 1
FRECUENCIA DE GRAVEDAD DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR

GRAVEDAD	CASO	PORCENTAJE
MORTALES	22	35
CONTRIBUYENTES	41	65
TOTAL	63	100

TABLA 2
FRECUENCIA DE CASOS POR QUINQUENIO.

QUINQUENIO	CASOS	No AUTOPSISAS	CASOS/AUTOPSIA
80-84	16	1360	1.17%
85-89	7	1049	0.66%
90-94	17	714	2.38%
95-99	19	474	4%
2000-2004	4	225	1.77%
TOTAL	63	3822	1.65

TABLA 3
ORIGEN DEL TROMBO EN CASOS DE TROMBOEMBOLIA PULMONAR

Origen del trombo			Numero
Murales			18
Aurícula derecha 16	Ventrículo derecho 2		
Valvulares			8
Tricúspide 6	Pulmonar 1	Ambas 1	
Mixtos			1
Vena cava superior y tributarias			16
Vena cava superior e inferior			3
Venas de miembros inferiores			2
Desconocido			15
Total			63

TABLA 4
FRECUENCIA DE DIAGNOSTICO DE TROMBOEMBOLISMO
DIAGNOSTICO CLINICO Y/O CERTIFICADO DE DEFUNCION DE CASOS

	DX CLINICO	DX CERTIFICADO DE DEFUNCION
SI	4	3
NO	59	60
TOTAL	63	63

TABLA 5
RELACION DE TROMBOEMBOLIA SEPTICA Vs NO SEPTICA EN CASOS DE
TROMBOEMBOLIA PULMONAR

	TEB no séptica	TEB séptica	Gérmenes identificados	Bacterias	Hongos	Mixto	Porcentaje de aislamiento
# CASO	16	47	25	17	7	1	53.19

TABLA 6
GERMENES AISLADOS EN TROMBOEMBOLIAS PULMONAR
SEPTICAS

GERMEN	NUMERO
Estafilococos aureos	7
Klebsiella Pneumoniae	4
Pseudomona A	2
E.coli, enterobacter y serratia	1
Cándida A.	5
Fusarium	2
	1
Cándida y bacterias	
Pseudomona y enterobacter C	1
E. Coli	1
Cocos gran negativos	1
TOTAL	25

TABLA 7
PRESENCIA Y LOCALIZACION DE LOS INFARTOS PULMONARES EN
CASOS DE TROMBOEMBOLIAS PULMONARES

	CASO		Porcentaje
	SI	NO	
Infarto	60	3	95.2
Derechos	15		25
Izquierdos	9		15
Bilaterales	36		60
	SI	NO	Porcentaje
Abscesos	3	0	4.8
TOTAL	63		100%

TABLA 8
DISTRIBUCION POR EDAD

	CASOS	CONTROLES
PROMEDIO	38.8 meses	36.7meses
MEDIANA	5	5
LIMITES EN MESES	1 a 192	1 a 192

TABLA 9.
DISTRIBUCION DE CASO Y CONTROL POR EDAD

CLASIFICACION POR EDAD	EDAD EN MESES	NUMERO DE CASOS	NUMERO DE CONTROLES	VALOR DE P
NEONATO	≤1	19	17	0.6932
LACTANTE MENOR	2 A 12	18	22	0.8307
LACTANTE MAYOR	13 A 24	2	3	0.8176
PRE ESCOLAR	25 A 72	8	6	0.3889
ESCOLAR	73 A 144	12	11	0.5
ADOLESCENTE	>144	4	4	0.6413
TOTAL		63	63	

VALOR DE P NO SIGNIFICANTE

TABLA 10.
DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	CASOS	CONTROLES	VALOR DE P
MASCULINO	38	32	0.1851
FEMENINO	25	31	
TOTAL	63	63	

VALOR DE P NO SIGNIFICANTE

TABLA 11
DISTRIBUCIÓN POR SERVICIO TRATANTE

AREA	CASO	CONTROL	VALOR P
Medicina Critica	30	28	0.4291
Neonatología	13	12	
Terapia intensiva	6	6	
Urgencias	11	10	
Medica	24	31	0.9248
Gastroenterología	2	4	
Oncología	6	7	
Infecto logia	9	12	
Cardiología	3	4	
Neumología	1	0	
Inmunología	1	0	
Hematología	1	1	
Medicina interna	1	2	
Neurología	0	1	
QUIRURGICAS	9	4	0.1204
Cirugía general	6	3	
Cirugía cardiovascular	1	0	
Neurocirugía	1	1	
Ortopedia	1	0	
TOTAL	63	63	

VALOR DE P NO SIGNIFICANTE

TABLA 12.
ENFERMEDADES PRIMARIAS.

ENFERMEDAD PRIMARIA	CASO	CONTROL	P
MALFORMACION CONGENITA	17	20	0.7820
Cardiovasculares	8	10	0.7771
Sistema nervioso central	1	5	0.9862
Tubo digestivo y anexos	7	3	0.1617
Pared abdominal	1	2	0.8780
INFECCIONES	17	18	0.6564
Tubo digestivo	5	3	0.3587
Vía aérea superior	0	1	1
Vía aérea inferior	3	6	0.9181
Articulaciones y tejidos blandos	5	0	0.0288●
Sistema nervioso central	3	3	0.6601
Otras	1	5	
NEOPLASIA	8	12	0.8888
Leucemia/linfoma	4	7	0.8973
Sarcomas	1	1	0.7520
Sistema nervioso central	0	3	1
Otras	3	1	
PREMATUREZ E HIPOXIA	8	6	1
PATOLOGIA CUTANEA	3	2	0.5
OTRAS	11	5	0.0956
TOTAL	64	63	

●SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Un caso presentó 2 malformaciones. (Digestiva y Cardiovascular)

CASO.

Otras infecciones: Endocarditis bacteriana tricúspide. **Otras neoplasias:** Cáncer embrionario testicular, Neuroblastoma suprarrenal, Tumor de willms. **Otras enfermedades:** 1 Anemia aplásica, 1 Miocardiopatía dilatada por adenovirus, 1 Purpura trombocitopénica trombótica, 1 Úlcera péptica perforada, 1 Inmunodeficiencia primaria, 1 Epilepsia, 2 Obesidad, 1 Displasia broncopulmonar, 1 Cardiomiopatía dilatada congestiva, 1 Estenosis colónica sec a isquemia.

CONTROL.

Otras infecciones: 2 hepatitis, 1 pielonefritis, 2 Sd hemofagocítico sec a infección. **Otras neoplasias:** Neuroblastoma suprarrenal **Otras enfermedades:** 1 cirrosis posnecrótica, 1 enfermedad por reflujo gastroesofágico, 1 tirosinemia, 1 neumonía lipóidea, 1 muerte súbita.

TABLA 13
PRESENCIA DE PATOLOGIA PLEUROPULMONAR EN CASO Y CONTROL

ENFERMEDAD PLEUROPULMONAR	CASO	CONTROL	VALOR DE P
SI	53	47	0.1354
NO	10	16	
TOTAL	63	63	

VALOR DE P NO SIGNIFICANTE

TABLA 14
DISTRIBUCION DE AFECCION ESPECIFICA PLEUROPULMONAR EN CASO Y CONTROL

AFECCION ESPECIFICA	CASO	CONTROL	VALOR DE P
Inflamación de vía aérea inferior	24	22	0.8168
Daño alveolar difuso	19	9	0.1192
Inflamación pleural	10	1	0.0138●
Edema/hemorragia	8	14	0.9897
Barotrauma	4	4	0.7719
Displasia broncopulmonar	2	0	0.3156
Metastásicas	2	2	0.7798
Inflamación de vía aérea superior	1	3	0.9659
Fibrosis intersticial	1	0	0.5635
TOTAL	71	55	

●SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

TABLA 15
FACTORES DE RIESGO MENCIONADOS EN LA LITERATURA ASOCIADOS A
LOS CASOS DE
TROMBOEMBOLIA PULMONAR

Factor de riesgo	Caso	Control	P
Catéter central Promedio en días	50 11.74	39 8.3	0.0248●
Catéter central entre 5 a 15 días de duración	32	16	0.0028●
Cardiopatía cianógena	7	7	0.6111
Cardiopatía no cianógena	10	6	0.2115
Cirugía mayor Promedio días	20 25	14 24	0.1578
Endocarditis bacteriana	17	2	0.0001●
Neoplasia	8	12	0.8888
Insuficiencia cardiaca	28	22	0.1813
Deshidratación	12	14	0.7452
Asfixia perinatal	10	6	0.2115
Obesidad	2	1	0.5
Infección articular y tej. blandos	5	0	0.0288●
Infección	52	40	0.0132●
Desnutrición	25	29	0.8159
Choque	39	36	0.3584
Sepsis	40	28	0.0244●
Terapia intensiva Promedio en días	23 9.83	22 9	0.5
Válvula de derivación ventriculoperitoneal	1	4	0.9712
Trauma miembros	1	0	0.5

● SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

TABLA 16
DURACION EN DIAS DEL CATETER CENTRAL

	CASO	CONTROL	P
MENOR A 5	13	19	0.9243
5 A 15	32	16	0.0258●
MAYOR A 15	5	4	0.5
TOTAL	50	39	

●SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

TABLA 17
FRECUENCIA DE ENFERMEDAD INFECCIOSA EN CASO Y CONTROL

INFECCION	CASO	CONTROL	VALOR DE P
SI	48	36	0.0185●
NO	15	27	
TOTAL	63	63	

●SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

TABLA 18
GERMENES AISLADOS EN CASO Y CONTROLES.

CLASIFICACION	CASO	CONTROL	VALOR DE P
BACTERIAS	40	23	0.5472
Bacterias gram (-)	29	18	0.6997
Klebsiella N	12	9	0.8200
Pseudomona	8	6	0.7922
E.Coli	5	1	0.2753
Enterobacter C.	3	1	0.5281
Serratia M	1	0	0.6310
Acinetobacter	0	1	1.0
Bacterias gram (+)	7	2	0.2814
Estafilococos Aureos	7	1	0.1299
Neumococo	0	1	1.0
Espiroquetas	1	1	0.8666
Treponema pallidum	1	0	0.6310
Leptospirosis	0	1	1.0
Bacterias no especificada	3	2	0.7398
HONGOS	9	5	0.5866
Cándida A.	8	4	0.5266
Mucor	1	1	0.8666
VIRUS	3	3	0.8694
Adenovirus	2	0	0.3953
Varicela	1	0	0.6310
Rabia	0	1	1.0
Citomegalovirus	0	1	1.0
Hepatitis	0	1	1.0
PARASITO	1	0	0.6310
Cisticercos	1	0	0.6310
TOTAL DE GERMENES	53	31	

VALOR DE P NO SIGNIFICANTE

TABLA 19
FACTORES DE RIESGO DESCRITOS EN LA LITERATURA QUE NO SE
PRESENTARON EN NUESTROS CASOS.

Fractura de pelvis o de miembros inferiores
Cirugía de traumatología
Estados de hipercoagulabilidad
Quemaduras
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Anemia depranocítica
Hipercolesterolemia
Escleroterapia
Antecedentes de trombosis venosa profunda

VARIABLES

1. Variable dependiente

Identificación de casos y controles

2. Variables independientes

Todos los elementos que se consideran factores de riesgo (ver anexo)

3. Variables demográficas

Edad

Sexo

FICHA DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

(Variables del estudio)

DE IDENTIDAD

- 1) Número de autopsia
- 2) Número de expediente
- 3) Sexo Masculino
 Femenino
- 4) Edad en meses

≤ 1
2 a 12
3 a 24
25 a 72
73 a 144
>144

- 5) Servicio de procedencia.

Area crítica

Neonatología
Urgencias
Terapia intensiva

Area médica

Infectología
Neumología
Gastroenterología
Inmunología
Hematología

Oncología
Cardiología
Neurología
Medicina interna

Area quirúrgica

Cirugía cardiovascular
Neurocirugía
Cirugía general
Ortopedia

- 6) Fecha de autopsia

CLINICAS

7) Diagnostico clínico de TEP

Si No

8) Diagnostico de TEP en certificado de defunción.

Si No

ANATOMOPATOLOGICAS

9) Enfermedad primaria

Cardiopatía

Infección

Neoplasia

Malformación congénita

Patología cutánea

Prematurez e hipoxia

Otras

10) Enfermedades concomitantes

11) Complicaciones.

12) Causa de muerte en la autopsia

13) Gravedad de la TEP

Mortal

Contribuyente

14) Origen del trombo

Murales

Valvulares

Mixtos

Vena cava superior y tributarias

Vena cava superior e inferior

Venas de miembros inferiores

Desconocido

15) Tromboembolia séptica

Si No

16) Presencia y localización del infarto pulmonar

Campo pulmonar derecho
Campo pulmonar izquierdo
Bilaterales

17) Presencia de otra patología pulmonar y tipo de afección

Inflamación de vía aérea superior
Inflamación de vía aérea inferior
Daño alveolar difuso
Edema/hemorragia
Barotrauma
Displasia broncopulmonar
Metástasis
Fibrosis intersticial
Inflamación pleural

18) Datos anatómicos o clínicos de insuficiencia cardíaca

Si No

19) Datos anatómicos o de hemocultivos de sepsis

Si No

20) Datos anatómicos o clínicos de choque

Si No

21) Endocarditis bacteriana

Si No

22) Catéter central

Si No

23) Duración del catéter central en días

< 5
5 a 15
>15

24) Cardiopatía

Si No

25) Tipo de cardiopatía

Congénita
cianógena
acianógena
Adquirida

26) Cirugía mayor

Si No

27) Lapsos del postquirúrgico en días.

28) Estado de conciencia al ingreso.

Alerta
Inconsciente

29) Enfermedad neurológica.

Si No

30) Válvula de derivación ventricular

Si No

31) Trauma

Si No

32) Tipo de trauma

33) Neoplasia.

Si No

34) Tipo de neoplasia

35) Infección

Si No

36) Tipo de infección

37) Deshidratación

Si No

38) Desnutrición

Si No

39) Obesidad.

Si No

40) Choque.

Si No

41) Hospitalizado en terapia intensiva.

Si No

42) Duración de la hospitalización en terapia intensiva en días.

BIBLIOGRAFIA

1. Evans DA, Wilmott RW. Pulmonary embolism in children. *Pediatr Clin NA* 1894;41:569-584.
2. Byard RW, Cutz E. Sudden and unexpected death in infancy and childhood due to pulmonary thromboembolism. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:142-144.
3. Bernstein O, Coupey S, Schonberg SK. Pulmonary embolism in adolescents. *AJDC* 1986;140:667-671.
4. Bergqvist O, Undblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-108
5. Wong KS, Un TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chi SM. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child* 2002;87:312-315
6. Goldhaber SZ, Savage DO, Garrison RJ, Catelli Wp, Kannel WB, McNamara PM et al. Risk factors for pulmonary embolisms. The framingham study. *Am J Med* 1983;74:1023-1028
7. Stein PO, Tatel KC, Kaira NI, Petrino M, Savarapu P, Furlong JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community / teaching general hospital. *Chest* 2002; 121 :802-5.
8. Sell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends compared with week days. *N Engl J Med* 2001;30: 663-8.
9. Pheby OF, Codling BW. Pulmonary embolism at autopsy in a normal population: Implications for air travel fatalities. *Aviat Space Environ Med* 2002; 73: 1208-14.
10. Escoffery CT, Shirley SE. Causes of sudden natural death in Jamaica: A medicolegal (coroner's) autopsy study from the University Hospital of the West Indies. *Forensic Sci Int* 2002;129: 116-21.
11. Grandmaison GL, Durigon M. Pulmonary embolism: A rare cause of sudden infant death. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23:257-9.
12. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre García J, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de 13 años. *Rev.MED IMSS(Mex)* 1996;34:7-11
13. Arredondo CJL, Zelaya I, López Corella E. Tromboembolismo pulmonar séptico en niños. *Acta pediátrica Méx.* 1981;2:97-105

14. Green RM, Meyer T J, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolisms in younger adults. *Chest* 1992;101:1507-1511
15. Nowak-Gottl U, Kpsch A Factor VIII, D-dimer, and thromboembolisms in children. *N. Eng J Med* 2004;351: 351:1051-1053
16. Buck JR, Connors RH, Cocn WN, Weintraub WH, Wesley JR, Coran AG Pulmonary Embolism in children. *J Pediatr Surg* 1981, 16:385-391.
17. Goldenberg NA, Knapp-Clevenger R, Manco- Jonson M, Elevated plasma factor VIII and dimer levels as predictors of poor outcomes of thrombosis in children. *N Eng J Med* 2004;351:1081-1086
18. Stevenson GF, Stevenson FL, Pulmonary embolism childhood. *J Pediatr* 62-69
19. Torre JM. Accidentes tromboembolicos del pulmón en niños. *Gac Med Mex* 1962;42:845-853
20. Gulbahce HE, Pambuccian SE, Jessurun J, Woodard, Steiner ME, Manivel JC, Hite S, Ramsay NK, Baker KS. Pulmonary nodular lesion in bone marrow transplant recipients: impact of histologic diagnosis on patient management and prognosis. *Am J Clin Pathol.* 2004 Feb, 121 :205-10
21. Bergquist O, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1965;72:105.
22. Graziano JN, Charpie JR. Thrombosis in the intensive care unit: Etiology, diagnosis, management, and prevention in adults and children. *Cardiol Rev* 2001 ;9: 173-82.
23. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new doppler-echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-11.
24. Miniati M, Montj S, Pralati L, Di Ricco G, Marini e Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med* 2001; 110:528-35.
25. Vavilala MS, Nathens AS, Jurkovich GJ, Mackenzie E, Rivara FP. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *J. Trauma* 2002;52:922-7.
26. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemostg* 2001; 86:464-74.
27. Nowak-Gottl U, Auberger K, Halimeh S, Junker R, Klinge J, Kreuz WO, et al. Thrombotic disease in newborns and infants. *Thromb Haemost* 1999;82:112-6.

28. Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001;86: 464-74.
29. Wong KS, Un TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. *Arch Dis Child* 2002;87:312-15.
30. Sass AE, Neufeld EJ. Risk factors for thromboembolism in teens: When should I test? *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:370-8.
31. Lynch Jk, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. *Curr Opin Pediatr* 200 1; 13:499-505.
32. Chuansumrit A, Chiemchanya S, Kkowsathit P, Hotrakitya S, Chunharas A, Hathirat P. Thromboembolic complications in The pediatric patients. *J Med Assoc Thai* 2001;84: 681-7.
33. Molinari AC, Castagnola E, Mazzola C, Piacentino M, Fratino G. Thromboembolic complications related to indwelling central venous catheters in children with oncologica / haematological diseases: A restrospective study of 362 catheters. *Support Care Cancer* 2001 ;9:539-44.
34. Lee LC, Shak K. Clinical manifestation of pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:925-42.
35. World health organization (WHO)/ intematonal Society. Diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Report of the WHO/ ntematonal Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* 1992;268:1727-33.
36. Cvitanic O, Marino P. Improved use of arterial blood gas analysis in suspected pulmonary embolism. *Chest* 1989;95:48-51.
37. Qanadli SO, El Hajjam M, Vleillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1415-20.
38. Vázquez García R, Azpitarge Almagro J, Calderón Sandubete, Infantes Alcón C, Mora Pardo JA, Pavón Jiménez R, et al. Tromboembolismo Pulmonar. En: *Proceso Asistencial Integrado*. Sevilla:Consejeria de Salud, 2002.
39. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell L, Dreyer JF, Sames O, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside wrthout diagnostic imaging: Management of patientes with suspected pumonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intem Med* 2001;135:93-107.
40. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new rapid and quantitative ,D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1 998; 158:65-70.

41. Johna S. Cemaj S. O'Callaghan T, Catalana R. Effect of tissue injury en D- Dimer levels: A prospective study trauma patients. *Med Sci Monit* 2002;8:5-8.
42. PIOPED Investigadors. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9
43. Fennerty T. The diagnosis of pulmonary embolism. *BMJ* 1997;314:425-9.
44. Blommgarde., DC., Rosen MP. Newer diagnostic modalities for pulmonary embolism. Pulmonary angiography using CT and MR imaging compared with conventional angiography. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19:975-89.
45. Kruger S. Haage p. Hoffmann R, Breuer C. Bucker A. Hanrath p. et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001; 120: 1556-61.
46. Oudkerk M, Van Beek EJ, Wlelopolski P, van Ooijen PM. Brouwers-Kuyper EM Bongaerts AH, et al. Comparison of contrast- enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: A prospective study. *Lancet* 2002;359:1643-7.
47. Hatabu H, Uematsu H. Hasegawa I, Gefter WB. CT and MR in pulmonary embolism: A changing role for nuclear medicine in diagnostic strategy. *Semin NucI Med* 2002;32:183-92.
48. Belle L. Martin M, Brunier S, Brunet N. Bosson JL., Gross C, et al. Algorithm in non severe pulmonar embolism.