

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i12.1957>

Factores congénitos de los trastornos trombóticos arteriales en recién nacidos

Congenital factors of arterial thrombotic disorders in newborns

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales

veintimilla.41@est.ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Cuenca
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-4681-5320>

Karla Aspiazu-Hinostroza

kaspiazuh@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Cuenca
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-6016-4109>

Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

carem.prieto@ucacue.edu.ec

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Cuenca
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-7752-932X>

Recepción: 01 de abril 2022

Revisado: 23 de mayo 2022

Aprobación: 15 de junio 2022

Publicación: 01 de julio 2022

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

RESUMEN

La trombosis arterial neonatal representa el 5,8% de todos los tipos de trombosis conocidos en recién nacidos, esto convierte a esta enfermedad en un punto de enfoque específico para su diagnóstico oportuno, y descifrar los factores congénitos de mayor recurrencia, se realizó una revisión sistemática PRISMA, donde se evaluaron 20 artículos de tipo observacional transversal, detallando los resultados obtenidos en cuanto al factor congénito más recurrente que en este caso es el sexo masculino, prematuridad y defectos genéticos se han mencionado además los marcadores bioquímicos y moleculares mayormente evaluados en esta muestra, demostrando que en estos casos los marcadores bioquímicos analizados con frecuencia son: antitrombina III, Proteína C y S, anticuerpos antifosfolípidos y homocisteína y como marcadores moleculares se evalúa con mayor recurrencia a: Factor V Leiden y el gen de la protrombina G20210A.

Descriptores: Trombosis arterial neonatal; mutación MTHFR; mutación factor V Leiden; Mutación G20210. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Neonatal arterial thrombosis represents 5.8% of all known types of thrombosis in newborns, this makes this disease a specific point of focus for its timely diagnosis, and to decipher the congenital factors of greater recurrence, a systematic review PRISMA was performed, where 20 articles of cross-sectional observational type were evaluated, detailing the results obtained in terms of the most recurrent congenital factor which in this case is male sex, prematurity and genetic defects have also been mentioned biochemical and molecular markers mostly evaluated in this sample, showing that in these cases the biochemical markers frequently analyzed are: Antithrombin III, Protein C and S, antiphospholipid antibodies and homocysteine and as molecular markers are evaluated with greater recurrence to: Factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A.

Descriptors: Neonatal arterial thrombosis; MTHFR mutation; leiden factor V mutation; G20210 mutation. (DeCS/MeS).

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

INTRODUCCIÓN

La trombosis, es una afección que se caracteriza por la formación de trombos o coágulos dentro de los vasos sanguíneos. La formación de estos coágulos obstruye la circulación normal de la sangre en el organismo ¹. En el periodo neonatal, que comprende las primeras cuatro semanas de vida del recién nacido, la incidencia de trombosis es 40 veces mayor que en cualquier otra etapa del desarrollo pediátrico, sobre todo en neonatos gravemente enfermos o que precisan el uso de un catéter central ². La causa de esta enfermedad en los recién nacidos conlleva características lábiles del sistema hemostático neonatal ³.

La trombosis neonatal (TN) es un evento grave, ya que puede causar mortalidad o resultar en morbilidad y discapacidades severas ⁴. Establecer criterios respecto al diagnóstico temprano y factores congénitos que conllevan el desarrollo de la enfermedad es fundamental ya que los datos disponibles son escasos. Determinar los factores que conllevan a desencadenar trombosis en niños recién nacidos posibilita en gran medida a evitar el riesgo de mortalidad por esta causa ⁵. Los diferentes trastornos trombóticos neonatales se clasifican en: trombosis venosas, que afectan principalmente a las extremidades, la aurícula derecha y las venas renales; estas son más frecuentes que las arteriales ³.

Según las estadísticas de nacimientos registrados en la página oficial de 'countrymeter', en lo que va del año hasta la presente fecha, se han registrado 134,321,923 nacimientos de seres humanos⁶. Esto quiere decir que aproximadamente 2,686,438 neonatos padecen o padecieron algún tipo de enfermedad trombótica en lo que va del 2021, sin embargo, de este total, únicamente el 5% de neonatos sobrellevaron la enfermedad como trombosis arterial ⁷. Razón por la cual el enfoque se ha direccionado a la valoración de los factores congénitos de riesgo asociados al desarrollo de trombosis arterial, a la recolección de datos referente al factor de riesgo congénito con mayor recurrencia en

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

esta enfermedad, se actualizarán datos y métodos clínicos y moleculares para la detección precoz de este tipo de enfermedad.

Todo lo mencionado previamente es importante ya que detalla el impacto de las enfermedades trombóticas en la hemostasia del recién nacido, esto evaluará en mayor medida el riesgo de padecer esta enfermedad y coadyuvará a establecer un tratamiento óptimo. El presente artículo de revisión tiene como objetivo la evaluación sistemática de factores congénitos referente a la trombosis arterial neonatal y los medios disponibles para diagnosticar de manera temprana esta enfermedad. Diversos factores asociados a esta enfermedad han sido nombrados en varios estudios, como lo son: factores maternos, factores neonatales congénitos y factores neonatales adquiridos ⁴.

En Ecuador existen escasos reportes que permitan conocer datos sobre esta enfermedad, la información obtenida hasta el momento indica que por cada cien neonatos nacidos vivos, dos mueren con enfermedades tromboembólicas ⁵, esto lo asocian a la mala práctica al momento de la colocación de una vía central permanente, sin embargo no existen antecedentes de que a estos neonatos se les hayan realizado pruebas moleculares acerca de posibles mutaciones en sus genes o por el contrario la deficiencia de ciertas proteínas que son importantes en la coagulación de la sangre de los seres humanos.

MÉTODO

La actual revisión se reporta de acuerdo con los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y pautas de metaanálisis (PRISMA). Este método responde a la siguiente pregunta clínica:

¿El diagnóstico de TN utilizando marcadores bioquímicos y moleculares permiten detectar la enfermedad de manera temprana?

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

La presente investigación, se realizó en el orden a continuación:

1. Establecer la pregunta de investigación.
2. Búsqueda de estudios relevantes en bases de datos.
3. Selección de los estudios.
4. Extracción de datos.
5. Síntesis y reporte de resultados.

Estrategia de búsqueda

La información recolectada fue tomada de las siguientes bases de datos PubMed y Science Direct. Se utilizaron operadores booleanos y palabras clave de acuerdo con cada sistema de datos.

Pregunta PEO

P: Neonatos

E: Trombosis

O: Factor de riesgo de mayor recurrencia/marcadores moleculares.

Se utilizó la siguiente sintaxis de búsqueda: “Trombosis arterial neonatal” OR “thrombosis aortic neonate” AND “thrombosis neonatal” OR “biomarker” OR “congenital factors of thrombosis” OR “arterial” AND “neonatal hemostasis”. Los artículos inicialmente identificados se almacenaron en el gestor de referencias bibliográficas Zotero, desde el cual se excluyeron los archivos que se encontraban por duplicado.

Criterios de inclusión

1. Publicaciones cuyo diseño metodológico corresponda a: Casos clínicos y estudios observacionales.
2. Estudios que evalúen o discutan el diagnóstico de trombosis en neonatos.
3. Artículos publicados desde enero del 2011 al 2021.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

4. Manuscritos en español e inglés.
5. Estudios que mencionen el método diagnóstico utilizado, clínico y/o molecular, para la detección de trombosis en neonatos.

Criterios de exclusión

1. Investigaciones incompletas y fuera del campo de estudio.
2. Estudios de lactantes que sean mayores a las cuatro semanas de vida.
3. Documentos de investigación como tesis, informes, cartas al editor.

Selección de estudios y extracción de datos

1. La actual revisión se reporta de acuerdo con los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y pautas de metaanálisis (PRISMA).
2. Revisión independiente, por parte de los autores, de títulos, resúmenes y el texto completo para su elegibilidad.
3. Extracción de datos en Microsoft Excel, con las respectivas variables (tipo de estudio, autores, fecha de publicación, población estudio, método diagnóstico utilizado, hallazgos principales, factores de riesgo inherentes al neonato).
4. Los resultados obtenidos, se han clasificado en las tablas 2, 3 y 4 respectivamente (Anexos).

De las bases de datos utilizadas para la recopilación de la información se identificaron 727 elementos relevantes para su análisis. Posteriormente se realizó una lectura de títulos y resúmenes, excluyendo 369 artículos no relevantes. De los 358 artículos sobrantes, para su lectura a texto completo, se eliminaron 338 de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente se incluyó un total de 20 artículos relevantes para el análisis de la revisión sistemática.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

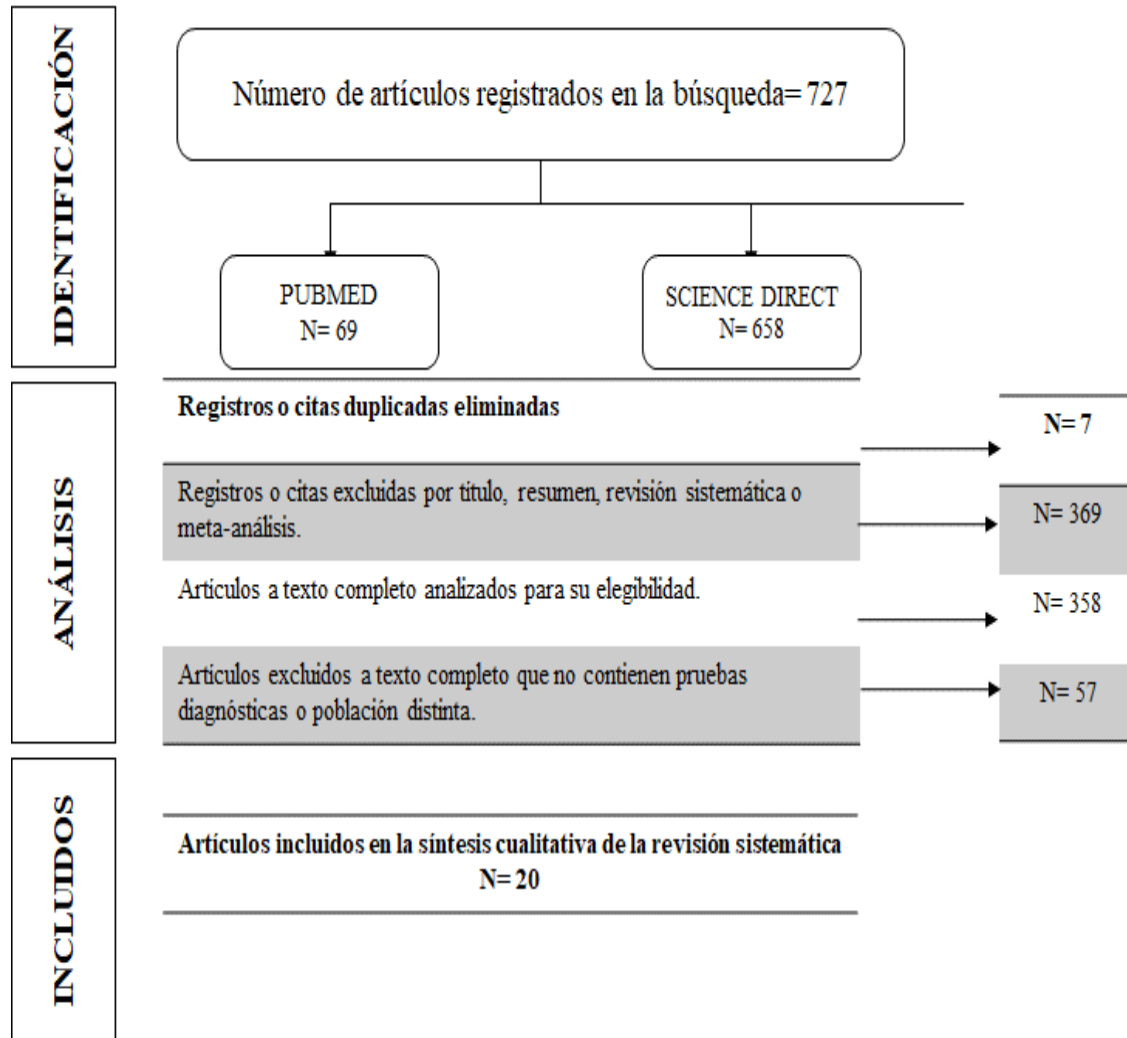


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

RESULTADOS

Los resultados de la búsqueda sistemática se visualizan en la figura número 1, se detalla todo el proceso de selección, inclusión y exclusión de los estudios encontrados para dicho objetivo. Se seleccionaron 20 artículos, de los cuales se extrajeron los siguientes datos: ubicación del estudio, autor, tipo estudio, año de publicación, población, sexo, edad gestacional. Los resultados se resumen en la Tabla 1 (Anexos).

En esta revisión la población de estudio incluye únicamente neonatos, en su mayoría de sexo masculino, con una edad gestacional entre 28 a 40 semanas. Los artículos seleccionados pertenecen a estudios de tipo observacional transversal. Se nombra de manera específica los resultados referentes a marcadores bioquímicos y moleculares utilizados en el diagnóstico temprano de trombosis arterial en recién nacidos, del mismo modo se nombran los factores congénitos que coadyuvan al desarrollo de esta enfermedad (tabla 2) (Anexos).

Marcadores bioquímicos

En la tabla 2, se detallan los marcadores bioquímicos de uso diagnóstico para trombosis arterial neonatal, en los estudios analizados los marcadores de mayor recurrencia hacen referencia a Antitrombina III, Proteína C y S, anticuerpos antifosfolípidos y homocisteína. De los veinte artículos, únicamente siete artículos presentaban valores alterados para los indicadores valorados ^{12 14 16 19 20 24}

Marcadores Moleculares

Los marcadores moleculares que se han evaluado en la presente revisión, abarcan en detalle en la tabla 2, de los veinte artículos seleccionados seis artículos no contienen ningún tipo de prueba que revelé el diagnóstico de marcadores moleculares ^{12 14 15 20 23 24}. La tabla 2, muestra además que los marcadores moleculares que son evaluados con mayor frecuencia en casos de trombosis neonatal arterial son: Factor V Leiden y el gen

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

de la protrombina G20210. En menor proporción se han analizado: gen MTHFR, PAI, TAFI, TGA Y C677T

Respecto a la sensibilidad y especificidad de estos marcadores, no se ha incluido en los estudios de manera explícita estos valores, se recalca que solo el estudio número 4 ¹¹, contiene marcadores moleculares con un 99% de sensibilidad, a la vez es importante señalar que estos marcadores moleculares son pronósticos al desarrollo de trombosis arterial neonatal. En el artículo número 4 ¹¹, el estudio llevado a cabo ha interpretado estos tres marcadores moleculares en base a su sensibilidad de la siguiente manera: En presencia de al menos 1 biomarcador anormal la probabilidad de predecir trombosis es igual o superior al 15% (IC: 2% a 43%), la probabilidad de desarrollar un evento trombotico arterial en neonatos luego de una cirugía cardíaca es de más del 50 % (IC: 10 % a 95 %) cuando se combinan 2 variables significativas, y alcanza el 95 % (IC: 75 % a 99 %) cuando están los 3 biomarcadores (TGA, TAFI y PAI-1) ¹¹.

Factores de riesgo

Para la clasificación de los factores de riesgo se ha tomado como referencia la tabla 1 y 2, los factores de riesgo se clasifican como factores de riesgo congénitos y factores de riesgo adquiridos, se detallan en la tabla 3. (Anexos).

Factores de riesgo congénitos

Los factores de riesgo congénitos encontrados en estos estudios, son:

1. Sexo masculino, de los 20 estudios analizados, el número de la población total es de 102 recién nacidos; de los cuales 35 son de sexo femenino (34,31%) y 67 (65,68%) de sexo masculino. Aun así, es necesario realizar mayores investigaciones para definir claramente el sexo como un riesgo relacionado.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

2. Prematuridad: Dentro de los factores de riesgo asociados en algunos estudios, se nombra la prematuridad; sin embargo, en esta revisión se evidencia que más de la mitad de los casos analizados, pertenecen a recién nacidos llegados a término.
3. Deficiencia de inhibidores: En el análisis únicamente se encontró que un estudio hace referencia a niveles bajo en la proteína S, el artículo número 8 ¹⁵.
4. Defectos genéticos: Mutaciones en los genes G20210A, V Leiden, MTHFR heterocigota, C6771 heterocigota, ATBp3 homocigota; han sido las únicas pruebas realizadas y de manera individual para cada caso, no ha sido común encontrar este tipo de marcadores moleculares en la totalidad de los artículos analizados.

Tomando en cuenta los resultados de cada artículo, se nombra en este análisis como factores congénitos de mayor recurrencia al sexo masculino, prematuridad, dímero D elevado y en menor proporción mutaciones en genes específicos.

Factores de riesgo adquiridos

De manera general se ha destacado como factor adquirido de mayor recurrencia a deshidratación, infecciones y en menor proporción a dispositivos de acceso venoso central. Se los detalla de manera breve puesto que el objetivo de esta revisión se centra en descifrar los factores de riesgo congénitos.

Calidad metodológica de los estudios

La tabla 4 (Anexos), corresponde a la valoración de riesgo de sesgo. La valoración de cada ítem respecto al riesgo de sesgo de la calidad metodológica de los artículos de esta revisión se presenta como porcentajes; además se muestra un resumen de riesgo de sesgo basado en las pautas establecidas en la herramienta Quadas-2 para cada estudio incluido, se observa en color verde para bajo riesgo de sesgo, amarillo para riesgo incierto de sesgo y rojo para alto riesgo de sesgo. Tomando en cuenta los resultados obtenidos

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

por la herramienta QUADAS-2, se observa que los veinte estudios tienen bajo riesgo de sesgo, es así que se determina que son estudios confiables y de alta calidad.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática, proporciona información disponible sobre los indicadores diagnósticos, método diagnóstico y factores de riesgo congénitos en el caso de trombosis arterial neonatal. Se ha mencionado de manera reiterada que los recién nacidos tienen un mayor riesgo de padecer trombosis en comparación a niños en edad pediátrica en general ²⁸, sin embargo, algunos autores han señalado que la trombosis arterial en neonatos representa únicamente el 5,18% del total de todos los tipos de trombosis conocidos ²⁹.

Un eficaz y oportuno diagnóstico de esta enfermedad puede en gran medida mejorar la calidad de vida del paciente y evitar secuelas o en los peores casos la muerte del recién nacido. La etiología de este tipo de trombosis aún no es clara ya que algunos artículos sugieren que la trombosis arterial neonatal sin una causa aparente, es un evento raro ¹⁵ ¹⁸ lo que debería conducir a la evaluación de trombosis congénita, ya que esto puede elevar el riesgo de eventos tromboembólicos ¹⁸.

Puesto que los síntomas no son claros, eventualmente podrían simular otros trastornos muy diferentes, como la coartación de la aorta. Las complicaciones agudas o trombosis arterial pueden incluir hipertensión renal, necrosis intestinal y gangrena periférica, según sea la localización ¹⁸. En los resultados se ha evidenciado de manera individual a marcadores bioquímicos y marcadores moleculares, siendo en esta revisión más evidentes o mayormente evaluados los marcadores bioquímicos tabla 2, los marcadores bioquímicos de mayor recurrencia en la evaluación han sido Antitrombina III, en los estudios evaluados este marcador se encontraba dentro de los rangos normales a excepción del artículo 13 ²⁰ que a pesar de encontrarse en niveles bajos, se atribuyó

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

como factor desencadenante de la enfermedad a un dispositivo de acceso venoso central (CVAD).

En el caso de la proteína C en todos los análisis este marcador se encontró dentro del rango normal, menos en el artículo 17²⁴ donde se acompaña de la deficiencia de otros inhibidores y en el artículo 11¹⁸ donde va de la mano con una mutación, es así que un resultado normal de esta proteína no se puede evidenciar como único marcador fiable para descartar el diagnóstico de trombosis arterial, en otros casos de trombosis quizá sea un indicador eficaz ya que la literatura explica que la deficiencia de proteína C es poco común y cuando esta se llega a manifestar, su deficiencia produce trombosis vascular³⁰. Respecto a los artículos donde se evaluó a la proteína S, en el estudio número 8¹⁵ se muestra un resultado anormal con niveles bajos de esta proteína, a pesar de este resultado el estudio se inclina a que la causa del desarrollo de la enfermedad se debe a la combinación del factor congénito como la deficiencia de proteína S y también a un factor adquirido como lo es la deshidratación; la proteína S juega un rol fundamental debido a que la proteína S está dotada de propiedades anticoagulantes, por tanto; su déficit se asocia a un estado de hipercoagulabilidad¹⁵.

En el caso de la evaluación de anticuerpos antifosfolípidos no se encontraron resultados alterados en los 20 artículos estudiados, podría deberse a que este indicador no es exclusivo para el diagnóstico de trombosis arterial neonatal, ya que el síndrome antifosfolípido puede causar trombosis en cualquier órgano³¹.

En los análisis respecto a la evaluación de homocisteína, únicamente el artículo 14²¹ se encontraba con el valor elevado 25,5 umol/L, aun así la causa del desarrollo de trombosis neonatal no fue determinado; estudios advierten que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica, independientemente de otros factores de riesgo convencionales, aunque la homocisteína interactúa con otros factores aterogénicos³².

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

Por otro lado, en la evaluación de marcadores moleculares independientemente de marcadores bioquímicos; esta revisión sugiere que en el caso de la mutación del gen de la protrombina G20210A heterocigoto, el riesgo de trombosis en los portadores de esta mutación es moderado ³³ y no hay mayor evidencia de relación entre dicha mutación y eventos trombóticos en el período neonatal; sin embargo, se ha asociado a trombosis arterial neonatal cuando existe un segundo defecto genético o a un factor de riesgo adquirido, tal como la existencia de valores elevados de hematocrito como es el caso en concreto. En este artículo se explica que la policitemia se define como la presencia de un hematocrito venoso mayor o igual del 65% o una hemoglobina mayor de 22 g/dl y se considera un factor de riesgo de trombosis arterial ¹⁶.

En la mayoría de los artículos se ha evaluado el factor V Leiden, pero el único resultado positivo frente a este indicador lo resalta el artículo 11 ¹⁸, podría deberse a que no es un indicador específico para evaluar y diagnosticar trombosis arterial neonatal, la mutación es un trastorno genético caracterizado por una respuesta anticoagulante deficiente a la proteína C activada y un mayor riesgo de tromboembolismo venoso ³⁴.

En un mismo estudio encontramos un polimorfismo entre MTHFR y C677T heterocigosis, en este caso (artículo 15) ²², no se incluyó la causa aparente del desarrollo de la enfermedad, sin embargo, varios estudios mencionan que los polimorfismos del gen MTHFR podrían afectar la actividad de la enzima ³⁵. El polimorfismo C677T se ha asociado con un aumento de homocisteína ³⁶, pero en esta ocasión no se ha obtenido datos que reflejen el valor normal o anormal de homocisteína en sangre.

En cuanto al factor congénito de mayor recurrencia, en esta revisión se da protagonismo al sexo masculino, la prematuridad, deficiencia de inhibidores y mutaciones genéticas. Varios autores sugieren que la razón del predominio masculino sigue sin estar clara; se puede especular que es una diferencia relacionada con el sexo en la perfusión renal, o una expresión de polimorfismos genéticos de citocinas inflamatorias procoagulantes ³⁷.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

Aunque no ha sido parte de los objetivos planteados, se evidencia además que el método diagnóstico para trombosis arterial neonatal se da por ecografía, los marcadores mencionados son coadyuvantes para encontrar la causa aparente del desarrollo de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se debe tomar en cuenta los estudios de marcadores moleculares que faciliten en este caso el diagnóstico precoz de trombosis arterial en recién nacidos, pese a que existen algunos marcadores bioquímicos siendo los comúnmente usados como Antitrombina III y Proteína S, se deben evaluar de manera conjunta con los marcadores moleculares especialmente el gen de la protrombina G20210A y homocisteína MTHFR debido a que la mayoría de los casos de trombosis de trastornos arteriales neonatales están relacionados con un déficit hereditario de coagulación esporádico.

También se debe tomar en cuenta que para el desencadenamiento de la enfermedad no solo es necesario encontrar factores de riesgo congénitos, también se deben denotar a los factores de riesgo adquiridos, ya que específicamente trombosis arterial neonatal es una enfermedad poco frecuente y así mismo poco estudiada. El factor de riesgo congénito de mayor recurrencia en estos estudios hace referencia al sexo masculino, prematuridad y mutaciones genéticas.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los Autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

AGRADECIMIENTO

A la Unidad Académica de Posgrados de la Universidad Católica de Cuenca por el apoyo permanente a los procesos investigativos.

REFERENCIAS

1. Bhatt MD, Chan AK. Venous thrombosis in neonates. *Fac Rev.* 2021; 10:20. Published 2021. doi:[10.12703/r/10-20](https://doi.org/10.12703/r/10-20)
2. Rizzi M, Goldenberg N, Bonduel M, Revel-Vilk S, Amankwah E, Albisetti M. Catheter-Related Arterial Thrombosis in Neonates and Children: A Systematic Review. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1058-1066. doi:[10.1055/s-0038-1642635](https://doi.org/10.1055/s-0038-1642635)
3. Bacciedoni V, Attie M, Donato H; Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):159-166. doi:[10.5546/aap.2016.eng.159](https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.159)
4. Saxena R, Kannan M, Choudhry VP. Neonatal thrombosis. *Indian J Pediatr.* 2003;70(11):903-907. doi:[10.1007/BF02730597](https://doi.org/10.1007/BF02730597)
5. Conti GO, Molinari AC, Signorelli SS, Ruggieri M, Grasso A, Ferrante M. Neonatal Systemic Thrombosis: An Updated Overview. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(5):499-509. doi:[10.2174/1570161116666180117101445](https://doi.org/10.2174/1570161116666180117101445)
6. Worldometer. Estadísticas mundiales en tiempo real [Real-time global statistics]. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.worldometers.info/es/>
7. Hernández-Cuervo H, Usme S, Yunis JJ. Frequently associated genotypes to thrombophilia. *Biomed Rev Inst Nac Salud.* 2014;34(1):132-42.
8. Ulubas Isik D, Celik IH, Yilmaz O, Bas AY, Demirel N. A Previously Healthy Premature Infant Treated With Thrombolytic Therapy for Life-threatening Pulmonary Artery Thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* noviembre de 2016;38(8):e319-21.
9. Shrimanth YS, Prasad K, Karthik AA, Barwad P, Pruthvi CR, Gawalkar AA, et al. Spontaneous pulmonary artery thrombus in a neonate. *Egypt Heart J.* 2021; 73:43.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostrroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

10. Mulcaire-Jones JP, Bailly DK, Frank DU, Verma AR, Barney BJ, Siefkes HM. Spontaneous aortic thrombosis in neonates: a case report and review of literature. *Cardiol Young*. 2020;30(1):95-9.
11. Hypercoagulability Markers Predict Thrombosis in Single Ventricle Neonates Undergoing Cardiac Surgery - The Annals of Thoracic Surgery [Internet]. Available from: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(13\)00881-3/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(13)00881-3/fulltext)
12. Amonkar PS, Gavhane JB, Kharche SN, Kadam SS, Bhusare DB. Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report. *Paediatr Int Child Health*. 2021;41(3):211-6.
13. Krause U, Schneider HE, Webel M, Paul T. Thrombosis of the Aorta Abdominalis in Infants – Diagnosis and Thrombolytic Therapy. *Klin Pädiatr*. 2012;224(3):179-82.
14. Bogović M, Papeš D, Mitar D, Smiljanić R, Sršen-Medančić S, Čavar S, et al. Abdominal Aortic Thrombosis in a Healthy Neonate. *Ann Vasc Surg*. 2016;32:131.e7-9.
15. Ayad A, Lemouakni S, Tami L, Oulja M, Knouni H, Barkat A. [Spontaneous neonatal aortic thrombosis revealing protein S deficiency]. *J Med Vasc*. 2018;43(1):56-60.
16. Valero Menchén P, Blázquez Gamero D. Trombosis aórtica en un neonato [Aortic thrombosis in a neonate]. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):e262-5.
17. Knadler JJ, Zobeck M, Masand P, Sartain S, Kyle WB. In Utero Aortic Arch Thrombosis Masquerading as Interrupted Aortic Arch: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Cardiol*. 2019;40(3):658-63.
18. Wieland I, Jack T, Seidemann K, Boehne M, Schmidt F, Happel CM, et al. Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis. *Cardiol Young*. 2014;24(1):33-9.
19. Jasani B, Nanavati R. Neonatal aortic thrombosis as a result of congenital homocystinuria. *Indian Pediatr*. 2013;50(11):1054-6.
20. Biermayr M, Brunner B, Maurer K, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Neubauer

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

- V. Case report of a central venous access device-associated thrombosis with aortic embolism in a preterm infant. *BMC Pediatr.* 6 de septiembre de 2016;16(1):154.
21. Gallotti R, Cammock CE, Dixon N, Ootaki Y. Neonatal ascending aortic thrombus: successful medical treatment. *Cardiol Young.* 2013;23(4):610-2.
 22. Piersigilli F, Auriti C, Landolfo F, Campi F, Schingo P, Dotta A. Spontaneous thrombosis of the abdominal aorta in two neonates. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014;34(3):241-3.
 23. Gerardin JF, Anderson CS, Armstrong AK, Grifka RG. Descending aorta thrombus in a neonate mimicking coarctation of the aorta: Mechanical thrombectomy using the AngioJet® catheter. 2013. Available from: <http://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/96745>
 24. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, Magarotto M, Viano A, Magnetti F, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60-66.e1.
 25. Laviolette C, Turner J, Lewis L, Yang SG, Pettitt T, Piggott KD. Occlusive Pulmonary Artery Thrombosis in a Healthy Neonate With No Identifiable Risk Factors. *JACC Case Rep.* 2021;3(9):1216-20.
 26. Sainte S, Suys B, Meyns B, Rega F. Spontaneous aortic arch thrombosis in a neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):e15-e16. doi:[10.1016/j.jtcvs.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.05.005)
 27. Swoboda V, Zervan K, Thom K, Mannhalter C, Quehenberger P, Pabinger I, et al. Homozygous antithrombin deficiency type II causing neonatal thrombosis. *Thromb Res* 2017;158:134-7.
 28. Kumar A, Ramachandran S, Swain P, Negi V. Dual mutation (MTHFR A1298C with PAI (4G) mutation) manifesting with bilateral lower limb gangrene in a neonate. *BMJ Case Rep CP.* 2021;14(1):e237340.
 29. Bairashevskaya AV, Kytko OV. Neonatal thrombosis: causes, pathogenesis, treatment features. *Russ Bull Perinatol Pediatr Russ Bull Perinatol Pediatr.* 2021;66(2):21-8.
 30. Song U, Ryu YH, Hong K, Shim SY, Park S, Lee JS, et al. Severe protein C

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

deficiency in a newborn caused by a homozygous pathogenic variant in the PROC gene: a case report. *BMC Pediatr.* 2021;21:453.

31. Pérez-Crespo A, Gutiérrez-Ortiz C. Retinal arterial and venous obstruction as the first manifestation of an antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2021;96(7):380-3.
32. Pintó Sala X. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular [Homocysteine as a cardiovascular risk factor]. *Med Integral.* 2000;36(5):179-85.
33. Fraga Rodríguez G, Parody Porras R, Ginovart Galiana G, Montserrat Esplugas E, Badell Serra I, Fontcuberta Boj J, et al. Trombosis venosa renal en recién nacida portadora de la mutación G20210A del gen de la protrombina [Renal venous thrombosis in a newborn carrier of the G20210A mutation of the prothrombin gene]. *An Pediatría.* 2005;62(5):480-2.
34. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2011;13(1):1-16.
35. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 1991;48(3):536-45.
36. Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas A de J, Núñez-Martínez ME, Gamboa R, Huesca-Gómez C, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Clin Appl Thromb.* 2018;25:[1076029618780344](https://doi.org/10.1076/0296-1878(2018)25:01;1-6).
37. Saracco P, Bagna R, Gentilomo C, et al. Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis. *J Pediatr.* 2016;171:60-6.e1. doi:[10.1016/j.jpeds.2015.12.035](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.035)

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

ANEXOS

Tabla 1.
 Principales características de los artículos incluidos en la investigación.

N	AÑO	LUGAR	AUTOR	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	SEXO	EDAD GESTACIONAL
1	2016	Turquía	Ulubas Isik, et ál.	A Previously Healthy Premature Infant Treated With Thrombolytic Therapy for Life-threatening Pulmonary Artery Thrombosis (8)	Observacional transversal	1	Masculino	32 semanas
2	2021	India	YS Shrimanth, et ál.	Spontaneous pulmonary artery thrombus in a neonate (9)	Observacional transversal	1	Femenino	40 semanas
3	2020	India	John P, et ál.	Spontaneous aortic thrombosis in neonates: a case report and review of literature (10)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

4	2013	Boston	Sirisha e, et al.	Hypercoagulability markers predict thrombosis in single ventricle neonates undergoing cardiac surgery (11)	Observacional transversal	4	3 Masculino, 4 femenino	no especificado
5	2021	India	Priyanka S, et al.	Aortic thrombosis in a neonate with COVID-19-related fetal inflammatory response syndrome requiring amputation of the leg: a case report (12)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas
6	2012	EEUU	Krause U, et ál.	Thrombosis of the Aorta Abdominalis in Infants – Diagnosis and Thrombolytic Therapy (13)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas
7	2016	Croacia	Bogović M, et ál.	Abdominal aortic thrombosis in a healthy neonate (14)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

8	2018	Marruecos	Ayad A, et ál.	Spontaneous neonatal aortic thrombosis revealing protein S deficiency (15)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas
9	2014	España	Valero Menchén P, et ál.	Trombosis aortica en un recién nacido (16)	Observacional transversal	1	Masculino	No especificada
10	2019	EEUU	Knadler JJ, et ál.	In Utero Aortic Arch Thrombosis Masquerading as Interrupted Aortic Arch: A Case Report and Review of the Literature (17)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas
11	2014	Alemania	Ivonne Wieland, et ál.	Neonatal aortic arch thrombosis: analysis of thrombophilic risk factors and prognosis (18)	Observacional transversal	2	1 femenino, 1 masculino	38 y 33 semanas
12	2013	India	Jasani B; Nanavati R	Neonatal Aortic Thrombosis as a Result of Congenital Homocystinuria (19)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

13	2016	Austria	Biermayr M, et ál.	Case report of a central venous access device-associated thrombosis with aortic embolism in a preterm infant (20)	Observacional transversal	1	Femenino	30 semanas
14	2013	EEUU	Gallotti R, et ál.	Neonatal ascending aortic thrombus: successful medical treatment (21)	Observacional transversal	1	Masculino	39 semanas
15	2014	Italia	Piersigilli F, et ál.	Spontaneous thrombosis of the abdominal aorta in two neonates (22)	Observacional transversal	2	1 masculino, 1 femenino	32 semanas. 40 semanas
16	2013	EEUU	Gerardin JF, et ál.	Descending aorta thrombus in a neonate mimicking coarctation of the aorta: mechanical thrombectomy using the AngioJet(®) catheter (23)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

17	2016	Italia	Paola Saracco, et ál.	Clinical Data of Neonatal Systemic Thrombosis (24)	Observacional transversal	75	49 masculino, 26 femenino	34 a 36 semanas
18	2021	EEUU	Cynthia Laviolette, et ál.	Occlusive Pulmonary Artery Thrombosis in a Healthy Neonate With No Identifiable Risk Factors (25)	Observacional transversal	1	Masculino	40 semanas
19	2013	Bélgica	SarahSainte, et ál.	Spontaneous aortic arch thrombosis in a neonate (26)	Observacional transversal	1	Masculino	38 semanas
20	2017	Austria	VanessaSwoboda, et ál.	Homozygous antithrombin deficiency type II causing neonatal thrombosis (27)	Observacional transversal	4	3 masculino, 1 femenino	28, 40, 34, 40 semanas respectivamente

Tabla 2.

Principales marcadores analizados para el diagnóstico de trombosis arterial neonatal y factores de riesgo asociados.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

N	POBLACIÓN	MÉTODO DE DIAGNÓSTICO	MARCADOR BIOQUÍMICO	MARCADOR MOLECULAR	FACTOR DE RIESGO
1	1	Ecografía, angiografía	Proteína C Proteína S Antitrombina Fibrinógeno coagulable Plasminógeno Factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII Lipoproteína a Homocisteína *(Dentro de valores normales)	Factor V Leiden MTHFR Protrombina G20210 (Negativo)	Los factores de riesgo fueron diabetes materna y corioamnionitis.
2	1	Ecocardiograma, tomografía computarizada	Dímero D (elevado 993,89 ng/ml) Proteína C Proteína S Antitrombina III *(Dentro de niveles normales)	Factor V de Leiden (negativo) COVID-19 (negativo)	

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

3	1	Ecografías craneales, resonancia magnética	Proteína C. Proteína S. Nivel de homocisteína, Niveles de antitrombina III Panel de antifosfolípidos ampliado *(Dentro de niveles normales)	Factor V Leiden (negativo) Protrombina G20210 (negativo)	
4	7	TGA kit de ensayo, Kit de ensayo	Proteína C Proteína S Antitrombina III TGA	PAI-1 >15 ng/mL TAFI >2,5ng/mL TGA>300 ng/mL	Pacientes con fisiología de ventrículo único tienen un mayor riesgo de trombosis en comparación con otros recién nacidos después de una cirugía cardíaca. La probabilidad aumenta a más del 50 % (IC: 10 % a 95 %) cuando se combinan 2 variables significativas, y alcanza el 95 % (IC: 75 % a 99 %) cuando los 3 biomarcadores (TGA, TAFI y PAI-1) están anormalmente elevados.
5	1	Imagen Doppler	Proteína C Sedimentación eritrocítica Interleucina-6 Procalcitonina Ferritina		

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

			LDH junto con péptido natriurético cerebral N-terminal (elevado) Dímero D.		
6	1			Factor V Leiden, Protrombina G20210 (normal)	Infección, deshidratación, asfixia y aortitis intrauterina.
7	1	Ecografía abdominal con Doppler, aortografía por TC	Dímero D (elevada a 5,0 mg/l)		El estudio detallado no encontró ninguna causa subyacente de la trombosis.
8	1	Ultrasonido Doppler	Proteína S (33% para una normalidad entre 65 y 130)		Deshidratación hipernatrémica aguda
9	1	Ecografía doppler abdominal	Proteína C Proteína S Creatinina (menor de 0,15 mg/dl) Urea (12 mg/ dl) Natrema (137 mEq/L) Hemoglobina (20,5 g/dl) Hematocrito (60,3%) Niveles de los factores II, V, VII, VIII,	Factor V Leiden Factor G20210A (mutación heterocigosis).	Se objetivó la existencia de una mutación del factor de la protrombina G20210A en heterocigosis en el padre y nuestro paciente junto con unas cifras de hemoglobina y hematocrito en el límite superior de la normalidad.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

			IX, X, XI y XII Antitrombina Anticardiolipina		
10	1	Tomografía computarizada	Proteína S Anticuerpos antifosfolípidos Antitrombina Homocisteína Lipoproteína A *(Dentro de niveles normales)	Factor V Leiden Factor G20210A (Negativo)	Es muy probable que el trombo del arco aórtico se haya desarrollado en el útero.
11	2	Ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética nuclear.	Proteína C (niveles bajos) Proteína S Antitrombina III Anticuerpos antifosfolípidos *(Dentro de niveles normales)	Factor V Leiden (Mutación Heterocigosis) Factor G20210A	Mutación del factor V Leiden y la deficiencia de proteína C parecen ser los factores de riesgo más comunes para la trombosis del arco aórtico.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

12	1	Ecografía Doppler de abdomen	Proteína C Proteína S Anticoagulante lúpico Anticuerpo anticardiolipina, Antitrombina III *(Dentro de valores normales) Homocistina sérica (elevado 25,5 umol/L)	Factor V Leiden Gen MTHR	
13	1	Ecocardiografía	Antitrombina III (valores bajos 40 %) Proteína C (valores normales)		Dispositivo de acceso venoso central (CVAD).
14	1	Ecocardiograma	Antitrombina III Proteína S *(Dentro de niveles normales)		Nuestro paciente no tenía factores de riesgo trombogénicos, pero se le colocó un catéter en la arteria umbilical cuando comenzó a presentar síntomas. La etiología de su trombo aún no está clara
15	2	Ecocardiografía, tomografía computarizada		Factor V Leiden y Factor G20210A Gen MTHFR (Mutación heterocigosis)	

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

				Gen C677T (Mutación heterocigosis)	
16	1	Ecografía abdominal, ecocardiograma	Proteína C Proteína S Antitrombina III		No esclarecido, el bebé murió antes de que se pudiera realizar una evaluación hematológica completa
17	75		Proteína C (Niveles bajos) Proteína S (Niveles bajos) Antitrombina III (Niveles bajos) Anticuerpos antifosfolípidos Anticoagulante lúpico Anticardiolipina IgG e IgM Antibeta-2-glucoproteína IgG e IgM) Lipoproteína (a) Homocisteína	Factor V Leiden Factor G20210A MTHFR C677T *(Negativo)	Factores de riesgo maternos/prenatales Tromboembolismo de inicio “temprano” / 13/19 (70%), 1 o más factores de riesgo prenatales Infecciones maternas Enfermedades de la placenta Otros trastornos maternos/del embarazo (trombofilia adquirida y hereditaria) diabetes, hipertensión, preeclampsia, dislipidemia, síndrome metabólico) Parto por cesárea de emergencia PASEO Factores de riesgo neonatal Tromboembolismo de inicio “tardío” / 41/56 (73%), 1 o más factores de riesgo posnatal

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

					RCIU Ventilación mecánica/asfixia Sepsis/infecciones neonatales Hipotensión Enfermedad cardíaca CVL Cirugía
18	1	Angiografía por tomografía computarizada	Proteína C Proteína S Tiempo de protrombina Tiempo de tromboplastina parcial Fibrinógeno Dímero D Antitrombina III *(Dentro de niveles normales)	Factor V Leiden (Negativo)	Sin un factor de riesgo identificable
19	1	Tomografía computarizada de alta resolución	Proteína C Proteína S Antitrombina III *(Dentro de niveles normales)	Factor G20210A (negativo)	La infección por citomegalovirus humano (HCMV)

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

20	4	Tomografía computarizada, resonancia magnética	Proteína C Proteína S	ATBp3 (Mutación homocigota) Factor V Leiden Factor G20210A	La deficiencia de AT aumenta el riesgo de insuficiencia venosa y arterial, además de tromboembolismo
-----------	----------	---	--------------------------	---	--

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

Tabla 3.
Factores de riesgo de mayor recurrencia.

Factores de riesgo congénitos	Factores de riesgo adquiridos
Fisiología de ventrículo único (21)	Deshidratación (13,15,24)
TGA/TAFI/PAI-1 (21)	Asfixia (13)
LDH elevado en combinación con péptido natriurético cerebral N-terminal (22)	Aortitis intrauterina (13)
Proteína S niveles bajos (15)	Dispositivo de acceso venoso central (20,21)
Hemoglobina elevada (16)	Hipertensión (24)
Hematocrito elevado (16)	Diabetes (24)
Mutación G20210A heterocigoto (16)	Preclamsia (24)
Mutación V Leiden (18)	Dislipidemia (24)
Homocisteína Sérica elevada (9)	Síndrome metabólico (24)
Mutación MTHFR heterocigota (22)	Hipotensión (24)
Mutación C6771 heterocigota (22)	Enfermedad cardiaca (24)
Mutación ATBp3 homocigota (27)	CVL (24)
Dímero D elevado (9,14)	Infecciones (13,24,26)
Sexo masculino (8,9,11–26)	Diabetes materna (8)
Prematuridad (8,18,20,22,24,27)	Carioamnionitis (8)
	Cirugía (24)
<i>*En los artículos 18, 5, 3, 2 no existen factores de riesgo identificados para desarrollar trombosis arterial.</i>	

Tabla 4.
Valoración del sesgo y aplicabilidad de los estudios.

Nathaly Gabriela Veintimilla-Morales; Karla Aspiazu-Hinostroza; Carem Francelys Prieto-Fuenmayor

