

11254 72



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

"DETERMINACION SERICA DE PROTEINA C Y S EN NIÑOS CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUEMICA AGUDA"

INFORME PRELIMINAR

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA LA

DRA. SILVIA PATRICIA TERAN ESCALERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA PEDIATRICA



INP

MEXICO, D.F.

MAYO 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



HOJA DE APROBACIÓN

[Handwritten signature]

**DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

[Handwritten signature]

**DR. LUIS HESHKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE
Y POSGRADO**

[Handwritten signature]

**DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTORA DE TESIS**

[Handwritten signature]

**DRA. MARÍA CRISTINA SOGA DE MARTÍNEZ
CO-TUTORA DE METODOLOGÍA E INVESTIGACIÓN**

**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.**

DEDICATORIA

A Elias mi amado esposo, con quién compartí momentos de tristeza y alegría, y juntos supimos salir adelante tomando en cuenta las enseñanzas del pasado, para poder vivir plenamente el presente, mirando el futuro con esperanza.

A Dios mi padre bendito que siempre estuvo a mi lado para guiarme por su camino.

A mis padres Benigno, Miguelina, que me dieron la oportunidad de vivir y me entregaron todo su esfuerzo y juventud para brindarme una profesión.

A mis padres Miguel y Rosa, que desde la lejanía me brindaron su cariño y confianza.

A mis hermanos que desde la lejanía siempre estuvieron impulsándome a la superación.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Matilde Ruiz, por su entrega y apoyo incondicional en mi formación y en la consolidación de este proyecto.

A la Dra. Cristina Martínez, por la dedicación que entregó a éste proyecto y sobre todo por la enseñanza que me otorgó durante la elaboración del mismo.

A la química Lina Romero por apoyarme en la realización de éste proyecto.

A la química Ana Hernández que le dedicó horas extras de su trabajo en la determinación de las proteínas.

A la Dra. Leticia Munive, Patricia Herrera y Dr. Eugenio Morales por brindarme su amistad y compartir sin egoísmos sus experiencias y conocimientos.

A todos los niños del servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, por su valor y amor a la vida.

Un profundo y especial agradecimiento a la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, que me brindó la oportunidad de continuar con mis estudios.

**"DETERMINACIÓN SÉRICA DE PROTEÍNA C Y S EN NIÑOS CON
ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA AGUDA"**

Dra. Matilde Ruiz García*

Dra. Silvia Terán Escalera*

Dra. Cristina Sosa de Martínez**

Química Lina Romero***

En el Instituto Nacional de Pediatría S.S.:

*Servicio de Neurología

**Departamento de Metodología de Investigación

***Laboratorio de Hematología-Oncología

Palabras claves: Enfermedad cerebrovascular isquémica, proteína C, proteína S

RESUMEN

Objetivo: Comparar los valores de la proteína C y S entre los niños con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda y sus controles sanos.

Diseño metodológico: Estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo, clínico.

Sitio y fecha: Instituto Nacional de Pediatría, durante abril y mayo del 2002

Material y Métodos: Previo consentimiento informado se seleccionaron todos los pacientes hospitalizados de 6 meses a 18 años con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica con evolución igual o menor a 14 días confirmada por clínica y tomografía axial computarizada o resonancia magnética cerebral. Se investigó datos demográficos, antecedentes familiares, neonatales y personales de trombosis; manifestaciones clínicas; datos neuro-radiológicos y probable etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica. Se determinaron concentraciones de proteína C y S. Se utilizó un control sano por paciente, pareado por edad y género.

Análisis estadístico: La información se describió gráfica y numéricamente, esto último mediante la realización de estadísticas descriptivas. Las contrastaciones utilizadas fueron la prueba de Wilcoxon, de dos colas con $\alpha = 0.05$.

Resultados: Diez pacientes cumplieron con los criterios de selección. Al contrastar los valores de proteína C de los casos, con respecto a los controles,

se encontraron diferencias significativas ($p=0.03$), no así cuando se contrastó la proteína S.

Discusión: Las diferencias significativas en la contrastación de los valores de proteína C ponen de manifiesto la importancia de tomar en cuenta dichas proteínas como factores de riesgo en la génesis de enfermedad cerebrovascular isquémica en los niños.

SUMMARY

Objective: To compare the values of the protein C and S between the children with ischemic cerebrovascular acute disease and its healthy controls.

Methodological Design: Observational, prospective, transverse, comparative, clinical study.

Place and date: Instituto Nacional de Pediatría, April to May 2002.

Material and Methods: Previous informed consent hospitalized patients were selected from 6 months to 18 years old with diagnostic of ischemic cerebrovascular disease with evolution equal or smaller to 14 days confirmed by clinic and computerized axial tomography or cerebral magnetic resonance. It was investigated demographic data, antecedent family, neonatal, and personal thrombosis; clinical manifestations; neuro-radiological data and cerebrovascular ischemic probable etiology. Protein concentrations C and S were determined. A healthy control was used per patient, paired by age and gender.

Statistical analysis: The information was described graphically and numerically, this last one by the use of descriptive statistics. The used contrasts were the test of Wilcoxon, of two tails with $\alpha=0.05$.

Results: Ten patients fulfilled the selection criteria. When contrasting the values of protein C of the cases related to the controls, they were significant differences ($p=0.03$), not thus, when the protein S. was contrasted.

Discussion: The significant differences in the contrast of the values of protein C shows the importance of taking into consideration these proteins as factors of risk in the genesis of ischemic cerebrovascular disease in children.

INTRODUCCIÓN

Schoenberg y cols⁽¹⁾ señalan que la incidencia anual de la enfermedad cerebrovascular (ECV) en la edad pediátrica en la ciudad de Rochester en 1978 fue de 2.5 por 100,000 habitantes, y Broderick y cols⁽²⁾ en un estudio realizado en 1993 en el área metropolitana de Cincinnati, determinó que la incidencia anual de ECV en niños es de 2.7 por 100,000.

La etiología de ECV isquémica en la edad pediátrica se identifica solo en un 30 a un 40%.⁽³⁾ Las causas más comunes de ECV isquémica identificadas en el estudio de Delsing y cols⁽⁴⁾ fueron: complicaciones cardiológicas 22%, posinfecciosas 16% enfermedad vascular en 10%, enfermedades hematológicas en 10%, enfermedades metabólicas en 10%, misceláneos en 10%. En una serie de 91 niños con ECV isquémica Koh y cols,⁽⁵⁾ encontraron que la deficiencia de proteína C en un 2% y la de S en 5% fueron el factor etiológico.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se han reportado hemiplejía 86%, convulsiones 27%, disfasia 23%, cefalea 11%, alteraciones del estado de conciencia en 11%.⁽⁶⁾

Las proteínas C y S se sintetizan en el hígado,⁽⁷⁾ la proteína C se activa por la trombina en presencia de trombomodulina y requiere a la proteína S como cofactor para inhibir a los factores Va y VIIIa, limitando la generación de factores Xa y IIa.⁽⁸⁾ La prevalencia de deficiencia hereditaria de proteína C en la población sana es de 1.45 por 1000⁽⁹⁾ y de la proteína S es de 70.0 por 10,000 ⁽¹⁰⁾ La deficiencia hereditaria de la proteína C y S se transmite en forma autosómica dominante y la deficiencia adquirida puede presentarse en la

insuficiencia hepática, infecciones graves, coagulación intravascular diseminada, uso de cumarinas, L-asparaginasa, ciclofosfamida, 5-fluoracilo y metotrexate.⁽⁸⁾

El objetivo de este estudio fue comparar los valores de las proteínas C y S entre pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda con respecto a sus controles sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo, clínico⁽¹⁾ en el Instituto Nacional de Pediatría para estudiar a todos los pacientes entre 6 meses y 18 años de edad con enfermedad cerebrovascular isquémica confirmada por clínica y tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética cerebral con un tiempo de evolución igual o menor a 14 días. Los pacientes que recibieron cumarínicos una semana antes del estudio quedaron excluidos.

Previo consentimiento informado de los padres se investigó en los pacientes con ECV isquémica perfil demográfico, antecedentes familiares, antecedentes neonatales y personales de trombosis, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas. Se realizó angiografía cerebral para determinar el tipo de lesión vascular y el territorio afectado. Se completó la investigación de la etiología según evaluación protocolizada del Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría donde se contempla causas cardiológicas, inmunológicas hematológicas, vasculopatías e infecciosas.

En todos los pacientes se hizo la determinación de proteína C y S. Se utilizó un control por cada paciente pareado por edad y género, cuya muestra de sangre se obtuvo del área de toma de productos previo consentimiento informado de los padres de un niño(a) sano, quien iba a ser sometido a un procedimiento de cirugía ambulatoria.

Se tomaron 5 ml de sangre venosa en 2 tubos (2.5 ml por tubo) con solución de citrato de sodio relación de 1 en 9, la cual se transporta a una temperatura entre 4 y 8 grados centígrados.

Para la determinación cuantitativa de los niveles séricos de proteína C funcional; se utiliza el kit de STA-STACLOT[®] PROTEIN C, que se basa en la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada. El rango normal de proteína C es de 70% a 130%. Para la determinación cuantitativa de los niveles séricos de proteína S se utiliza el kit STA-STACLOT[®] PROTEIN S, que se basa en la inhibición del factor V activado. El rango normal de proteína S es de 65% a 140%.

La información se describió gráfica y numéricamente, esto último mediante la realización de estadísticas descriptivas, obtención de medidas de tendencia central y de dispersión. A manera de variable explicativa fungió la pertenencia a grupo: problema o control. Se contrastaron tanto los niveles de proteína C, como los de S, entre ambos grupos mediante la prueba de Wilcoxon, dos colas con un nivel de significación de 0.05.⁽¹²⁾

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

Durante el lapso del estudio, diez pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica aguda cumplieron con los criterios de selección del estudio. Ocho fueron del género masculino. La mediana de la edad de presentación fue de 7 años 9 meses, con un rango entre uno y 13 años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 5.9 días, con un rango entre 0.08 y 14 días.

En ninguno de los pacientes estudiados se encontraron antecedentes familiares ni personales de trombosis.

En la parte superior del cuadro 1, se presenta las manifestaciones clínicas. En la parte media superior, podemos observar los hallazgos de los estudios de neuroimagen. En solo seis pacientes se realizaron angiografía cerebral, los resultados obtenidos se presentan en la parte media inferior del cuadro 1.

Mediante evaluación sistemática se estudió a los pacientes con ECV isquémica en busca de factores e riesgos que pudieran ser los responsables etiológicos de ECV isquémica, como se puede apreciar en la parte inferior del multicitado cuadro.

Como se puede apreciar en el cuadro 2, al contrastar los valores de proteína C obtenidos en los casos, con respecto a los controles, se encontraron diferencias significativas ($p=0.03$), no así cuando se contrastó la proteína S.

DISCUSIÓN

Pese al reducido tamaño de la muestra, al contrastar los valores de las proteínas C y S, se detectaron diferencias significativas en el caso de la primera ($p=0.03$), lo que sugiere que la deficiencia de proteína C y S debe ser considerada como un factor de riesgo importante en la génesis de la ECV isquémica en niños y que su identificación es necesaria para un adecuado manejo de la trombosis y la profilaxis por el riesgo potencial de recurrencias.

Con respecto a las manifestaciones clínicas las más frecuentes en nuestro estudio fueron la hemiparesia en 7 pacientes, crisis convulsivas y disfasia en 5, que coinciden con el estudio retrospectivo de Delsing y cols⁽⁴⁾ en 31 niños con ECV isquémica y con el estudio de Nagajara y cols⁽⁶⁾ en 43 niños, como se puede apreciar en el cuadro 3. En cuanto a la presentación de cefalea Nagajara y cols,⁽⁶⁾ y Mancini y cols,⁽¹³⁾ encontraron una menor proporción de cefalea de la que encontramos en nuestra serie, probablemente esto se deba a que la cefalea es un síntoma subjetivo que en muchas ocasiones se valora mejor en niños mayores.

Con respecto a los estudios neuroimagen las lesiones isquémicas se mostraron en forma unilateral y de tipo arterial en todos los pacientes. En 7 pacientes las lesiones dependieron de la circulación anterior, y en 3 de la circulación posterior y no se encontraron lesiones en tallo cerebral o cerebelo, a diferencia del estudio de Nagajara y cols,⁽⁶⁾ donde se identificaron pacientes con lesiones isquémicas bilaterales, y en el estudio realizado por de Veber y cols,⁽¹⁴⁾

se pudo observar trombosis arterial y venosa, estos datos se observan en el cuadro 3. Todas estas diferencias probablemente se deban al número reducido de pacientes de nuestro estudio.

También se pudieron identificar factores de riesgo que probablemente sean los responsables de la etiología ECV isquémica, en 2 pacientes se halló aorta bivalva pero no se los consideró como factor etiológico, porque no se asociaban a estenosis de la aorta que es la que pudiera favorecer la formación de tromboembolia, un paciente presentó foramen oval permeable y síndrome antifosfolípido en el que la ECV isquémica fue atribuida al síndrome antifosfolípido por presentar patrón de lesión vasculítica en la angiografía cerebral, un paciente cursó con neuroinfección viral y probablemente la ECV isquémica sea secundaria a la misma. En un paciente que cursaba con glomerulonefritis aguda pos-estreptocócica se identificó deficiencia de proteína C, ésta deficiencia transitoria puede observarse en algunos casos de enfermedad autoinmune por la presencia de anticuerpos que interfieren con la trombomodulina. Se observó deficiencia de proteína S en un paciente que sufrió traumatismo craneoencefálico severo con hematoma epidural que posteriormente desarrolló ECV isquémica, probablemente secundario a la activación de anticoagulantes naturales y consumo de los mismos, a diferencia de nuestro estudio como se observa en el cuadro 3 Delsig y cols,⁽⁴⁾ identificaron que las causas más frecuentes de ECV isquémica en niños fueron las complicaciones cardíacas, causas posinfecciosas y enfermedades hematológicas; en cambio en el estudio realizado por Koh y cols,⁽⁵⁾ en 91 niños

con ECV isquémica identificaron que las causa más frecuentes fueron las hematológicas siendo la principal de éstas la anemia drepanocítica en 8 pacientes, deficiencia de proteína S en 5 y C en 2 pacientes. La deficiencia de proteína S encontradas en 2 pacientes probablemente sean de causa hereditaria porque se pudo identificar deficiencia también en los padres y los 4 restantes se asociaron a factores de riesgo, demostrándose al igual que en nuestro estudio que existen diversas entidades para la deficiencia adquirida de proteína C y S. En otro estudio realizado por de Veber y cols.⁽¹⁴⁾ sobre trastornos protrombóticos en niños con tromboembolismo cerebral, se evaluaron a 92 niños, en 87 niños se realizaron pruebas para determinar proteína S libre y en 89 niños pruebas para proteína C encontrándose deficiencias en 10 (12%) y en 6 (7%) de los pacientes respectivamente, en este estudio también se identificaron factores de riesgo como la deshidratación pero no mencionan en cuantos de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schoenberg BS, Mellinger JF, Schoenberg DG. Cerebrovascular disease in infants and children: an study of incidence clinical features, and survival. *Neurology* 1978; 28:763-8.
2. Broderick J, Talbot GT, Prenger E, Leach A, Brott T. Stroke in children within a major metropolitan area: the surprising importance of intracerebral hemorrhage. *J Chil Neurol* 1993;8:250-5.
3. Butler IJ. Cerebrovascular disorders of childhood. *J Child Neurol* 1993;8:197-200.
4. Delsing BJP, Catsman-Berrevoets CE, Appel IM. Early pronostic indicators of outcome in ischemic childhood stroke. *Pediatr Neurol* 2001; 24:283-9.
5. Koh S, Chen LS. Protein C and S deficiency in children with ischemic cerebrovascular accident. *Pediatr Neurol* 1997;17:319-21.
6. Nagaraja D, Verma A, Taly AB, Veeredra KM, Jayakumar PN. Cerebrovascular disease in children. *Acta Neurol Scand* 1994;90:251-5.
7. Broze GJ, Miletich JP. Biochemistry and physiology of protein C, protein S, and thrombomodulin. In: Colman RW, ed. *Hemostasis and Thrombosis*. 3rd edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1994:259-76.
8. Izaguirre R, De la Peña A. Estados pretrombóticos. In: Martinez C, Quintana S, ed. *Manual de hemostasia y trombosis*. México: Prado, S.A. de C.V, 1996:333-50.
9. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SIAM, Mc Call F, Poort SR, et al.

Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995;73:87-93.

10. Rodeghiero F, Tosetto A. The epidemiology of inherited thrombophilia: the VITA project. *Thromb Haemost* 1997;78:636-40.
11. Sosa-de-Martinez MC, Pablos-Hach JL, Santos-Atherton D. Guía para elaborar el protocolo de investigación. Parte 2. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta Ped Mex* 1994;15:139-45.
12. Leach C. Introduction to statistics. A nonparametric approach for the social sciences. New York: John Wiley & Sons, 1979.
13. Mancini J, Girard N, Chabrol B, Lamoureux S, Livet MO, Thuret I, et al. Ischemic cerebrovascular disease in children: retrospective study of 35 patients. *J Child Neurol* 1997;12:193-9.
14. de Veber G, Monagle P, Chan A, MacGregor D, Curtis Rosalind, Lee S, et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55:1539-43.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas, neuroimagen, angiografía cerebral y etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica

	Presente	Ausente
Manifestaciones clínicas		
Cefalea	4	6
Crisis convulsivas parciales	5	5
Alteraciones de la conciencia	4	6
Disfasia	5	5
Ataxia	1	9
Paresia		
Monoparesia	3	7
Hemiparesia	7	3
Trastornos de la sensibilidad	1	9
Neuroimagen TAC y/o IRM cerebral		
Isquemia lóbulo frontal		
Derecha	0	10
Izquierda	3	7
Isquemia lóbulo parietal		
Derecha	0	10
Izquierda	5	5
Isquemia lóbulo temporal		
Derecha	0	10
Izquierda	1	9
Isquemia lóbulo occipital		
Derecha	0	10
Izquierda	3	7
Isquemia cápsula interna		
Derecha	1	9
Izquierda	2	8
Isquemia centro semioval	1	9
Angiografía cerebral n=6		
Trombosis	3	3
Vasculitis	1	5
Adelgazamiento vascular	1	5
Oclusión arteria cerebral media	1	5
Oclusión arteria cerebral anterior	2	4
Oclusión arteria cerebral posterior	0	10
Etiología		
Neuroinfección viral	1	9
Glomerulonefritis post-estreptocócica	1	9
Traumatismo encefalocraneano severo	1	9
Patología cardíaca n=8		
Aorta bivalva	2	6
Foramen oval permeable	1	7
Patología inmunológica n=7		
Síndrome antifosfolípido	1	6
Patología metabólica n=7	0	7

Cuadro 2. Comparación de los niveles de proteína C y S entre los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y el grupo control

	Grupo I			Grupo II			Prueba de Wilcoxon
	Pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica			Control			
	n=10			n=10			
	Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo	P=
Proteína C	117	69	178	77.5	71	101	0.03
Proteína S	83	63	110	75	68	113	0.5

Cuadro 3. Enfermedad cerebrovascular isquémica en la edad pediátrica

Sitio del estudio	Rotterdam ⁴	Los Angeles ⁵	Bangalore ⁶	Marseille ¹³	Toronto ¹⁴
Lapso de estudio	1994-1998	1989-1995	1983-1990	1985-1995	1992-1997
Cantidad de pacientes estudiados	31	91	43	35	92
Edad	1m - 16 a	4m-15a	1-16 a	2 m -17 a	RN-18 a
Trombosis					
Deficiencia PC		2			6/89
Deficiencia PS		5			10/87
Etiología ECV isquémica					
No identificada	7	18			
Complicaciones cardíacas	6	14			
Complicaciones ECMO	1				
Enfermedad vascular	3	2			
Enfermedad hematológica	3	10			
Postinfección	5	17			
Metabólicas	3	7			
Inmunológica		1			
Postraumática		4			
Hipoxia		4			
Misceláneos	3	7			
Manifestaciones clínicas					
Hemiparesia	23		37	18	
Afasia	8		10	3	
Crisis convulsivas	6		12	8	
Alteraciones de la conciencia	5		5		
Ataxia	2			2	
Disturbios sensoriales	1			5	
Ceguera	1				
Cefalea	1		5	5	
Hallazgos de neuroimagen					
Unilateral			12		
Bilateral			5		
Cortical			4		
Subcortical			3		
Ambos			10		
Ganglios basales			11		
ECV isquémica arterial					73
Trombosis senos venosos					19

m=meses; a=años; RN=recién nacido