

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE POSTGRADO EN INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FRECUENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TROMBOSIS EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRIA DEL CMNSXXI, IMSS.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A M E D I C A
PRESENTA:
DRA. MYRNA ITZEL GALLARDO GUTIÉRREZ**

**TUTOR:
DRA. IRINA ELIZABETH JUAREZ MUÑOZ
COTUTORA:
DRA. MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ ZEPEDA**

**ASESOR METODOLOGICO:
DRA. DONAJÍ MIRANDA GONZALEZ
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARAUGURE**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE POSTGRADO EN INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FRECUENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON TROMBOSIS EN EL HOSPITAL DE
PEDIATRIA DEL CMNSXXI, IMSS.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
P E D I A T R I A M E D I C A
PRESENTA:
*DRA. MYRNA ITZEL GALLARDO GUTIÉRREZ***

**TUTOR:
DRA. IRINA ELIZABETH JUAREZ MUÑOZ
COTUTORA:
DRA. MARIA DEL CARMEN RODRIGUEZ ZEPEDA**

**ASESOR METODOLOGICO:
DRA. DONAJÍ MIRANDA GONZALEZ
DR. JUAN MANUEL MEJIA ARAUGURE**

**COLABORADORES:
DRA. MARDYA LOPEZ ALARCÓN
QFB. IRENE MONTALVO VELARDE
DRA. MARIA LUISA CUEVAS**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y fuerzas para seguir adelante.

A mi hija Xitlali Yulitzi quien espero su nacimiento con todo mi amor y por ser el motivo de mi vida.

A mi esposo por su amor, apoyo y comprensión.

A mis padres y hermana por su cariño, por estar siempre conmigo y darme apoyo incondicional.

A mis profesores por colaborar en mi formación como pediatra.

INDICE

RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION.....	10
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÈTODO.....	12
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	18
ANEXOS.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	28

FRECUENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOSIS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMNSXXI, IMSS.

ANTECEDENTES: La incidencia de trombosis en pediatría varía de 1-2 por cada 100,000. La hiperhomocisteinemia (Hhc) se ha asociado a trombosis. Los niveles de homocisteína (hc) en plasma pueden ser disminuidos con administración de ácido fólico. Existe un grupo de pacientes con trombosis, en los cuales no se encontró asociación con factores de riesgo más conocidos, no se conoce si presentan Hhc, la cual pudiera ser causa de trombosis.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de Hhc en pacientes con trombosis en un Hospital de Pediatría de tercer nivel.

DISEÑO. Casos y controles. Analítico bidireccional.

METODO:

Pacientes pediátricos con trombosis y controles sanos de la UMF. Se tomó una muestra de sangre de 5ml para determinar homocisteína. Se registró antecedentes heredo familiares de trombosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias. Se utilizaron medidas descriptivas de tendencia central, a través del programa estadístico SPSS 12 para el análisis.

RESULTADOS: Se estudiaron 45 pacientes, se dividieron en 3 grupos. Grupo I (n=19) Con trombosis sin causa, femeninos (7) 37% y masculinos (12) 63%, con edad promedio 9 años. Grupo II (n=3) Con trombosis con causa, femeninos (1) 33% y masculinos (2) 67%, con edad promedio 11 años. Grupo III (n=23) Sanos, femeninos (11) 48% y masculinos (12) 52%, con edad promedio 11 años. En los pacientes con trombosis, se presento en miembros pélvicos (12) 54.54%, miembros superiores (5) 22.73% y en sistema nervioso central (5) 22.73%. Se encontró que el grupo I tuvo niveles promedio de hc más elevado (8.95mmol/L) que el grupo II (5.56mmol/L) y el de sanos (6.46mmol/L). Se observó que el grupo I presentó mayor frecuencia de Hhc (52.6%). Así mismo al comparar los niveles de hc entre el grupo III con y sin antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, se observó niveles de hc más altos en el grupo que tenían éstos antecedentes (7.889 mmol/L), y la frecuencia de Hhc en éste grupo fue mayor (75%). De los 19 pacientes con trombosis sin causa (9) 47.4% tenían factores de riesgo para Hhc.

CONCLUSIONES: La frecuencia de Hhc fue mayor en los pacientes con trombosis sin causa, así como un mayor nivel de hc sérica. De los adolescentes sanos que presentaron Hhc, el 100% tenían antecedentes familiares de trombosis. Consideramos de valor diagnóstico la búsqueda de Hhc como riesgo o causa probable de trombosis, en el abordaje diagnóstico de los niños con trombosis. Se justifica los suplementos de ácido fólico y complejo B en éste tipo de pacientes. Se requieren estudios genéticos complementarios.

ANTECEDENTES

Las enfermedades vasculares son causas importantes de morbilidad y mortalidad en países occidentales. Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, uno de ellos es la trombosis, la cual se puede presentar por diversas causas. La trombosis es una obstrucción en el interior de un vaso sanguíneo; el trombo se forma por agregación plaquetaria, fibrina y factores de coagulación. En los niños las trombosis son poco frecuentes; sin embargo, en las dos últimas décadas su frecuencia ha aumentado, y cuando se presentan, pueden dejar secuelas importantes o ser causa de muerte. La tasa de incidencia del evento vascular cerebral isquémico y hemorrágico es de 2.7 casos por 100,000 por año. En otro estudio se reporta el trombo embolismo venoso con una incidencia de 1-2 por cada 100,000 por año en la población general. ^(1,2,3)

En pediatría se han identificado tres grupos de pacientes de mayor riesgo para presentar trombosis; recién nacidos, lactantes y adolescentes. En los primeros dos grupos, el riesgo de complicaciones tromboticas es 40 veces mayor que en cualquier edad, debido al diámetro pequeño de los vasos sanguíneos, un hematocrito alto y la inmadurez relativa del sistema de hemostasis, entre otras causas. En los adolescentes las trombosis se relacionan con empleo de anticonceptivos y el embarazo. ^(3,4,5)

Las trombosis en pediatría son multifactoriales. Las causas adquiridas son las más frecuentes, entre ellas las asociadas a catéteres, infecciones, enfermedades renales o hepáticas, medicamentos, procedimientos invasivos como cateterismo cardiaco en pacientes con cardiopatías congénitas, cáncer, quimioterapia, cirugía, alimentación parenteral, obesidad, etc. Sin embargo, cada vez se informa más por diferentes grupos de investigación que a pesar de existir una causa adquirida evidente, deberá descartarse una condición hereditaria de trombofilia. ^(3,4)

Dentro de las causas genéticas identificadas para desarrollar trombosis en la población pediátrica son la mutación de factor V G1691A, la mutación del factor II G20210A, la deficiencia cualitativa y cuantitativa de antitrombina (AT) y de las proteínas C y S, la resistencia a la proteína C activada (RPCa) asociada a la mutación del FV Leiden y recientemente se ha identificado la hiperhomocisteinemia, la cuál se relaciona de forma directa con los cambios aterogénicos de los vasos sanguíneos.^(5,6)

Existen diversos reportes sobre los niveles de homocisteína considerados como normales según los diferentes grupos de edad. Lentz, Welch, Stein y Kelly consideran valores normales en adultos entre 5-15mmol/. Vilaseca y colaboradores en España determinaron los niveles de homocisteína en niños sanos. Considerando como hiperhomocisteinemia mayor de 7.6mmol/L.^(7,8,9,10)

La homocisteína es un aminoácido intermediario en el metabolismo de la metionina, esencial en plantas y animales, el exceso de metionina se convierte por vía enzimática de trasmetilación a homocisteína. La homocisteína se forma durante el metabolismo de metionina y es metabolizada por dos vías: remetilación y trasulfuración. La homocisteína es convertida a cistationina por la vía de trasulfuración dependiente de vitamina B₆ que depende a su vez de la enzima cistationina beta-sintetasa. En el ciclo de la remetilación, la homocisteína adquiere el grupo metilo en una reacción que involucra la vitamina B₁₂ que depende de la enzima metionina sintetasa y cosubstrato 5-metil-tetrahidrofolato, otra remetilación es independiente de vitamina B₁₂, pero depende de folato.^(8,9)

El mecanismo por el que la hiperhomocisteinemia conduce a aterosclerosis es por daño en las células endoteliales, aumentando la agregación plaquetaria relacionada con el incremento en la síntesis de tromboxano A₂ y disminución de la síntesis de prostaciclina. También se observan alteraciones en los factores de la coagulación como activación de los factores V, X y XII e inhibición de anticoagulantes naturales como la antitrombina III (AT III) y Proteína C (PC).^(10,11)

Otros mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia predispone a trombosis son aumento en los niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral α , la oxidación de LDL, promueve la degradación de LDL-colesterol por los macrófagos, altera el metabolismo de colesterol y triglicéridos en células vasculares, además de incrementar la expresión de tejido procoagulante y la activación de metaloproteinasas predisponiendo a la ruptura de las plaquetas y trombosis. ^(11,12,13)

La hiperhomocisteinemia puede ser el resultado de anormalidades en la función de las enzimas que involucran el metabolismo de la homocisteína o deficiencias enzimáticas como cofactores o cosubstratos. Existen diferentes factores genéticos y no genéticos que aumentan los niveles de homocisteína. Dentro de las causas no genéticas se encuentran la insuficiencia renal, la edad avanzada, hipotiroidismo, enfermedad hepática, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, trasplante de órgano sólido y drogas como teofilina, fenitoína, metotrexate, óxido nítrico, carbamacepina, diuréticos tiazidas, l-dopa, deficiencias nutricionales de ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂, quimioterapia, enfermedades hemato-oncológicas, consumo de café excesivo y otras. ⁽¹⁴⁾

Dentro de las causas genéticas que aumentan la homocisteína la más común es la deficiencia de la beta sintasa conocida como homocistinuria congénita, es de carácter homocigoto y ocurre en 1 por cada 200,000 nacimientos. Otra causa genética es la deficiencia homocigota de la 5-10metil-tetrahidrofolato reductasa, en la que participa la vitamina B₁₂, que depende de la remetilación de homocisteína a metionina y puede ocasionar hiperhomocisteinemia. De las causas de hiperhomocisteinemia leve a moderada (15-100mmol/L) se encuentra la deficiencia en la dieta de B₆, B₁₂ y folato y la mutación en la 5-10-Metiltetrahidrofolato reductasa. La hiperhomocisteinemia grave (>100mmol/L) se da generalmente en homocistinuria, por deficiencia de cistationina beta-sintetasa. ^(14,15)

Con la hipótesis inicial de McCully desde hace 30 años, hay diversas evidencias epidemiológicas en más de 100 estudios que reportan más de 12,000 pacientes, en los que han confirmado la relación entre los niveles elevados de homocisteína y enfermedad vascular. Se ha estimado que el 10% de riesgo para enfermedad vascular en la población general, es debido a hiperhomocisteinemia. ⁽¹⁵⁾

Stein y colaboradores encontraron hiperhomocisteinemia en 30% de pacientes con enfermedad arterial coronaria y 42% con enfermedad cerebrovascular. En otro estudio se midieron niveles de homocisteína plasmática en 45 pacientes pediátricos con eventos vascular cerebral isquémico; el promedio de homocisteína fue de 8.5 mmol/L (rango de 5 a 77mmol/L); la hiperhomocisteinemia se presentó en 8 (18%) de los 45. El OR fue 4.4 (IC 95%, 1.7 a 11.6), concluyendo que la hiperhomocisteinemia incrementa el riesgo para enfermedad cerebro vascular isquémica. ⁽¹⁶⁾

Cantú estudió a 45 pacientes adultos con trombosis venosa profunda y 90 sujetos sanos. Midió los niveles en plasma de homocisteína, de folato, y vitamina B12, determinando el genotipo del gen de MTHFR (Metiltetrahidrofolato reductasa); encontró una frecuencia más alta de la mutación de MTHFR en pacientes con trombosis venosa profunda (22% contra 10%); los pacientes con la mutación de MTHFR y los niveles bajos de folato presentaron los niveles más altos de homocisteína. ^(17,18)

Existen diferentes estudios en los que se reporta asociación estadísticamente significativa entre EVC e hiperhomocisteinemia. En un estudio en China se estudiaron 1823 pacientes (807 con trombosis cerebral, 513 con infarto lacunar, 503 con hemorragia intracerebral.) y 1832 controles; los niveles elevados de homocisteína fueron más altos en los casos que en los controles (14.7 y 12.8 mmol/L respectivamente; $p < 0.001$) con un OR 1.87 (IC 95%, 1.58 - 2.22) para embolia cerebral, 1.72 OR (IC 95%, 1.39 - 2.12) para trombosis cerebral, 1.89 veces (95% CI, 1.50 a 2.4) para infarto lacunar y 1.94 veces (95%CI, 1.48-2.55) reportando asociación entre trombosis e hiperhomocisteinemia en adultos con EVC. ⁽¹⁹⁾

En un estudio Nely encontró que la homocisteína sérica fue más alta en 909 pacientes con acontecimientos cerebrovasculares isquémicos que en 130 pacientes con hemorragia intracerebral (medio geométrico, 12.1+/-7.3 contra 10.4+/-5.2 mmol/L;P < 0.001), concluyendo que los niveles elevados de homocisteína son factor de riesgo para embolia cerebral recurrente. ⁽²⁰⁾

Korzyn y colaboradores, estudiaron la relación entre la homocisteína, evento vascular cerebral y demencia; se encontró asociación del aumento de homocisteína con demencia; también mencionan que la administración de vitaminas del complejo B pueden disminuir los niveles séricos de homocisteína y de esta manera, disminuir las enfermedades cerebrovasculares o demencia vascular. ⁽²¹⁾

En un meta-análisis Kelly y colaboradores en el 2002 reportaron 16 estudios con 1487 casos de embolia cerebral y 2554 casos control encontrando que la media de niveles de homocisteína en pacientes con embolia isquémica fue de 8.32mmol/L (95% CI,1.6 a 3.04,p<0.001) mayor que en aquellos sin embolia isquémica. Entre los 16 estudios incluidos el OR estimado para evento isquémico asociado con hiperhomocisteinemia fue 1.79 (9% CI,1.61 a 2.0;p<0.001) por lo que concluyeron que existe asociación entre evento isquémico e hiperhomocisteinemia. ^(22,23,24)

En otro meta-análisis de 10 estudios publicados de casos y controles sobre el riesgo de hiperhomocisteinemia y trombosis venosa, Willems encontró un OR de 2.5 (IC 95% 1.8 a 3.5) con niveles y 2.6 (95% IC 1.6 a 4.4), concluyendo que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para tromboembolismo venoso. En otro estudio se mostró asociación de homocisteinuria homocigoto por deficiencia de cistationina beta sintetasa con estados de hipercoagulabilidad. ⁽²⁵⁾

De Jong y colaboradores mostraron la relación de hiperhomocisteinemia con trombosis. Se analizaron resultados de un total de 38 estudios de enfermedad trombovascular e hiperhomocisteinemia, el porcentaje de pacientes con niveles de homocisteína arriba de la percentila 95 fue 21.7% en enfermedad arterial coronaria, 26.6% en enfermedad cerebrovascular, 32.8% en enfermedad vascular periférica y 13.8% en enfermedad tromboembólica venosa. ^(26,27)

Los niveles elevados de homocisteína son causa de aterosclerosis: Existen más de 20 estudios de casos y controles con 2000 pacientes y validan esta relación. En uno de ellos el 7% de 271 infartos al miocardio observados, son atribuidos a hiperhomocisteinemia. Selhub y colaboradores estudiaron 1041 sujetos ancianos y encontraron una fuerte asociación entre niveles elevados de homocisteína y enfermedad oclusiva vascular. Graham midió los niveles de homocisteína en plasma en 750 pacientes con aterosclerosis y 800 sujetos normales y encontró una diferencia significativa de 11.25mmol/L contra 9.73mmol/L, $P < 0.001$). Nygard y colaboradores demostraron la relación entre hiperhomocisteinemia y la mortalidad, con niveles superiores a 15mmol/L. Delport demostró que la insuficiencia renal es causa de hiperhomocisteinemia. ^(25,27,28)

Den Heijer estudio 11 pacientes con trombosis en los que se encontró deficiencia de cistationina beta sintetasa (homocisteinuria clásica); concluyó además, que el riesgo de trombosis asociado a hiperhomocisteinemia no está relacionado por la presencia del factor V de Leiden. ⁽²⁹⁾

Diversos estudios apoyan la importancia de identificar pacientes con hiperhomocisteinemia ya que con medidas terapéuticas se logra disminución en los niveles de homocisteína. Stein propone para prevenir la enfermedad vascular primaria administrar suplementos de folato ante niveles séricos > 14 mmol/L. En un meta-análisis de 12 estudios concluyeron que la ingesta diaria de multivitaminas con ácido fólico 0.5-5mg, cianocobalmina 0.5mg disminuye los niveles de homocisteína en una tercera parte. Otro meta-análisis de 10 estudios reportó que al administrar 0.5-5mg de ácido fólico por día se disminuye la homocisteína en un 25% y otro 7% extra si se asocia con vitamina B₁₂. ^(30,31)

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA:

La demostración en los últimos años en adultos de que la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, la hiperlipidemia y la hipertensión entre otros, son factores de riesgo para la aparición de lesiones vasculares ateroscleróticas, obliga a buscar estrategias encaminadas para la prevención de estos factores de riesgo. La American Heart Association desde 1998 establece que se debe realizar la determinación de homocisteína plasmática total en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, desde la lactancia. En pacientes adultos se ha encontrado asociación entre los niveles de hiperhomocisteinemia y eventos tromboticos. Existe un grupo de pacientes en el Hospital de Pediatría con diagnóstico de trombosis, en los cuales no se encontró asociación con factores de riesgo conocido, ni con patología asociada a trombosis, considerando que pueden ser portadores de hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para trombosis por lo que nos hacemos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con diagnóstico de trombosis en un Hospital de Pediatría de tercer nivel de atención?

JUSTIFICACION

Las enfermedades cardiovasculares ocupan una de las causas principales de morbi-mortalidad en nuestro país. En niños la hiperhomocisteinemia se ha identificado como un factor dependiente de riesgo cardiovascular manifestado como infarto agudo al miocardio, accidente cerebral vascular o enfermedad vascular periférica.^(1,2)

La hiperhomocisteinemia es un factor modificable identificado como factor de riesgo cardiovascular independiente. Se ha estudiado en adultos con trombosis, sin embargo no existen reportes publicados en la población pediátrica de pacientes con hiperhomocisteinemia y eventos trombóticos. Prevenir un evento trombótico es importante, por los riesgos de morbimortalidad que ocasiona, en los pacientes que han presentado trombosis sin causas asociadas o factores de riesgo hasta ahora establecidos, es conveniente identificar como causa la hiperhomocisteinemia, con la finalidad de ofrecer tratamiento oportuno con la administración de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ para evitar la recidiva por esta causa.^(2, 4,6)

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes pediátricos con diagnóstico de trombosis sin causa aparente en un Hospital de Pediatría de tercer nivel.

OBJETIVO ESPECIFICO:

1. Determinar la frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con diagnóstico de trombosis sin causas asociadas o factores de riesgo conocido en un Hospital de Pediatría de tercer nivel.
- 2.- Determinar la frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con diagnóstico de trombosis con causas asociadas o factores de riesgo conocido.
3. Determinar la frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes clínicamente sanos.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR:

Se realizó en los departamentos de Pediatría Médica y Hematología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Casos y controles. Analítico bidireccional.

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TIPO DE MUESTRA:

Grupo I: Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad obtenidos por muestreo de casos consecutivos que acuden a la consulta externa o en hospitalización del servicio de hematología con diagnóstico de trombosis sin causa identificada.

Grupo II: Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad obtenidos por muestreo de casos consecutivos que acuden a la consulta externa o de hospitalización del servicio de hematología con diagnóstico de trombosis con causa identificada.

Grupo III: Pacientes pediátricos que acudieron a la Unidad de Medicina Familiar no.1 para vigilancia y control del niño o adolescente sanos.

TAMAÑO DE MUESTRA.

El tamaño de la muestra fué por conveniencia, se estudiaron 45 pacientes. Grupo I: Con trombosis sin causa (n=19), Grupo II: Con trombosis con causa (n=3), Grupo III: Sanos (n=23), se tomó relación 1:1, de sanos respecto a pacientes con trombosis.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Grupo I:

1. Pacientes con edad de 1 mes a 17 años.
2. Pacientes con diagnóstico de trombosis sin causa realizado por el servicio de hematología
3. Autorización de la carta de consentimiento informado por los padres.
4. Sin ingesta de folatos, vitamina B6, B12, metrotrexate, anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoina), diuréticos tiazidicos, quimioterapia.

GRUPO II:

1. Pacientes con edad de 1 mes a 17 años.
2. Pacientes con diagnóstico de trombosis con causa realizado por el servicio de hematología
3. Autorización de la carta de consentimiento informado por los padres.
4. Sin ingesta de folatos, vitamina B6, B12, metotrexate, anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoina), diuréticos tiazidicos, quimioterapia.

Grupo III:

1. Niños menores de 17 años de edad
2. Clínicamente sanos (libre de enfermedad)
3. Autorización de la carta de consentimiento informado por los padres.
4. Sin ingesta de folatos, vitamina B6, B12, metotrexate, anticonvulsivantes (carbamacepina, fenitoina), diuréticos tiazidicos, quimioterapia.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Que no se haya podido tomar la muestra.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para la distribución de los datos se realizó medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis para variables cualitativas se utilizó la Ji cuadrada con significancia estadística de $p < 0.05$. Para variables cuantitativas se utilizó la T de Students, utilizando el programa estadístico SPSS 12.

ASPECTOS ETICOS.

Se solicitó autorización de los padres para realizar la toma de la muestra para determinación de homocisteína en los niños sanos y aquellos con trombosis; la Academia Americana de Pediatría justifican la toma de muestra de homocisteína en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular con un nivel C.

RECURSOS FISICOS.

Laboratorio de la Unidad de Investigación en Nutrición. Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

FACTIBILIDAD.

Se contó en la unidad, con el personal médico y del laboratorio necesario para procesar las muestras. Para la determinación y análisis de la homocisteína, se solicitó y se otorgó financiamiento por el Fondo de Fomento a la Investigación del IMSS (2005-3603-0049).

DEFINICION DE VARIABLES

Hiperhomocisteinemia

Definición conceptual: Elevación de niveles plasmáticos de homocisteína por arriba de los valores normales para su edad.

Definición operacional: Niveles séricos de homocisteína mayores de 7.6 mmol/L.

Escala: Cuantitativa continua.

Variables de estudio:

Edad:

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de captación.

Definición operacional: Edad registrada en la hoja de captura de datos en años y meses.

Escala: Cuantitativa continua.

Sexo:

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue a la hembra del macho.

Definición operacional: Género registrado en la hoja de captura de datos, corroborado por fenotipo.

Escala: Nominal

Categoría: 1. Femenino
2. Masculino

Trombosis:

Definición conceptual: La trombosis es una obstrucción en el interior de un vaso sanguíneo, que se forma por agregación plaquetaria, fibrina y factores de coagulación.

Escala: Cualitativa nominal.

Clínicamente sano:

Definición conceptual: Ausencia de patología orgánica a la exploración física.

Escala: Cualitativa nominal.

Antecedentes familiares de riesgo vascular:

Definición conceptual: Presencia de factores de riesgo cardiovascular relacionados a hiperhomocisteinemia, los cuales incluyen infarto agudo al miocardio y enfermedad vascular cerebral.

Escala: Cualitativa nominal.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se estudiaron 45 pacientes en total, de los cuáles se dividieron en 3 grupos: Grupo I: Pacientes con trombosis sin causa (n=19), con edad promedio de 9 años (2-14), Grupo II: Pacientes con trombosis con causa (n=3), con edad promedio de 11 años (7-13). Grupo III Pacientes sanos (n=23), con edad promedio de 11 años (3-16).

A todos se les tomó una muestra de sangre, con ayuno de 12 a 16 horas y 10 minutos en reposo. Se extrajeron 5ml de sangre los cuales se dividieron en 2 tubos con anticoagulante EDTA y protegidos de la luz con papel aluminio, se separó el suero dentro de la primera hora siguiente a la extracción mediante centrifugación a 3000 r.p.m. durante 15 minutos en centrifuga refrigerada para determinación de homocisteína en plasma, las muestras se mantuvieron en congelación hasta su procesamiento.

La determinación de **homocisteína** en suero se realizó utilizando la cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa y detección fluorescente, en el autoanalizador Waters 600. Para prevenir que los valores de homocisteína se volvieran falsamente elevados, se separó el plasma de los glóbulos rojos inmediatamente después de que las muestras se colectaran por medio de centrifugación. Se almacenó en congelación en criotubos a menos de 70° hasta su análisis. Finalmente se realizó la comparación entre los grupos mediante análisis estadístico de los resultados obtenidos. El valor para considerar hiperhomocisteinemia es >7.6mmol/L.

A todos los padres de los niños se les solicitó su consentimiento por escrito y se les aplicó un cuestionario de 6 preguntas previamente validado sobre la existencia de antecedentes heredo familiares de trombosis; infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral o periférico, así como la presencia de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemias.

Los resultados fueron introducidos en una base de datos con el programa SPSS 12 y se aplicó el análisis estadístico referido previamente.

RESULTADOS:

Se estudiaron 45 pacientes, los cuáles se dividieron en 3 grupos: Grupo I (n=19) Pacientes con trombosis sin causa, 37% (7) femeninos y 63% (12) masculinos, con promedio de edad de 9 años (2-14), el 47.36% tenía antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, IAM (infarto agudo al miocardio) (7) y EVC (evento vascular cerebral) (5).

En el Grupo II (n=3) Pacientes con trombosis con causa, de los cuáles 33% (1) femeninos y 67% (2) masculinos, con promedio de edad de 11 años (7-13), solo uno presentó antecedentes familiares de riesgo cardiovascular; de IAM y EVC, las causas de trombosis identificadas en este grupo fueron; 1 por deficiencia de proteína S, 1 por deficiencia proteína C y 1 por antitrombina III.

En el grupo III (n=23) Sanos, 48% (11) son femeninos y 52% (12) masculinos, con edad promedio de 11 años (3-16), el 17.39% tenía antecedentes familiares de riesgo cardiovascular de IAM (2) y EVC (2).

De los pacientes con trombosis se presentó en miembros inferiores 54.54% (12), miembros superiores 22.73% (5) y sistema nervioso central 22.73% (5). El promedio del tiempo entre el evento trombotico y la toma de la muestra de hc fue de 13 meses.

En la tabla 1 se muestra el promedio de edad, frecuencia de sexo y antecedentes cardiovasculares en los 3 grupos.

En la tabla 2 se presentan las frecuencias de Hhc en los grupos I y III, en la que resalta una mayor frecuencia estadísticamente significativa en el grupo I.

En la tabla 3 se muestra los niveles de hc en los 3 grupos, observándose niveles más altos en el grupo I con trombosis sin causa, siendo estadísticamente significativa.

En la tabla 4 se muestran los antecedentes cardiovasculares en los grupos I y III, donde se observa que los pacientes con trombosis sin causa tuvieron una mayor frecuencia de antecedentes cardiovasculares en relación al grupo III, encontrándose también significancia estadística.

En la tabla 5 se muestra que al comparar los niveles de hc entre el grupo III (sanos) con y sin antecedentes familiares de riesgo cardiovascular, se observó niveles de hc más altos en el grupo que tenían antecedentes, así mismo la frecuencia de pacientes con Hhc fue mayor en estos niños que tenían antecedentes familiares de riesgo cardiovascular 75% (3).

DISCUSIÓN:

Los estudios de Hiperhomocisteinemia en niños, son escasos; sin embargo, existen algunos que han reportado elevación moderada de Homocisteína, relacionada a familiares que tuvieron muerte en edad temprana por enfermedad cardiovascular, así mismo Vilaseca encontró hiperhomocisteinemia, en pacientes pediátricos que han sufrido infarto o hemorragia.⁽¹⁰⁾

Así mismo se han reportado estudios de correlación en adultos de niveles elevados de homocisteína con la presencia de trombosis, encontrándose resultados estadísticamente significativos.^(11,12,14,15,16,18,19,20)

En el presente estudio, se observó que los niveles promedio de homocisteína estuvieron más elevados en el grupo con trombosis, los cuales se les había descartado otras causas como deficiencia de proteína S, C, antitrombina III, factor XII y resistencia a la proteína C activada.

La frecuencia de hiperhomocisteinemia en el grupo de trombosis sin causa aparente fué 7.4 veces mayor en relación al grupo de sanos. Al comparar los resultados obtenidos por Beynum en Noruega, quien reporta una frecuencia de hiperhomocisteinemia del 18% en pacientes pediátricos con trombosis en sistema nervioso central observamos que en el presente estudio la frecuencia de hiperhomocisteinemia con trombosis cerebrovascular, es discretamente mas alta (22%).⁽⁷⁾

Del total del grupo de sanos, llama la atención que todos los niños que presentaron hiperhomocisteinemia tenían antecedentes familiares con factores de riesgo cardiovascular (IAM, y/o EVC) y solo 4.3% (1) de los niños con factores de riesgo, presentó niveles de homocisteína normal, por lo que es importante tomar en cuenta los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular para el diagnóstico de hiperhomocisteinemia como para su posible prevención.

Aunque la patogénesis de la enfermedad vascular debida a la hiperhomocisteinemia no está totalmente esclarecida y se presume existe un desequilibrio en el estado de coagulación-fibrinólisis que resulta en un trastorno de coagulación más que un efecto prolongado acumulativo en las paredes de los vasos de las arterias como se ha visto en la hipercolesterolemia, se ha contemplado a la hiperhomocisteinemia como una causa de trombosis tanto en niños como en adultos.^(22,23,24,25,26,27)

Se ha visto que 30% de los pacientes con hiperhomocisteinemia son debidos a déficit de complejo B y folatos, y el resto a deficiencias enzimáticas como la de la cistionina beta sintetasa y mutación de la MTHFR. Tomando en cuenta ésta frecuencia es posible que de los 10 pacientes que encontramos con hiperhomocisteinemia en el grupo con trombosis, en 3 de ellos la causa de la hiperhomocisteinemia resultará secundaria al déficit de complejo B y folatos y el resto a un transtorno genético.^(17,29)

En base a los estudios que se han realizado a nivel mundial y los hallazgos encontrados en nuestro estudio, el escrutinio del nivel de homocisteína en plasma en niños con trombosis venosa debe realizarse por lo menos para excluir probables errores del metabolismo causantes de hiperhomocisteinemia moderada a severa, que pudieran ser un factor de riesgo para la trombosis.^(2,3,4,5,6,7,9,10)

Tomando en cuenta que la adición de ácido fólico a razón de 400mcg/dl puede disminuir los niveles de homocisteína hasta 6mmol/L y que el costo de ésta vitamina es relativamente bajo, consideramos conveniente realizar el escrutinio en todos aquellos niños con factores de riesgo cardiovascular para ofrecerles una medida cuyo costo es menor al que se tendría si presentaran trombosis, o bien como tratamiento en los pacientes con trombosis, para evitar recidiva, lo que implicaría un costo muy alto para los hospitales.⁽²⁹⁾

Asimismo, de ser posible es conveniente realizar el estudio genético en estos niños con hiperhomocisteinemia, para determinar la frecuencia de la mutación MTHFR, lo cual será parte de un segundo trabajo.

ANEXOS

Tabla 1. Promedio de edad, frecuencia de sexo y antecedentes cardiovasculares en los 3 grupos.

GRUPO	PROM. EDAD	% FEM	% MASC.	ACV
I (n=9)	9 (2-14)	37% (7)	63% (12)	47.4%
II (n=3)	11 (7-13)	33% (1)	67% (2)	33.3%
III (n=23)	11 (3-16)	48% (11)	52% (12)	17.4%
P	NS	NS	NS	<0.01

ACV: Antecedentes cardiovasculares.

NS: No significativo.

Tabla 2. Frecuencia de hiperhomocisteinemia (Hhc) en pacientes con trombosis sin causa y sanos.

GRUPO	Frecuencia de Hhc	p
I	52.6% (10)	< 0.001 OR 7.4 (IC 95% 6.87-11.03)
III	13% (3)	

Grupo I: Pacientes con trombosis sin causa

Grupo III: Sanos

Tabla 3. Valor promedio de los niveles de homocisteína en los 3 grupos.

GRUPO	NIVEL PROMEDIO DE HOMOCISTEINA	RANGO	P
I	8.95	3.43-21.721	0.017
II	5.566	3.314-7.609	
III	6.46	2.07-10.04	

Grupo I: Pacientes con trombosis sin causa

Grupo II: Pacientes con trombosis con causa

Grupo III: Sanos

Tabla 4. Se muestra los antecedentes cardiovasculares en sanos y pacientes con trombosis sin causa.

GRUPO	Con antecedentes cardiovasculares	Sin antecedentes cardiovasculares	P
I (n=19)	9(47%)	10(63%)	<0.001 OR 0.250 (IC95% 0.046-1.365)
III(n=23)	4(17.4%)	19(82.6)	

GRUPO I Trombosis sin causa

GRUPO III Sanos

Tabla 5. Frecuencia de hiperhomocisteinemia en pacientes sanos con o sin factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

GRUPO DE SANOS	Sanos c/factores de riesgo cardiovascular	Sanos s/factores de riesgo cardiovascular	TOTAL n=23
Con Hiperhomocisteinemia	3(100%)	0(0%)	3 (13.04%)
Homocisteina normal	1(5%)	19 (95%)	20 (86.95%)
Total	4	19	23

p <0.042

OR 3.95 (IC 95% 1.01-15.52)

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Procedencia: _____

Antecedentes Personales de Trombosis:

EVC: _____ TV: _____ IAM: _____

Otros: _____ TA: _____

Datos de laboratorio:

Niveles de homocisteína: _____

Proteína S: _____ Proteína C: _____ Antitrombina: _____

Fibrinógeno: _____ RPCa: _____ FXII: _____

Creatinina: _____ TGC: _____ Colesterol: _____

Antecedentes Familiares:

DM: _____ HAS: _____ IAM: _____

TV: _____ TA: _____ EVC: _____

EVC: Evento Vascular Cerebral
IAM :Infarto Agudo al Miocardio
DM: Diabetes Mellitas
RPCa: Resistencia a la proteína C activada
FXII: Factor XII

TV: Trombosis Venosa
HAS: Hipertensión Arterial Sistémica
TA: Trombosis Arterial.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este estudio tiene como finalidad conocer si los pacientes con trombosis sin causa determinada, cursan con un aumento en los niveles de homocisteína, lo que nos permitirá elaborar estrategias encaminadas para detectarlos oportunamente y administrar medicamentos que disminuyan éste factor de riesgo.

Yo _____ estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en el estudio **FRECUENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TROMBOSIS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMNSXXI , IMSS.** Y de que se le tome una muestra de sangre de 5ml en ayuno de 12 horas y previo reposo de 15 minutos. Dicha punción podría tener un moretón o un pequeño hematoma.

Los resultados serán confidenciales aunque la información obtenida en general podrá ser publicada y la identidad no será revelada.

Firma del tutor (Padre, Madre o Tutor): _____

Firma de 1 testigo: _____

Firma de 2 testigo: _____

Fecha: _____

Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz
Tutora de Protocolo
Jefe del servicio de Preescolares
Hospital de Pediatría, CMNSXXI, IMSS.

Dra. Myrna Itzel Gallardo Gutiérrez
Tesisista
R4 Pediatría Médica
Hospital de Pediatría, CMNSXXI, IMSS

BIBLIOGRAFIA:

1. Russel R, Broderick J, Talbot G, Leach A. The Patogénesis of Atherosclerosis. *N Eng J Med.* 1986;314:488-497.
2. Wilcken D, Wan-X, Greenwood J. Lipoprotein (a) and apoloproteins B and A-I in children and coronary vascular events in their-grandparents. *J Pediatrics.* 1993;123:519-526.
3. Andrew M, David M, Adams M. Venous thromboembolic complication (thromboembolic events) in children: first analyses of the Canadian registry of thromboembolic events. *Blood.* 1994; 83:1251-1261.
4. David M, Andrew M, Lonn E, Genest J. Venous thromboembolism complications in children: A critical review of the literature. *J. Pediatric.* 1993;123: 337-344.
5. Gurgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related trombosis in children: influence of underlying or coexisting factor. *J. Pediatric Hematol Oncol.* 2001;23:159-164.
6. Nowk U, Junker R, Kreuz W. Risk of recurrent thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood.* 2001;97:858-862.
7. Beynum V, Lentz D, Ingrid M, Martin M, Smeitink J, Henk J. Hiperhomocysteinemia: A risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation.* 1999;99:2070-2072.
8. Kelly P, Rosand T, Kistler JP, Shih V, Silveria S, Plomaritoglou A. Homocysteine, MTHFR 677C>T polymorphism, and risk of ischemic stroke: Results of a metanalysis. *Neurology.* 2002;59:529-536.
9. Welch G, Kirkham, F. Stroke in childhood. *Archives of disease in childhood.* 1999;81:85-89.
10. Vilaseca M, Moyano D, Ferrer I. Total Homocysteine in Pediatric Patients. *Clin Chem* 1997;43:690-691.
11. Zhaohui L, Sun L, Zhang M, Yuhua L, Daowen W, Bingrang Z, et al. Elevated plasma homocysteine was associates with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke : A multicenter case-control study in China. *Stroke.* 2003;34:2085-2090.

12. Gudrum D, Brander A, Thomas C, Hanne MD, Gideon R. Homocysteine and risk of recurrent stroke. 2003;34:1258-1261.
13. Rusel R. The Pathogenesis of Atherosclerosis. N.Eng.J Med.1986;34:488-497.
14. Korczyn D. Homocysteine, stroke, and dementia. Stroke. 2002;33:2342-2344.
15. McCully C, Welch N, Loscalzo J. Mechanisms of disease: Homocysteine and atherothrombosis. 1998;338(15):1042-1050.
16. Stein D, Ogrady K, Kelly C, Bouchier H, Leahy A. Homocysteine and occlusive arterial disease. British Journal of Surgery. 2002;89:838-844
17. Cantú D, Alonso E, Jara A, Martinez L, Rios C, Fernandez A, et al. Hiperhomocisteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis stroke. 2004;35:1790-1794.
18. Lentz S. Does homocysteine promote atherosclerosis? atherosclerosis, thrombosis and vascular biology. 2001;21:1385-1386.
19. Diaz AR. Homocysteine and neurologic disease. 2000;57:1422-142
20. Ray J, Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A, Bronsnan J, et al. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. 1998;158(19):2101-2106.
21. Korczyn A. Homocysteine, Stroke, and Dementia. 2002;33(10):2343-2344.
22. Stein C, McBride P. Hiperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening, and treatment. 1998;158(12):1301-1306.
23. Willems H, Havekes M, Vloet S, Gerrits V, Berenschot H, Blom H et al. Homocysteine as a risk factor for venous thrombosis in the elderly. 1998;102(11):251-252.
24. Kelly P, Furie K, Kistler J, Barron M, Picard E, Mandell R et al. Stroke in young patients with hiperhomocisteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. Neurology. 2003;60:275-279.
25. Willems F, Ubbink JB, Vermaak W, Rossouw H, Becker P, Joubert J. Hiperhomocysteinaemia in black patients with cerebral thrombosis. 1997;90(10):635-639.

26. De Jong S, Stehouwer C, Mackaay A, Bulterijs E, Visser F, Rauwerda J. High prevalence of hyperhomocysteinemia and asymptomatic vascular disease in siblings of young patients with vascular disease and hyperhomocysteinemia. 1997;17(11):2655-2662.
27. Heijer M, Blom HJ, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. 1996;335(13):974-976.
28. Berwanger CS, Stansby G. Homocysteine and vascular disease. 1995;82(6):726-731.
29. Huub W, Heijer M, Den DG. Homocysteine and venous thrombosis: outline of a vitamin intervention trial. 2000;26:297-204.
30. Kelly P, Furie K, Kistler J, Barron M, Picard E, Shin V. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. 2003;60(2):275-279.
31. Makrin M. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for venous and arterial thrombosis. 1998;101(1S):18-20.