

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO DE LA
METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA,
PROTROMBINA G2010A Y FACTOR V DE LEIDEN
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOSIS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. CECILIA RODRÍGUEZ CASTILLEJOS

**DIRECTOR DE TESIS
Dr. Santos Abel Bello González**

**ASESOR DE TESIS
Dra. Briceida López Martínez**

**ASESOR DE TESIS
Dra. Ana Itamar González Ávila**





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 AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO DE LA
METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA,
PROTROMBINA G20210A Y FACTOR V DE LEIDEN EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TROMBOSIS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. CECILIA RODRÍGUEZ CASTILLEJOS

Vo. Bo. DIRECTOR DE TESIS

Dr. Santos Abel Bello González

Vo. Bo. ASESOR DE TESIS

Dra. Briceida López Martínez

Vo. Bo. ASESOR DE TESIS

Dra. Ana Itamar González Ávila

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2009

El tiempo y esfuerzo invertidos en este trabajo han hecho que me sienta muy orgullosa del mismo, debo reconocer que no lo hice sola, recibí el apoyo de muchas personas, a quienes quiero agradecer:

A ti Papito, por que además de ser el mejor Papá, eres mi cómplice y amigo, quien ha apoyado mis decisiones y me ha enseñado a ver la vida de una manera diferente y dulce.

Mamita, por ti eh llegado hasta aquí, me enseñaste con el ejemplo que el mejor ingrediente para obtener el éxito es la perseverancia, gracias por tu amor y paciencia, pero sobretodo por ser mi mejor amiga, te quiero mucho.

A mis hermanos: Víctor, Tomasita, Raúl y ahora Fátima, por apoyarme, entenderme y consolarme cuando lo he necesitado.

A mis maestros, el Dr. Abel Bello, el Dr. José Luis Márquez y la Dra. Itamar González por confiar en mí.

A la Dra. Briceida López, y Q.B.P Israel Parra, que han sido parte fundamental para la realización de este trabajo.

A mis amigas: Elia, Fernanda, Judith, Liz, quienes no solo me han brindado lo más valioso, su amistad, sino que también ayudaron de una manera importante a la culminación de este sueño, en verdad mil gracias.

A Gaby, Alma, Carmelita, Clara, compañeras del servicio de Hematología, pero antes que nada también, mis amigas, que siempre estuvieron ahí no solo para enseñarme sino para apoyarme en todo momento.

Agradezco infinitamente a Hospital Infantil de México Federico Gómez, ya que en él he vivido una parte importante de mi vida tanto profesional como personal, permitiendo mi formación primero como Pediatra y ahora como Hematóloga.

INDICE	
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
HISTORIA DE LA COAGULACIÓN	5
De la época antigua al siglo XVIII	5
Período preclásico.....	5
Período clásico	6
Período de la protrombina	6
Edad de oro de la coagulación	6
Época actual	7
MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN.....	7
MECANISMOS DE REGULACIÓN: ANTICOAGULANTES NATURALES	10
TROMBOSIS	15
TROMBOFILIA O ESTADO TROMBÓGENO	16
TROMBOFILIA PRIMARIA O HEREDITARIA.....	16
TROMBOFILIA SECUNDARIA O ADQUIRIDA	19
ANTECEDENTES	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVO.....	23
PACIENTES Y MÉTODOS.....	23
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES.....	29
TABLA 1. Características generales de los pacientes.....	30
TABLAS Y GRÁFICOS.....	31
REFERENCIAS.....	33

INTRODUCCIÓN:

La hemostasis es el mecanismo que condiciona el cambio del estado físico de la sangre, de un estado líquido a sólido, por un complejo fenómeno bioquímico, con la formación de un coágulo que se estabiliza en una malla insoluble. La coagulación requiere de una reacción localizada, regulada, autolimitada y transitoria. Por otra parte este mecanismo es controlado por un sistema de regulación antitrombótica en el que participan diversas proteínas con funciones precisas como: proteína C, proteína S, antitrombina III, cofactor II de la heparina, el inhibidor del factor tisular y algunas otras.

El equilibrio entre los diferentes sistemas que componen la hemostasis permite que la sangre se mantenga fluida dentro de los vasos. El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades que involucran la hemostasis nos permite un mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemorrágicas y trombóticas.

En estos últimos años el desarrollo de técnicas más especializadas nos ha permitido conocer las alteraciones moleculares involucrados en estas enfermedades, tanto hemorrágicas como trombóticas, el objetivo de la constante investigación sobre estas enfermedades es poder prevenirlas.

El estudio sobre trombosis ha tomado mayor importancia debido a que al incrementado en su incidencia¹, esto ha llevado a los investigadores a preguntarse si son factores primarios o adquiridos los que predisponen a esta enfermedad. En la población mexicana hay pocos estudios sobre factores genéticos asociados a trombosis y específicamente en niños ninguno, por lo que se pretende conocer la prevalencia de mutaciones en niños con diagnóstico de trombosis y sea el inicio de nuevas investigaciones.

MARCO TEÓRICO:

La coagulación sanguínea es un proceso multifactorial y dinámico cuyas alteraciones pueden ocasionar fenómenos hemorrágicos o trombóticos, existen moléculas que estimulan la coagulación, llamadas procoagulantes, y otras que la inhiben llamadas anticoagulantes, que la sangre coagule o no depende de un equilibrio entre ellas².

HISTORIA DE LA COAGULACIÓN

La coagulación de la sangre ha sido por mucho tiempo un estímulo en la curiosidad de los investigadores, la primera referencia fue hecha por Hipócrates, y posteriormente por médicos, químicos de cada época, teniendo así varias etapas en su estudio. Los primeros modelos de la coagulación se describieron en individuos que desarrollaron trombosis, el Dr. Raúl Izaguirre toma en cuenta lo descrito por Quick³⁻⁴, y agrega otros períodos sobre el estudio de la coagulación, es así como consideran los siguientes: 1) época antigua, 2) período preclásico, 3) clásico, 4) período de la protrombina, 5) edad de oro, y 6) período actual. Comentaremos lo más relevante de cada período.

De la época antigua al siglo XVIII.

La coagulación como mencionamos⁵⁻⁶ desde en un inicio ha sido objetivo de estudio por filósofos, médicos, naturalistas, que han propuesto explicaciones para describir el proceso por medio del cual la sangre en su estado líquido cambia a un estado sólido en un breve instante, las respuestas fueron resumidas en cuatro teorías: Teoría del enfriamiento y del contacto con el aire; Teoría de la detención del flujo sanguíneo⁶; Teoría de la pérdida de la fuerza vital.

Período preclásico.

Aparece el concepto de que la coagulación es un fenómeno en el que participan varias sustancias. Se propone que existe un precursor de la fibrina llamándolo fibrinógeno. Se aísla la trombina. Descubren que es necesario el calcio en el proceso de la coagulación, sólo para la aparición de trombina y no para la generación de fibrina.

Período clásico.

Paul Morawitz integra una teoría unificadora, reuniendo cuatro factores descubiertos hasta esa época: fibrinógeno, protrombina, calcio y factor de los tejidos, al que llamó trombokinasa. En esta teoría se propone que la coagulación ocurre en dos etapas; la primera: conversión de protrombina a trombina mediante la acción de la trombokinasa en presencia de calcio; la segunda: la conversión de fibrinógeno a fibrina por acción de la trombina.

Período de la protrombina.

Armand Quick desarrolla un método de laboratorio que se conoce hasta estos tiempos como Tiempo de protrombina o TP. Esta prueba permite entender la función de la vitamina K y las enfermedades hemorrágicas en que ésta disminuye, así como vigilar el tratamiento con los anticoagulantes orales.

Edad de oro de la coagulación.

En esta época se fueron encontrando diferentes factores, pero se tenía confusión por los diferentes nombres que se les otorgaba. Irving Wright propone establecer una nomenclatura para evitar esta confusión, es así como se designan los factores I a IX en la reunión de Roma en 1958, cuya ciudad probablemente sede influyó para emplear números romanos; los factores X a XIII fueron agregados entre 1959 y 1963.

El concepto de cascada de coagulación, se le debe a Robert MacFarlane; el modelo establece que la coagulación se inicia de dos maneras, una por la activación del factor de contacto XII (vía intrínseca), y otra a través del factor VII y el factor tisular (vía extrínseca); ambas vías llegan a la activación del factor X, hasta generar fibrina, a esta se le llamó la vía común. (Fig.1).

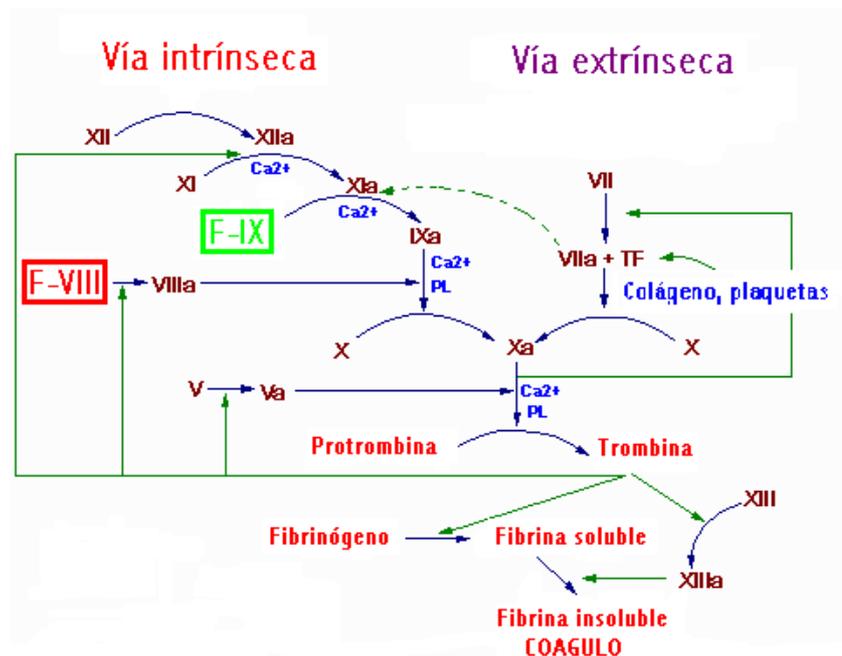


Fig. 1 Cascada de coagulación.

Época actual.

Durante 1980, se cuestionó el modelo de la cascada de coagulación, de las vías, intrínseca, extrínseca y común, ya que no era suficiente para explicar la hemorragia grave que ocurre en los hemofílicos y la vía intrínseca perdió importancia, se corrobora que el principal mecanismo que da inicio a la coagulación es el complejo del factor tisular, unido a fosfolípidos u al factor VII activado⁷⁻⁸, y que todas las reacciones que siguen, ocurren en la superficie celular para generar trombina.

MODELO ACTUAL DE LA COAGULACIÓN

La “Teoría de la Cascada”, es un modelo de la coagulación separada en dos vías; la intrínseca y la extrínseca que convergen en la vía común, es de utilidad en el laboratorio para explicar las alteraciones en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de protrombina (TP), y el tiempo de trombina (TT)³⁻⁹. Sin embargo no explica la hemostasia in vivo, por lo que se ha continuado el estudio sobre la coagulación, proponiéndose el nuevo modelo.

En este modelo realizado por Roberts y cols., utilizaron monocitos como fuente de FT y plaquetas no activadas como superficie para la generación de trombina, en este sistema el complejo FT/VIIa tiene dos funciones; 1) activación del factor X; 2) activación del factor IX. El factor X activa al FV, el complejo formado por FXa/Va convierte la protrombina a trombina, en las células adyacentes a la lesión vascular, que expresan FT².

El FT unido al FVII, son los iniciadores del sistema de hemostasia secundaria, este factor tisular está presente en la adventicia de los vasos sanguíneos, los leucocitos que normalmente no expresan el FT pueden hacerlo cuando existe daño vascular y se expone el subendotelio y la colágena. La coagulación inicia cuando se existe daño vascular y el FT entra en contacto con la sangre, el FVII que se encuentra en la circulación sanguínea se pone en contacto con el FT, activándose (FVIIa), este complejo activa a dos sustratos, los factores IX y X, dicha activación requiere de fosfatidilserina (PS) en los sustratos⁸⁻¹¹⁻¹². (Fig. 2).

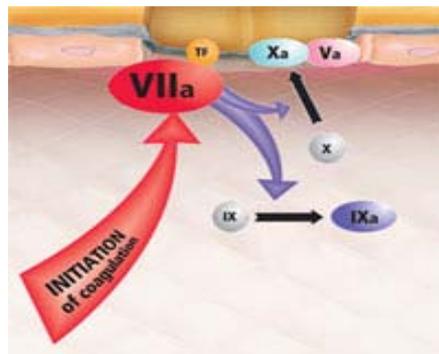


Fig.2 Iniciación de la coagulación por el complejo FT/FVIIa

El complejo FT/VIIa tiene predilección por el FX, formando el complejo protrombinasa (Factor Xa/Va) y de esta manera generando trombina. Esta producción de trombina aunque inmediata es una cantidad pequeña, ya que cuando el factor Xa es generado sobre el monocito se produce el inhibidor de del factor tisular (IVFT), bloqueando la generación de grandes cantidades de trombina, sin embargo esta pequeña cantidad de trombina es capaz de activar a los cofactores VIII y V, activa al factor XI y también a las plaquetas, estas últimas proporcionarán la superficie necesaria para que se lleve a cabo la fase de amplificación de la hemostasia. (Fig. 3).

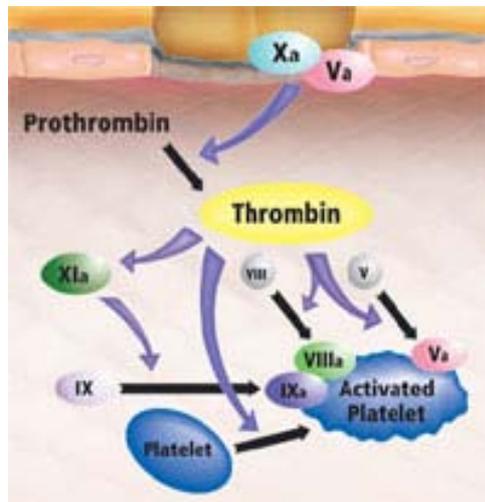


Fig. 3 La activación del factor X, por el complejo FT/VIIa, generándose pequeñas cantidades de trombina, activándose así las plaquetas, donde se llevará a cabo la amplificación de la hemostasia.

La fase de amplificación y propagación se lleva a cabo sobre las plaquetas, posterior a la activación del factor IX por el complejo FT/VIIa, el factor IXa, ocupa un sitio de unión en la superficie de las plaquetas activadas adyacente a su cofactor, el factor VIIIa (que fue activado por la trombina), este complejo llamado Xasa, activará una mayor cantidad de factor Xa³⁻¹². El factor Xa, se une a su cofactor el factor Va (que también fue activado por la trombina), formando el complejo protrombinasa (Xa/Va/fosfolípidos y calcio) que activa a la protrombina formando trombina. En esta fase no participa el IVFT, por lo que se generan grandes cantidades de trombina, por otro lado la producción de factor XIa, activa más factor IX (IXa), estimula una mayor producción de trombina. (Fig.4)

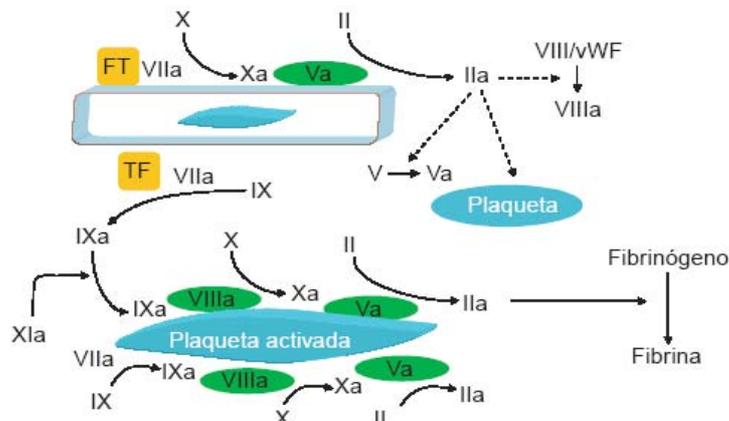


Fig. 4 modelo actual de la coagulación, iniciación y amplificación.

La trombina es una proteasa, es la enzima más importante que se genera en el sistema de coagulación, se produce en grandes cantidades, esta proteasa hidroliza al fibrinógeno entre los fibrinopéptidos A y B de la proteína, libera el fibrinopéptido A (FPA) y el fibrinopéptido B (FPB) y genera los monómeros de fibrina con una unidad estructural (α , β , γ). Estos monómeros espontáneamente se agregan de manera regular y forma un coágulo de fibrina¹³. Por otro lado la trombina activa el factor XIII, introduciendo así uniones cruzadas compuestas de uniones covalentes y dan lugar a una fibrina estable que estructura el coágulo plaquetario³⁻¹⁵.

La formación del coágulo de fibrina tiene como función principal dar el apoyo estructural para la formación del trombo. Una vez que la trombina hidroliza el fibrinógeno, se forma de manera inicial una malla de fibras, con monómeros de fibrina, de primera instancia la unión de estos monómeros es de manera espontánea, posteriormente se genera una malla tridimensional, polimerizándose por el factor XIIIa, produciéndose una unión irreversible, termino-terminal de las partículas de fibrina.

El sistema de coagulación se encuentra regulado por sistemas de inhibición, la trombina se une a la trombomodulina, perdiendo así su capacidad procoagulante activando a la proteína C, esta proteína C activada (PCa) inhibe a los factores Va y VIIIa, la concentración de FT que se requiere para producir trombina es limitada por el inhibidor del factor tisular (IVFT), la antitrombina (AT) y por el proceso de anticoagulación dinámico de la proteína C activada.

MECANISMOS DE REGULACIÓN: ANTICOAGULANTES NATURALES

Así como existe el mecanismo de coagulación para detener el sangrado en el caso de daño vascular, existen una gran variedad de inhibidores de la actividad procoagulante, en los últimos años se ha llegado a la conclusión que predomina la actividad antitrombótica para mantener la sangre en su estado líquido, el daño vascular suficientemente intenso puede rebasar los mecanismos anticoagulantes logrando la formación de un trombo, este trombo en estados fisiológicos se limitará al tamaño de la lesión. Para cada reacción procoagulante existe uno o varios mecanismos de regulación antitrombótica; en este trabajo solo describiremos la regulación antitrombótica de la hemostasia secundaria³⁻¹⁶.

Son tres los principales mecanismos anticoagulantes naturales para el control de la coagulación: 1) el sistema de heparina-antitrombina 2) la vía de la proteína C y 3) la vía del inhibidor del factor tisular (IVFT) ¹⁶, estos mecanismos actúan a diferentes niveles de la cascada de la coagulación y sobre diferentes blancos para llevar a cabo un balance preciso de la hemostasia.

INHIBICIÓN DE LAS PROTEASAS VITAMINA K DEPENDIENTE POR EL SISTEMA ANTITROMBINA-HEPARINA.

La antitrombina es una glicoproteína que se sintetiza en hígado, es un inhibidor que neutraliza las proteasas de la coagulación, formando complejos, las enzimas a las cuales se une puede ser la trombina, el factor Xa y el factor IXa, la función de la heparina es catalizar la unión de la antitrombina a dichas enzimas, ya que en ausencia de heparina esta reacción es lenta. La antitrombina más heparina tienen poca actividad en contra del factor VIIa, a menos que este se encuentre unido al factor tisular. La acción catalítica de la heparina es mediante diferentes mecanismos: 1) la heparina interactúa con la antitrombina III alterando su estructura haciéndola una especie de trampa para la enzima blanco. 2) con el segundo mecanismo se incrementa la tasa de inhibición de la trombina, este mecanismo requiere la unión de la heparina tanto a la antitrombina como a la trombina, y es menos relevante para la inhibición del factor Xa.

El endotelio vascular, sobretodo el endotelio de la microvasculatura es rico en anticoagulantes similares a la heparina, llamadas proteoglicanos; se encuentran predominantemente en la matriz extracelular y solo una pequeña cantidad fijada al sitio luminal del endotelio, pueden tener un efecto anticoagulante basal al fijar moléculas de antitrombina, sin embargo cuando existe daño vascular se liberan los proteoglicanos de la matriz extracelular, incrementando su concentración y así evita la extensión de trombosis. Estos anticoagulantes naturales tienen efecto catalítico y se disocian una vez que se logra el complejo antitrombina-proteasa-heparinoide para luego unirse a otras moléculas de antitrombina, con lo que amplifica su capacidad antitrombótica. La deficiencia de antitrombina sea congénita o adquirida se asocia con tendencia al desarrollo de trombosis, sobretodo venosa³⁻¹⁶.

INHIBICIÓN DE LA VÍA DEL FACTOR TISULAR

El complejo heparina-antitrombina pueden inhibir todas las proteínas

procoagulantes dependientes de la vitamina K. La inhibición del factor VIIa es un caso especial que requiere la presencia tanto de heparina como de factor tisular. El inhibidor de la vía del factor tisular, es una molécula con 3 dominios repetidos en forma de tándem, cada uno de ellos muy parecido a un inhibidor de tripsina pancreática¹⁷.

EL IVFT inhibe a los factores VIIa y Xa, para que el factor VIIa pueda ser inactivado se requiere que el IVFT se una primero al factor Xa, este complejo interactúa en la superficie de la membrana. El modelo de acción propuesto es que el segundo dominio del IVFT se une al factor Xa y lo inactiva, este complejo se une a través del primer dominio del IVFT con el complejo VII/factor tisular sobre la superficie fosfolipídica.

Una característica interesante de este mecanismo es que la inhibición del factor VII se retrasa hasta que se genera factor Xa, asegurando así su actividad procoagulante inicial¹⁸. El efecto inhibitorio sobre el factor VIIa se lleva a cabo sólo en el sitio donde existe activación procoagulante.

INHIBICIÓN DE LA VÍA DE LA PROTEÍNA C, PROTEÍNA S Y TROMBOMODULINA.

Compuesta por tres elementos principales: la trombomodulina, la proteína C y la proteína S, la primera es una proteína transmembrana/endotelial, las últimas dos, son proteínas sintetizadas en el hígado dependiente de vitamina K, por medio de este mecanismo se inhiben tres proteínas con capacidad de amplificación procoagulante: la trombina, el factor Va y el VIIIa.

En la molécula del trombo al unirse la trombina a la trombomodulina endotelial se produce una gran actividad antitrombótica induciendo lo siguiente:

- 1) Pérdida de la capacidad de generar fibrina y activar plaquetas.
- 2) Mayor inactivación de la trombina por la antitrombina.
- 3) Mayor eficiencia de la trombina para activar a la proteína C.

La proteína C activada es la proteasa que produce la inactivación proteolítica de los factores Va y VIIIa, el endotelio tiene un receptor para la proteína C (REPC), que facilita su activación por el complejo de la trombina-trombomodulina. (Fig. 5).

Este sistema es importante en la regulación antitrombótica, alguna anomalía en las proteínas C o S, en los sustratos como la mutación del factor V, son causas frecuentes de trombofilia congénita que afectan el territorio venoso predominantemente. En procesos infecciosos o inflamatorios, la proteína C tiene utilidad terapéutica para prevenir efectos procoagulantes, de esta manera previene la morbimortalidad asociada a estos procesos²¹.

Existen otros sistemas de regulación incluyendo el endotelio, pero solo los mencionaremos:

- α -Macroglobulina
- Cofactor II de la heparina
- Proteína z
- Anexinas
- Proteasa nexina-1
- Proteasa nexina-2
- A-1 antitripsina.

TROMBOSIS

La formación de un trombo como ya se describió es un proceso muy regulado en el cual la activación y agregación de las plaquetas y posteriormente la formación del coágulo están bajo un control delicado. La trombosis es la formación de un coágulo o trombo en un vaso sanguíneo que puede ser arterial o venoso, esto produce una falta de oxígeno a los tejidos irrigados por ese vaso, con la consecuente lesión, que puede ir desde isquemia hasta la necrosis o muerte celular.

La trombosis no tiene un origen único que pueda explicar el fenómeno completamente, por lo que se considera multifactorial, es decir confluyen distintos factores que pueden ser hereditarios o adquiridos, estos factores se enlistan en la siguiente tabla (Fig. 6).

HEREDITARIOS	ADQUIRIDOS
<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de las plaquetas pegajosas• Deficiencia de antitrombina• Deficiencia de proteína C• Deficiencia de proteína S• Resistencia a la proteína C• Deficiencia de plasminógeno• Deficiencia del cofactor II de la heparina• Deficiencia del factor XII• Hiperhomocistinemia• Mutación de la protrombina• Elevación de la glucoproteína rica en histidina	<ul style="list-style-type: none">• Edad, > de 45 años• Obesidad• Cáncer• Insuficiencia cardíaca• Inmovilización prolongada• Viajes prolongados• Cirugía• Embarazo y puerperio• Empleo de estrógenos• Traumatismos en miembros pélvicos• Ateroesclerosis• Anticoagulante lúdico y síndrome antifosfolípido• Elevación de los factores de coagulación II, VII, VIII, VW y fibrinógeno.

Fig. 6 Factores que predisponen el desarrollo de trombosis, hereditario y adquirido.

TROMBOFILIA O ESTADO TROMBÓGENO

Es una tendencia anormal o de mayor susceptibilidad para desarrollar eventos trombóticos, también conocido como “estado pretrombótico” o “síndrome de hipercoagulabilidad”. Son defectos complejos donde se ven involucrados múltiples mecanismos que normalmente interactúan para mantener la sangre fluida dentro de los vasos³⁻¹⁶⁻²².

El término de trombofilia se aplica en las siguientes condiciones:

- 1) Inicio en edad temprana
- 2) Recurrencia
- 3) Historia familiar
- 4) Localización inusual de trombosis
- 5) Resistencia al tratamiento con heparina
- 6) Trombosis inexplicada por factores de riesgo conocidos

La trombofilia podemos clasificarlas en: primarias o hereditarias y secundarias o adquiridas.

TROMBOFILIA PRIMARIA O HEREDITARIA

Esta se presenta por disminución en la síntesis o en la función de alguna de las proteínas consideradas anticoagulantes naturales: proteína C, S, factor XII, en la resistencia de la proteína C activada, en anomalías del fibrinógeno, y deficiencias del plaminógeno.

Las deficiencias de estas proteína (proteína C, S ATIII y resistencia a la proteína C); se heredan de forma autosómica dominante, y el riesgo se incrementa con la edad. En el recién nacido, y lactante, los niveles de proteína C, S y ATIII se van a encontrar por debajo del 50% de los niveles normales de un adulto, esto se ha relacionado en gran medida con la presencia de púrpura fulminante, trombosis de vasos venosos en SNC, mesenterio, húmero. Estos bajos niveles característicos en los recién nacidos, tienen una disminución mayor en los prematuros, relacionándose con la enterocolitis necrosante y el síndrome de enfermedad respiratoria progresiva.

El riesgo de trombosis en relación a estas proteínas disminuye en los preescolares y escolares, y a partir de la adolescencia el riesgo incrementa nuevamente de 2 a 4% por año, estos enfermos al llegar a la edad adulta han presentado por lo menos más de un evento trombótico espontáneo.

La deficiencia del FVII se ha asociado a eventos trombóticos en 10 a 20% de los pacientes, se han reportado muy pocos casos en edad pediátrica.

Las disfibrinogenemias se presentan como trombofilias primarias con mayor frecuencia en edad escolar, adolescentes y adultos menores de 40 años.

Describiremos con mayor detalle tres de estas condiciones; que son la resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de la protrombina 20210 e hiperhomocistinemia.

RESISTENCIA A LA PROTEINA C ACTIVADA

Hasta antes de 1993, las deficiencias hereditarias en pacientes con enfermedad tromboembólica familiar no eran identificadas con tanta frecuencia como lo son ahora, Dahlbäck y cols.,¹⁶⁻²³ identificando una pobre respuesta anticoagulante de la proteína C activada en el plasma de familias trombofílicas observando que la proteína C activada era incapaz de prolongar el valor de la prueba de tiempo de la tromboplastina parcial activado (TTPa), demostrando así que su plasma era resistente a la acción de la proteína C activada. Al siguiente año Bertina y cols. ,¹²⁻¹⁶⁻²⁴ identifica el defecto molecular responsable para este fenómeno, es una mutación puntual, del gen del factor V, generando una proteína con la secuencia de aminoácidos alterada en uno de los tres sitios de anclaje de la proteína C activada. La alteración es la substitución de una arginina en el codón 506 por una glutamina, el nombre se debe a que se descubre en Leiden por Bertina y su grupo de colaboradores.

Recientemente se han descubierto dos mutaciones a parte de la A506G o Factor V Leiden, llamadas Cambridge y Hong Kong, pero no se ha demostrado que estas mutaciones incrementen el riesgo de presentar trombosis.

MUTACION DEL GEN DE LA PROTROMBINA 20210

En 1996, Poort y cols., reportan la substitución de una G por A en el nucleótido 20210 en el gen de la protrombina, asociándose a niveles elevados de protrombina en el plasma incrementando así el riesgo de trombosis venosa. Esta mutación incrementa la biosíntesis de protrombina por el hígado. Se ha documentado que la mutación de la protrombina G20210A tiene una alta incidencia en pacientes con trombosis venosa comparado con pacientes sanos, tiene una prevalencia del 2% en la población caucásica general.

HIPERHOMOCISTINEMIA

La homocisteína es un aminoácido que contiene sulfuro, que forma parte de procesos metabólicos, para la formación de otros aminoácidos, la metionina es generada a través de la remetilación de la homocisteína o a través de la cisteína por la vía de transulfuración. Niveles elevados de homocisteína se han observado en una gran variedad de desordenes en los que están afectadas las concentraciones de los sustratos o la actividad de las enzimas que se involucran en este metabolismo.

La asociación entre hiperhomocistinemia y aterosclerosis prematura fueron descritas inicialmente en niños con homocistinuria, que ocurre en estado homocigoto de la deficiencia de cistationina- β sintasa. En 1969, McCully reporta el caso de un niño con homocistinuria severa secundaria a un error innato en el metabolismo de la cobalamina con enfermedad aterosclerótica avanzada similar a la observada cuando existe deficiencia de la cistationina- β sintasa. Existen estudios en donde se ha relacionado la acumulación de homocisteína en el plasma con aterosclerosis o trombosis venosa.

En el metabolismo de la homocisteína participan otras enzimas a parte de la cistationina- β sintasa, estas son la metionina sintasa y la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR); las vitaminas B₆ y B₁₂ son coenzimas y el ácido fólico es sustrato²⁵. Las mutaciones que afectan estas enzimas son causa frecuente de hiperhomocistinemia. Las variantes de la MTHFR generalmente producen disminución en su actividad²⁶. Por otro lado las causas más comunes de hiperhomocistinemia adquirida son la deficiencia leve a moderada de vitaminas B₆, B₁₂ y folatos.

TROMBOFILIA SECUNDARIA O ADQUIRIDA

De la trombofilia secundaria sólo mencionaremos que se encuentra involucrados otros mecanismos fisiopatológicos. La instalación de catéteres centrales, constituyen una de las causas más frecuentes de trombosis secundarias en pacientes pediátricos, sobretodo en recién nacidos. En los lactantes se puede observar trombosis de las venas renales secundario a cuadros diarreicos con deshidratación grave y estado de choque: séptico o hipovolémico o ambos, en esta edad también puede observarse con frecuencia crisis venooclusivas en manos y pies, la desnutrición grave en el lactante y preescolar se ha relacionado con la presencia de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores como consecuencia de deficiencia de ATIII.

Los procesos neoplásicos constituyen la causa más frecuente de trombosis en escolares y adolescentes, en primeros lugares las leucemias, con predominio de las mieloides, y de igual manera, en estas edades pediátricas las enfermedades autoinmunes como: LES, artritis reumatoide juvenil, síndrome de anticuerpo antifosfolípido.

En la mayoría de los casos la enfermedad tromboembólica adquirida se presenta en mayores de 50 años, muchas veces asociada a cáncer, obesidad, insuficiencia cardiaca, fracturas, tratamiento con estrógenos y cirugías.

ANTECEDENTES:

Las trombosis en niños no son tan frecuentes como en la edad adulta, sin embargo es un problema que debe ser reconocido, estudiado y tratado ya que su incidencia ha incrementado en los últimos años. Un registro canadiense describe una incidencia de 0.07/10 000 en niños de 1 mes a 18 años¹, en relación a un estudio sobre tromboembolia pulmonar. En niños argentinos se reporta que la incidencia de trombosis venosa idiopática es del 1% en neonatos y 5% en niños mayores, mientras que en adultos es de 30-40%²⁷. En niños mexicanos se desconoce la incidencia de trombosis, solo se disponen de datos de prevalencia y estos describen que los eventos trombóticos se presentan con mayor prevalencia en recién nacido y lactante, disminuye en preescolares y escolares, incrementándose nuevamente en adolescentes²².

A partir de 1990 se formaron grupos de estudio y se establecieron diferencias importantes sobre la trombosis entre el niño y el adulto, ya que en pacientes pediátricos esta patología tiene sus propias características que van a influir en el diagnóstico, evolución, tratamiento y pronóstico. En los hospitales de tercer nivel las trombosis se diagnostican cada vez más, ya que se cuenta con estudios de imagen más sensibles y la clínica de los médicos se está orientando en mayor proporción a las causas de trombosis. Probablemente pueda ser por el tipo de patologías complejas que en ellos se atienden, y al tratamiento más intensivo y específico que se proporciona, por otro lado se ha incrementado la supervivencia de las patologías primarias que predisponen a trombosis²⁸.

Es recomendable al diagnóstico solicitar estudios especiales de coagulación para determinar un estudio trombofílico hereditario. De acuerdo a lo descrito previamente, existe relación entre trombosis y determinadas mutaciones genéticas, en la actualidad hay estudios que nos permiten conocer estas mutaciones. Algunos de estos describen que las mutaciones que más se han asociado a fenómenos trombóticos son factor V Leiden G1691A, protrombina G20210A y MTHFR (metileno-tetrahidrofolato-reductasa) C677T²⁹.

En la literatura internacional la mutación más frecuente descrita es la mutación de la MTHFR, sin embargo en relación a eventos trombóticos a nivel de SNC, se incrementa el riesgo con FV Leiden y protrombina G20210A, ya que se ha comprobado que con estas

dos mutaciones aumenta el riesgo de trombosis en el SNC y no sucede así con la mutación de la MTHFR³⁰.

Describiremos brevemente la importancia de estas mutaciones y las asociaciones encontradas en relación a los eventos de trombosis:

Resistencia a la proteína C activada (PCa) o Factor V de Leiden (FV Leiden)

El factor V como es una glicoproteína que participa en la coagulación, se organiza en varios dominios, la PCa actúa sobre este factor en las posiciones 306, 506 y 679 con la finalidad de inactivarlo. Como se mencionó anteriormente en 1993 fue descrita la resistencia a la PCa, y en 1994 Bertina identifica la alteración genética, que es la sustitución de una adenina por una guanina en el nucleótido 1691 del FV, causando que se sustituya una arginina por una glutamina en el residuo 506 de la proteína FV, esta alteración da como resultado el FV Leiden, esta proteína hace que su inactivación por la proteína C sea mucho más lenta, permitiendo así que la generación de trombina sea mayor, es una herencia autosómico dominante³³, los heterocigotos tienen de 5-10 veces más riesgo de sufrir un episodio de trombosis venosa que la población general, y los homocigotos 91 veces más riesgo. Se reporta que la frecuencia de resistencia a la PCa varía dependiendo de la población que se esté estudiando, de 3-6% en población sana, existiendo diferencias raciales en la prevalencia (caucásicos 5,27%; hispanos 2,27%; nativos americanos 1,25%; afroamericanos 1,23%; asiáticos 0,45%) y se encuentra hasta en un 20% de la población que ha presentado un evento tromboembólico³¹⁻³².

Protrombina G20210A.

La protrombina es codificada en el cromosoma 11, la mutación consiste en el cambio de una guanosina por una adenosina en el nucleótido 20210, y esto genera la elevación de la concentración circulante (actividad >130%), por lo tanto se promueve la generación de trombina impidiendo también la inactivación del FV por la proteína C³³. Esta mutación se presenta aproximadamente del 16-18% en pacientes con algún fenómeno tromboembólico y del 1-2% en pacientes sanos, otros estudios refieren hasta un 5%³¹⁻³⁴. Esta mutación aumenta 3 veces el riesgo para el primer evento y más de 5 veces para pacientes con eventos tromboembólicos repetidos³³.

Metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

En relación a la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) es conocido que es una enzima que participa en el metabolismo de la homocisteína, se han descrito varias mutaciones que afectan esta enzima dando como resultado hiperhomocistinemia. El polimorfismo genético de la MTHFR debido a la sustitución de una alanina por una valina en el aminoácido 677 (C677T) causa una enzima termolábil, con reducción del 50%²⁵ de su actividad. El polimorfismo genético A1298C en la MTHFR produce un cambio de un glutamato por una alanina en la secuencia de la proteína, disminuyendo la actividad de la enzima. El mecanismo trombótico mediante el cual la hiperhomocistinemia causa daño, no es completamente conocido, hasta el momento se sabe que causa daño vascular al interferir con el metabolismo oxidativo endotelial, aumenta la producción de tromboxano, favorece la agregación plaquetaria, antagoniza la acción del óxido nítrico, inhibe la PCa y trombomodulina y activa al factor XII. Se ha mencionado que la forma heterocigoto no incrementa el riesgo de trombosis, pero si presenta mutación doble heterocigoto puede ser el riesgo igual que en un paciente homocigoto³³.

El FV Leiden no es una mutación común en nuestra población, esta se presenta con mayor prevalencia en población holandesa, estudios genéticos confirmaron que es en el norte de Europa donde existe una alta incidencia de FV Leiden en forma heterocigota³⁵. Se ha descrito que la mutación de la MTHFR es mucho más común, sobretodo la C677T en forma heterocigoto, seguida de la forma homocigoto, y la mutación de la protrombina G20210A es menos común que estas, pero más que FV Leiden. Un estudio realizado en población mestiza mexicana por el Dr. Ruiz Argüelles reporta una prevalencia para FV Leiden (10.8%), protrombina (13.5%) comparándolo con población caucásica en la cual la relación es inversa, y en relación a la mutación de la MTHFR se encontró por arriba del 60% en pacientes trombofílicos como en controles sanos, con esto dudándose del papel de esta mutación en la enfermedad tromboembólica³⁶.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la frecuencia del polimorfismo de la MTHFR, la Protrombina G20210A y Factor V de Leiden en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de trombosis?

JUSTIFICACIÓN:

En la población adulta la incidencia de estados congénitos trombofílicos como factor de riesgo asociado a trombosis está relativamente bien establecidos, sin embargo en pacientes pediátricos no conocemos cual es la frecuencia de mutaciones asociadas a trombofilia; por lo tanto identificar la presencia de estas mutaciones nos permitirá establecer tratamiento preventivo para el desarrollo de I trombosis.

OBJETIVO:

Identificar la frecuencia de los polimorfismos C677T y C1298A de la MTHFR, Protrombina G20210A y Factor V de Leiden asociadas a trombofilia en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México con diagnóstico de trombosis.

PACIENTES Y MÉTODOS:

DISEÑO DE ESTUDIO: Prospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes con diagnóstico confirmado de trombosis estudiados en el servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período noviembre 2007 a mayo 2008.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes masculinos y femeninos.
- Edad de 0 a 18 años.
- Diagnóstico de trombosis confirmado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Haber sido transfundido 2 meses previos de la toma de muestra para el análisis de mutaciones.
- Estar recibiendo tratamiento anticoagulante con heparina al momento de la toma de muestra.

TÉCNICA:

Las mutaciones del factor V Leiden se realizaron por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la mutación factor V Leiden (R506-Q) se utilizaron 2 iniciadores del exón 10 del factor V de acuerdo a Zöller y Dahlbäck. Utilizando el kit comercial FV LEIDEN, Roche Diagnostic®.

El polimorfismo de la región 3' del gen de la protrombina se basó en la descripción hecha por Poort utilizando PCR en tiempo real, con el kit comercial FII, PHROTROMBIN Roche Diagnostic®.

Las mutaciones C677T y A1298C, de la MTHFR se buscaron utilizando sondas de diseño, fabricadas por TIP MOL BIOL®.

Las condiciones de amplificación fueron optimizadas para cada una de las mutaciones, se utilizaron controles heterocigotos, homocigotos mutados y normales para validar la prueba.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se empleó SPSS versión 13.0, utilizando estadística descriptiva e inferencial de acuerdo a la distribución de los datos con Chi- cuadrada para diferencia de proporciones.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Es un estudio en el que se incluyeron 25 pacientes de 0 a 18 años de edad, dividiéndose en 4 grupos etáricos, recién nacidos de 0 a 28 días; lactantes de 1 mes a 2 años; preescolares y escolares de 3 a 11 años; y adolescentes de 12 a 18 años a los cuales se les confirmó el diagnóstico de trombosis con datos clínicos, ultrasonido, resonancia magnética y/o angioTAC, a quienes se les realizó la determinación de las mutaciones MTHFR C677T y A1298C, factor V de Leiden y protrombina G20210A por PCR en tiempo real.

RESULTADOS:

Durante el período noviembre 2007 a mayo 2008, se incluyeron 25 pacientes que cumplieron los criterios de selección (**Tabla 1**), de los cuales 17 fueron del sexo masculino, y 8 del sexo femenino (**Tabla 2**). La mediana de edad en el estudio fue de 5 años, mínimo de 1 día y máximo 16 años, en el grupo de neonatos se incluyeron 3 pacientes, lactantes 7, preescolares/escolares 8 y adolescentes 7 (**Gráfico1**).

En nuestra población de estudio se observó que el 68% presentó enfermedad de base, de las cuales están constituidas por: el 23.5% de patología oncológica, 5.8% cardiopatías, 70.5% mixtas, entre las cuales están consideradas síndromes genéticos, antifosfolípidos, deficiencia de proteína C, coartación aórtica, insuficiencia venosa, disgenesia de cuerpo calloso. El 32% del total de la población estudiada eran previamente sanos.

El sistema nervioso central representó el primer lugar en cuanto a sitio de trombosis, con 12 casos, seguido de extremidades con 7 y con menos frecuencia otras localizaciones en 6 casos los cuales fueron; pulmón, corazón (3), vena porta y trombosis en diferentes localizaciones en un solo paciente (**Gráfico 2**).

El método diagnóstico utilizado con mayor frecuencia fue la resonancia magnética/angioTAC en 10 (40%) casos, el ultrasonido/ecocardiograma en 8 (32%) casos, se hizo diagnóstico clínico en 3 (5%) pacientes, y otros métodos utilizados en 2 (8%) entre estos el gammagrama pulmonar, flebografía y quirúrgico; es importante mencionar que el método diagnóstico que se decidió utilizar fue en función a la localización de la probable trombosis.

De los pacientes estudiados, 15 (60%) cursaron con un evento agudo al momento de diagnóstico de trombosis.

El 100% de los pacientes que se incluyeron en este estudio presentó mutación de la MTHFR, 60% de estos resultó heterocigoto para la mutación MTHFR C677T (C677T/T), y

40% homocigotos (C677T/C677T). De los pacientes que fueron C677T/T, 8(53.3%) pacientes tenían otra mutación adicional, en 7 de ellos combinada con heterocigoto MTHFR A1298C y 1 caso con heterocigoto para protrombina G20210A. No se encontró la mutación del factor V de Leiden. En la tabla-2 se muestran las mutaciones encontradas y su distribución.

Se encontró que en pacientes previamente sanos (8 pacientes) predominó la mutación doble heterocigoto (62.5%), tanto de MTHFR C677T/MTHFR A1298C (50%) como MTHFR C677T/protrombina G202120, (12.5%), la MTHFR C677T/C677T 1(12.5%) paciente y 2 MTHFR C677T/T (28.6%). A diferencia de los pacientes que presentaban una enfermedad de base en los que es frecuente observar trombosis en pacientes con mutación MTHFR C677T/C677T (homocigoto) (**Gráfico 3**).

Aunque no forma parte del objetivo de estudio cabe mencionar que los pacientes incluidos en este estudio fueron tratados en relación al evento de trombosis que presentaron con heparina estándar, heparina de bajo peso molecular, warfarina, y solo en aquellos a los que se les encontró la mutación para MTHFR, se les inició ácido fólico, vitaminas B6 y B12. Y aquellos con eventos a nivel de SNC y extremidades que requirieron rehabilitación, se les proporcionó.

DISCUSIÓN:

De acuerdo a lo reportado en la literatura las edades con mayor prevalencia de trombosis son en el recién nacido y en la adolescencia¹⁶⁻²², en nuestro estudio se observó menor frecuencia en el neonato, sin embargo los cuadros que se presentaron fueron de los más graves, con respecto a la presencia de mutaciones observamos que en este grupo la MTHFR está mutada en forma homocigoto con mayor frecuencia (66.7%), y esto traduce que los pacientes que presentan trombosis a edad más temprana presentan cuadros de mayor gravedad, considerando que los 3 pacientes incluidos en este grupo de edad tienen deficiencia de proteína C, y esta patología per se es un estado de trombofilia, los cuadros más graves fueron precisamente aquellos que tuvieron mutación para MTHFR C677T en forma homocigota.

En pacientes masculinos es el género más afectado, pero en la etapa neonatal esto varía, ya que en recién nacidos la frecuencia se invierte y es más frecuente en niñas, y esto muy probablemente relacionado a la mutación, ya que es mucho más frecuente la presencia de mutación homocigoto en mujeres que en hombres, al menos en este estudio.

Existe un solo paciente con doble mutación, MTHFR C677T/protrombina G20210A, este paciente no tiene enfermedad de base ni evento agudo, por lo que podemos deducir que en su caso esta situación puede ser un fuerte factor de riesgo predisponente para que haya presentado trombosis, sobretodo que por lo reportado en la literatura es más frecuente la presencia de trombosis a nivel de SNC en presencia de FV Leiden o protrombina G20210A; no importando las mutaciones de MTHFR³⁰, sin embargo en nuestra muestra, los eventos trombóticos se presentaron en casi el 50% de los pacientes a nivel de SNC, y solo un caso de protrombina G20210A³⁶.

En relación a la presentación de trombosis asociada a un evento agudo no se observaron tendencias tomando en cuenta los dos grupos de niños, sanos y con enfermedad de base, en relación a la mutación se observó que el 50% de pacientes con mutación para MTHFR C677T/C677T, no tuvieron evento agudo previo a la trombosis. Esto es sumamente importante ya que podría atribuirse solamente a la mutación, sin embargo recordemos que la mayoría de los pacientes con trombosis y mutación en forma

homocigoto tenían enfermedad de base, a diferencia de los pacientes sanos que presentan trombosis asociada con mayor frecuencia a la forma doble heterocigoto.

Como se menciona en los resultados, los pacientes recibieron tratamiento dependiendo de la localización de la trombosis, la cuenta plaquetaria y el tratamiento para su enfermedad de base que se encontraba recibiendo en ese momento. Solamente aquellos con mutación de MTHFR recibieron el tratamiento con ácido fólico, vitaminas B6 y B12, los pacientes con leucemia no recibieron folatos, solamente vitaminas B6 y B12. Por otro lado solo se midió niveles de homocisteína en sangre en 2 pacientes, y se pretende en un futuro medir niveles a todos los pacientes con mutación para MTHFR que están incluidos en este estudio y nuevos pacientes a los que se les inicie el abordaje, con la finalidad de corroborar si la mutación por sí sola es factor de riesgo o requiere que existan niveles de homocisteína elevados en sangre.

La limitación que tenemos en este momento es que no tenemos un grupo control sano, es decir sin trombosis con el cual podamos comparar la presencia de mutaciones, por lo que valdría la pena ampliar nuestra muestra, incluyendo niños sanos, pacientes con enfermedades de base, sepsis y catéter sin trombosis, a los que se les estudie la mutaciones que buscamos en esta muestra y comparar, de esta manera podemos confirmar o descartar la importancia de estas en los pacientes con fenómenos trombóticos. Esta información sería relevante ya que de ser apoyada, como equipo de salud tenemos la obligación de dar el apoyo genético y médico para prevenir eventos trombóticos y sea de primera vez o en forma subsecuente.

CONCLUSIONES:

El análisis de nuestro estudio no fue significativo, cabe mencionar que probablemente esto es debido al tamaño de la muestra, que es pequeña, pero que a pesar de ser pequeña si se observaron tendencias.

Por otro lado es importante estudiar las mutaciones en un grupo de población sana, en la que podamos determinar si la presencia o ausencia de estas mutaciones puedan asociarse o no a trombosis, por lo que sería la siguiente fase de este estudio.

De acuerdo a los estudios realizados en pacientes adultos, si se ha encontrado asociación entre las mutaciones y enfermedades trombóticas, considerando que ellos presentan otros factores de riesgo.

En algunos familiares de los pacientes incluidos en este estudio se ha investigado las mismas alteraciones genéticas, buscando la manera de prevenir eventos trombóticos y permitiendo proveer una orientación genética.

Número	Edad	Género	Método de diagnóstico	Enfermedad de base	Sitio del trombo	Alteración genética	Evento agudo
1	13a	M	USG	Sano	Extremidades	MTHFR 677 het y 1298 het	Cirugía uretral
2	2a	M	Gammagrama	Hipertensión pulmonar primaria, Sx. Antifosfolípido	Pulmón	MTHFR 677 het	Paro cardiorrespiratorio
3	11m	M	RM	Sano	SNC	MTHFR 677 het y Prot 20210 het	Ninguno
4	5a	M	RM	Sano	SNC	MTHFR 677 het y 1298 het	Ninguno
5	6a	M	Quirúrgico	Disgensia de cuerpo caloso	Extremidades	MTHFR 677 het	Síndrome de Lyell
6	11a	M	Clínico	Sano	Extremidades	MTHFR 677 het y 1298 het	Ninguno
7	16a	M	Clínico	Insuficiencia venosa	Extremidades	MTHFR 677 hom	Ninguno
8	11a	M	RM	Epilepsia	SNC	MTHFR 677 hom	Ninguno
9	2a	M	RM	Sano	SNC	MTHFR 677 het	Ninguno
10	16a	M	ECO	Leucemia linfoblástica aguda	Corazón	MTHFR 677 het	Sepsis/ cáteter central
11	28días	F	Clínico	Def Proteína C	SNC	MTHFR 677 hom	Ninguno
12	3a	F	RM	Sx. Down	SNC	MTHFR 677 hom	Neumonía
13	15a	F	Flebografía	Sx. Arnold Chiari, mielomeningocele, insuficiencia venosa	Extremidades	MTHFR 677 het	Ninguno
14	4m	M	AngioTAC	Sano	SNC	MTHFR 677 hom	GEPI con deshidratación
15	1m	M	ECO	Sx. Dismórfico	Corazón	MTHFR 677 het y 1298 het	Choque séptico
16	5a	M	USG	Sano	Vena porta	MTHFR 677 het y 1298 het	Ninguno
17	1a	M	ECO	Alergia a la Prot. de la leche	Corazón	MTHFR 677 het y 1298 het	Sepsis/ cáteter central
18	10a	F	RM	Co Aortica	SNC	MRHFR 677 het y 1298 het	Cirugía reciente
19	12a	M	RM	Sx. Antifosfolípido	SNC	MTHFR 677 hom	Ninguno
20	1día	M	Clínico	Def Proteína C	Extremidades	MTHFR 677 het	Ninguno
21	1a	F	ECO	Sx. Down + Cardiopatía	Múltiple	MTHFR 677 hom	Sepsis
22	13a	M	RM	Leucemia linfoblástica aguda	SNC	MRHFR 677 hom	Sepsis/ cáteter central
23	3a	F	USG	Histiocitosis	Extremidades	MTHFR 677 hom	Luxación de cadera
24	15a	F	RM	Leucemia linfoblástica aguda	SNC	MTHFR 677 het	Recibió L. Aspar
25	28días	F	Clínico	Def Proteína C	SNC	MTHFR 677hom	Ninguno

TABLA 1. Características generales de los pacientes.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a sexo

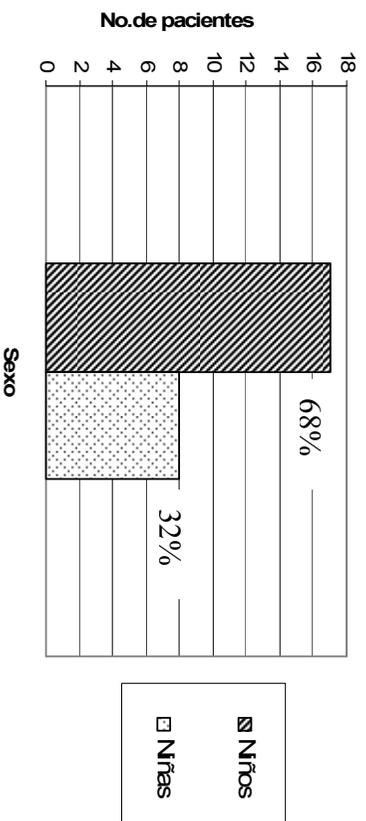


Gráfico 1. Distribución por edad

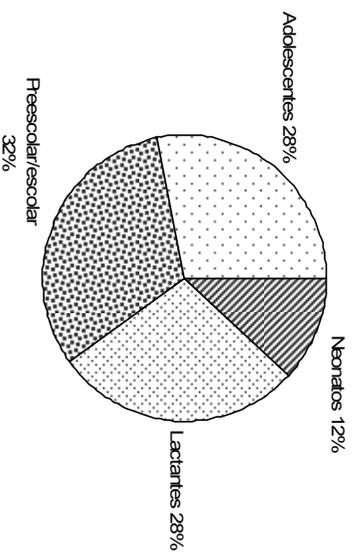
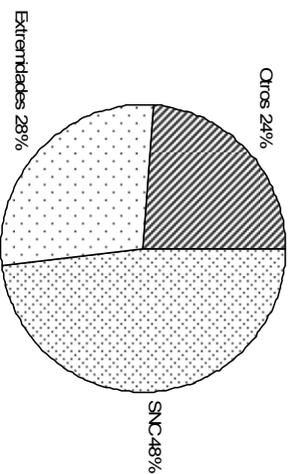


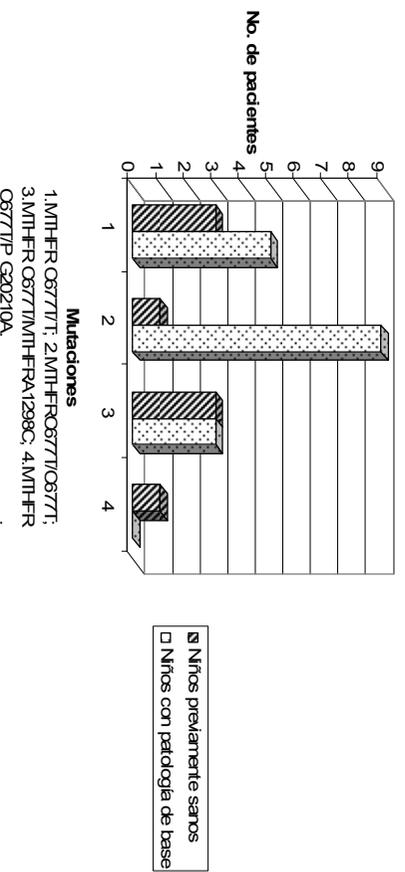
Gráfico 2. Distribución de los pacientes de acuerdo al sitio de trombosis



C677T/T	C677T/C677T	C677 T/A1298C	C677T/G20210A
7(28%)	10(40%)	7(28%)	1(4%)

Tabla 3. Mutaciones encontradas en población pediátrica con trombosis. C677T/T: mutación heterocigoto para MTHFR C677T; C677T/C677T: mutación homocigoto para MTHFR C677T; C677T/A1298C: mutación heterocigoto para MTHFR C677T y heterocigoto para MTHFR A1298C o doble heterocigoto; C677T/G20210A: mutación heterocigoto para MTHFR C677T y heterocigoto para G20210A o doble heterocigoto.

Gráfico 3. Distribución de las mutaciones en los grupos de pacientes



REFERENCIAS

1. Andrew M, David M, Adams M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-57.
2. Roberts R, Monroe M, Oliver A, Chang Y, Hoffman M. Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998; 4:331-4.
3. Martínez M. Carlos, Quintana G. Sandra. Hemostasia y trombosis. Ed. Prado. 2da ed. México.
4. Izaguirre R. Centenario de la doctrina de la coagulación sanguínea. *Arch Cardiol Méx.* Vol 75 suppl.3 México july/sept. 2005.
5. Quick A. Hemorrhagic diseases and thrombosis, Philadelphia. 1966: 15-33.
6. De Micheli A, Izaguirre R. Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento. Parte I. Integración de la doctrina circulatoria. *Iatrofísica de la sangre.* *Rev Invest Clin* 2004; 56: 783-92.
7. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis. *Blood* 1988; 71: 1-8.
8. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
9. Quintana S. Nuevos conceptos en hemostasia. *Gaceta Med Mex* 2001; 138; supl 2: S47-S52.
10. Montes R. Hermida J. Pérez A. Hurtado V. Fisiopatología de la hemostasia. Mecanismos de activación e inhibición. Implicaciones funcionales. *Medicine.* 2001; 08: 2797-802.
11. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIIa. *Blood Rev* 2003; 17 Suppl 1: S1-5.
12. Quintana S. Nuevos conceptos en la fisiología de la coagulación. *Gaceta Med Mex* 2002; 138: supl 1. S47-49.
13. Bertina M, Koeleman C, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein. C. *Nature* 1994; 369: 64-67.
14. Maman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-22.
15. López A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Medicina Intensiva* 2005; 29 (3): 166-177.

16. Nathan D. Orkin S. Ginsburg D. Look T. Hematology of infancy and childhood. W.B saunders Compny. 6ta ed. USA
17. Pizzo V. Wu M. α -Macroglobulins and kunins. Hemostasis and thrombosis, basic priciples and clinical practice. 4ta ed. Philadelphia: Lippincott, 2001: 19; 367-369.
18. Rapaport SI. Inhibition of factor VIIa/tissue factor-induced blood coagulation: With particular emphasis upon a factor Xa-dependent inhibitory mechanism. Blood 1989; 73:359.
19. Hackeng M. Van't Veer C. Meijers JCM. Bruma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. J Biol Chem 1994; 269: 21051.
20. Shen L. He X. Dahlbäck B. Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the activation of the factor VIIIa-factor IXa complex, Thromb Haemost 1997; 78:1030.
21. Taylor B, Jr. Chang A. Esmon CT. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of E. coli infusion in the baboon. J Clin Invest 1987; 79: 918.
22. Bello A. Hematología Básica. Ed Prado. 3ra ed. México.
23. Dahlbäck B. Carlsson M. Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004-1008.
24. Bertina R. Reitsma P. Rosendal F. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. Thromb Hemos. 1995; 74: 449-53.
25. Simioni P. Prandoni P. Burlina A Tormene D. Sardella C. Ferrari V. Benedetti L. Girolami A. Hyperhomocysteinemia and deep-venous thrombosis. Thromb Haemost 1997; 77: 883-6.
26. Frosst P. Blom J. Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Nat Genet 1995; 10: 111-113.
27. Aversa L. Trombosis en Pediatría: su relación con el síndrome antifosfolípido. Comentario editorial. Arch.argent.pediatr 2001; 99 (4): 293-295.
28. Rodríguez M. Síndrome trombótico. La Hematología en pacientes pediátricos.Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. Mar 2006; (31) suppl A. S-1.3

29. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürgey A. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007 Apr;13(2):154-60.
30. Romero A, Marco P, Verdú J, Sánchez S, Castaño V. Genetic thrombophilia and cerebral venous thrombosis. *Med Clin (Barc)*. 2007 May 5;128(17):655-6.
31. Gómez C, Lozano S, Alberca S. Trombofilias y trombosis venosa profunda. *Mapfree Med* 2002; 13: 53-62.
32. Conard PhD, Horellou, Samana. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Seminars Thrombosis Hemostasis* 2003; 29(2): 131-41.
33. Kiekebusch G, Perucca E. Trombofilias hereditarias. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68(5): 424-429.
34. Poort R, Rosendaal R, Reitsma H. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.
35. Rees C, Cox M, Clegg B. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346: 1133-34.
36. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramírez-Cisneros FJ. Primary thrombophilia in Mexico. II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol*. 2001 Jan; 66(1):28-31.