



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**PROYECTO PARA TESIS DE GRADO DE
SUBESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA:**

**“FACTORES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PORTAL
EXTRA HEPÁTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ : SERIE DE CASOS”**

ALUMNA: DRA. MABEL WENDY ALIAGA DELGADO
Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

TUTORA: DRA. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ
Jefa del Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

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

**“FACTORES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PORTAL
EXTRA HEPÁTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ : SERIE DE CASOS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. MABEL WENDY ALIAGA DELGADO

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ
Departamento Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica del HIMFG



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por nunca abandonarme, a mis padres por el apoyo constante y a Ivan por su apoyo incondicional, cariño y por estar siempre a mi lado, con quien estoy logrando completar esta meta.

A mi Tutora por el apoyo, enseñanza y motivación para realizar este trabajo y en lograr esta meta.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

**“FACTORES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PORTAL
EXTRA HEPÁTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ : SERIE DE CASOS”**

Por

DRA. MABEL WENDY ALIAGA DELGADO

Tesis para obtener el título en

**Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica
Universidad Nacional
Autónoma de México**

2012

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ

Gastroenteróloga y Nutrióloga Peditra

Medico Adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Jefa del Departamento de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESORA:

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SANCHEZ

Gastroenteróloga y Nutrióloga Peditra

Medico Adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Jefa del Departamento de Gastroenterología y Nutrición Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Índice

I. Marco teórico	3
II. Antecedentes	31
III. Planteamiento del problema	42
IV. Justificación	43
V. Hipótesis	44
VI. Objetivos	45
VII. Material y Métodos	46
A. Diseño	46
B. Metodología	46
C. Descripción del procedimiento de todo el estudio	53
D. Análisis estadístico	54
VIII. Aspectos éticos	55
IX. Factibilidad	56
X. Alcance y limitaciones del estudio	57
XI. Cronograma de actividades	58
XII. Resultados	59
XIII. Discusión	71
XIV. Conclusiones	74
XV. Bibliografía	75

**FACTORES ASOCIADOS A HIPERTENSIÓN PORTAL
EXTRA HEPÁTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

I. MARCO TEÓRICO.

A. HIPERTENSIÓN PORTAL.

La hipertensión portal es un síndrome frecuente, caracterizado por aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. ¹

La presión portal normal es de 5 mmHg ¹, en niños sanos raramente es mayor de 7 mmHg; por lo que la hipertensión portal se define como una elevación de la presión portal por encima de 12 mmHg ^{2,3}, como un gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior mayor a 5 mmHg ⁴, o cuando la presión de enclavamiento a nivel de venas hepáticas o la presión en vena porta por punción directa es superior en 5 mmHg a la presión en vena cava inferior (gradiente porto sistémico superior a 5 mmHg) o la presión venosa esplénica superior a 15 mmHg, aunque son necesarias cifras de 10 mmHg para la formación de várices y de 12 mmHg para su ruptura ⁴.

Es una alteración hemodinámica asociada con complicaciones severas incluyendo ascitis, encefalopatía hepática y sangrados del tracto gastrointestinal provenientes de várices. ¹

B. ANATOMIA EN RELACION CON LA FUNCION.

Un sistema porta es, por definición, todo aquel que comienza y termina en capilares. Este tipo de sistema se presenta en regiones anatómicas que requieren un contacto íntimo entre hormonas y sustratos. ⁴

La vena porta se forma por la confluencia de la vena mesentérica superior, que trae sangre del intestino delgado y el páncreas, y de la vena esplénica, que proviene del bazo y que ha recibido a la vena mesentérica inferior y venas gástricas (coronaria, gastroepiploica y vasos cortos); de este modo los capilares que le dan origen provienen de todo el territorio visceral abdominal. Así la vena porta trae al hígado sangre rica en nutrientes y hormonas que vuelca en un nuevo sistema capilar intraparenquimatoso, los sinusoides cuyas características especiales le permiten al hepatocito desarrollar las funciones de intercambio y metabolismo imprescindibles para la homeostasis. Una vez transcurrido el recorrido por los sinusoides, el drenaje venoso se efectúa a través de las venas supra hepáticas hacia la vena cava inferior, de retorno al corazón. El sistema venoso portal carece de válvulas, por lo que cualquier incremento de la presión será transmitido inmediatamente en sentido retrógrado. Esta característica, unida al hecho de que los sinusoides son fenestrados y no poseen membrana basal, explica las dos consecuencias clínicas más importantes de la hipertensión portal: el desarrollo de colaterales (várices) y la trasudación de líquido hacia la cavidad peritoneal (ascitis). ⁴

C. FISIOPATOLOGIA

El aumento de gradiente portal es producido por el aumento de las resistencias en el territorio portal y ello produce la formación de circulación colateral porto sistémica que a su vez lleva a la producción de un aumento del flujo sanguíneo circulante secundario a una vasodilatación esplácnica y

sistémica, aparentemente mediada por óxido nítrico, todo lo cual lleva a producción de hipervolemia (síndrome de hiperflujo) cerrándose el círculo y contribuyendo a perpetuar la HP. ¹

Hoy en día se sabe que el aumento de la presión portal es debido al aumento mecánico de las resistencias en el sistema portal y que a ello se suma el aumento del flujo sanguíneo circulante o hipervolemia por los mecanismos se analizaron previamente, y de acuerdo a la ley de Ohm se expresa de la siguiente forma ^{1,4}

$$\textit{Presión} = \textit{Resistencia} + \textit{Flujo}$$

Donde la resistencia es el factor iniciador del proceso. Este incremento puede localizarse antes de los sinusoides (hipertensión pre hepática), a nivel de los sinusoides (hipertensión intra hepática) o después de ellos (pos hepática). ⁴

En caso de la hipertensión porta intra hepática existen dos componentes que contribuyen al aumento de la resistencia en los sinusoides: un componente estático, representado por la distorsión de la arquitectura que provocan los nódulos de regeneración y la fibrosis y un componente dinámico, producido por la contracción de las células estrelladas (miofibroblastos), como consecuencia de una reducción en la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOs), que acompaña al proceso necroinflamatorio ⁴. Esta reducción de la actividad de la eNOs en los sinusoides hepáticos contrasta con el aumento que se registra en los capilares sistémicos, probablemente inducida por la fricción del flujo sanguíneo aumentado, en aumento de la concentración de mediadores, como el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento vascular endotelial. ⁴

Esta disfunción endotelial produce una caída en la resistencia periférica arterial y, consecuentemente, aumento del gasto cardíaco, que se traduce

en la clínica con vasodilatación periférica y taquicardia (circulación hiperdinámica). El aumento del flujo sanguíneo esplácnico contribuye a empeorar la hipertensión portal y cierra el círculo con ambos componentes de la ecuación afectados: resistencia y flujo.^{1,4}

Desde un punto de vista fisiopatológico es importante considerar dos modelos muy diferentes:

- Sin afectación del parénquima hepático (“hígado sano”);
- Con afectación del parénquima hepático (“hígado enfermo”).

En el primer caso, el problema se localiza en algún punto del sistema porta antes de llegar a los sinusoides o después de ellos, por lo que el lobulillo hepático es normal, como así también su función, reflejada en cifras normales de albúmina y, en general, por ausencia de coagulopatía. Estas alteraciones tienen dos orígenes, un estado de coagulación intravascular en el hígado y la disminución de la perfusión de los hepatocitos.⁴

Estos pacientes toleran mejor los episodios de sangrado y raramente desarrollan ascitis.⁴

D. CAUSAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL.

De acuerdo al sitio de obstrucción, se clasifica en:^{1,2,5-7}

1. Causas pre hepáticas (presinuoidal).- Cuando la obstrucción se encuentra antes de ingresar al hígado, es la más frecuente en los niños y jóvenes, ya que casi siempre se trata de lesiones congénitas o adquiridas en la infancia⁵. Dentro de estas tenemos:
 - a) Cavernomatosis de la vena porta.
 - b) Estenosis de la vena porta.
 - c) Hipoplasia de la vena porta.

-
- d) Trombosis de la vena esplénica.
- e) Compresiones extrínsecas de las venas porta o esplénica.
2. Causas hepáticas (sinusoidal).- En este caso la obstrucción se encuentra en el sinusoides hepático (dentro del hígado)
- a) Enfermedad hepatocelular
 - b) Hepatitis autoinmune
 - c) Hepatitis infecciosa
 - d) Enfermedad de Wilson
 - e) Deficiencia de alfa 1 antitripsina
 - f) Glucogenosis
 - g) Histiocitosis X
 - h) Enfermedad de Gaucher
 - i) Alteraciones del tracto biliar
 - i) Atresia biliar
 - ii) Fibrosis quística
 - iii) Quiste de colédoco
 - iv) Colestasis intrafamiliar progresiva
 - v) Colangitis esclerosante
 - j) Fibrosis hepática congénita, de causa pre sinusoidal ya que la lesión se encuentra antes del sinusoides hepático, sin embargo esta se encuentra dentro del hígado.
3. Causas supra hepáticas (post sinusoidal).- El sitio de obstrucción se encuentra después del hígado, involucrando la circulación hasta llegar a la aurícula derecha del corazón, son poco frecuentes y las várices a que dan lugar tienen poca tendencia a presentar sangrado.

-
- a) Obstrucción de las venas supra hepáticas. Síndrome de Budd - Chiari
 - b) Obstrucción de la cava inferior.
 - c) Cardiopatías: pericarditis constrictiva, miocardiopatía

1. HIPERTENSION PORTAL EXTRA – HEPATICA

La Hipertensión portal Extra hepática ocurre cuando el sitio de obstrucción es en la vena porta antes del ingreso de la circulación al hígado o después de los sinusoides hepáticos.^{2,7}

a. HIPERTENSION PORTAL PRE – HEPATICA

Una causa es la obstrucción venosa portal extra hepática a cualquier nivel de la vena porta. La infección de la vena umbilical en la infancia, con o sin canalización de la vena umbilical ha sido asociada al desarrollo de trombosis de la vena porta, infección puede llevar a flebitis y posteriormente trombosis. Otras infecciones similares en niños mayores como apendicitis, peritonitis, enfermedad inflamatoria intestinal también han sido identificadas como factores predisponentes, así como infecciones del tracto biliar o colangitis. Otros factores son aquellos que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, como la mutación del factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III, así como hiperviscosidad o policitemia en niños que llevan a trombosis secundaria, principalmente la edad neonatal cuando se acompaña de deshidratación, infección sistémica y flebitis. Alteraciones anatómicas que pueden incluir Webs o diafragmas en la vena porta llevan a obstrucción, aunque su frecuencia no está identificada. (2)

El término usado como trombosis de la vena porta se refiere a obstrucción parcial o completa del flujo sanguíneo en la vena porta asociada a la presencia de trombo en el lumen del vaso ⁸ e involucra dos situaciones: primero, esta no excluye la trombosis de la vena porta intra hepática asociada a cirrosis hepática o invasión del parénquima hepático; segundo el término no incluye formación de cavernoma portal y desarrollo de hipertensión portal, como evolución inherente a la enfermedad. De ahí que el término “Obstrucción de la vena porta Extra Hepática” ha sido aceptada (OVPEH) ⁷. Este es un desorden vascular hepático, definido como obstrucción de la vena porta extra-hepática con o sin involucrar las venas portales intra hepáticas o esplénicas o venas mesentéricas superiores. ⁷

El primer caso de trombosis de la vena porta fue descrito en 1868 por Balfour y Stewart, quienes describen a un paciente con esplenomegalia, ascitis y várices esofágicas. ⁸

La patología de la obstrucción de la vena porta es típica donde se observa malformación cavernomatosa. Este es una lesión a diferentes tamaños de los vasos, donde no es posible identificar la lesión inicial. Usualmente esta se encuentra en el hilio hepático y puede extenderse en dirección hacia el hígado, o contraria. ³

Al disminuir el flujo venoso portal, el hígado pierde cerca de dos terceras partes del aporte sanguíneo, esta condición es bien tolerada y los pacientes generalmente están asintomáticos. Es posible que existan dos mecanismos compensatorios para contribuir al hígado del flujo sanguíneo. El primero es la vasodilatación arterial de las arterias hepáticas, observada durante el clampeo de la vena porta durante las cirugías hepáticas; este rescate arterial es un tipo de reflejo vascular presente en todos los órganos, y es capaz de mantener la función hepática en los primeros estadios de la

trombosis de la vena porta. El segundo mecanismo es el “rescate venoso” que consiste en el desarrollo rápido de colaterales como cortocircuitos de la obstrucción, esta inicia a los 5 días posteriores a la obstrucción venosa y finaliza a las 3-5 semanas, como resultado de la trombosis de la vena porta y el reemplazo por vasos colaterales, llamados “cavernomas” que conectan dos porciones proximal y distal del trombo, usualmente la venosa porta original llega a ser delgada, fibrosa que es difícil de observar, en este punto el desarrollo de circulación hipercinética caracterizada por resistencia vascular sistémica baja y gasto cardíaco elevado es común.^{3,8}

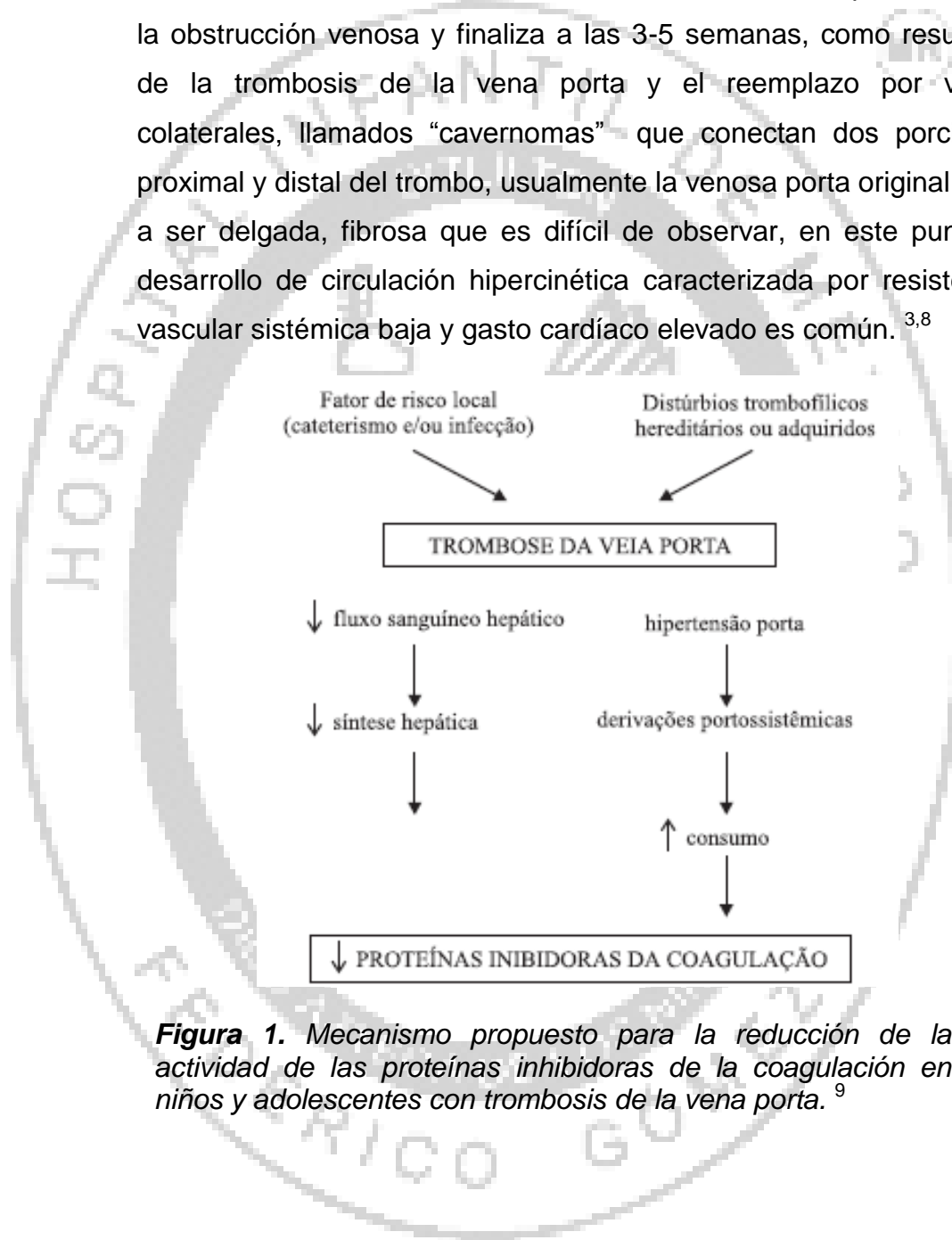


Figura 1. Mecanismo propuesto para la reducción de la actividad de las proteínas inhibidoras de la coagulación en niños y adolescentes con trombosis de la vena porta.⁹

b. HIPERTENSIÓN PORTAL POST - HEPÁTICA

La hipertensión portal post – hepática resulta de obstrucción del flujo venoso de salida del hígado, en cualquier punto desde los sinusoides hepáticos hasta la entrada de las venas hepáticas en la vena cava y está en la aurícula derecha. Las causas específicas no han sido frecuentemente estudiadas, y la trombosis puede ocurrir como complicación de neoplasias, enfermedades del colágeno, infecciones, traumas o estados de hipercoagulabilidad. Se incluyen principalmente dos entidades: La enfermedad veno – oclusiva y el Síndrome de Budd Chiari.

La **enfermedad veno - oclusiva** es una entidad reconocida como causa de la obstrucción de las venas hepáticas aunque rara en los niños, donde la causa más frecuente es el trasplante de médula ósea. En esta enfermedad las vénulas centrolobulillares o venas hepáticas sublobares están ocluidas ^{2,4,10}. Se define, en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea, como la presencia de al menos dos de los siguientes: bilirrubina igual o mayor a 2 mg/dl, ganancia de peso igual o mayor al 2.5% del peso basal, hepatomegalia y/o dolor en cuadrante superior derecho, en ausencia de otras entidades que explicaran esta signo-sintomatología. ¹⁰

Teorías iniciales sobre la etiología de esta entidad incluyen la presencia de una toxina desconocida que afectaba a niños desnutridos relacionada con infecciones respiratorias superiores y el hábito de consumir infusiones caseras de hierbas. ¹⁰

Muchos casos han sido asociados a irradiación citotóxica en la terapia posterior al trasplante de médula ósea. En algunas regiones del mundo ha sido observada en niños que habían bebido infusiones con alcaloides de la pirrolizidina ^{2,4}. Este producto, presente en plantas de las familias de las crotolarias, ha producido un alto número de casos de enfermedad veno - oclusiva por contaminación

de cereales ⁴. Los factores asociados con el desarrollo de enfermedad veno - oclusiva descritos son:

- Ingesta de alcaloides de Pirrolizidina encontrado en algunas hierbas y té de arbusto ¹¹
- Administración de Tioguanina, Arabinósido C, Busulfán, Dacarbazina (DTIC), Carmustina ¹¹. Terapia citoreductiva para trasplante de médula ósea, por la mayor sensibilidad del endotelio hepático a la radiación, presente en el 25 al 54% de los casos trasplantados, ^{12,13}

La hipótesis de la fisiopatología actualmente aceptada incluye la lesión primaria del endotelio de los sinusoides o de vénulas hepáticas terminales, con posibles microtrombosis identificadas histológicamente. También se ha descrito la hiperplasia nodular regenerativa posterior al tratamiento quimioterápico, mismo que disminuye el flujo intrasinusoidal y que podría ocasionar incremento de la presión sinusoidal. ¹³

El **Síndrome de Budd–Chiari** (SBC), llamado así después de George Budd, un internista Británico, que fue el primero en describir trombosis venosa hepática en 1845 describiendo la triada clásica de dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis; ¹⁵ y Hans Chiari, un patólogo Austriaco que describió la oclusión de las vénulas intra hepáticas en 1899. Yamagiwa, reporto 3 casos de oclusión de la vena cava inferior entre los seis casos de Chiari. En países de occidente la lesión predominante es causada por oclusión venosa intra hepática, en países del oriente y el sur de África, las lesiones están localizadas son supra o extra hepáticas. ¹³

El SBC es una alteración clínica con una característica en común: obstrucción de la salida de la circulación hepática sin importar el nivel o la causa de esta obstrucción, involucra venas hepáticas y/o la parte inferior de la vena cava entre el hígado y la aurícula derecha del corazón.^{4,15,48,49,50,51} La historia natural es pobremente comprendida. La fisiopatología incluye obstrucción causada por un trombo, pero también puede resultar de una compresión extrínseca. Las membranas de obstrucción de la vena cava inferior al inicio considerada como una malformación vascular congénita, actualmente se ha establecido que la membrana es una secuela de trombosis de la vena cava inferior, figura 4, que ocurre preferentemente en la porción hepática de la vena cava inferior, conocida como “webs” en la vena cava inferior, es más frecuente en Asia.^{15,17}

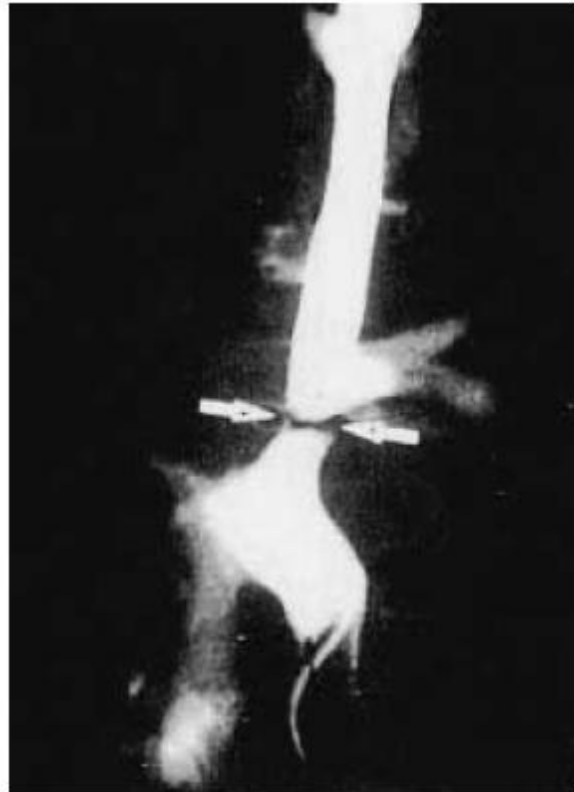


Figura 2. Obstrucción membranosa de la vena Cava inferior. Este cavograma se realizó a través de dos catéteres insertados desde abajo y arriba. Las flechas indican la membrana. ⁹

c. HIPERTENSIÓN PORTAL INTRA – HEPATICA

Los pacientes con afectación del parénquima hepático, por el contrario, evidencian diversos grados de disfunción hepatocelular, por lo que tienden a presentar más frecuentemente ascitis, coagulopatía y sangrados graves. Estos niños padecen habitualmente cirrosis hepática de diferentes etiologías.

d. HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA

La definición adoptada por el comité de investigación Japonesa incluye alteraciones clínicas de causa desconocida caracterizada por esplenomegalia, anemia e hipertensión portal, en ausencia de cirrosis, enfermedad hematológica, parásitos en el sistema hepatobiliar y oclusión de la vena porta y/o venas hepáticas, por lo que el diagnóstico se realiza por exclusión. Dentro de estos criterios se incluyen función hepática normal, con presencia de várices esofágicas demostrables por endoscopia o radiografía, con disminución de uno o más series del hemograma, presión venosa normal o discretamente elevada, superficie hepática no cirrótica, con histología sin datos de cirrosis. ¹⁸

E. CLINICA.

Para que la HP se haga clínicamente significativa el gradiente porto-sistémico debe aumentar por encima de 10 mmHg para que aparezca circulación colateral y várices esofágicas y por encima de 12 mmHg para que aparezca hemorragia por rotura de várices esófago gástricas o ascitis.^{1,4}

Las várices se forman cuando la sangre del territorio esplácnico encuentra resistencia para progresar a través del sistema de la vena porta, el retorno hacia la aurícula derecha se logra por colaterales que interconectan con la circulación sistémica. Estos vasos reciben un caudal para el que no están preparados y como respuesta al incremento de la presión en la circulación portal, se desarrollan cordones dilatados que, una vez formados, tienden a crecer^{2,4} y desarrollar colaterales entre la vasculatura portal de mayor presión y el sistema venoso sistémico de menor presión². Las colaterales se pueden formar en cualquier parte, sin embargo las de mayor importancia clínica se desarrollan en la submucosa del esófago distal y el cardias (várices esofágicas y gastritis, respectivamente) (*Figura 3*)^{2,4}

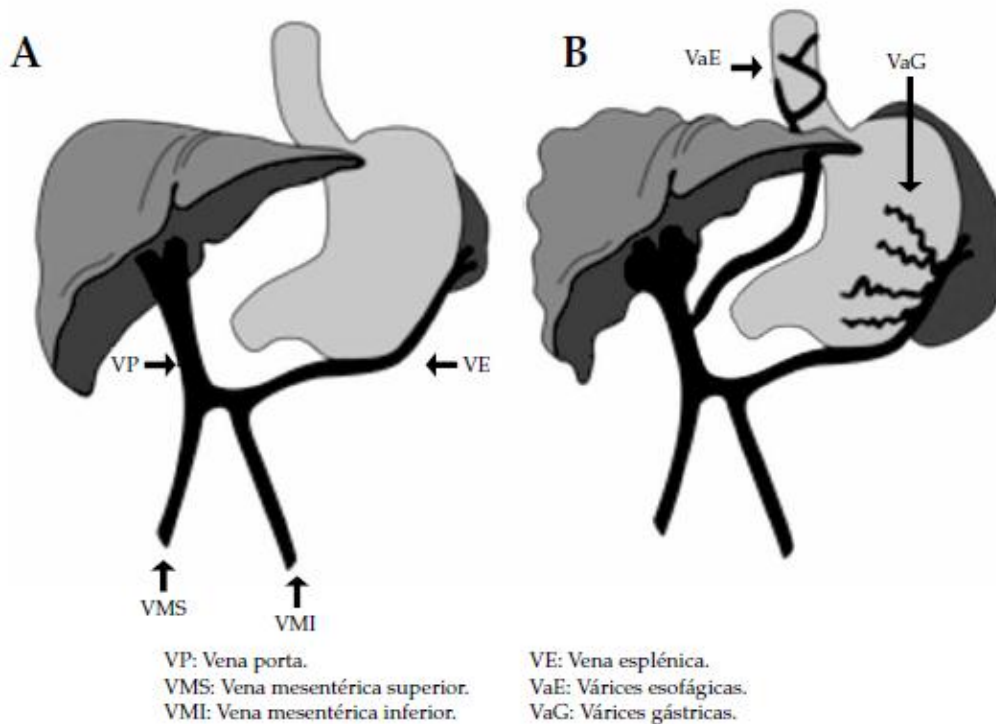


Figura 3. Esquema de la circulación portal. A: Sistema porta normal. B: Hígado cirrótico: formación de vórices y esplenomegalia.¹⁹

El esófago humano tiene una estructura vascular característica, en el esquema presentado por De-Carvalho en 1966, la zona 3 es la unión del área de drenaje en el sistema venoso portal y la circulación sistémica. Este segmento inicia caudalmente por la zona de transición entre el esófago y el estómago y termina a nivel de la inserción del diafragma. En esta región la vasculatura en la submucosa es escasa, pero la lámina propia tiene numerosos vasos longitudinales con algunas comunicaciones entre ellos.²⁰

(Figura 4)

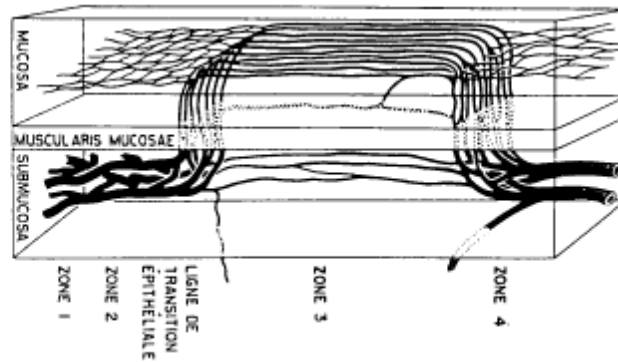


Figura 4. Esquema de la anatomía del esófago distal. ¹⁹

Un incremento de la presión porta, lleva a la formación de várices esofágicas siendo el principal factor de riesgo para hemorragia masiva. Las colaterales menos frecuentes pueden desarrollarse entre la vena umbilical y el sistema venoso abdominal, formando el signo conocido como signo de cabeza de medusa, a nivel de venas rectales inferiores conocidas como hemorroides y alrededor del páncreas y duodeno. En conclusión cualquier unión entre la circulación portal y venosa sistémica es posible, y puede desencadenar problemas de desarrollo de várices o de formación de cortocircuitos espontáneos esplenorrenales, etc. ²

El desarrollo de colaterales entre la circulación portal y sistémica tiene el objetivo de disminuir la presión portal. Este efecto es mantenido por un estado de circulación hiperdinámico. ²

La hipertensión ha sido asociada con disfunción del sistema nervioso autónomo y exceso de la circulación de citocinas que inducen a taquicardia, disminución de la resistencia vascular sistémica y esplácnica resultado de vasodilatación, expansión del volumen plasmático, incremento del gasto cardíaco y subsecuentemente incremento del flujo portal. ²

En caso de pacientes con trombosis de la vena porta existen dos tipos de presentaciones:

-
- Aguda: Con congestión intestinal e isquemia, manifestados por dolor abdominal, distensión, diarrea, sangrado rectal, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, lactacidosis, esplenomegalia y sepsis, si la obstrucción no es resuelta de forma pronta, esta puede progresar a perforación intestinal, peritonitis, choque y muerte. Al examen físico se presentan con distensión abdominal, solo se presenta con resistencia abdominal en caso de perforación o infarto intestinal.⁸
 - Crónica: Puede ser asintomática, excepto por la presencia de várices, colaterales cutáneos o ascitis.⁸
 - La hematemesis es la presentación clínica más común para pacientes con obstrucción de la vena porta reportado como síntoma inicial entre el 70-80% de los casos. Con mayor frecuencia esta es de inicio súbito y masivo y no está asociada a disfunción hepatocelular. El antecedente de hemorragias previas no es de buen pronóstico, ya que la presión portal y esplénica no está relacionada con la incidencia o severidad de la hematemesis. Generalmente estos pacientes presentan hemorragias de várices esofágicas, sin embargo la presencia de hemorragia de várices ectópicas (duodeno, región ano rectal, árbol biliar y vesícula) son comunes.^{3,4,8,31,34,61}
 - La anemia y esplenomegalia son otra forma común de presentación clínica, con datos de hiperesplenismo en menos del 5%.^{3,8}
 - En cambio el desarrollo de la Ascitis, se debe a que las fuerzas que gobiernan el intercambio capilar en los sinusoides hepáticos tienen características particulares. El endotelio que reviste los sinusoides presenta fenestraciones y carece de membrana basal, lo que permite el libre tránsito de

macromoléculas. Como la albúmina se equilibra a ambos lados de la pared, el intercambio de fluidos depende casi exclusivamente de la presión hidrostática registrada en el interior de los vasos. Por lo que pequeñas fluctuaciones en la presión venosa provocan pérdidas de líquido a la cavidad peritoneal, que cuando superan la capacidad de reabsorción, se acumulan como ascitis ⁴. Aunque la ascitis no es frecuente en la clínica de la OVPEH, está presente entre el 10-20% de los niños, aunque es más frecuente en pacientes adultos. ^{3,8} En estos pacientes la ictericia puede estar presente como resultado de la compresión de los conductos biliares secundario a dilatación de las colaterales venosas que se encuentran cerca de los conductos biliares. Este tipo de ictericia es obstructiva. ³

En caso de la enfermedad veno-oclusiva, la clínica fue inicialmente descrita por Jelliffe, Bras y Stuart en 1954, a partir de 3 etapas, no siempre bien definidas, que comprenden:

- a. Hepatomegalia aguda (2 a 10 cm), desarrollada en 5 a 10 días, con mayor frecuencia en niños de 18 meses a 3 años, acompañada de ascitis y tras infecciones no específicas del tracto respiratorio superior (tos ferina entre ellas), y que se resuelve sin tratamiento al cabo de 4 a 6 semanas, o lleva al deceso del paciente.
- b. Hepatomegalia subaguda, persistente, con o sin ascitis, que se presenta espontáneamente o después de la fase aguda; esta suele remitir con una dieta alta en proteínas o avanzar al estado crónico.
- c. Cirrosis.

Se ha descrito que existe una mayor frecuencia reportada en Barbados y Jamaica. ¹⁰

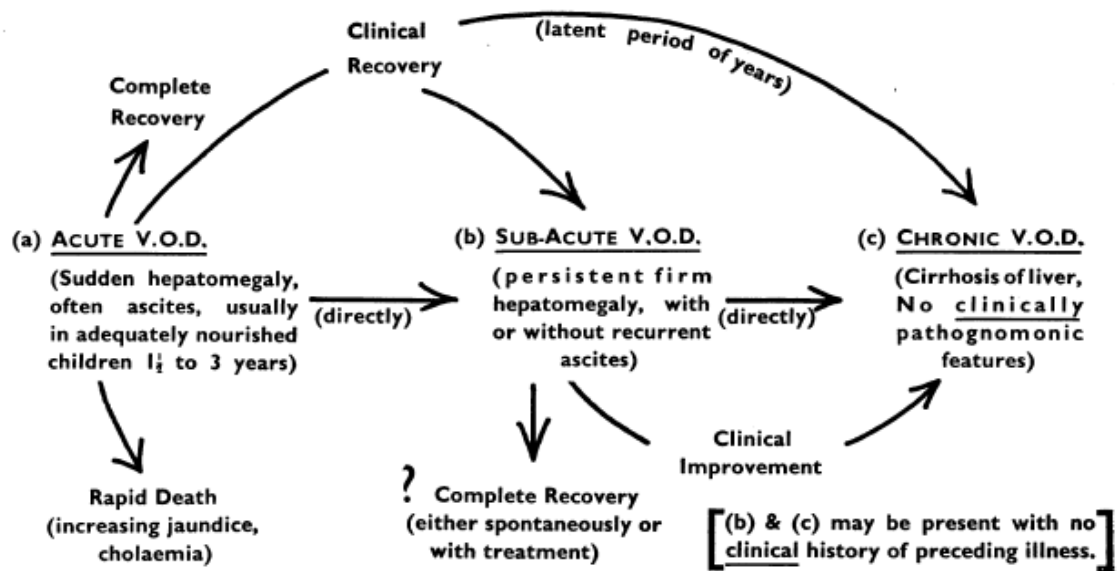


FIG. 1.—Diagram of the clinical natural history of veno-occlusive disease.

Figura 5. Diagrama de la historia natural clínica de la enfermedad veno-oclusiva.

Otros signos presentes pueden ser ictericia^{11,12}, y ganancia de peso de alrededor del 2.5% de su peso previo en el caso de pacientes preparados para trasplante de médula ósea.¹²

F. HISTOPATOLOGÍA.^{10,16}

- Fase aguda:
 - Engrosamiento subendotelial agudo exudativo de la íntima con oclusión parcial de su luz en las ramas pequeñas y medianas de la vena hepática
 - Congestión sinusoidal centrolobulillar.
- Fase subaguda. Si la condición persiste se produce fibrosis centrolobulillar, no portal, con atrofia y pérdida de hepatocitos.
- Fase crónica. Fibrosis centrolobulillar no portal, macroscópicamente indistinguible de la cirrosis de Laennec.

Los niños con Síndrome de Budd Chiari presentan cuadros de hipertensión portal con afectación hepática variable, según la rapidez con la que se instale el proceso.⁴

La clínica se caracteriza por datos de hipertensión portal con hepatomegalia, a predominio del lóbulo caudado, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, ascitis, sangrado gastrointestinal^{15,48,51} y/o bloqueo de la vena cava inferior, caracterizado por edema de extremidades inferiores y formación de circulación venosa bilateral en ambos flancos y espalda con ectasia de la ácigos o hemiacigos. Para el diagnóstico se considera la venografía como el estándar de oro, sin embargo la angiografía puede ser estrategia de ayuda.^{15,48}

El SBC es infrecuente, se estima una incidencia de 1 en 2.5 millones de personas por año⁵⁰ y en la literatura existe reportes de experiencia y series de casos, enfocados principalmente en el tratamiento y la experiencia de cada centro,⁴⁹ y el conocimiento actual a cerca de su etiología y pronóstico está basado en estos estudios.

Basados en su fisiopatología los pacientes pueden ser divididos de acuerdo a los hallazgos en: Fulminante, agudo, subagudo o crónico. La forma subaguda es la presentación más común y se caracteriza por acumulo de ascitis de forma lenta y progresiva. El daño hepatocelular es mínimo asociado al desarrollo de colaterales venosos portales o hepáticos. La forma fulminante es rara y se define como presencia de encefalopatía hepática con 8 semanas de ictericia previa. La forma aguda, tiene instalación rápida, con ascitis intratable y corta duración de los síntomas. Los colaterales venosos no se desarrollan en la forma aguda.^{15,22} Dilawari indica una distribución del 7 % en la forma fulminante, 28% aguda y 65% crónica en 177 pacientes estudiados.²²

La presentación ha sido clasificada usando diferentes esquemas. Langlet ha descrito una clasificación clínico-patológica que demuestra el valor pronóstico, este divide a los pacientes en 3 tipos: Tipo I con lesión aguda, con obstrucción del flujo hepático de salida con mejor pronóstico, Tipo II con lesión crónica, con secuelas de obstrucción del flujo de salida hepático y Tipo III con lesión aguda sobre un curso crónico de fondo, siendo el de peor pronóstico.¹⁵

G. DIAGNOSTICO.

1. Métodos diagnósticos complementarios.

La trombosis venosa portal (TVP) se debe sospechar en todos los niños con esplenomegalia, hepatomegalia y sin hematemesis, con resultados normales pruebas de función hepática.^{8,23}

En presencia de hematemesis con pruebas de función hepática normales debe investigarse enfermedad veno-oclusiva extra hepática.²⁴

La biopsia hepática es normal en los niños sin cirrosis asociadas.²³

i) Medición de presiones.- Los métodos de imagen permiten medir la presión en el sistema porta, por lo que se emplean métodos invasivos, como:

– Punción esplénica: Que aparece aumentada en todas las formas de hipertensión portal. Sus desventajas son:

- Riesgo de hemorragia
- No permite medir gradientes

– Cateterismo percutáneo de la vena porta. Métodos:

- Punción transhepática de la vena porta.
- Transhepático por vía yugular.

– Cateterismo de venas supra hepáticas. Es la primera técnica a utilizar en muchos centros. Se mide:

- P.S.L: Presión supra hepática libre.

- P.S.E: Presión supra hepática enclavada.

La P.S.E. nos da la presión a nivel de los sinusoides por ello también se le llama la presión sinusoidal.

En las hepatopatías alcohólicas se produce un aumento de la presión sinusoidal (P.S.E.= P. Portal). En la esquistosomiasis, lesión que afecta a las pequeñas ramas de la porta pre sinusoidal, la P.S.E. no está elevada, a pesar de que la presión portal está elevada (hipertensión portal intra hepática pre sinusoidal).

Esta técnica es un el mejor método para el diagnóstico de Budd-Chiari y patologías de venas hepáticas.

ii) Técnicas de imagen.- Estas permiten visualizar las consecuencias anatómicas y funcionales de la hipertensión portal y son:

– Ultrasonido convencional.- se describe una sensibilidad y especificidad de entre el 81% a 93%.⁸

– Ultrasonidos Duplex-Doppler color.- El ultrasonido abdominal, Doppler es el examen diagnóstico más ampliamente utilizado en pacientes pediátricos, con una sensibilidad que va del 81% a 100% y especificidad 81% a 96%^{8, 23}. Es un método diagnóstico operador-dependiente.^{23,24}

Este estudio permite definir la cronicidad de la TVP visualizando la formación de nuevos vasos sanguíneos alrededor del trombo (cavernoma).²³

Algunos exámenes de diagnóstico no debe ser utilizado rutinariamente en pacientes pediátricos debido al riesgo que

conlleven, entre ellos están: esplenoportografía y arterial portografía (angiografía), resonancia magnética nuclear y tomografía computarizada (portograma).²³

– Tomografía axial computarizada (TAC), Resonancia magnética nuclear (RMN) y Angioresonancia.- Su utilidad se centra en el reconocimiento de estructuras tumorales que ocasionan compresión del sistema venoso portal o se desarrollan en él. Otra ventaja frente al ultrasonido radica en poder identificar la extensión trombosada.⁸ La RMN permite estimar el deterioro del intestino y otros

órganos adyacentes⁸. TAC es capaz de demostrar material hiperatenuado en la luz de la vena porta y la ausencia de mejora después de la inyección de contraste, con una sensibilidad del 80%²³. TC también es útil para la identificación de la posible causa de la trombosis o las posibles complicaciones, tales como la isquemia intestinal y la perforación, así como la RMN puede confirmar oclusión vascular, mostrando el coágulo con imagen isointensa en T1, e hiperintensa en las imágenes T2. En Angiografía contrastada por RMN es útil para evaluar la dirección del flujo en el sistema venoso portal y su permeabilidad, para identificar una transformación cavernomatosa, para determinar la presencia de las várices, y para verificar el correcto funcionamiento de derivaciones quirúrgica.^{8,23}

– Angiografía. La angiografía es un buen método exploratorio pero no se utiliza para screening ni seguimiento; se utiliza sobre todo en preoperatorio.

La TAC y la RMN visualizan muy bien las colaterales pero no nos aporta datos sobre velocidad y dirección de flujo.

En todos los pacientes se debe realizar una endoscopia digestiva alta en busca de várices esofágicas.²³

iii) Estudios de laboratorio.

Muestran una función hepática normal en la mayoría de los pacientes^{8,23-25}, excepto en aquellos que tienen una disminución prolongada en la circulación portal, o biliopatía portal.²³

La evaluación de la cirrosis asociada se realiza con estudios histológicos anormales en muestras de biopsia hepática²³, pero su realización no es de rutina y se reserva únicamente en pacientes con datos de daño parenquimatoso hepático²⁶.

La presencia de anemia es común, siendo esta de tipo microcítica hipocrómica secundaria a pérdida sanguínea gastrointestinal, o normocítica normocrómica secundaria a hiperesplenismo. La leucopenia y trombocitopenia no son frecuentemente encontradas. El hiperesplenismo es frecuentemente asintomático. La presencia de coagulación intravascular diseminada de baja intensidad secundaria a endotoxemia colaterales portosistémicas se han reportado en algunos pacientes.^{25,26}

Las pruebas de factores de riesgo de tromboembolismo venoso, como la mutación del factor V Leiden (OR 12), la mutación del gen G20210A de protrombina (OR 2), y los niveles de proteína C y S y la antitrombina III.²⁶

H. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de esplenomegalia y pancitopenia, tales como enfermedades oncohematológicas, infecciosas y parasitarias.²³

La distinción entre las diversas causas de PH es de suma importancia, especialmente entre la cirrosis y TVP, ya que permite iniciar el tratamiento apropiado. Los pacientes con TVP son más jóvenes, con función hepática normal, mejor tolerancia de las várices al sangrado, menor frecuencia de coma hepático, y niveles de hemoglobina inferiores que en pacientes con cirrosis.²³

I. TRATAMIENTO

La gran variedad de modalidades de tratamiento es reflejo de que no existe una terapéutica única que resulte completamente satisfactoria en todos los casos ni en todas las situaciones clínicas, por lo que la decisión de iniciar tratamiento farmacológico, endoscópico o quirúrgico, o la combinación de estos debe estar basada en la historia natural de la enfermedad y la posibilidad de complicaciones de la etiología de la hipertensión portal.

1. Trombosis aguda

En recién nacidos sometidos a cateterismo de la vena umbilical o niños con alguna lesión o traumatismo intra abdominal que predispone a la trombosis de la vena porta, se debe determinar el nivel de afectación de vasos sanguíneos para decidir el mejor enfoque terapéutico, tomando en cuenta lo siguiente:

- Sin síntomas de isquemia intestinal, se deben realizar:
 - Evaluar el retiro del acceso venoso umbilical en los recién nacidos.
 - Iniciar el tratamiento trombolítico con urokinasa (en caso de trombo pequeño y localizado) o heparina (en caso de lesiones sistémicas). La terapia trombolítica evita la isquemia intestinal

en el corto plazo, y la hipertensión portal extra hepática en el largo plazo.²³ Esta terapia debe durar por lo menos 6 meses.

- Con síntomas de isquemia intestinal, está indicado el tratamiento quirúrgico inmediato por cateterismo transyugular o trombolectomía por laparotomía²³, ya que la resolución espontánea de la obstrucción es muy poco probable. (a)

2. Várices esofágicas y hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva secundaria a rotura de várices esofagogástricas es una complicación muy frecuente y severa de los pacientes hipertensión portal. A pesar de todos los nuevos tratamientos desarrollados en los últimos años, la mortalidad de cada episodio continúa siendo elevada.^{23, 25}

Las posibilidades terapéuticas ante un caso de hemorragia aguda por várices son:

a. Medidas generales

- Reposición de la volemia

b. Tratamiento médico

- Vasopresina: 0,2-0,4 U/min, máximo 0,8 U/min.
- Nitritos orgánicos.
- Vasopresina más nitritos orgánicos
- Terlipresina: 2 mg/4h
- Somatostatina.
- Octeótrido
- Taponamiento esofágico (Sengstaken) y/o gástrico (Linton)

c. Tratamiento endoscópico

- Esclerosis por inyección intravaricosa
- Ligadura o Banding

d. Derivación portosistémica no quirúrgica (TIPS): Cuando fallan la escleroterapia o la ligadura por bandas, es cuando la TIPS desempeña un papel primordial y fundamental.

i. Indicaciones aceptadas:

- Hemorragia por várices esofagogástricas que no ha cesado con tratamiento médico y endoscópico .
- Pacientes en los que ha fracasado el tratamiento para prevenir la recidiva hemorrágica.
- Recidiva hemorrágica por varices esofagogástricas en pacientes portadores de derivación portosistémica.

ii. Contraindicaciones Absolutas.

- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia hepática severa
- Hipertensión pulmonar

iii. Contraindicaciones Relativas.

- Septicemia.
- Encefalopatía severa.
- Trombosis de la vena porta.

El manejo de las várices esofágicas, como causa principal del sangrado del tubo digestivo alto, es el tratamiento endoscópico, ya sea escleroterapia o ligadura, el 16% de los pacientes no responden a esta terapia ameritando tratamiento quirúrgico diversos: lineorenal en 9,

mesocava en 5, portomesentérica en 2 y portoazigo en 1, siendo estos efectivos en el 53% de los casos. ²⁷

En un estudio realizado por Dubbiuson, se mostró que en 7 niños de 11 en quienes se realizó derivación portosistémica, los que tenían controles de actividad de PC pre quirúrgicas de 55.9 +/- 12.5 y post quirúrgicas 44 +/- 9.9, proteína S pre quirúrgico 60.3 +/-12.1 y postquirúrgico de 48.1 +/- 6.2 y antitrombina pre quirúrgica de 76.5 +/- 5 y postquirúrgica de 71.8 +/- 9.5. ²⁸ Sin embargo el mismo autor indica que el hecho de que el nivel de proteína C no mejoran después de la cirugía de derivación éxito.

i. Tratamiento quirúrgico

En general el tratamiento conservador de los pacientes con HP extra hepática, reservando así las intervenciones quirúrgicas para casos específicos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta: el riesgo de muerte, alto riesgo de hepatitis pos transfusional, ansiedad ante posibles nuevos episodios de HDA, y el costo de las hospitalizaciones. ²³

La escleroterapia y ligadura con banda de várices esofágicas, es muy eficaz en la profilaxis contra la HDA, pero no elimina la hipertensión portal y tienen complicaciones. ^{8,23} Por otra parte, múltiples procedimientos son a menudo necesarios para la obliteración de varices, con el riesgo de recidiva hemorrágica hasta que las várices puedan ser totalmente erradicadas.

En el caso de las derivaciones portosistémicas permiten descomprimir directamente el sistema venoso portal, lo que reduce el riesgo de resangrado y de otras complicaciones, como hiperesplenismo y retraso del crecimiento. ^{6,23,30} Los procedimientos de derivación esplenorenal distal y la derivación de Rex (derivación porto-mesentérica izquierda) son los de mayor frecuencia. ^{8,23}

El objetivo de los procedimientos de derivación es la transferencia de la sangre desde el portal a la circulación sistémica. Como resultado de una disminución de la presión portal, puede haber una reducción en el suministro de sangre hacia el hígado y el desarrollo de la encefalopatía hepática, con una frecuencia menor que en los pacientes cirróticos.^{8,23,29} d

Los procedimientos quirúrgicos deben considerarse los siguientes:

- I. Derivaciones totales (portocava, mesocava)
- II. Derivaciones selectivas (esplenorreales)
- III. Derivación parciales (uso de injertos protésicos)
- IV. Operaciones no derivativas

Las indicaciones principales para la cirugía son:

- 1) Sangrado persistente después del tratamiento endoscópico
- 2) Esplenomegalia prominente, con hiperesplenismo sintomático
- 3) Retraso en el crecimiento
- 4) Biliopatía portal sintomática

La derivación esplenorrenal distal sigue siendo el tratamiento de elección en los casos en los que el tratamiento endoscópico no tiene buenos resultados.²³

II. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.

El Síndrome de Hipertensión Portal se define como aumento de presión en el lecho venoso portal comprendido entre los capilares de la pared intestinal y las venas supra hepáticas.³¹ La HP se clasifica según su origen en: HP extra hepática: fístulas arteriovenosas, trombosis de la vena porta, trombosis de la vena esplénica; HP intra hepáticas y post hepáticas: obstrucción de las venas hepáticas o supra hepáticas).⁵

Teniendo en cuenta las causas extra hepáticas de la HP, se considera:^{19,29}

- Extra hepáticas y que incrementan el flujo sanguíneo: fistulas arteriovenosas hepática o esplénica y de la vena porta, aumento de la resistencia: trombosis de la vena esplénica (síndrome de Banti), obstrucción de la vena porta ya sea de causa trombótica por cateterismo umbilical, onfalitis perinatal, deshidratación severa, infecciones intraabdominales, infecciones sistémicas, enfermedad inflamatoria intestinal asociada a estado de estado de hipercoagulabilidad, y estados de estado de hipercoagulabilidad; o de etiología no trombótica con malformaciones congénitas o compresión extrínseca de la vena porta
- Post hepáticas como el Síndrome de Budd-Chiari^{5,33} afectan al flujo de las venas supra hepáticas.

La hipertensión portal (HP) de causa intra hepática es una de las principales complicaciones de las hepatopatías crónicas, con presencia de alteración hemodinámica asociada a complicaciones graves como la cirrosis, que conlleva a su vez a coagulopatías, ascitis, encefalopatía hepática y su expresión clínica más dramática la hemorragia digestiva por várices, que se ve exacerbada por alteraciones en el sistema de coagulación siendo esta

una emergencia de difícil manejo, con una mortalidad que puede alcanzar el 25% según el contexto en que se presente. ^{19,29}

La literatura mundial indica que el 74% a 89.2% de casos de HP son de causa intra hepática, el 10.8% a 26% de causa extra hepática ^{31, 34, 35,37,38,39}, siendo las causas más frecuentes de HP extra hepática la trombosis de vena porta (34.6%-74.3%), y síndrome de Budd Chiari (38.4%) ^{31, 34,35,37,38,39} *Ver tabla 1*

En la India indican que las causas de HP difieren en frecuencia, siendo las causas extra hepáticas (68-78%) intra hepáticas (24-43.9%), aunque la obstrucción de la vena porta extra hepática, sigue siendo la causa más común de HP extra hepática (50-71%), reportando menor frecuencia del Síndrome de Budd Chiari en niños (0.7-7%). ^{34,35,40} *Ver tabla 1-2*

En México, Larios reporta mayor frecuencia de HP intra hepática (45.8%), extra hepática en 41.6% y con etiología dudosa en el 12.5%. ^{37,41,42} mostrando datos similares a los reportados en la India,. aunque en este estudio no se pudieron realizar el abordaje diagnóstico completo para discernir la etiología.

TABLA 1. FRECUENCIA DE HP EXTRA E INTRA HEPATICA ^{20, 31, 34, 36, 37, 39}

AUTOR	AÑO	No	EXTRA HEPATICA	INTRA HEPATICA
LARIOS	1958	24	41.6%	45.8 %
ZACARIAS	1982	23	74.1%	25.8%
MAKASOUD	1991	178	68.5%	31.5%
GONCALVES	2000	100	23%	77%
YACHHA	2002		68-76%	24-28
TAVARES	2008	111	10.8%	89.2%

TABLA 2. CAUSAS DE HP EXTRA HEPATICA ^{20, 31, 34, 36, 37, 39}

AUTOR	TROMBOSIS VENA PORTA	BUDD CHIARI	EVO	IDIOPATICA
ZACARIAS	100%			
GONCALVES	45%	45%		10%
YACHHA	50-71%	0.7 - 7%		
TAVARES	100%			
JANSSEN	68.6	31.3		
MAKASOUD	26.9	4.5	0.6	68%

- **FACTORES ASOCIADOS.**

Se describen antecedentes perinatales en relación con trombosis de vena porta, estado de hipercoagulabilidad y enfermedades mieloproliferativas en relación a trombosis de vena porta y SBC como factores asociados a estas entidades, y finalmente se describen los factores asociados específicamente a enfermedad veno-oclusiva.

1. **Antecedentes perinatales en:**

- i. **Trombosis de la vena porta**

Al evaluar en los diferentes estudios los antecedentes de los pacientes con HP extra hepática se observó que el 2-12 % tenían antecedente de cateterismo umbilical, 8% sepsis abdominal, 7% sepsis neonatal; la asociación a alteraciones congénitas se encontró en el 24%, como Oski, Alverz, Webb, y Shaldon y cols, plantean la posibilidad de que el cateterismo umbilical y la sepsis umbilical, son responsables de la trombosis de la vena porta; otros como Hsia, Walker, Gibson, Maddery, Haddrey, Tank, Mitra, Boles no encontraron ninguna relación, sin embargo aún existe discrepancia en este punto ²⁸.

Otros autores (*ver tabla 3*) indican que la sepsis umbilical es una causa importante de la trombosis de la vena porta, Yadav y cols describen que el cateterismo umbilical (9%) y sepsis umbilical (9%) son los factores asociados más importantes para el desarrollo de la trombosis de la vena porta²³. Estos hallazgos sugieren que estos factores juegan un rol en el desarrollo de trombosis de la vena porta aunque esta asociación es débil ya que solo algunos pacientes con antecedente de cateterismo umbilical desarrollaron trombosis de la vena porta e HP, y no se evaluó la gravedad de la sepsis o la posibilidad de trauma umbilical durante la cateterización.

43

Dentro de otras causas descritas se encuentra el antecedente de sepsis intraabdominal, (47-3.5%) que de acuerdo a la serie descrita por Hsia es el factor asociado más importante, aunque sigue siendo la etiología idiopática la más importante. (*Ver tabla 3*)

TABLA 3. ANTECEDENTES PERINATALES PATOLOGICOS ASOCIADOS PARA DESARROLLAR TROMBOSIS DE LA VENA PORTA EXTRA HEPATICA

23, 44,45

AUTOR	AÑO	N°	SEPSIS UMBILICAL	SEPSIS INTRA-ABDOMINAL	CATETERISMO UMBILICAL	IDIOPATICA	OTRAS
HSIA	1955	21	9%	47%	0	44%	
SHALDON & SHERLOCK	1962	16	56%	6%	6%	31%	
WALKER	1962	28	14%	3,5%	0	82.5%	
OSKI	1963	4	0	0	100%		
GIBSON	1965	28	3,5%	31,5%	0	65%	
MADDERY	1965	37	13.5%	0	0	86.5%	
HADDREY	1968	37	14%	0	0	78%	8%
TANK	1969	12	33.3%	8.3%	0	58.4%	
PINKERTON	1972	23	4.3%	26%	8,6%	61%	
MITRA	1978	70	0	14.2%	0	85.8%	
WEBB	1979	55	22%	20%	11%	47%	
HOUSEHAM	1983	32	0	22	6	53	
ALVERZ	1983	108	4.6%	0	37%	58.4%	
BOLES	1986	43	19%	7%	2%	72%	
PANDE	1987	136	5,1%	0	0	94.9%	
CARDINET	1992	61	11%	31%	8%	50%	
STRINGER	1994	31	45%	6%	0	45%	3%
UTTENREUTHER	1997	37			74%	26%	
HELLER	2000	10	70%	30%			

TABLA 4. FACTORES ASOCIADOS A SINDROME DE BUDD CHIARI

49, 50, 22, 51, 52, 53

AUTOR	AÑO	EDAD	N	HIPERCOAGULABILIDAD	MIELOPROLIFERATIVOS	SISTEMICOS	IDIOPATICAS
MONTANO-LOZA	2009	44 (11-73)	41	36%	-	-	64%
DARWISH	2009	>16	163	84%	49%*	-	
RAJANI*	2008	40 (4-80)	43	31%	38%	55%*	
KUMAR	2008	36.7 (3-69)	33	63.9%	4.7%		31.4%
USKUDAR	2008	33.4 (14-72)	75	28%	8%	44%	20%
AMARAPURKAR	2008	34.3(1-57)	49	57.1%	11.4%	14.2%	17.1%
PRIMIGNANI	2006	33 (19-72)	20	55%	0	0	45%
DELLENRE*	2001	11	63	62%	49.2%	4.7%	
JANSSEN	2000	40 (19-60)	43	51%	12%	12%	25%
DILAWARI	1994	29 (1.5-70)	177	3.7%	15%	55.9%	25.4%
PIETROBATTISTA	2010	4a9m (6m-16a)	31	32.3%			

**Con más de un factor asociado*

2. Estado de hipercoagulabilidad en:

i. Trombosis de la vena porta.

Estudios en niños indican que los factores precipitantes pueden estar presentes en el 73.7% de pacientes con trombosis de la vena porta, y estos son: Deficiencia de proteína C en el 20-50% hasta el 100%, deficiencia de proteína S 6.6%, elevación de Ac anticardiolipina 47% y asociación de deficiencia de proteína S y elevación de Ac anticardiolipina en el 15.7%,^{27,34} aunque la etiología de la HP extra hepática en niños no está bien documentada.⁸ En un estudio de Francia, la actividad disminuida de la proteína S fue

reportada en el 44% de pacientes con trombosis de la vena porta. (Ver tabla 4)

En México, el 56% de adultos con trombosis de la vena porta tuvieron actividad disminuida de la proteína C ^{42,46} Los estudios que investigaron alteraciones familiares en la proteína C no apoyan un origen genético. ⁴²

El rol de los anticuerpos anticardiopinas como causa de trombosis de la vena porta aún no ha sido bien estudiada. En un estudio de niños con trasplante hepático, uno de cinco tuvo presencia trombosis de la vena porta y de anticuerpos anticardiopina ⁴⁷ Yaccha y cols vieron que los niveles de anticuerpos anticardiopina por encima de 2 desvíos estándar, en relación a niños sanos, elevados en niños con trombosis de la vena porta concluyendo que su asociación es importante en el desarrollo de HP extra hepática.

**TABLA 5: ALTERACIONES EN EL ESTADO DE COAGULACION EN
PACIENTES CON TROMBOSIS DE LA VENA PORTA ^{9, 39, 46, 34}**

AUTOR	MAKASOUD	MAJLUF-CRUZ	UTTEN-REUTHER	HELLER	JANSSEN	YACCHA	PINTO*	PIETRO-BATTISTA
AÑO	1991	1996	1997	2000	2000	2001	2003	2010
N°	178	11	37	65	92	19	14	31
EDAD			3m-16a	Neonatos	51 (19-83)	5 (1.2-9)	3m-10a	4a9m (6m-16a)
DEF. PROTEINA C		100%	30%	14%	31.50%	70%	43%	13%
DEF. PROTEINA S					10.40%	0%	21%	13%
ELEVACION AC ANTICARDIOLIPINA						47%		
DEF. PROT C Y AC ANTICARDIOLIPINA						15%		
MUTACION FACTOR V				57%	36.80%			6.50%
ALTERACION GEN DE PT					15.80%		7%	
ANTITROMBINAIII				14%	5.20%		7%	
MUTACION GEN MTHFR-C667T				14%			21%	67.50%
IDIOPATICA			70%					

* Se incluyó a pacientes con más de una alteración.

ii. Síndrome de Budd-Chiari

En estudios realizados en adultos y niños, se reporta como factores asociados del SDB enfermedades con estados de hipercoagulabilidad en el 21-36% ^{11,16}. En el SBC en aquellos casos de hipercoagulabilidad se sabe que las causas más frecuentes son: deficiencia de proteína C 4-33%, anticuerpos anticardiolipina 14-18%, Alteración en el gen G20210A de protrombina (0-3%), Deficiencia de proteína S 0-23%, resistencia a la activación de proteína C 2%, deficiencia de

antitrombina III 2-21%, alteración del factor V de Leiden” 12-27%; presencia de anticuerpos anti fosfolípido 25%, hiperhomocisteinemia 9-25%, hiperfibrinogenemia 9%, hemoglobinuria paroxística nocturna 19% ^{32,49,50,51,52,53} (ver tabla 6)

TABLA 6. ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD ASOCIADOS A SINDROME DE BUDD-CHIARI (%)^{49, 50, 51, 52, 53}

AUTOR	MONTANO-LOZA	DARWISH	RAJANI	KUMAR	USKUDAR	AMARA	PRIMIGNANI	DELTENRE	JANSSEN
AÑO	2009	2009	2008	2008	2008	2008	2006	2001	2000
EDAD	43 (+/-15)	>16	40 (4-80)	36.7 (3-69)	33.4 (14-72)	34.3 (1-57)	33 (19-72)	37±11	40 (19-60)
N	41	163	43	14	75	35	20	63	43
DEFICIENCIA PROTEINA C	2	4	9%	14%	47.60%	10%	0	10.40%	8.70%
DEFICIENCIA PROTEINA S		3			23.80%	5%	0	5.20%	
ALT DEL FACTOR V	2	12	27%	19%		20%	27%	51.20%	47%
ANTICARDIOLIPINA			18%		14.20%	25%		23%	
ANTICOAG. LUPICO			18%			10%			4.30%
ANTITROMBINA III	2	3	18%	19%	9.50%	15%	0		
ALTERACION GEN TP		3					0	7.70%	4.30%
SAAF		25		9.50%			18%		
HIPER-FIBRINOGENEMIA			9%						
HIPER-HOMOCITEINEMIA		22				10%	54.50%		
HEM PAROXISTICA NOCTURNA	2	19			4.70%	5%	0	2.50%	
MTHFR				38%					

3. Enfermedades mieloproliferativas en:

i. Trombosis de la vena porta.

En adultos se ha descrito que el 62% de los pacientes con trombosis de la vena porta tienen alguna alteración en el sistema de coagulación, la asociación con enfermedades mieloproliferativas que cursan con plaquetopenia o deficiencia de factor VII alteran el estado de coagulación ^{14,54}. Existen reportes de presencia de trombosis de la vena cava asociada a quimioterapia en adultos. En niños con quimioterapia solo 3 casos han sido descritos por Kauffma y cols, 2 por Yule y 5 por Brise, concluyendo que esta es una complicación rara, sin embargo se considera que el diagnóstico puede estar oculto al considerar los síntomas clínicos como la distensión abdominal, dolor abdominal y sangrados, puedan ser secundarios a la misma enfermedad oncológica de base.

El rol de la quimioterapia antineoplásica en la patogénesis de la trombosis ha sido parcialmente dilucidado. La trombosis venosa se conoce como complicación del uso de L asparaginasa, asociado a niveles disminuidos de proteína C y antitrombina III. Se considera que la toxicidad vascular de las drogas, en especial agentes alquilantes, juegan un rol importante en el desarrollo de trombosis de la vena porta, y el tratamiento trombolítico debe ser cuidadoso.¹⁴

ii. Síndrome de Budd Chiari

Considerando alteraciones mieloproliferativas, aunque no existen estudios realizados solo en niños, en estudios de adultos y niños se reporta un 20-49%, como la factor asociado más frecuente, encontrando asociación con policitemia vera

20-57%, trombocitemia esencial 18-43%, mielofibrosis idiopática 4%, no clasificada 28%.^{40,49,50,51,52,53} (ver tabla 7)

TABLA 7. ALTERACIONES MIELOPROLIFERATIVAS ASOCIADAS AL SINDROME DE BUDD-CHIARI^{49, 50, 51, 52, 53}

AUTOR	MONTANO-LOZA	DARWISH	RAJANI	KUMAR	USKUDAR*	AMARAPURKAR	DELTENRE	JANSSEN	DILAWARI
AÑO	2009	2009	2008	2008	2008	2008	2001	2000	1994
EDAD	43 +/- 15	>16	40 (4-80)	36.7 (3-69)	33.4 (14-72)	34.3 (1-57)	37±11	40 (19-60)	29 (1.5-70)
N	41	163	43	33%	75%	35%	63%	43%	17%
MIELOPROLIFERATIVOS	48%	49%	38%	4.7%	8%	11%	33%	12%	15%
POLICITEMIA VERA	100%	54%	57	100%		75%		83%	26.60%
TROMBOCITOSIS		18%	43					8.30%	
NO CLASIFICADO								8.3%	73.3%
OTRAS		28%				25%			

**Se valora como grupo de enfermedades.*

4. Factores asociados a Enfermedad veno - oclusiva.

Los factores asociados con el desarrollo de enfermedad veno - oclusiva descritos son:

- i. Ingesta de alcaloides de Pirrolizidina encontrado en algunas hierbas y té de arbusto¹¹
- ii. Administración de Tioguanina, Arabinósido C, Busulfán, Dacarbazina (DTIC), Carmustina¹¹. Terapia citoreductiva para trasplante de médula ósea, por la mayor sensibilidad del endotelio hepático a la radiación, presente en el 25 al 54% de los casos trasplantados^{12,13}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se desconoce la frecuencia de factores asociados de HP extra hepática y su identificación oportuna así como de aquellos factores asociados permitiría dar un seguimiento adecuado e iniciar en el caso que así lo requiera un tratamiento temprano lo que probablemente modificaría la evolución.

- Existe un mayor riesgo de presentar obstrucción de la derivación porto sistémica en aquellos pacientes con HP extra hepática que tienen como factor asociado hipercoagulabilidad. Se desconoce la frecuencia con la que se asocia este factor en particular en estos pacientes.
- **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la proporción de la hipertensión portal extra hepática en pacientes con hipertensión portal, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

¿Cuál es la frecuencia de factores relacionados con el desarrollo de hipertensión portal extra hepática?

En el grupo de pacientes con HP extra hepática que fueron sometidos a derivación porto sistémica:

¿Existe alguna alteración en el estado de coagulación en aquellos pacientes que tuvieron una evolución desfavorable?

IV. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

La frecuencia de hipertensión portal extra hepática varía entre el 10 y el 26%, según la serie, siendo las causas más importante descrita en la literatura la trombosis de la vena porta en el 34 a 74%, seguida de síndrome de Budd Chiari en el 38% y la colangitis esclerosante en el 7%^{20,31,36}. Sin embargo en las diferentes series, la frecuencia de HP extra hepática es variable.

Es importante resaltar que estos datos corresponden a estudios publicados hasta el 2008, y que los datos incluyen series de casos entre 1968 y el 2005. No existen datos actualizados que analicen la frecuencia de la HP extra hepática y sus causas; y la información disponible en edad pediátrica es extrapolada de estudios en adultos.³⁴

Las características de presentación clínica demuestran un curso subclínico que se va incrementando de acuerdo al tiempo transcurrido, y las manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico son secundarias a complicaciones como el desarrollo de várices esofágicas, por lo que su identificación y manejo oportuno brindará a los pacientes un mejor tratamiento y pronóstico.

Considerando que la causa de HP extra hepática es la trombosis de la vena porta y que el tratamiento quirúrgico incluye derivación portosistémica, la identificación oportuna de hipercoagulabilidad en pacientes sometidos a derivación portosistémica permitirá realizar las maniobras terapéuticas necesarias para prevenir la obstrucción postquirúrgica.

De aquí la necesidad y pertinencia de describir la patología y casuística del Hospital como centro de referencia nacional de patología del sistema digestivo.

V. HIPÓTESIS

1. La frecuencia de HP extra hepática en el Hospital Infantil de México, será menor al 50% de todos los casos de HP
2. Los factores que se asocian a HP extra hepática son: cateterismo umbilical, sepsis, cirugías abdominales, estados de estado de hipercoagulabilidad y administración drogas.
3. Los pacientes con HP extra hepática que tienen estado de hipercoagulabilidad presentan obstrucción de la derivación portosistémica con mayor frecuencia que los pacientes que no tienen estado de hipercoagulabilidad.

VI. OBJETIVOS.

1. Determinar la frecuencia de la hipertensión portal extra hepática en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período de enero 2000 a enero de 2011.
2. Comparar la frecuencia de obstrucción en la derivación portosistémica entre el grupo de pacientes con HP extra hepática con estado de hipercoagulabilidad y sin estado de hipercoagulabilidad

VII. MATERIAL Y METODOS

1) DISEÑO

- Tipo de investigación: Observacional
- Tipo de diseño: Serie de casos
- Características del diseño: Retrolectivo
- Método de observación: Transversal
- Tipo de análisis: Descriptivo
- Temporalidad: No tiene

2) METODOLOGIA

a. Sitio

El estudio se llevará a cabo en el departamento de Gastroenterología y Nutrición ubicado en el 3er piso del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), Instituto Nacional de Salud, Secretaria de Salud.

b. Período

Enero de 2000 a junio 2011

c. Universo de estudio.

Está constituido por todos los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal extra hepática e intra hepática, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de enero de 2000 a enero de 2011.

d. Muestra.

Se obtendrá una muestra no probabilística, incluyendo todos los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal extra hepática.

e. Criterios De Inclusión Y Exclusión

a. Criterios de inclusión.

Paciente atendido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin restricción de género o edad, con diagnóstico de hipertensión portal documentada, entre enero de 2000 y enero de 2011.

b. Criterios de eliminación.

Paciente con expediente incompleto (ausencia física del expediente clínico en Archivo).

f. Variables y operacionalización de variables

a. Edad: Cuantitativa, discreta, ordinal

Definición conceptual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo

Definición operativa: Meses y/o años cumplidos al momento de la consulta inicial

b. Género: Nominal

Definición conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina.

Definición operativa: Condición de masculino o femenino, registrada en el expediente clínico.

c. Peso: Cuantitativa, continua

Definición conceptual: Fuerza de gravitación universal que ejerce un cuerpo celeste sobre una masa

Definición operativa: Peso descrito al momento de la primera consulta.

d. Talla: Cuantitativa, continua

Definición conceptual: Estatura o altura de las personas

Definición operativa: Altura medida en el momento de la primera consulta.

e. Hipertensión portal: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Incremento de presión en el lecho venoso portal comprendido entre los capilares de la pared intestinal y las venas supra hepáticas

CLINICA: esplenomegalia, trombocitopenia, ascitis, várices esofágicas.

Definición operativa: US con presión de la porta > 12 mmHg asociado a manifestaciones clínicas.

f. Degeneración cavernomatosa de la porta: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Evento trombótico que ocluye la vena porta antes del ingreso al parénquima hepático.

Definición operativa: Trombosis de la vena porta

g. Síndrome de Budd-Chiari: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Evento trombótico y/o que ocluya la luz de las venas suprahepáticas, alterando el flujo de circulación, con afectación hepática.

Definición operativa: Trombosis de venas suprahepáticas evidenciado mediante estudio de imagen: ultrasonido, arteriografía, esplenoportografía.

h. Enfermedad veno oclusiva: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Lesión o injuria de venas suprahepáticas de pequeño calibre, que altera la circulación hepática con repercusión en la función del hígado.

Definición operativa: Alteración del flujo de venas suprahepáticas de pequeño calibre, evidenciado mediante estudio de imagen, con repercusión en el funcionamiento hepático.

i. Factores asociados: Nominal

Definición conceptual: Eventos descritos en la literatura como probables causales del desarrollo de HP extra hepática

- Estado de hipercoagulabilidad:
 - Deficiencia de proteína C,S, factor V,
 - Elevación Ac anticardiolipina
 - Mutación del factor V
 - Síndrome anti fosfolípido
 - Mutación del gen G20210A
 - Mutación del gen de protrombina
 - Mutación de Metilentetrahidrofolatoreductasa
 - Hiperfibrinogenemia
 - Hiperhomocistinemia

- Cateterismo umbilical: Colocación de catéter en vena umbilical en el período perinatal
- Onfalitis: Datos de Respuesta inflamatoria sistémica, con foco infeccioso a nivel umbilical
- Sepsis abdominal: datos de Respuesta inflamatoria sistémica con un foco infeccioso abdominal identificado
- Cirugías abdominales: incluyen aquellas de abordaje abdominal
- Alteraciones mieloproliferativas: Aquellas que estén relacionadas con incremento del estado de hipercoagulabilidad
 1. Policitemia vera
 2. Trombocitosis
- g. Antecedente de uso de drogas: quimioterápicos, Tioguanina, Arabinósido C, Busulfán, Dacarbazina, Carmustina, Pirrolizidina

Definición operativa: Reporte de laboratorio fuera de rango de normalidad de referencia del laboratorio (solas o asociadas)

- a. Estado de hipercoagulabilidad
 - a. Deficiencia de proteína C: Inhibición del 60-150%
 - b. Deficiencia de proteína S: Inhibición del 60-150%
 - c. Mutación del gen del factor V
 - d. Elevación de Ac anticardiolipina: Normal: IgG: < 13
GPL IgM: < 12 MPL

-
- e. Anticoagulante lúpico: Normal negativo
- f. Elevación de Antitrombina III: Normal 80-120 %
125 ug/ml
- g. Alteración del gen de protrombina
- h. Fibrinógeno elevado: Normal: 180 – 350 mg/dl.
- i. Homocisteína elevada: normal: 5 - 15 μ mol/l
- j. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Anemia hemolítica por defecto de la membrana del eritrocito, de causa adquirida.
- k. Criterios para Síndrome Anti-fosfolípido: Elevación de anticuerpos anti fosfolípido, anticuerpo anticardiolipina y anticoagulante lúpico.
- Cateterismo umbilical: antecedente de colocación de catéter en vena umbilical en el período perinatal para realizar procedimientos y/o administración de medicamentos
 - Sepsis abdominal: datos de RIS con un foco infeccioso abdominal identificado descritos en los antecedentes
 - Cirugías abdominales: incluyen aquellas de abordaje abdominal
- h. Alteraciones mieloproliferativas:
- Policitemia vera:
 - Hematíes > 5,5 millones/ml, con aumento de la masa eritrocitaria > 36 ml / kg en varones y > 32 ml / kg en mujeres.

- Hemoglobina > 18 g / dl en varones y > 17 g / dl en mujeres.
- Hematocrito > 55% en varones y > 50% en mujeres.
- Trombocitosis: Trombocitos > 600.000 plaquetas / mm³ durante al menos 6 meses
- Antecedente de uso de drogas: quimioterápicos, Tioguanina, Arabinósido C, Busulfán, Dacarbazina, Carmustina, Pirrolizidina

j. Secuestro Esplénico: Nominal

Definición conceptual: Hiperfunción esplénica secundaria al incremento del flujo de la circulación del bazo, secundaria a obstrucción del flujo Portal.

Definición operativa: Manifestada clínicamente con esplenomegalia, ascitis y/o Plaquetopenia secundaria a la Hipertensión Portal.

Leve: Plaquetopenia menor a 150 000 x mm³

Moderada: Plaquetopenia menor a 50 000 x mm³

Grave: Plaquetopenia menor a 20 000 x mm³

k. Tratamiento quirúrgico: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Cirugía de derivación de la circulación portal a la sistémica, resección del bazo o para disminuir el flujo sanguíneo a nivel del bazo

Definición operativa: Cirugía de derivación de la circulación portal a la sistémica, resección del bazo o para disminuir el flujo sanguíneo a nivel del bazo registrada en el expediente

- Mesocava
- Portomesentérica
- Espleno renal
- Transyugular
- Embolización esplénica
- Esplenectomía

I. Obstrucción de la derivación portosistémica: Nominal, dicotómica

Definición conceptual: Obstrucción total o parcial de la circulación en la derivación portosistémica.

Definición operativa: Pacientes sin mejoría de los datos clínicos de HP o con empeoramiento de estos después de la cirugía de derivación, establecido con un estudio de imagen (Ultrasonido doppler con flujo <50 cm/s).

i. PROCEDIMIENTO.

m. Primera fase.- Presentación de protocolo de investigación.
Corrección de protocolo.

Identificación de pacientes con el diagnóstico de HP en la base de datos de consulta externa de gastroenterología

Solicitud de autorización de revisión de expedientes clínicos para establecer HP intra hepática y extra hepática.

Revisión del expediente clínico

Recolección de datos y vaciado en programa SPSS 11.5 y comprobación de datos.

n. Segunda fase.- Análisis de datos.

o. Tercera fase.- Contacto telefónico con los pacientes cuyo registro de teléfono se encuentre en el expediente clínico para toma de muestra de pruebas de coagulación.

p. Cuarta fase.- Análisis y síntesis de información, presentación de resultados y conclusiones.

j. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Para la recolección de datos se emplearán los expedientes clínicos de pacientes como fuente de información secundaria, vaciando los datos en una tabla de recolección de datos de doble entrada.

k. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.

Para el procesamiento de datos se empleará el programa estadístico SPSS versión 11.5 para Windows. Se desarrollarán cruces de variables y serán presentados empleando como medidas de resumen el porcentaje, media, mediana, desvío estándar; y como pruebas de significancia estadística la diferencia de medias para muestras independientes, intervalo de confianza (IC) de 95% y poder del 80%.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio se llevará a cabo de acuerdo con los lineamientos del reglamento en materia de la Investigación de la Ley General de Salud; de acuerdo con las maniobras a realizar este estudio se considera sin riesgo, por lo que no se requiere carta de consentimiento. Además toda la información se mantendrá de manera confidencial, evitando la identificación de pacientes.

The logo of the Hospital Infantil de México Federico Gómez is a large, faint watermark in the background. It features a central figure of a child holding a book and a globe, surrounded by the text "HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO" at the top and "FEDERICO GÓMEZ" at the bottom. A small circular logo with the letters "MR" is located in the upper right corner of the page.

IX. FACTIBILIDAD

1. Recursos humanos: se cuenta con el personal (médico residente de gastroenterología y médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición), así como los expedientes de los pacientes necesarios para llevar a cabo del estudio en el archivo general de la institución
2. Recurso material: Contamos con Laptop y hoja de recolección de datos, expedientes clínicos.
3. Recursos financieros: No se requieren

X. ALCANCE Y LIMITACIONES.

El trabajo pretende resumir de forma crítica las características epidemiológicas de la hipertensión extra hepática a partir de la casuística de aproximadamente diez años en el Hospital y a partir del análisis de los resultados abrir nuevas rutas de investigación para profundizar en el tema y aportar evidencia dirigida a mejorar el conocimiento, reconocimiento, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, oportuno y basado en la mejor evidencia disponible.

Dentro de las limitaciones previstas para el estudio se tiene en cuenta posibles carencias de la información y registros de los expedientes, heterogeneidad en el proceso diagnóstico y tratamiento que pudieran dificultar tanto el procesamiento de los datos como la interpretación de la información. Por ello, de no contar con la información adecuada y competente se plantea como criterio de exclusión del análisis estadístico aquellos expedientes que padezcan de las carencias o dificultades mencionadas.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene
Elaboración de protocolo													
Revisión de expedientes													
Análisis de datos													
Contacto telefónico y toma de muestra													
Elaboración de escrito para publicación													

XII. RESULTADOS.

De la revisión realizada entre enero del 2000 y junio del 2011, se encontraron 253 pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de Hipertensión portal, de estos casi la tercera parte correspondió a Hipertensión portal extra hepática. (Tabla 1)

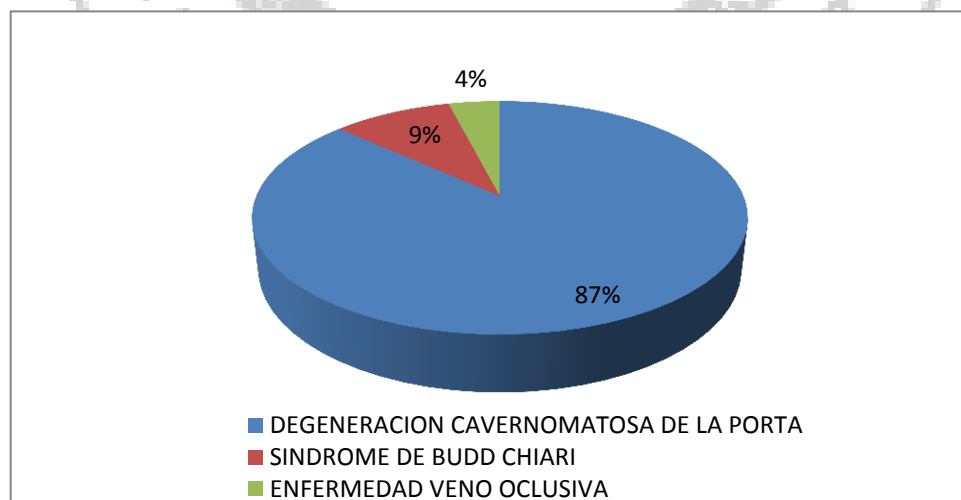
TABLA 1. TIPO DE HIPERTENSION PORTAL

ETIOLOGÍA	N	%
INTRA HEPATICA	178	70.3
EXTRA HEPATICA	75	29.7
TOTAL	253	100

En todos los grupos existe un predominio por el sexo masculino, siendo evidente en el Síndrome de Budd Chiari observándose una relación de 6:1 entre el sexo masculino y el femenino.

La principal causa de HP extra hepática fue degeneración cavernomatosa de la vena porta. (Gráfico 1)

GRAFICO 1 . ETIOLOGIA DE HIPERTENSION PORTAL EXTRA HEPATICA



Dado que la curva de distribución por edad de la población estudiada fue anormal, la mediana de edad fue de 5 años 9 meses con un valor mínimo de 1 mes y máximo de 15 años 4 meses.

La hipertensión portal pre hepática se presentó con mayor frecuencia después de los dos años, observando que el grupo etario que destacó por frecuencia al momento del diagnóstico fue el de los escolares. No hubo ningún paciente lactante con el diagnóstico de síndrome de Budd Chiari, todos los pacientes con enfermedad veno oclusiva fueron escolares. (Tabla 2)

TABLA 2. FRECUENCIA DE EDAD DE ACUERDO AL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRA-HEPÁTICA

HIPERTENSION PORTAL EXTRA HEPATICA (n=75)			
GRUPO ETÁREO (años)	DEGENERACION CAVERNOMATOSA DE LA PORTA % (n=65)	SINDROME DE BUDD CHIARI % (n=7)	ENFERMEDAD VENO- OCLUSIVA % (n=3)
Mediana	5a 9m	7a	8a 8m
< 1a	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
1a - 1a 11m	4 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)
2a - 5a 11m	27 (36%)	2 (2.7%)	0 (0%)
6a - 11a 11m	20 (26.7%)	4 (5.3%)	3 (4%)
12a o +	11 (14.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

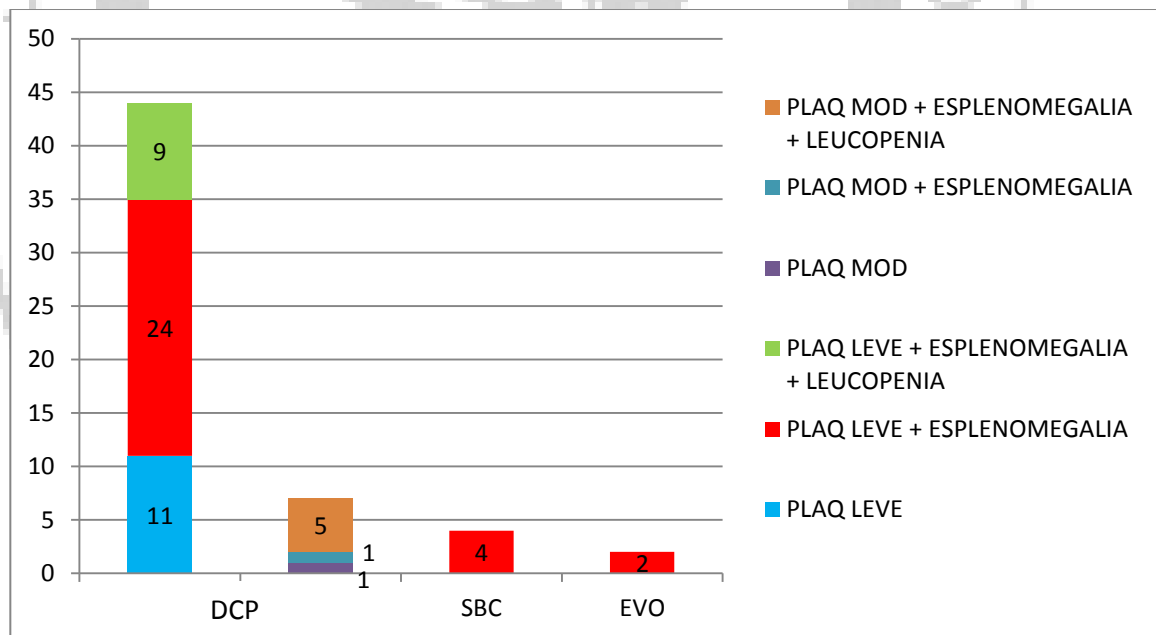
Dentro de los síntomas tradicionalmente reportados en la Hipertensión Portal, el sangrado del tubo digestivo fue el síntoma más frecuente en todos los pacientes con HP extra hepática, destacando que en la enfermedad venooclusiva todos los pacientes tuvieron al momento de su diagnóstico la triada de esplenomegalia, ascitis y red venosa. Un poco más de una tercera parte de pacientes con HP extra hepática no tuvieron esplenomegalia al momento del diagnóstico, siendo más evidente este hallazgo en los pacientes con síndrome de Budd Chiari. El secuestro esplénico se presentó en forma similar en todos los grupos, tendiendo a ser más frecuente en la degeneración cavernomatosa de la porta (Tabla 3).

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRA HEPÁTICA AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DEGENERACION CAVERNOMATOSA (n: 65)		SINDROME DE BUDD CHIARI (n: 7)		ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA (n: 3)		Total
	N°	%	N°	%	N°	%	
ESPLENOMEGALIA	46	70.7%	4	57.0%	3	100.0%	50
ASCITIS	5	7.7%	2	28.6%	3	100.0%	10
RED VENOSA	17	26.1%	4	57.1%	3	100.0%	24
SANGRADO DE TUBO DIGESTIVO	61	93.8%	4	57.1%	2	66.7%	67
SECUESTRO ESPLENICO	49	75.3%	4	71.4%	2	66.7%	57

De los pacientes que tuvieron secuestro esplénico el 85.7% presentó plaquetopenia leve (50 000 a 150 000 x mm³ y el resto moderada (20 000 a 50 000 x mm³), ningún paciente presentó datos de plaquetopenia grave, (menor de 20 000 x mm³). Se encontró leucopenia en un poco más de una cuarta parte de los pacientes que tenían plaquetopenia (15/55) y esta se observó en todos menos un paciente con plaquetopenia moderada (6/7), mientras que solo se presentó en menos de una cuarta parte de los que tuvieron plaquetopenia leve (9/42) (Gráfico 2)

GRAFICO 2. GRADO DE PLAQUETOPENIA Y LEUCOPENIA COMO SINTOMA INICIAL DE ACUERDO A ETIOLOGÍA



La leucopenia se presentó solamente en pacientes con diagnóstico de degeneración cavernomatosa de la porta. La mitad de los pacientes con degeneración cavernomatosa de la porta que no presentaban

esplenomegalia al momento del diagnóstico, presentaban secuestro esplénico evidenciado solo con plaquetopenia leve. El paciente que tuvo la mayor esplenomegalia y que correspondió al grupo de enfermedad veno oclusiva no desarrolló secuestro esplénico

FACTORES ASOCIADOS A HIPERTENSION PORTAL EXTRA HEPATICA

Se identificaron factores relacionados para hipertensión portal extra hepática.

A) Estado de hipercoagulabilidad

Para su estudio se contemplaron 8 pruebas, Proteína C (PC), Proteína S (PS), Antitrombina III (AIII), mutación de la Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Fibrinógeno (FIB) y tres para descartar Síndrome antifosfolípido (SAAF): Anticuerpos anti cardiolipina, anticuerpos anti beta 2 glicoproteína y anticoagulante lúpico. El estado de coagulación fue estudiado en forma completa en casi una cuarta parte de los pacientes (18/75) y en casi una décima parte (7) de todos los pacientes en forma incompleta. Del grupo de pacientes estudiados en forma completa 3 tuvieron estudios normales, 4 presentaron una sola prueba alterada y el resto, es decir más de la mitad, tuvieron dos o más pruebas alteradas, siendo la asociación de PC y antitrombina III la asociación más frecuente observándose en poco más de la tercera parte de los pacientes (6/15.) (Tabla 4)

TABLA 4. PRUEBAS DEL ESTADO DE COAGULACIÓN EN HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRA HEPÁTICA (PACIENTES CON ESTUDIO COMPLETO) n=25

ESTUDIOS REALIZADOS	COMPLETOS n=18						
	NORMAL n=3			ALTERADOS n=15			
8 pruebas	DCP	SBC	EVO	ALTERADOS n= 15	DCP	SBC	EVO
		3	0		0		13
				PC	2	0	0
				MTHFR	1	1	0
				PC+AIII	5	1	0
				PC+PS	1	0	0
				PS FIB	1	0	0
				PC+PS+SAAF	1	0	0
				PC+PS+AIII+SAAF	1	0	0
				PC+PS+AIII+MTHFR	1	0	0
ESTUDIOS	INCOMPLETOS n=7						
	NORMAL n=5			ALTERADOS n=2			
	DCP	SBC	EVO		DCP	SBC	EVO
	4	0	1		1	1	0
ANTICARDIO LIPINA IgG – IgM	3	0	1	PC+PS+MTHFR	1	0	0
PC+PS+AIII	1	0	0	PC+SAAF	0	1	0

DCP: Degeneración cavernomatosa de la Porta, SBC: Síndrome de Budd Chiari, EVO: Enfermedad veno oclusiva. PC: Proteína C, PS: Proteína S, AIII: Antitrombina III, FIB: Fibrinógeno, MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa, SAAF: Síndrome anti fosfolípido.

Una tercera parte de todos los pacientes a los que se les estudió el estado de coagulación ya sea en forma completa o incompleta, tuvieron resultados normales (Tabla 4).

De los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Budd Chiari, se logró estudiar de forma completa a dos y uno de forma incompleta, llama la atención que estos tres pacientes con síndrome de Budd Chiari estudiados en su perfil de coagulación tuvieron alteraciones en éste. (Tabla 4).

B) Antecedentes perinatales patológicos.

Se identificaron antecedentes perinatales patológicos en casi la cuarta parte de la población estudiada (16/75) y todos estos casos correspondieron a hipertensión portal pre hepática. El proceso inflamatorio umbilical en el período neonatal inmediato fue el más frecuente (10/16), relacionado con cateterismo umbilical en 9/10 y onfalitis en 1/10 pacientes. En 6 pacientes existía el antecedente de cirugía abdominal, en 5 de ellos se realizó en el período perinatal (2 por membrana duodenal; 1 por atresia intestinal, 1 por mal rotación intestinal y 1 por intususcepción). El otro paciente operado fuera de este periodo correspondió a una apendicectomía a los 6 años de edad, desarrollando hipertensión portal cuatro años después de la cirugía.

En casi la mitad de estos pacientes con antecedentes perinatales (7/16) se realizó el estudio completo del estado de coagulación, más de la mitad de éstos tuvieron resultados alterados y la mayoría tuvieron dos o más pruebas alteradas, siendo la asociación de PC y antitrombina III la más frecuente. (Tabla 5)

TABLA 5. ALTERACIONES EN LA COAGULACION EN PACIENTES CON HP EXTRA HEPATICA CON ALGUN ANTECEDENTE PERINATAL

ANTECEDENTES PERINATALES	ESTUDIOS COMPLETOS n = 7		
	ALTERADOS	N	NORMALES
PC		1	
PC+PS		1	2
PC+AIII		2	
PC+PS+AIII+MTHFR		1	

C) Alteraciones mieloproliferativas

Se identificó trombocitosis al momento del diagnóstico solo en un caso (1.3%) que correspondió a un síndrome de Budd Chiari, sin embargo no se complementó su estudio del estado de coagulación; no se registró ningún caso de Policitemia vera.

No se describieron casos con enfermedad oncológica o quimioterapia.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

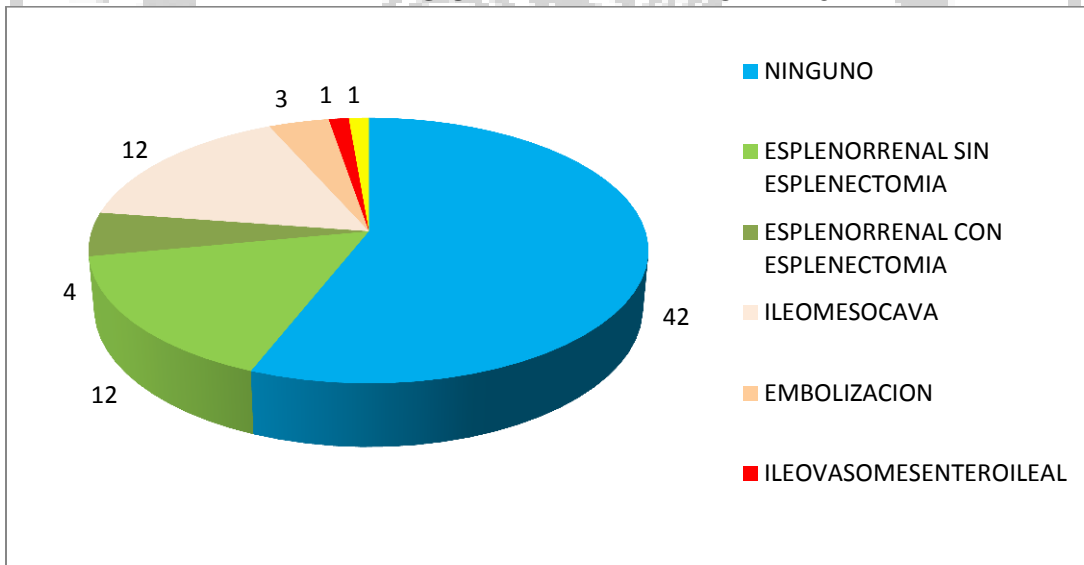
Se realizó una derivación portosistémica en casi la mitad de todos los pacientes incluidos (33/75). Todos estos tenían como diagnóstico degeneración cavernomatosa de la porta. La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico fue de 2 años 4 meses, y más de la mitad (18/33) fueron operados antes de los 3 años (tabla 6) siendo el periodo mas corto entre el diagnóstico y la cirugía 2 meses y el mas largo de 12 años y 5 meses.

TABLA 6. TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

TIEMPO	n=33
antes 1 año	9
1a-2a11m	9
3a-5a11m	9
>6a-6a11m	6

Los dos procedimientos quirúrgicos más frecuentes fueron la derivación esplenorrenal con o sin esplenectomía y a la derivación ileomesocava. (Gráfico 4)

GRÁFICO 4. TIPO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN EXTRA HEPÁTICA n=75



En un caso se realizó esplenectomía, sin embargo ésta resección esplénica fue consecuencia de una complicación quirúrgica de un procedimiento de

derivación portosistémica, el cual no se completó por dicha complicación, por lo que no se consideró como tratamiento quirúrgico original. (Gráfico 4)

TABLA 6. EVOLUCION POST QUIRÚRGICA DE ACUERDO A LA DERIVACIÓN PORTOSISTÉMICA REALIZADA n=29

TIPO DE CIRUGIA	TOTAL n = 29	EVOLUCION FAVORABLE n = 21	EVOLUCION DESFAVORABLE n=8	
			OBSTRUCCION DE LA DERIVACION CORROBORADA	POSIBLE OBSTRUCCION DE LA DERIVACION
ESPLENORRENAL SIN ESPLENECTOMIA	12	10	0	2
ESPLENORRENAL CON ESPLENECTOMIA	4	3	0	1
ILEOMESOCAVA	12	7	3	2
MESENTEROILEAL	1	1	0	0

La derivación portosistémica se consideró fallida en menos de una tercera parte de los casos, debido a que persistían con al menos alguna manifestación clínica de hipertensión portal. En 3 de estos 8 pacientes con evolución postquirúrgica desfavorable, se documentó objetivamente a través de un estudio doppler la obstrucción de la derivación, En el resto de los pacientes, no pudo documentarse a través de esta prueba diagnóstica, una clara obstrucción de la derivación a pesar de que, en todos ellos el estudio de imagen se realizó dentro de los primeros dos meses posteriores a la cirugía. Así mismo tampoco se pudo establecer por esta prueba si existía una obstrucción parcial, debido a que solo se definía persistencia del flujo a nivel de la derivación sin precisar si el mismo era adecuado. Es importante mencionar que casi la mitad de los pacientes con evolución desfavorable (5/12) correspondieron a aquellos a los que se les realizó una derivación ileomesocava, destacando que en más de la mitad de estos

pacientes (3/5) se evidenció por ultrasonido doppler una clara obstrucción de la derivación. (Tabla 7)

TABLA 7. EVOLUCION DESFAVORABLE POST QUIRÚRGICA

CLINICA	n = 8	TRATAMIENTO		EN VIGILANCIA
Esplenomegalia y secuestro esplénico	3	Esplenectomía	1	2
Esplenomegalia, secuestro esplénico y STDA	4	Embolización esplénica Esplenectomía	2 1	1
STDA	1	Sigiura	1	0

Llama la atención que al paciente que se le realizó devascularización de esófago y estómago (Sigiura), no presentaba esplenomegalia y en consecuencia tampoco tenía secuestro esplénico.

En relación al estado de coagulación de los 33 pacientes que tuvieron tratamiento quirúrgico, 7 de ellos se estudiaron con un perfil de coagulación, y solo uno de ellos se hizo en forma prequirúrgica. Del total de pacientes estudiados en 5 se realizó el perfil completo de coagulación y en dos éste fue incompleto. Los resultados fueron anormales en 5 pacientes y todos ellos tuvieron una evolución desfavorable, destacando que tres de ellos tuvieron documentada la obstrucción de la derivación por estudio de imagen. Uno de estos cinco pacientes se estudio en periodo prequirúrgico, detectando desde entonces disminución en la proteína S, misma que se confirmó en el periodo posquirúrgico agregándose alteración en el fibrinógeno, sin embargo en ningún momento recibió tratamiento. De la misma manera ninguno de los pacientes en los que se documentó alteración en el perfil de coagulación recibió tratamiento. El único paciente

con evolución favorable se estudió en forma incompleta y en el periodo prequirúrgico con resultados normales (Tabla 8). Del grupo de pacientes con pruebas alteradas se observó con mayor frecuencia la combinación de la deficiencia de proteína C y de antitrombina III (tabla 8)

TABLA 8. ESTUDIOS DEL ESTADO DE COAGULACION REALIZADA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO QUIRURGICO n=7

	RESULTADOS ANORMALES	n = 6	RESULTADOS NORMALES	n = 1
PERFIL COMPLETO	PC+AIII	4	0	
	PS+FIB	1		
PERFIL INCOMPLETO	PC+PS+MTFHR	1	ANTICARDIOLIPINA	1

XIII. DISCUSION.

El Hospital Infantil de México recibe pacientes con patología compleja de diferentes regiones del país. En 10 años ingresaron 253 pacientes con el diagnóstico de hipertensión portal (HP).

La frecuencia de HP extra e intra hepática reportada en la literatura es muy variada, Goncalves²⁰ y Tavares³⁶ reportan mayor frecuencia de HP intra hepática que de HP extra hepática, con frecuencias que van del 77% al 89%, lo que concuerda con nuestros resultados ya que nosotros encontramos una frecuencia de 70.1%; sin embargo en otras series la frecuencia referida de HP extra hepática es mayor, reportándose hasta del 78%.^(31, 34, 37, 39)

Dentro de las causas descritas en la literatura de HP extra hepática,^(20, 31, 34, 36, 37, 39) la degeneración cavernomatosa de la vena porta fue la más frecuente en la mayoría de ellos, al igual que en este estudio en donde la

mayoría de los pacientes con HP extra hepática tenían este diagnóstico. Un 9% de nuestros pacientes correspondieron al síndrome de Budd Chiari, lo que concuerda con la frecuencia reportada en otras series del 7% al 45%,^(20, 31, 34, 36, 37, 39). Llama la atención que en la mayoría de los reportes de HP extra hepática, la enfermedad veno oclusiva no aparece como una causa frecuente, solo Makasoud⁽³⁹⁾ la reporta como responsable del 1% de los casos, mientras que en el presente trabajo se encontró una frecuencia mayor que lo reportado previamente, del 4%, lo que probablemente se explique porque no todas las series incluyen dentro del abordaje diagnóstico de estos pacientes, la biopsia hepática, mientras que en nuestra serie todos los pacientes cuentan con este estudio y aún más dado que esta enfermedad involucra a venas de pequeño calibre intra hepáticas hasta cabría la consideración de que esta entidad se contemplara dentro de las causas de hipertensión portal intra hepática y no extra hepática ya que ninguno de nuestros pacientes tuvo compromiso de grandes vasos.

No existen hasta ahora, series pediátricas de HP extra hepática por lo que no está clara la distribución por grupo etario de esta entidad. En general se sabe que este tipo de hipertensión portal se presenta después de los dos años, pues la mayor parte de casos de HP intra hepática en pediatría se presenta en lactantes. En nuestro estudio la mediana de edad de los niños con HP extra hepática fue de 5 años y 9 meses. El paciente con menor edad de nuestra serie, presentaba degeneración cavernomatosa de la vena porta y tenía un mes de vida. Heller y cols⁽⁵⁶⁾ reportan casos de neonatos con esta misma entidad, sin antecedentes perinatales relacionados, considerados como espontáneos que presentaban alteraciones en la MTHFR y mutación del Factor V de la coagulación. Nuestro paciente no tuvo antecedentes perinatales patológicos sin embargo no se estudió el perfil de coagulación.

En búsqueda de factores asociados al desarrollo de HP, estudios realizados antes de 1987 (^{31,43}), concluyen que existe una relación directa (del 10% al 42%) entre antecedentes de procesos inflamatorios a nivel umbilical (sepsis o cateterismo) y el desarrollo de degeneración cavernomatosa de la vena porta, sin embargo en ninguno de estos estudios se buscó alteraciones en el estado de coagulación. Estudios más recientes realizados a partir de los años 90 tienen resultados diversos: Heller (⁵⁶) al buscar posibles asociaciones en pacientes con degeneración cavernomatosa de la porta encuentra alteraciones del estado de coagulación en el 30% de los pacientes y de forma coincidente algunos tenían antecedentes perinatales patológicos a nivel umbilical, concluyendo que aún no se puede determinar cual de estos es el más importante para desarrollar eventos de trombosis. Por otro lado Yadav (⁴³) no encuentra ninguna relación entre el antecedente de cateterismo umbilical u onfalitis con el desarrollo de HP, realizando seguimiento a pacientes desde la edad neonatal con estos antecedentes hasta los 2 años, sin embargo en nuestro estudio solo el 33% de todos los pacientes con antecedentes perinatales patológicos a nivel umbilical presentaron manifestaciones clínicas de HP antes de los 2 años mientras que el resto de estos niños, las presentaron después de los dos años de edad, siendo el mayor de 12 años y medio; por lo que se deberá considerar que el riesgo de desarrollar HP en un paciente con antecedentes perinatales relacionados con procesos inflamatorios a nivel umbilical puede desarrollar HP a cualquier edad. Llama la atención que en este grupo de pacientes en particular, todos los que fueron estudiados con un perfil completo de coagulación tuvieron resultados alterados sugiriendo que la frecuencia de alteraciones en la coagulación en aquellos pacientes con procesos inflamatorios a nivel umbilical o abdominal que desarrollan HP a largo plazo es mucho más frecuente de lo que hasta ahora se ha reportado, por lo que sería necesario realizar estudios prospectivos que permitan confirmar esta hipótesis.

En la literatura ^(49, 50, 51, 52, 53) los pacientes con síndrome de Budd Chiari y enfermedad veno oclusiva generalmente son adultos y en el caso de pacientes pediátricos se han descrito solo adolescentes. En este trabajo hubo pacientes de menor edad, en el caso de Budd Chiari se encontraron desde la edad preescolar hasta adolescentes mientras que en enfermedad venooclusiva, los pacientes fueron solo escolares

Característicamente, el sangrado del tubo digestivo alto es reportado como la manifestación clínica inicial más frecuente de HP extra hepática con una frecuencia del 70% al 80% de los casos ^(4,34,31,61), en nuestro estudio este síntoma fue inicial en una proporción mayor que lo reportado en estas series 89% en forma general, sin embargo este síntoma fue contundentemente más frecuente en los casos de degeneración cavernomatosa de la porta y menos frecuente en los casos de Budd Chiari y enfermedad venooclusiva.

La triada de debut clínico más importante en la degeneración cavernomatosa de la porta encontrada en el presente estudio implica sangrado del tubo digestivo alto asociado a secuestro esplénico y esplenomegalia. Clásicamente la esplenomegalia ha sido asociada a secuestro esplénico en la mayoría de las series, hecho que ocurrió en nuestro estudio, sin embargo Schettino ⁽²³⁾ en la mitad de los casos y Zacarias ⁽³¹⁾ casi en el 40%, reportan esplenomegalia sin datos de secuestro esplénico, lo que ocurrió en un solo caso en nuestro estudio quien tenía el diagnóstico de EVO. Por otro lado en nuestro estudio 3/49 de los pacientes que tuvieron secuestro esplénico, no tuvieron datos clínicos de esplenomegalia, sin documentarse ésta a través de los estudios de imagen y dado que tampoco el tamaño del bazo en el ultrasonido fue registrado con precisión no pudo valorarse de forma objetiva la presencia o no de esplenomegalia, considerando el tamaño del bazo correspondiente a su edad. Hasta el momento no se ha referido en la literatura la presencia de

secuestro esplénico sin esplenomegalia, por lo que habría que considerar esta posibilidad poco factible y que más bien pudiera explicarse por la deficiencia en la información reportada ya que se trata de un trabajo retrospectivo por lo que es probable de que solo sea debido a una falla en la consignación de este hallazgo clínico en el expediente.

En el caso de la enfermedad veno oclusiva, en nuestro estudio la ascitis asociada a esplenomegalia y red venosa colateral fueron constantes en todos los pacientes, lo que coincide con lo reportado en la literatura, particularmente en el hallazgo de la ascitis .^(12,13)

En relación a la plaquetopenia, esta se refiere como manifestación clínica del secuestro esplénico, sin embargo no se ha analizado el grado de plaquetopenia ni su relación con la leucopenia^(23,31), en nuestro caso la trombocitopenia fue el primer dato encontrado como manifestación del secuestro esplénico, una mínima proporción se presentó asociada a leucopenia, e incluso esta asociación fue más frecuente en los casos de plaquetopenia moderada, lo que nos orienta a pensar que sólo en casos de mayor cronicidad el secuestro esplénico se presenta esta asociación de plaquetopenia y leucopenia.

Tal como lo reportado en la literatura, la EVO está relacionada a diferentes factores asociados como el uso de quimioterapia, con afectación de venas de gran calibre (porta y suprahepáticas) en nuestro estudio todos los pacientes con diagnóstico de EVO tuvieron afectación de pequeñas venas. Brisse y cols⁽¹⁴⁾ reportan presencia de HP extra hepática secundaria al tratamiento quimioterápico en 5 casos de linfoma con una frecuencia del 0.7%; nuestro hospital a pesar de ser un hospital de referencia, la frecuencia de casos de linfoma es baja y en esta serie no encontramos ningún paciente con HP extra hepática y antecedente de uso de quimioterapia.

La asociación entre alteraciones del estado de coagulación y la hipertensión portal pre o post hepática ha sido ampliamente estudiada y reportada en la literatura, la mayor parte de los anticoagulantes naturales como la PC, PS y antitrombina III son sintetizados y procesados en el hígado. Por consiguiente, en las hepatopatías primarias o secundarias se producen alteraciones patológicas. ^(28,58) Si bien la HP extra hepática no tiene etiología en el hígado, en el caso de síndrome de Budd Chiari y la enfermedad veno oclusiva no podemos determinar de forma contundente el grado de afectación hepática o concluir que estas posibles alteraciones hepáticas conllevan a alteraciones secundarias de la coagulación o que de inicio existan alteraciones en el estado de coagulación que favorezcan la trombosis a nivel extra hepático. Asimismo, el daño endotelial existente altera la expresión de los co-factores de las principales vías anticoagulantes como la trombomodulina y la proteína S, asociado a una interacción íntima entre los mecanismos hemostáticos y la inflamación que demuestran que las proteínas del sistema del complemento modulan la vía anticoagulante y que las proteasas y citocinas leucocitarias regulando también la expresión de la trombomodulina ^(28,58); estas alteraciones incrementan el riesgo relativo de trombosis venosa de 4 a 6 veces.

En caso de HP pre hepática la asociación con alteraciones de la coagulación se han reportado en un amplio rango, reportándose entre el 6%-100% ^(9, 39, 46, 34) de los casos estudiados, en nuestro estudio estuvo presente en el 20%, sin embargo este dato esta sub evaluado ya que no se pudo realizar el estudio completo de coagulación en todos los pacientes. Las alteraciones del estado de coagulación reportadas en la literatura con mayor frecuencia son la deficiencia de proteína C, S y antitrombina III. Al igual que en nuestros resultados, la asociación de proteína C y antitrombina III fue la más frecuentemente encontrada.

En los reportes encontrados el SAAF es una alteración de la coagulación relacionada con la HP extra hepática en el 9% al 25%; ninguno de nuestros pacientes presento los criterios diagnósticos, sin embargo no se pudo realizar este de forma completa en todos los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación objetiva sobre esta asociación.

En caso del SBC los reportes también indican asociación variable con diversas alteraciones en el estado de coagulación del 3 al 84% de los casos, sin encontrar alguna claramente documentada, en nuestro estudio se encontró alteraciones en el estado de coagulación en todos los pacientes que fueron estudiados, siendo la alteración más frecuente la deficiencia de Proteína C asociada a alteración de la antitrombina III y a SAAF, y en un solo paciente se estudio la mutación de la MTHFR, siendo esta alterada de forma heterocigota. Amarapurkar ⁽⁵³⁾ en búsqueda de posibles asociaciones en el desarrollo de SBC encontró asociación de pacientes con SBC y deficiencia de proteína C (6%), antitrombina III (9%) y Anticuerpos anticardiolipina (14%) y Anticoagulante lúpico (6%), ninguno de los pacientes tuvo alteraciones en la MTHFR.

La mutación de la MTHFR, de predominio autosómico recesivo, es un criterio reciente para considerar alteraciones en el estado de coagulación, autores como ^{8,56,62} reportan asociación de la degeneración cavernomatosa de la porta con esta mutación en frecuencia desde el 11% al 50% de los casos, con predominio evidente de mutación heterocigota. Llama la atención que en nuestro estudio se solicitó este estudio solo en 4 pacientes, encontrándose en todos ellos mutación heterocigota presente, en general la quinta parte de los pacientes estudiados para evaluar su coagulación mostraron esta mutación.

En general, el tratamiento anticoagulante en pacientes con alguna alteración en el estado de coagulación es controversial. Las opiniones acerca del tratamiento anticoagulante son variables, no existen criterios

establecidos ni estudios concluyentes para definir el inicio del tratamiento, Ponziani sugiere la erradicación de várices esofágicas antes de iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes con alteraciones en la coagulación demostrada que presenten además un trombo evidente ⁽⁸⁾, por lo tanto éste tratamiento solo es dado en aproximadamente un 30% de los pacientes con el diagnóstico de HP extra hepática. Aún más la controversia se incrementa ante la presencia de plaquetopenia. Sin embargo, en estudios de seguimiento el número de episodios de sangrado en pacientes con degeneración cavernomatosa de la porta no incrementa con el tratamiento anticoagulante, y se ha visto su efecto en prevenir nuevos eventos trombóticos con baja mortalidad ^(59, 60). En el caso de la mutación de la MTHFR, dado que esta mutación es de predominio autosómico recesivo, el tratamiento anticoagulante está completamente indicado al encontrar una mutación homocigota, sin embargo al encontrar una mutación heterocigota la decisión terapéutica es controvertida, en estos casos se ha descrito la posibilidad de ofrecer tratamiento cuando la mutación se asocia a un evento trombótico. La enoxaparina se ha descrito como tratamiento de primera línea al tener menos efectos adversos, asociado a ácido fólico y en algunos casos heparina ⁽⁵⁷⁾.

En nuestra serie de casos ninguno de los pacientes que contaban con resultados alterados en el perfil de coagulación y que presentaban datos evidentes de trombosis de la vena porta, recibió tratamiento anticoagulante, La importancia de investigar alteraciones en el estado de coagulación, radica en la conducta terapéutica que habrá de tomarse ante estos pacientes y de la influencia que éste pueda tener sobre la evolución de todos aquellos pacientes que serán sometidos a derivaciones portosistémicas, ya que está descrito que los pacientes con trombofilia, al ser operados tienen mayor predisposición a formar trombos a nivel de la derivación ()

No hay estudios que hayan identificado claramente como factor de riesgo para una mala evolución postoperatoria en pacientes con derivación portosistémica, alguna alteración en el estado de coagulación, sin embargo nosotros encontramos que 6/7 con trombofilia de cualquier origen tuvieron una evolución posterior a la derivación portosistémica desfavorable. De estos, 3/6 presentó obstrucción de la derivación portosistémica realizada, esto coincide con los datos descritos por Dubuison y cols ⁽²⁸⁾ quienes encontraron mayor deficiencia de Proteína C y S en aquellos pacientes a quienes se les realizó derivación portosistémica, quienes tuvieron oclusión de la misma; comparando con aquellos pacientes quienes no tuvieron alteración en el estado de coagulación, en quienes la derivación portosistémica se mantuvo permeable, lo que coincide con nuestros resultados ya que todos los pacientes con obstrucción presentaron alteración de la proteína C o proteína S.

Existen muchas opciones como procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la HP extra hepática con el objetivo de disminuir la presión portal disminuyendo así la presión en venas esofágicas y la congestión esplénica. Las descritas con mayor frecuencia son la derivación mesocava y esplenorrenal ⁽²⁰⁾, lo que coincide con la experiencia de nuestro hospital. Tradicionalmente la edad ha sido considerada como un factor pronóstico para la evolución después de la derivación. ⁽²⁰⁾ En nuestro estudio no encontramos ninguna relación entre la edad con la evolución del paciente.

Con este estudio detectamos que existen alteraciones en el estado de coagulación en pacientes con el diagnóstico de hipertensión portal extra hepática, misma que debe de estudiarse de forma completa

XIV. CONCLUSIONES.

La mayor frecuencia de causas de HP es la intra hepática.

De los pacientes con HP extra hepática , la degeneración cavernomatosa de la vena porta fue la mas frecuente, correspondiendo la mayor parte a los pre escolares, seguido del síndrome de Budd Chiari con mayor afectación en la edad escolar y luego la enfermedad veno oclusiva, perteneciendo todos los pacientes a la edad escolar

En la enfermedad veno oclusiva de edad pediátrica se encontró mayor afectación de pequeños vasos y deberá considerarse la posibilidad de que en este grupo esta patología se incluya también dentro del grupo de HP intra hepática .

Es probable que los antecedentes perinatales de procesos inflamatorios abdominales particularmente a nivel umbilical, no sean la única causa de degeneración cavernomatosa de la porta, ya que se ha observado una frecuencia elevada de trombofilia en estos pacientes. El desarrollo de HP extra hepática en este grupo en especial de pacientes puede darse en edades tardías de la infancia por lo que el seguimiento de estos niños, debe ser prolongado, incluso hasta la edad adulta.

En nuestra serie el sangrado del tubo digestivo alto fue el principal signo de HP extra hepática.

La esplenomegalia estuvo ausente en la tercera parte de esta serie de pacientes con HP extra hepática al momento del diagnóstico.

La plaquetopenia tiene mayor asociación con el secuestro esplénico que la leucopenia.

Es probable que a mayor cronicidad del secuestro esplénico exista afectación tanto de plaquetas como de leucocitos

La presencia de hipercoagulabilidad es un hallazgo frecuente en los pacientes con HP extra hepática por lo que tendrá que formar parte del abordaje diagnóstico rutinario de estos pacientes.

Es probable que la alteración en el estado de coagulación este relacionada con una mala evolución en pacientes con derivación portosistémica.

XV. BIBLIOGRAFIA.

1. Alvarez G. Hipertensión portal. Anales de Cirugía Cardíaca y Vascular 2002; 8: 46-55
2. Ryckman FC, Alonso MH. Causes and management of portal hypertension in the pediatric population. Clin Liver Dis 2001; 5: 789-818
3. Kumar Sarin S, Kumar A. Noncirrhotic Portal Hypertension. Clin Liver Dis 2006; 10: 627-51
4. Costaguta A, Alvarez F. Hipertensión portal en pediatría I. Aspectos fisiopatológicos y clínicos. Arch Argent Pediatr 2010; 108: 239-42
5. Trinchet R, Hidalgo Y, Marcano L, Villamil R. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión portal en el niño (Parte I: Generalidades). Medisur 2005; 3(5): 19-24
6. Ryckman FC, Alonso MH. Causes and management of portal hypertension in the pediatric population. Clin Liver Dis 2001; 5: 789-818
7. Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, Amarapurkar D, Hamid S, Hashizume M et al. Consensus on extra-hepatic portal vein obstruction. Liver Int 2006; 26: 512-9
8. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale Ch, Rinninella E, Tortora A et al. Portal vein thrombosis: Insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. World J Gastroenterol 2010; 16: 143-55

-
9. Pinto RB, Silveira TR, Rosling L, Bandinelli E. Distúrbios trombofílicos em crianças e adolescentes com trombose da veia porta. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:165-72
 10. Jelliffe DB, Bras G, Mukherjee KL. Veno-occlusive disease of the liver and Indian childhood cirrhosis. *Arch Dis Child* 1957; 32: 369-85.
 11. Piñeiro-Carrero VM, Piñeiro EO. Liver. *Pediatrics* 2004;113:1097-106
 12. Beorman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman MH, McDonald GB. Venoocclusive Disease of the Liver: Development of a Model for Predicting Fatal Outcome After Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1729-36
 13. Teefey SA, Brink JA, Borson RA, Middleton WD. Diagnosis of Venoocclusive Disease of the Liver After Bone Marrow Transplantation: Value of Duplex Sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 1397-401
 14. Brisse H, Orbach D, Lassau N, Servois V, Dox F, Debray D et al. Portal vein thrombosis during antineoplastic chemotherapy in children: Report of five cases and review of the literature. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2659–66
 15. Horton JD, San Miguel FL, Ortiz JA. Budd – Chiari syndrome: illustrated review of current management. *Liver Int* 2008; 28: 455-66
 16. Jelliffe DB, Bras G, Mukherjee KL. Veno-occlusive disease of the liver. *Pediatrics* 1954; 14: 334-9
 17. Okuda K. Inferior vena cava thrombosis at its hepatic portion (obliterative hepatocavopathy). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 15-26
 18. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 59-71

-
19. Costaguta A, Alvarez F. Hipertensión portal en pediatría. I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. Arch Argent Pediatr 2010; 108: 239-42
 20. Goncalvez ME, Cardoso SR, Maksoud JG. Prophylactic Sclerotherapy in Children With Esophageal Varices: Long-Term Results of a Controlled Prospective Randomized Trial. J Pediatr Surg 2000; 35: 401-5
 21. Tandon RK, Tandon BN, Tandon HD, Bhatia ML, Bhargava S, Pyare LAL et al. Study of an epidemic of venoocclusive disease in India. Gut 1976; 17: 849-55
 22. Dilawari JB, Bambery P, Chawla Y, Kaur U, Bhusnurmath SR, Malhotra HS et al. Hepatic outflow obstruction (Budd Chiari Syndrome). Experience with 177 patients and review of the literature. Medicine 1994; 73: 21-36
 23. Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, Ferreira AR, Penna FJ. Portal vein thrombosis in children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2006; 82: 171-8.
 24. Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic Portal Vein Obstruction. Semin Liver Dis 2002; 22: 43-58
 25. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic Portal Hypertension. Clin Liver Dis 2006; 10: 627-51
 26. Bajaj JS, Bhattacharjee J, Sarin SK. Coagulation profile and platelet function in patients with extrahepatic portal vein obstruction and non-cirrhotic portal fibrosis. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 641-6
 27. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R et al. Aetiology and Management of Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children: King's College Hospital Experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008 Nov;47(5):630-4

-
28. Dubuisson C, Boyer-Neumann C, Wolf M, Meyer D, Bernard O. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *J Hepatol.* 1997; 27: 132-5
29. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76
30. Alonso EM, Hackworth C, Whittington PF. Portal hypertension in children. *Clin Liver Dis* 1997; 1: 201-22
31. Zacarias J, Brinck P, Aice JD, Tocomal J. Hipertensión Portal en Niños. *Rev Chil Pediatr* 1983; 54: 229-33
32. Trinchet R, Hidalgo Y, Marcano L, Villamil R. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión portal en el niño (Parte I: Generalidades). *Medisur* 2005; 3: 19-24
33. Haward ER. Portal hypertension. In: Balisteri WF, Ohi R, Todani T, Tsuchida Y, editors. *Hepatobiliary pancreatic and splenic disease in children: medical and surgical management.* Amsterdam: Elsevier; 1997. p. 303-30
34. Yachha SK. Portal hypertension in children: An Indian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: S228-S231
35. Poddar U, Thapa BR, Puri P, Girish CS, Vaiphei K, Vasishta RK et al. Non cirrhotic portal fibrosis in children. *Indian J Gastroenterol* 2000;19: 12-3
36. Tavares E, Rodriguez A, Valadares M, Penna F, Andare P, Fiueiredo P et al. Clinical and Laboratory Predictors of Esophageal Varices in Children and Adolescents With Portal Hypertension Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46:178-83
37. Larios ME. Hipertensión Porta en niños. Tesis, México DF, 1959

-
38. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): Experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 6–16
39. Makasoud JG, Pecanha ME, Porta G, Miura I, Prieto MC. The endoscopic and surgical management of portal hypertension in children: analysis of 123 cases. *J Pediatr Surg* 1991;26:178-81
40. Czauderna P, Katski K, Kowalczyk J, Kurylak A, Topatka B, Skotnicka-Klonowicz G, et al. Venocclusive Liver Disease (VOD) as a Complication of Wilms' Tumour Management in the Series of Consecutive 206 Patients. *Eur JPediatr Surg* 2000; 10: 300-3
41. Sánchez Loza FA. Análisis de factores de riesgo para requerir derivación porto-sistémica quirúrgica en niños con hipertensión portal sinusoidal. Tesis. México DF, 2003.
42. Yaccha SK, Aggarwal R, Sharma BC, Misra RN, Aggarwal A, Naik SR. Functional protein C and anti-cardiolipin antibody in children with portal vein thrombosis. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:47-9
43. Yadav S, Dutta AK, Sarin K. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A Prospective, clinical and sonographic evaluation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:392-6
44. Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Haagsma E, Kuipers E et al. Pathogenesis and Treatment of Budd-Chiari Syndrome Combined with Portal Vein Thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:83–90
45. El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R et al. Aetiology and Management of Extrahepatic Portal Vein Obstruction in Children: King's College Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Nov;47(5):630-4

-
46. Majluf-Cruz A, Monry RH, Gracia LS, Labardini-Mendez J. The incidence of protein C deficiency in thrombosis related portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2996;91:976-80
 47. Lallier M, St vil D, Dubois J, Paradis K. Laberge JM, Bensoussan AL et al. Vacular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1995;30:112-6
 48. Xue H, Li YC, Shakya P, Palikhe M, Kumar R. The Role of Intravascular Intervention in the Management of Budd-Chiari Syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55:2659–63
 49. Montano-Loza AJ, Tandon P, Kneteman_N, Bailey R, Bain VG. Rotterdam score predicts early mortality in Budd-Chiari syndrome, and surgical shunting prolongs transplant-free survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 1060–9
 50. Darwish S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, Fabris F, Eapen C, Bahr M et al. Etiology, Management, and Outcome of the Budd-Chiari Syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151:167-75
 51. Rajani R, Melin T, Bjornsson E, Broomé U, Sangfelt P, Danielsson A et al. Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival - an 18-year experience. *Liver Int* 2009;29:253-9.
 52. Kumar Dutta A, Chacko A, George B, Anjilivelil J, Chandran S et al. Risk factors of thrombosis in abdominal veins. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4518-22
 53. Amarapurkar DN, Punamiya SJ, Patel ND. Changing spectrum of Budd-Chiari syndrome in India with special reference to non-surgical treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 278-85
 54. Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon?. *Gut* 2000;46:534-9

-
55. Mack CL, Superina RA, Whittington PF. Surgical restoration of portal flow corrects procoagulant and anticoagulant deficiencies associated with extrahepatic portal vein thrombosis. *J Pediatr.* 2003;142:197–9
56. Heller C, Schobess R, Kurnik K, Junker R, Günther G, Kreuz W, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors ± a multicentre case ± control study. *British Journal of Haematology*, 2000, 111, 534-539
57. Manual práctico de Hematología Clínica. 3ª Edición. Editorial Antares
58. Faioni EM. Fisiología y fisiopatología de los anticoagulantes naturales. Centro Emofilia e Trombosi. Italia 2009.
59. Condat B, Pessione F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, Hadengue A, Erlinger S, Valla D. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120: 490-497
60. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49: 1729-1764
61. Garcia Tsao G, Bosch J, Groszmann R. Portal Hypertension and Variceal Bleeding—Unresolved Issues. Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases and European Association for the Study of the Liver Single-Topic Conference. *Hepatology* 2008;47:1764-73
62. Pietrobattista A, Luciani M, Abralles J, Candusso M, Pancotti M, Soldati M, Monti L, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol* 2010 December 28; 16(48): 6123-6127