



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

IMSS CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
DELEGACIÓN JALISCO UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA

TESIS

Trombofilia Primaria en Niños con Hipertensión Portal Extrahepática

Para obtener la subespecialidad en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

Presenta:

ME MARCELA LOMAS RAMÍREZ

Director de Tesis

MC YOLANDA ALICIA CASTILLO DE LEÓN

Investigadores asociados

ME Roberto Francisco Garibaldi Covarrubia

DC Ana Rebeca Jaloma Cruz

Guadalajara, Jal. FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

	<p>REGISTRO CLIS No.2013-1302-19 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE DELEGACIÓN JALISCO UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO</p>	
---	---	---

TESIS

Trombofilia Primaria en Niños con Hipertensión Portal Extrahepática

Para obtener la subespecialidad en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

Presenta:

ME MARCELA LOMAS RAMÍREZ

Febrero del 2013



DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA
ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

No. DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

2013-1302-019

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su Director de tesis para obtener el grado de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

MARCELA LOMAS RAMÍREZ

**TROMBOFILIA PRIMARIA EN NIÑOS CON HIPERTENSIÓN PORTAL
EXTRAHEPÁTICA**

DIRECTOR DE TESIS

Dra. YOLANDA ALICIA CASTILLO DE LEÓN

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD:

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra

Guadalajara Jalisco, Febrero 2013

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por su infinito amor, por la oportunidad de la vida de continuar en constante preparación y por el cuidado desmedido, aún estando lejos de casa.

A mis maestros

Por la gran enseñanza desmedida de su experiencia.

Al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

A cada médico adscrito al servicio por su entrega

Por cada paciente quienes fueron mi mejor libro

ÍNDICE

I.	RESÚMEN.....	1
II.	MARCO TÉORICO.....	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
	3.1 Magnitud.....	34
	3.2 Trascendencia.....	35
	3.3 Factibilidad.....	36
	3.4 Vulnerabilidad.....	36
	3.5 Pregunta de investigación	36
IV.	OBJETIVOS.....	37
	4.1 Objetivo general.....	37
	4.2 Objetivos específicos.....	37
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
	5.1 Diseño de estudio.....	38
	5.2 Universo.....	38
	5.3 Unidad de Observación.....	38
	5.4 Criterios de inclusión.....	38
	5.5 Criterios de no inclusión.....	38
	5.6 Criterios de eliminación.....	38
	5.7 Muestra.....	38
	5.8 Variables.....	38
	5.9 Definición de las variables.....	40
	5.10 Operacionalización de las variables.....	42
	5.11 Criterios y estrategias de trabajo clínico y de laboratorio.....	51

I. RESUMEN.

Introducción. La hipertensión portal extrahepática es la obstrucción parcial o completa del tronco de la vena porta, debido a la presencia de un trombo. El motivo principal descrito es la cateterización de la vena umbilical en el recién nacido. Otras causas menos frecuentes son las malformaciones venosas congénitas del sistema portal. O bien las infecciones como la onfalitis, sepsis. Actualmente se ha descrito la trombofilia primaria como causa de hipertensión portal extrahepática. La trombofilia primaria involucra el déficit de inhibidores de coagulación, como es el déficit de proteína C (PC), déficit de proteína S (PS), y antitrombina (AT). Así como la presencia de mutaciones genéticas, Factor V Leiden (FV), mutación G20210A de la protrombina (PTHR) o Factor II y los polimorfismos (C6777T y A1298) de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). A pesar de todos los esfuerzos en un número considerable de casos no se logra establecer una causa. Y en la actualidad son pocos los estudios realizados en niños.

Objetivo. El objetivo General de este trabajo es conocer la frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática. -Describir las características sociodemográficos, antecedentes patológicos, datos clínicos, de laboratorio y gabinete de los pacientes con hipertensión portal extra hepática. -Encontrar la frecuencia de deficiencias de proteínas inhibidoras de la coagulación. -Delimitar la frecuencia de mutaciones genéticas para trombofilia primaria

Pregunta de investigación.

¿Cuáles es la frecuencia de trombofilia primaria en pacientes con hipertensión portal extrahepática del servicio de Gastroenterología y Nutrición del Centro Médico Nacional de Occidente de Pediatría?

Material y Métodos. Diseño: Prospectivo, transversal, descriptivo. Unidad de observación: Pacientes de 1m a 15 años 11 meses atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica con el diagnóstico de Hipertensión

portal extrahepática, desde Enero del 2012 a Febrero del 2013. Tamaño de la muestra: Por conveniencia. Los criterios de inclusión: Edad de 1 mes a 15 años 11 meses, en pacientes con el diagnóstico de Hipertensión portal extrahepática. Contar con un expediente completo para análisis de datos. Tener un consentimiento informado por los padres o tutores. No recibir anticoagulantes. Los criterios de eliminación: incapacidad de amplificación del DNA.

Para el estudio se tomaron dos muestras de sangre periférica por punción, la primera fue de 2.7 ml que se recolecta en un tubo con búfer de citrato de Tri-Sodio para la determinación de proteína C, proteína S y antitrombina. La segunda muestra fue de 5 ml, se recolecta en un tubo con sistema de vacío y EDTA al 10% de donde se extrae el DNA genómico a partir del método de Miller, para determinación de mutaciones genéticas, incluyendo el factor V de Leiden (FV), Mutación G20210A de protrombina (PTHR), y polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Recursos e infraestructura: Recursos humanos. Residente de segundo año de la Subespecialidad de Gastroenterología Pediátrica, tutor de tesis, investigadores asociados y asesor metodológico. Recursos materiales: Hojas blancas, fotocopias de las citas bibliográficas, cuatro lápices, dos borradores, cartucho de tinta para impresora, equipo de cómputo, engargolado para presentación de protocolo de investigación, empastado para presentación de trabajo de investigación. Recursos financieros: Todos los gastos empleados en la investigación, están al cargo de los investigadores. Análisis estadístico: Se describen los datos sociodemográficos, datos clínicos, de laboratorio y de gabinete y hallazgos quirúrgicos de la población estudiada. Finalmente se determina la frecuencia del déficit de proteínas inhibidoras de la coagulación y mutaciones genéticas para trombofilia primaria y se compara con la literatura. Aspectos éticos: Consentimiento informado por escrito, registro del ensayo clínico en base de datos científicos.

Resultados. Se incluyeron 27 pacientes del servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica, de Enero del 2012 a Febrero del 2013. Del total 15 eran

del sexo masculino y 12 del sexo femenino, la edad al momento del diagnóstico fue de 4.5 años con un rango que incluía desde 1 a 12 años. La media de edad actual fue de 6.9 años. De los antecedentes patológicos en tan solo 2 (7.4%) se encontró historial de trombosis. El principal factor local fue la colocación de catéter umbilical en 12 (44.4%). El dato clínico más frecuente era la hematemesis. En los datos de laboratorio la plaquetopenia era la principal manifestación de hiperesplenismo. Las pruebas de función hepática y los tiempos de coagulación dentro de la normalidad. El grupo sanguíneo, predominante es el grupo O. Se evidenció por US doppler y Angiotomografía la presencia de trombo en la vena porta como parte del diagnóstico. En los datos endoscópicos al momento del diagnóstico en 14 (51.4%) paciente se encontró várices esofágicas grandes. Las várices esofágicas actuales continúan siendo grandes aunque disminuyó la frecuencia a 33.3%. Las várices gástricas aunque presentes en su mayoría no existen. La gastropatía hipertensiva se manifestó de manera inicial y actual leve. La frecuencia de sesiones de escleroterapia tuvo un rango desde ningún procedimiento hasta un máximo de 10 sesiones, a diferencia de las sesiones de ligaduras que se han realizado como máximo 3 sesiones. En las intervenciones quirúrgicas encontramos a solo 13 (48%) pacientes con primera derivación vascular y 1 (3.7%) pacientes con una segunda derivación. La derivación vascular más frecuente fue mesoportal o tipo Rex. En los pacientes con derivación vascular continúan presentando várices esofágicas grandes. Finalmente se determinó la frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática la cual fue de 40.6%. El déficit de proteína C (PC) en 1 (3.7%), y el déficit de proteína S (PS) en 2 (7.4%), no se encuentre ningún paciente con déficit de antitrombina (AT). Encontramos 8 pacientes son mutaciones genéticas, lo que representa un 29.6%. La principal mutación fue de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en 7 de 27 (25.9%) pacientes. La frecuencia de mutación de G20210A de la protrombina (PTHR) de 1(3.7%). No encontramos la mutación de Factor V de Leiden (FV).

Conclusiones. La trombofilia primaria está presente en niños con hipertensión portal extrahepática. El déficit de inhibidores de la coagulación así como las mutaciones genéticas deben ser investigados en todos los pacientes con hipertensión portal extrahepática, dado que puede ser un factor asociado a otros factores locales que favorezcan la trombosis.

II. MARCO TEÓRICO

Trombofilia primaria en niños con Hipertensión portal extrahepática.

Hipertensión Portal

Definición:

La hipertensión portal es el aumento de la presión o flujo que se produce en el lecho de la circulación venosa portal, por encima de los límites considerados normales (entre 5-8 mmhg) o un gradiente entre la vena cava inferior y la vena porta superior a 5 mmhg.

Se desarrollan várices esofágicas cuando el gradiente supera los 12 mm de Hg, aunque el patrón de desarrollo de colaterales es muy variable. ¹

Clasificación:

Son diversas las formas de clasificar la Hipertensión Portal en el niño, pero todas ellas combinan criterios anatómicos, topográficos y etiopatogénicos. En términos generales puede dividirse en extrahepática, intrahepática y suprahepática. ¹

La hipertensión portal extrahepática ocurre principalmente por trombosis de la vena porta.

El termino de trombosis de la vena porta se refiere a la obstrucción completa o parcial del flujo sanguíneo en la vena porta o a la presencia de un trombo en la luz del mismo vaso. ²

Etiología:

La etiología de la hipertensión portal extrahepática no ha sido bien documentada, sin embargo se han encontrado diferentes factores de riesgo asociados pero usualmente solo son identificados en menos de una cuarta parte de los pacientes. En la mayoría de los casos coexiste más de un factor de riesgo. ³

Existe una clasificación etiológica de los factores de riesgo que permite distinguir entre factores locales los cuales ocurren hasta en un 70% y factores sistémicos en un 30%.

De los factores locales para trombosis de la vena porta se encuentra la cateterización de los vasos umbilicales como el principal factor, con una frecuencia del 10-26%, la onfalitis neonatal, exsanguíneo transfusión, deshidratación, sepsis, diverticulitis, apendicitis, pancreatitis, úlcera duodenal, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis, anomalías congénitas aunque raras de la vena porta.

En cambio dentro de los factores sistémicos para trombosis portal se encuentran los estados de hipercoagulabilidad o trombofilia, ya sea por causas hereditarias o adquiridas.

Dentro de las causas hereditarias o trombofilia primaria involucran a la mutación del factor V de Leiden, la mutación del gen G20210 de protrombina, la deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, déficit de antitrombina III. De los factores adquiridos están los trastornos mieloproliferativos con o sin asociación a la mutación del gen Jack2 V617, el síndrome antifosfolípidos, a la hemoglobinuria paroxística nocturna, malignidad y a la Hiperhomocisteinemia.

2

Aunque también se ha descrito que la etiología puede ser idiopática hasta en un 50% y llegar a alcanzar un 90% de los casos en niños.³

Fisiopatología:

La vena porta está formada por la confluencia de las venas esplénica, mesentérica superior e inferior. En ella drena el retorno venoso del tracto gastrointestinal y el bazo. Se divide en venas porta izquierda y derecha y estas a su vez en ramas que vascularizan los diferentes segmentos hepáticos. Sus ramas terminan en los sinusoides hepáticos que drenan en las venas centro lobulillares y convergen progresivamente para formar tres venas

suprahepáticas. Estas desembocan en la vena cava inferior y posteriormente en la aurícula derecha.

La vena porta aporta dos tercios del volumen sanguíneo al hígado; el tercio lo aporta la arteria hepática. El control de la perfusión hepática se realiza mediante la regulación del flujo de la arteria hepática. Una disminución en el flujo portal es compensado con aumento en el flujo arterial.

La presión portal es el producto final del flujo sanguíneo y de la resistencia vascular. La hipertensión portal es una elevación en la vena portal, lo normal es de 5-6 mmhg y es la diferencia existente entre la presión en cuña en las venas hepáticas y la presión venosa hepática libre.

El aumento en la presión portal estimula el desarrollo de colaterales portosistémicas entre el sistema portal y la vena cava inferior o superior por la vía del sistema ácigos produciendo los signos y síntomas típicos de la hipertensión portal.

Estas colaterales venosas son muy frágiles y pueden estar presentes a nivel esófagogastrica y retroperitoneal, si excede de 20 mmhg es probable el desarrollo de venas dilatadas o várices. Si están localizadas por debajo de la mucosa, tal como sucede en la unión esófagogastrica el riesgo de ruptura y hemorragia es muy alta, siendo la causa más frecuente de sangrado de tubo digestivo.

El fundamento hemodinámico de la hipertensión portal se basa en el incremento de la resistencia al flujo. Este aumento de la presión portal provoca cambios en la circulación venosa con el desarrollo de colaterales porto sistémicas en forma de várices y en el lado arterial produce una intensa vasodilatación esplácnica que aumenta el flujo venoso portal y además origina una situación de hipovolemia relativa que da lugar a un aumento de la contractilidad cardiaca para mantener el gasto y una respuesta incrementada de los sistemas vasopresores (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y arginina vasopresina).

Esta situación de hiperdinamia y vasoconstricción renal si progresa originará el desarrollo de alteraciones funcionales renales: síndrome hepatorenal y la tendencia a acumular ascitis.

El intento de suplir la obstrucción al flujo portal da lugar a una gran circulación venosa colateral en forma de várices que pueden originar un sangrado digestivo y finalmente se forma el cavernoma portal.^{2,4}

Manifestaciones clínicas:

La presentación clínica depende de la presencia o ausencia de trombosis así como el desarrollo o no de colaterales.

El motivo de consulta inicial es la detección casual de esplenomegalia en un niño asintomático.

Otra forma de debutar es con la presencia dramática de hematemesis en un niño con apariencia saludable.

Puede haber presencia de melena aunque es menos frecuente que la hematemesis. La magnitud de la hematemesis y de la melena puede ocasionar un estado de choque.¹

La exploración física revela la esplenomegalia, y la ausencia de estigmas de hepatopatía crónica, como tampoco de hepatomegalia.

Los episodios de sangrado recurrentes están relacionados con la presencia de várices esofágicas no obliteradas, como la falta inicio de la terapia secundaria, generalmente los eventos son precipitados por infecciones de vías respiratorias altas así como la ingesta de ácido acetilsalicílico.

Complicaciones de la Hipertensión portal extrahepática

Retraso en el crecimiento

Los niños con hipertensión portal extrahepática son más propensos a manifestar retraso en el crecimiento. Esta predisposición de manifestación aun es desconocida. Ha sido asociada por la presencia de anemia crónica secundaria a pérdida de eritrocitos por el sangrado, así como por el

hiperesplenismo, además de la congestión venosa intestinal o datos de malabsorción.

Otra suposición es el bajo aporte de sangre al hígado por la presencia de vasos sistémicos colaterales.

Se dice que estos pacientes tienen peso y talla para la edad en el percentil 5 asociados a resistencia de acción de la hormona de crecimiento ya que sus niveles séricos de hormona del crecimiento y somatostatina son altos.

Biliopatía portal

La historia natural de la trombosis de la vena porta abarca la formación de numerosas colaterales en la porta hepatis y alrededor de los conductos biliares, lo que provoca la compresión de los ductos biliares. Con la progresión de la enfermedad, puede haber estenosis y formación de cálculos en los conductos biliares. Puede abarcar los conductos biliares intrahepáticos y causar cirrosis biliar secundaria. La biliopatía aparece en la evolución pero en la edad adulta hasta en un 80 % de los pacientes. Su curso es silencioso y progresivo. Es detectado como una de sus complicaciones que es la cirrosis biliar. La colangiopancreatografía endoscópica retrógrada puede identificarla en un 80-100%, revela anormalidades de los ductos biliares intra o extra hepáticos así como el compromiso de la vesícula.^{5,6}

Hiperesplenismo

Datos manifestados son la presencia de esplenomegalia. Además se ha encontrado leucopenia y trombocitopenia en un 40-80% de los pacientes.

Várices gastroesofágicas y rectales

La manifestación clínica inicial de hipertensión portal extrahepática es el sangrado variceal. Cerca de un 90-95% de los pacientes tienen várices esofágicas, y el 35-40% várices gástricas.

Las várices ano rectales se encuentran en un 80-90% de los pacientes. Raramente sangran, pero cuando llegan hacerlo, causa complicaciones severas.

Todos los niños con hemorroides deberían ser estudiados la probabilidad de hipertensión portal.

Usualmente estos pacientes sangran en los primeros años de vida. El riesgo de sangrado no disminuye con la edad. Los adolescentes con hipertensión portal que no reciben tratamiento tienen un riesgo alto de sangrado a sus 20 años.⁶

Gastropatía hipertensiva

Es la evidencia endoscópica de un patrón mucoso en mosaico con ó sin la presencia de puntos rojos en el estomago de un paciente con hipertensión portal. La patogenia es desconocida y se asocia con la liberación aumentada de óxido nítrico. Clínicamente puede cursar asintomática o producir hemorragia digestiva alta. El tratamiento se debe indicar en los casos sintomáticos. Se sugiere el uso de somatostatina y sus análogos.⁷

Síndrome Hepatopulmonar

Es una triada compuesta por difusión hepática, cortocircuitos arteriovenosos pulmonares e hipoxemia. Clínicamente se manifiesta por disnea, cianosis e hipoxemia. El escrutinio es mediante la determinación de pulsioximetría menor del 96%. Los criterios diagnósticos son: a) defecto de oxigenación cuando $Pa=2$ es menor de 80 mm Hg o existe un gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor del 15 mmhg con F_{iO_2} al 21%. b) dilataciones vasculares intra pulmonares detectadas mediante eco cardiografía en contraste o mediante Gamagrama con macroagregados de albúmina marcados con Tc99. No existe al momento un tratamiento específico. Únicamente se debe optimizar el aporte de oxígeno y la situación nutricional ya que el único tratamiento efectivo es el trasplante hepático.⁸

Hipertensión porto pulmonar

Es la elevación de la presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmhg en reposo, incremento en la resistencia vascular y capilar pulmonar en cuña normal menor de 15 mmhg asociada a la presencia de hipertensión portal , resultado de la obliteración de la arteria pulmonar. Clínicamente el síncope es el síntoma asociado o la presencia de soplo cardiaco. El eco cardiograma es un método sugestivo, pero el cateterismo cardiaco es el estudio confirmatorio.

El tratamiento definitivo es el trasplante de hígado, sin embargo en casos graves, cuando la presión es mayor de 50mmHg se convierte en una contraindicación.

Ascitis

Es excepcional la descompensación ascítica en la hipertensión portal extrahepática pero si puede presentarse.

La ascitis es una acumulación de líquido extravascular, que representa una ruptura de la homeostasis del líquido intravascular, que viene determinada por la presión oncótica plasmática y la presión capilar hidrostática. El endotelio que cubre 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 de la presión hidrostática en el interior del vaso. Pequeñas fluctuaciones en la presión venosa provoca pérdidas de líquido a la cavidad peritoneal, que cuando superan la capacidad de reabsorción, se acumula la ascitis.⁹

La hipertensión portal extrahepática debe ser sospechada en todo niño con esplenomegalia, hematemesis, sin hepatomegalia y pruebas de función hepática normales.

Estudios de laboratorio

En la Biometría hemática se pueden encontrar datos de hiperesplenismo como son plaquetopenia, leucopenia, anemia.

La función hepática en estos niños generalmente es normal y solo ocasionalmente presentan ligeras disminuciones de los parámetros de coagulación. Puede encontrarse niveles bajos de tiempo de protrombina. Generalmente se espera que los niveles de transaminasas (TGO y TGP), albumina, fosfatasa alcalina se encuentren dentro de la normalidad.

Todo paciente con hipertensión portal extrahepática se debe estudiar trombofilia primaria, con determinación de proteínas inhibidoras de la coagulación como son determinación de proteína C, S, antitrombina III, así como mutaciones genéticas que incluyan mutación del Factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina G20210 A, y polimorfismos de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) incluso debe estudiarse aun cuando un factor local sea identificado.⁵

Estudios de gabinete

Ultrasonido abdominal

El Ultrasonido abdominal convencional es la exploración más útil y de primera elección para el estudio de la hipertensión portal extrahepática. Valora la ecogenicidad y tamaño hepático, la presencia de esplenomegalia y ascitis. Puede demostrar la presencia de un material sólido dentro de la vena porta, o la presencia de circulación colateral.

Puede definir la formación de un cavernoma, que es la visualización de una nueva formación de vasos alrededor del trombo.

Tiene una sensibilidad del 94-100 %, y una especificidad entre 90-96%. Sin embargo es un estudio dependiente de la experiencia del operador.^{2,6}

Ultrasonido Doppler

El Ultrasonido Doppler abdominal, confirma la ausencia, la dirección y la velocidad del flujo portal (hepatópeta, hepatofuga), además de la presencia de un cavernoma. Tiene una sensibilidad del 91% y especificidad del 100%.^{2,6}

Esplenoportografía

Permite la identificación del sistema venoso portal, la extensión y localización de la obstrucción y presencia de colaterales, sin embargo se considera ser un estudio invasivo por lo que no debe realizarse en niños debido al riesgo.⁶

Tomografía computarizada del Abdomen

Estima la presencia de un material hiperecogénico dentro del lumen de la vena porta y demuestra la ausencia de flujo después de inyectar el medio de contraste. Se recomienda cuando el paciente va hacer sometido a derivación vascular.⁵

Angioresonancia magnética del sistema portal

La angioresonancia es útil para valorar la dirección del flujo en el sistema venoso portal, también identifica la presencia de un cavernoma, presencia de vasos colaterales, provee información sobre la presencia de várices y es útil para la verificación de la función de las derivaciones vasculares.²

Endoscopia

Ante la sospecha de várices esofágicas secundarias a hipertensión portal extrahepática debe realizarse una esofagogastroduodenoscopia. Es el método principal o estándar de oro para el diagnóstico de hemorragia variceal.

La clasificación más actual de várices es en base al tamaño, según Baveno: várices pequeñas o mínimamente elevadas sobre la superficie de la mucosa esofágica.

Medianas o tortuosas que ocupan menos de un tercio de la superficie esofágica y grandes las que ocupan más de un tercio de la superficie esofágica.

10

También se define el compromiso de la mucosa gástrica bajo la presencia de gastropatía hipertensiva. La cual se clasifica en leve y grave. La forma leve la constituye el patrón en mosaico y en la forma grave se añaden manchas rojas ó puntos rubí.⁷

Gradiente de presión hepática venosa

Método invasivo capaz de reflejar el tipo y la gravedad de la hipertensión portal, sin embargo no se recomienda su uso en niños con hipertensión portal extrahepática.⁴⁵

Biopsia hepática

La biopsia hepática usualmente muestra una histología normal en estos niños. El riesgo de sangrado post biopsia es alto por existir una arterialización del hígado. Por ello, no se considera necesaria su realización. Sin embargo es absolutamente necesaria si se sospecha una enfermedad hepática intrínseca.

43

Tratamiento

La hipertensión portal extrahepática no cursa con un daño hepatocelular, por lo que se asocia a un mejor pronóstico y calidad de vida respecto a la Hipertensión portal en el niño por enfermedad hepática, y el tratamiento en consecuencia requiere de un enfoque diferente.

El tratamiento se dirige principalmente a evitar la complicación más grave, esto es, la hemorragia gastrointestinal. Además de evitar y corregir los factores de riesgo.

Dos son los problemas que plantea la hemorragia por várices: el tratamiento agudo de los episodios de hemorragia, y su prevención, ya sea primaria (evitar un primer episodio) o secundaria (evitar episodios sucesivos tras uno previo).

Actualmente en uso en el manejo del sangrado es el farmacológico, la Terapia endoscópica de las várices (escleroterapia y ligadura) y la cirugía (derivativa). El manejo de las complicaciones, como la encefalopatía y ascitis, rara vez ocurren, y cuando se presentan lo hacen en el contexto de una descompensación aguda por hemorragia grave y, por lo general, se corrigen espontáneamente una vez resuelta la descompensación.

Tratamiento del sangrado digestivo

Manejo de la hemorragia aguda

La actitud será estabilizar al paciente aportando expansores y hemoderivados pero manteniendo la cifra de hemoglobina en torno a 8 g/dl. Si existe coagulopatía o trombocitopenia debe intentar corregirse (plasma, plaquetas, factor VIIa).

Manejo farmacológico

El tratamiento farmacológico se basa en la utilización de medicamentos que incrementan el tono vascular esplácnico y disminuyen la presión portal. Se debe iniciar drogas vasoactivas tan pronto como sea posible y antes de realizarse endoscopia.

Se recomienda un tiempo de duración de 2-5 días, aunque puede variar en base a la persistencia de la hemorragia.

El más utilizado ha sido la vasopresina, cuyo uso casi ha desaparecido por los efectos secundarios vasoconstrictores (isquemia intestinal, cefalea, compromiso renal), y por la disponibilidad reciente de otros fármacos con menos efectos adversos como la terlipresina (mayor experiencia en adultos).

En niños, el tratamiento de elección actual es la somatostatina, seguido de su análogo sintético el octreótido que bloquea la secreción de péptidos vasoactivos intestinales con acción similar a vasopresina.

Las dosis recomendadas son: 3.5µg/kg/h para la somatostatina (a veces se administra bolo inicial) y 1 a 2 µg/kg/h para el octreótido. ¹

Endoscopia

La terapia endoscopia es mejor cuando está en asociación con tratamiento farmacológico.

La mayoría de grupos realiza endoscopia con esclerosis o ligadura como tratamiento de la hemorragia digestiva alta.

Se recomienda que la endoscopia deba realizarse tan pronto como el paciente se encuentre estable, y sea dentro de las primeras 12-24horas. ¹¹

La endoscopia con escleroterapia o ligadura debe realizarse en fase aguda si el tratamiento farmacológico no es eficaz y puede ser llevado a cabo técnicamente. Ambas técnicas son eficaces en la mayoría de los niños. Aunque se ha encontrado que la ligadura es superior que la escleroterapia en la prevención del sangrado. ⁵

Balón de Sengstaken Blakemore

Solo excepcionalmente, en casos de hemorragia incontrolada, con los tratamientos anteriores, puede ser necesario utilizar un balón de Sengstaken Blakemore, que origina una compresión mecánica sobre las várices esofágicas y gástricas (no suele estar disponible en tamaño pediátrico), en niños la experiencia es limitada.

Existe escasa experiencia en el uso de dispositivos intrahepáticos de derivación portosistémica por vía transyugular (TIPS) dada su escasa disponibilidad y gran complejidad técnica, sobre todo, en niños pequeños y no debe realizarse en hipertensión portal extrahepática. ¹¹

Profilaxis primaria del sangrado.

Esto es antes de presentar ningún episodio de hemorragia digestiva. Hay que evitar los factores desencadenantes como son las infecciones, tos, el uso de antiinflamatorios y la disminución del hiperflujo esplácnico evitando el ejercicio extremo.

Terapia con beta bloqueadores

Los beta bloqueadores disminuyen la perfusión esplácnica y portal. La dosis recomendada sería suficiente para disminuir la frecuencia cardiaca un 25% aproximadamente y en función de la tolerancia.

Para la profilaxis primaria del sangrado variceal no existen datos suficientes para recomendar el uso de betabloqueadores en niños.

Endoscopia

Tampoco está admitido el uso de endoscopia y esclerosis o ligadura como profilaxis primaria, salvo casos seleccionados con várices graves y elevado riesgo de sangrado.

Profilaxis secundaria de la hemorragia: recidivas

Terapia con beta bloqueadores

El empleo de beta bloqueadores en la prevención de recurrencia de sangrado se recomienda en pacientes con la forma de hipertensión portal extrahepática. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que existen escasos estudios en niños que valoren la relación riesgo/beneficio de este tratamiento.

Endoscopia

La terapia con Escleroterapia o ligadura de várices está recomendada como tratamiento frente a recurrencia de sangrado. Se dice que la terapia endoscópica es efectiva. Se requiere de varias sesiones para conseguir la erradicación completa de las várices. La principal razón de fracaso de la escleroterapia o ligadura endoscópicas es la formación de várices gástricas o fúndicas, algo que no ocurre en todos los casos.

La frecuencia de sesiones suele ser cada 2 y 3 semanas tras el sangrado y posteriormente cada 6-12 meses hasta la resolución o mejoría.

No existe al momento estudios que comparen la eficacia de la terapia endoscopia contra las derivaciones vasculares.⁵

Cirugía

La cirugía derivativa debe ser considerada cuando existe un fallo en la terapia endoscópica, hemorragia grave recurrente, y rara vez un hiperesplenismo masivo, o los infrecuentes casos de obstrucción biliar secundaria al desarrollo de várices coledocianas, várices colónicas, várices fúndicas grandes.

Las opciones quirúrgicas incluyen diferentes tipos de derivaciones selectivas y no selectivas. Los no selectivos son: mesocava, porto cavo, esplenorrenal proximal con esplenectomía. Los selectivos son: esplenorrenal distal, mesoportal o derivación de Rex.

Las derivaciones selectivas disminuyen la presión en el lecho gastroesofágico y reducen el riesgo de sangrado al derivar sólo la sangre venosa gastroesofágica a la circulación sistémica.

Las derivaciones no selectivas disminuyen el flujo portal, aumentando el riesgo de descompensación hepática.

Derivación de Rex. Se considera que es el más fisiológico y se trata de la última técnica quirúrgica que se ha incorporado al tratamiento de la hipertensión portal extrahepática, pues requiere un parénquima hepático sano.

Consiste en colocar un injerto autólogo de la vena yugular interna entre la vena mesentérica superior a la vena porta izquierda localizada en el receso de Rex.

No existe ningún estudio controlado que los compare las diferencias quirúrgicas en el niño, por lo que las decisiones quirúrgicas están más basadas en el empirismo que en la evidencia científica.

La dificultad para acertar en el criterio quirúrgico se incrementa ante el hecho conocido de que algunos enfermos nunca llegan a sangrar, así como la existencia de casos documentados en los que se demuestra la descompresión con el tiempo mediante la formación de várices espontáneas.^{5, 12,13}

Complicaciones postquirúrgicas

Las complicaciones inmediatas son el sangrado, encefalopatía, trombosis e infecciones.

Las complicaciones tardías son la presencia de resangrado variceal en un 11%, la presencia de trombosis de la anastomosis en un 2- 16% y una mortalidad en un 4%.⁴⁴

Esplenectomía. Es curativa sólo cuando se presenta hipertensión portal del lado izquierdo por estenosis o trombosis aislada de la vena esplénica. O hiperesplenismo sintomático.⁵

Terapia con anticoagulantes

Los anticoagulantes se encuentran indicados en pacientes con hipertensión portal extrahepática. Cuando el evento es agudo la resolución espontánea es rara. Sin embargo puede obtenerse permeabilidad del sistema porta en un 80% con el uso de anticoagulantes.

Se considera que pueden ser utilizados en todos los pacientes de recién diagnóstico por un tiempo de 3 meses. En caso de confirmarse un estado de hipercoagulabilidad este debe prolongarse por más tiempo.¹¹

Si el evento es crónico se indican cuando existan episodios recurrentes de trombosis y después de la realización de una derivación vascular. La terapia con anticoagulantes no incrementa el riesgo de sangrado de tubo digestivo ni tampoco su severidad.⁵

Trombofilia

La trombofilia consiste en un grupo de trastornos clínicos asociados con un aumento del riesgo de sufrir fenómenos trombóticos. Los individuos afectados tienen mayor tendencia para el desarrollo de trombosis en relación al resto de la población general.¹

Etiología

La trombofilia se clasifica en primaria o secundaria:

- 1) Trombofilia primaria: se trata de pacientes con un riesgo aumentado de trombosis debida a causas genéticas, en quienes la etiología de la trombosis no es clara.
- 2) Trombofilia secundaria o adquirida corresponde a una serie de trastornos en los que existe mayor riesgo de trombosis por otros mecanismos en los que no hay un defecto genético identificado de origen, es decir se deben a factores de riesgo adquiridos. ¹

Entre la Trombofilia primaria actualmente conocidas y factibles de ser detectadas por análisis de laboratorio se encuentran:

1.- Mutaciones en genes específicos que originan un cambio en la actividad enzimática o en la cantidad de proteína, tales como la mutación del Factor V de Leiden (FV) , Mutación del gen G20210A de la Protrombina (PTHR), Mutación de Metiltetrahidrofolato Reductasa (MTHFR).

2.- Déficit de inhibidores de la coagulación como es el déficit de proteína C (PC), proteína S (PS) y la Antitrombina (AT). ¹

Cascada de la coagulación

La coagulación es un proceso enzimático en cascada. Originalmente esta descrita en dos vías diferentes; la vía intrínseca y la vía extrínseca.

La vía intrínseca inicia la coagulación, con el daño vascular y la interacción de superficies cargadas negativamente con tres proteínas plasmáticas: FXII, PK y CAPM y, la vía extrínseca que consiste en FVIIa y FT, ambas vías convergen en la vía común y activan el FX, que junto con el factor FVa convertirían a la protrombina en trombina.

Estos conceptos fueron importantes, sin embargo no pueden funcionar de manera independiente uno del otro. Para fines de estudio del sistema de coagulación pueden ser útiles.

Modelo actual o celular de la coagulación

Actualmente la coagulación se produce en tres etapas interrelacionadas:

1.- La *fase de iniciación*, que tiene lugar a nivel de células productoras de Factor tisular, como fibroblastos o monocitos, y conlleva la generación de los factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso.

2.- La *fase de amplificación* se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada y acumulan factores y cofactores en su superficie, permitiendo el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones enzimáticas.

3.- La *fase de propagación*, las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetar, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable.

Fase 1 de iniciación: Exposición de Factor tisular tras la lesión vascular

El Factor tisular (FT) es el principal iniciador de la coagulación *in vivo* y un componente integral de la membrana celular. Se expresa en numerosos tipos celulares, y está presente en monocitos circulantes y en células endoteliales en respuesta a procesos inflamatorios.

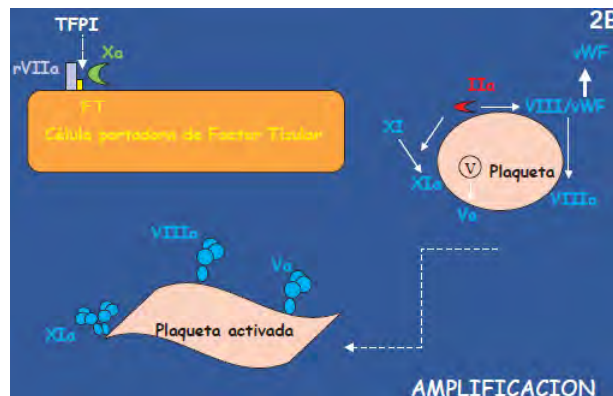
Durante el proceso hemostático que tiene lugar tras la lesión vascular, se produce el contacto de la sangre circulante con el subendotelio, lo que favorece la unión del Factor tisular con el Factor VII circulante y su posterior activación. El complejo FT/VIIa activa los factores IX y X. El factor Xa se combina en la superficie celular con el factor Va para producir pequeñas cantidades de

trombina, que jugarán un papel importante en la activación de plaquetas y factor VIII durante la siguiente fase.



Fase de 2 de amplificación: trombina generada en células donde se expone el FT

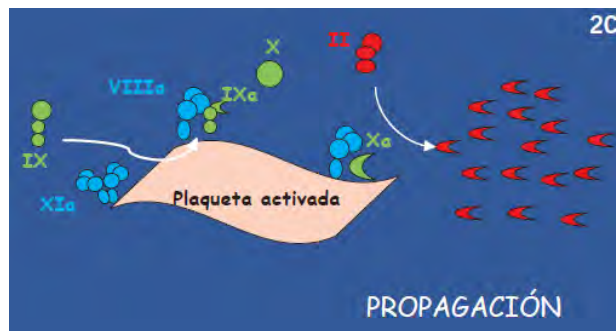
El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y componentes plasmáticos con tejidos extravasculares. Las plaquetas se adhieren a la matriz subendotelial, siendo activadas en lugares donde se ha expuesto FT. Las pequeñas cantidades de trombina generadas amplifican la señal procoagulante inicial activando los factores V, VIII y XI, que se ensamblan en la superficie plaquetar para promover ulteriores reacciones en la siguiente fase.



Fase 3 de propagación: generación de trombina sobre la superficie plaquetar y "explosión" de trombina

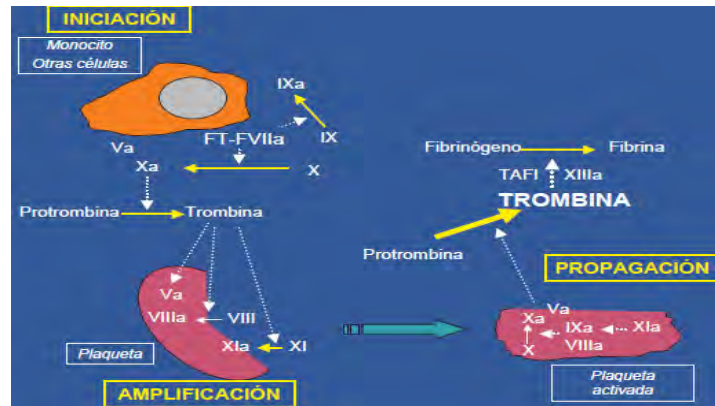
Durante esta fase, el complejo “tenasa” (VIIIa, IXa, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza la conversión de factor Xa, mientras que el complejo “protrombinasa” (Xa, Va, Ca⁺⁺ y fosfolípidos) cataliza, a nivel de la superficie plaquetar, la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina (“*explosión de trombina*”), necesarias para la formación de un coágulo estable de fibrina. La protrombinasa es 300.000 veces más activa que el factor Xa en catalizar la activación de protrombina.

La trombina generada activaría, asimismo, al factor XIII o factor estabilizador de la fibrina, y a un inhibidor fibrinolítico (TAFI) necesarios para la formación de un coágulo de fibrina resistente a la lisis.



La coagulación fisiológica depende de la exposición de Factor tisular (subendotelial), que se pone en contacto en el lugar de la lesión con el factor VIIa y del ensamblaje de las reacciones de coagulación a nivel de superficies celulares como las plaquetas, lo que favorece la formación de trombina a nivel local y la generación de un coágulo estable de fibrina. Este modelo contempla una vía única y la focalización del proceso en las superficies celulares.

Modelo celular de la coagulación integrando vías intrínseca y extrínseca

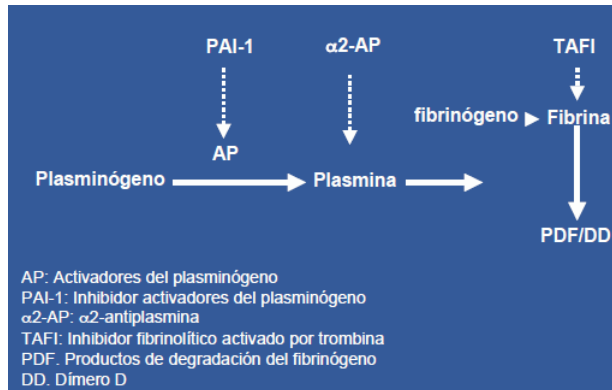


Fibrinólisis

La fibrinólisis es el proceso en el que se elimina la fibrina no necesaria para la hemostasia con la finalidad de la reparación del vaso y el restablecimiento del flujo vascular. Los principales activadores fisiológicos de la fibrinólisis son el activador tisular del plasminógeno (t-AP) y el activador urinario del plasminógeno (u-AP) que difunden desde las células endoteliales y convierten el plasminógeno, absorbido en el coágulo de fibrina, en plasmina.

La plasmina degrada el polímero de fibrina en pequeños fragmentos que son eliminados por el sistema de limpieza monocito-macrófago.

Aunque la plasmina también puede degradar el fibrinógeno, la reacción es localizada debido a: Primero, el t-AP y algunas formas del u-AP activan el plasminógeno de forma más efectiva cuando está absorbido por el coágulo de fibrina; segundo, cualquier molécula de plasmina que pase a la circulación es rápidamente neutralizada por el α 2-antiplasmina (es el principal inhibidor de la plasmina); y tercero, las células endoteliales liberan el inhibidor del activador del plasminógeno (IAP) que bloquea directamente la acción del t-AP.



Sistema de anticoagulantes naturales

El sistema de la coagulación debe estar muy finamente regulado para mantener la hemostasia, evitando la generación de excesivas cantidades de trombina. Dicha regulación se lleva a cabo por acción de sistemas anticoagulantes, presentes a nivel del endotelio vascular, siendo los más importantes el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), la antitrombina (AT) y el sistema de la proteína C y S.

El inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), se une al complejo FT/FVII impidiendo la fase inicial de la coagulación. Su principal lugar de producción son las células endoteliales. La antitrombina inhibe la trombina y otros factores de la coagulación como FXa y FIXa. Finalmente, el sistema de la proteína C (PC) se activa a nivel del endotelio por trombina, en presencia de un receptor endotelial, trombomodulina. El complejo formado por estas proteínas permite la rápida conversión de PC en proteína C activada (PCa) que, en conjunto con la proteína S (PS) como cofactor, inhibe los factores V y VIII, disminuyendo la generación de trombina, además de poseer otras propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias.²

Antecedentes históricos

En 1965, Egeberg descubrió que los miembros de una familia sufrían trombosis venosas recurrentes y el trastorno tenía un patrón hereditario autosómico dominante. Se evidenció la deficiencia de la antitrombina (AT).

En 1983, Broekman y colaboradores estudiaron tres familias danesas; descubrieron la deficiencia de proteína C (PC), confirmando que se trataba de una enfermedad autosómica dominante y de un desorden poligénico, con expresión variable. Años más tarde se descubrió la deficiencia hereditaria del cofactor de la proteína C (PC) y S (PS).

En 1993 múltiples factores genéticos aumentaron el riesgo de trombosis, describiendo la resistencia de la proteína C activada (RPCa), lo que ocasiona cambios dramáticos en el diagnóstico y tratamiento de los eventos trombóticos venosos.

Dahlback y colaboradores describieron una familia del sur de Suiza en la que se sucedían trombosis recurrentes, demostrando que el tiempo de la activación parcial de tromboplastina no se prolongaba al adicionar PCa, es decir, su plasma era "resistente" a la acción de la PCa. Se introdujo entonces el concepto de resistencia a la proteína C activada (RPCa).

En 1994, Bertina y colaboradores en la Universidad de Leiden, identificaron que el fenotipo de la RPCa está asociado a la mutación en el punto del exón 10 del gen del factor V, en el que la sustitución de un nucleótido G por A en la posición 1691 produce la síntesis de una molécula anómala del factor V, denominándolo Mutación del Factor V de Leiden (FV).³

En 1996, Poort et al describieron una variante genética en un aminoácido en la posición 3' del gen que codifica la protrombina, que provoca tromboembolismo venoso, conocido actualmente como mutación G20210A o Factor II (PTHR).⁴

Epidemiología

La trombosis venosa tiene una incidencia anual en general de 1/ 1000. Es una entidad rara en la población pediátrica que varía de 1 a 100.000 y se incrementa la frecuencia en pacientes de mayor edad.⁵

La incidencia real de trombofilia primaria no se conoce bien, puesto que aún no se establecen todas las alteraciones genéticas que ocasionan una tendencia mayor a la trombosis.

En México se ha estimado una incidencia en la población general de 1:2500 a 1:5000.³

Tipos específicos de trombofilia primaria

A) Mutaciones genéticas

1.- Detección de Mutación Factor V Leiden (FV)

El FV Leiden es el factor de riesgo genético más frecuentemente encontrado en las trombosis venosas en población adulta. Corresponde a la mutación en el gen del factor V, que determina una resistencia a la inactivación del factor V activado (FVa) por la proteína C activada (PCa), determinando una mayor producción de trombina.

La mutación del Factor V Leiden es una sustitución del nucleótido G por el nucleótido A en el nucleótido 1691. Esto determina el reemplazo en la proteína de una arginina en la posición 506 por una glutamina.

Por tanto, el FV mutado puede denominarse como FV G1691A o FV R506Q, aunque es comúnmente denominado FV Leiden.

Normalmente el FVa se inactiva mediante clivación en la posición Arg506 seguida por un segundo clivaje en la posición Arg306. En el caso del FV Leiden, no ocurre el clivaje en la Arg 506 determinando que el proceso de clivaje en la posición Arg306 sea diez veces más lento, lo que origina el fenómeno de la resistencia a la actividad anticoagulante de la PCa.

El test más directo para la identificación del FV Leiden es el análisis genético que incluye la utilización de ADN genómico como molde para la amplificación del fragmento del gen del FV que contiene la mutación.

Se puede detectar la presencia o ausencia de la mutación mediante restricción enzimática, uso de sondas alelo-específicas o secuenciación directa del

fragmento de PCR amplificado de manera de demostrar la sustitución G por A en la posición 1691. ¹

2.- Mutación del gen de la Protrombina 20210A o Factor II (PTHR).

La protrombina es el precursor de la trombina, el efecto final de la cascada de la coagulación que conduce a la formación de fibrina. La protrombina es una enzima clave en el equilibrio entre procoagulación y anticoagulación porque promueve la coagulación por retroalimentación positiva y también promueve la anticoagulación mediante la activación de la vía de la proteína C. Recientemente se ha descrito una variante genética del gen de la protrombina asociada con un aumento del riesgo de trombosis. Se considera que es la segunda causa en frecuencia de trombofilia primaria.

Esta mutación está localizada en la región 3'-no codificante (3'UTR) de este gen y consiste en la sustitución del nucleótido G por el nucleótido A en la posición 20210. Desde el punto de vista funcional se ha demostrado que esta mutación se asocia con niveles plasmáticos aumentados de protrombina sugiriendo que el aumento de riesgo asociado con el alelo 20210A puede estar relacionado con el aumento de la concentración plasmática de esta proteína.

El diagnóstico de laboratorio para demostrar la presencia de protrombina 20210A está basado únicamente en el análisis de ADN. La detección de esta variante alélica se realiza mediante técnicas de genética molecular, las cuales se basan en la amplificación del ADN por PCR seguida de digestión enzimática.

4

3.- Mutación metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

La mutación es de naturaleza autosómica recesiva, cuando existe un déficit de folato se asocia a un aumento de los valores de homocisteína (hiperhomocisteinemia), a una alteración en el balance plasmático de algunos metabolitos del folato y a una mayor incidencia de episodios trombóticos.

La MTHFR es una enzima que cataliza la conversión del 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-MTHF) a 5-Metil-THF, el cual es el donador de

unidades de carbono que son utilizadas en la síntesis de la metionina a partir de la homocisteína, mutación del ADN, entre otras.

La mutación más común de la MTHFR es una sustitución de la alanina por la valina en la base 677, conocida también como mutación C677T ya que existe otro polimorfismo llamado A1298. ^{6,7}

B) Déficit de inhibidores de la coagulación.

1.- Déficit de Proteína C

El déficit de proteína C es menos común que la mutación del factor V Leiden y de la mutación de protrombina G20210 A.

El déficit de proteína C es un trastorno autosómico dominante asociado a trombosis venosa. El gen de la proteína C se encuentra en el cromosoma 2 (2q13-14). La proteína C es una glicoproteína dependiente de la vitamina K, que se sintetiza en el hígado. Se activa cuando la trombina se une a la trombomodulina en la pared endotelial.

El principal efecto de la proteína C es inhibir la coagulación al inhibir los factores Va y FVIIIa en presencia de una membrana de fosfolípidos y proteína S y Factor V.

La deficiencia de Proteína C se expresa cuando los niveles de proteína descienden debajo del 51%.

El diagnóstico se confirma por ensayos funcionales e inmunológicos. ^{1, 8}

2. - Deficiencia de proteína S

La proteína S es un cofactor necesario para la inactivación de los factores Va y VIIIa por la proteína C activada. La deficiencia de proteína S es un desorden autosómico dominante.

Clínicamente es imposible distinguir entre la deficiencia de proteína C y S u otras causas de desorden de trombofilia primaria. ¹

3.- Deficiencia de Antitrombina (AT)

La antitrombina (AT) o cofactor de la heparina es el mayor inhibidor fisiológico de la trombina. También desempeña un rol en la inhibición de otras serinoproteínas, incluyendo los factores IXa, Xa, XIa, y XIIa.

La antitrombina comparte homología estructural y funcional con proteínas conocidas como inhibidores de serinoproteínas. El sitio reactivo de unión de la antitrombina se localiza en la unión Arg393- Ser394. El inhibidor actúa como un pseudosustrato para la proteína blanco. El efecto inhibidor de la antitrombina se acelera considerablemente por la heparina.

La certificación diagnóstica se realiza mediante la confirmación tanto por bioensayo como inmunoensayo de los niveles de AT menores al 76%.¹

Trombofilia primaria asociada a Hipertensión portal extrahepática

En la década pasada se identificó un incremento en el riesgo de trombosis de la vena porta asociado con deficiencias hereditarias de la coagulación como son el déficit de proteína C (PC), déficit de proteína S (PS) y déficit de antitrombina (AT).

Más recientemente debido al avance molecular se identificaron mutaciones genéticas como factores de riesgo de trombosis venosa. De ellos la mutación del factor V de Leiden (FV), la mutación del gen de protrombina G20210 A (PTHR), y el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHR C677T).

En pacientes pediátricos con trombosis venosa, la importancia de desordenes de trombofilia han sido ya bien establecidos, pero existen pocos estudios que evalúen la frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática.

La Frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática reportada varía y es la siguiente:

Autor	Frecuencia
El-Karasky Hanna et al (n=40) ¹⁰	62.5%
Primignani et al (65) ¹¹	40%
Ferri PM et al (n=32) ¹²	34%
Weiss et al (n=30) ¹³	13.3%
Pietrobbattista A et al (n=31) ¹⁴	11%
Nowalk-Göttl Uet al (n=301) ¹⁵	6.3 %

En nuestro país solo ha sido estudiada la frecuencia de trombofilia en general, en la población adulta, Ruiz Arguelles et al, estudio 100 pacientes mestizos mexicanos con trombosis, encontró la presencia de trombofilia primaria en un 94%.

La mutación más frecuente fue C677T del gen MTHR en 67%, seguida de la mutación del Factor V de Leiden en 13%, la mutación del gen de protrombina G202010A en 11%. También estudió el déficit de inhibidores de proteínas C, S y Antitrombina encontrándolos presentes en 7, 6 y 1% respectivamente.⁹

En el siguiente cuadro se muestra la frecuencia de déficit de inhibidores de la coagulación y la presencia de mutaciones genéticas, las cuales varían dependiendo del país estudiado.

Frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática varía dependiendo del país reportado.

Autor	País	PC	PS	AT	FVL	PTHR	MHTFR
Dubuisson et al(n=20) ¹⁶	Francia	NE	1(5%)	NE	NR	NR	NR
Uttenreuther -Fischer (n=23) ¹⁷	Alemania	1(4%)	NR	NR	2(9%)	NR	NR
Heller et al (n=24) ¹⁸	Alemania	1(4%)	NR	1(4%)	4(17 %)	0	1(4%)

Pinto et al (n=14) ¹⁹	Brasil	6(43)	3(21)	1(7.1)	0	1(7)	3(21)
Current study(n=31) ¹³		4(13)	3(21%)	1(7%)	2(6.5)	3(9.7)	16(67.7)
El-Karasky Hanna et al (n=40) ¹	Egipto	11(27.5)	0(0%)	1(12.5)	12(30)	NR	NR
Pietrobbattista A et al (n=31) ²⁰	Italia	NR	NR	NR	2(7)	NR	16(68)
Primignani M et al (n=65) ¹¹	Italia	0	2(2)	NR	2(3)	NR	NR
El-hamid N et al (n=30) ²¹	Asia/África	6(20)	2	NE	NE	NR	NR
Ferri et al (n=32) ¹²	Brasil	NR	NR	NR	1(3.1)	1(3.1)	11(34.4)
Seixas et al (n=20) ²²	Brasil	NR	NR	NR	NE	NE	NE
Weiss et al (n=30) ¹³	Israel	NR	NR	NR	NE	NE	1(3.3)
Gürakan et al ²³	Turquía	NR	NR	NR	(16.6)	NE	NE

Abreviaturas: PC, Proteína C; PS, proteína S; AT, Antitrombina; FV, Mutación del Factor V Leiden; PTHR, Mutación de protrombina G20210A; MTHFR, mutación C6777T de la metilentetrahidrofolato reductasa, NR, No realizado. NE No encontrado.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1 Magnitud.

La hipertensión portal extrahepática en niños es una entidad particularmente desafiante. Constituye un problema de salud infantil, fundamentalmente por su complicación más temible que es el sangrado de tubo digestivo.

Además es una emergencia de difícil manejo, puede alcanzar una mortalidad del 25% según el contexto en que se presente.

Pocas condiciones generan mayor ansiedad en médicos y familiares que un episodio de sangrado digestivo masivo en un paciente pequeño.

La hipertensión portal extrahepática constituye la principal causa de sangrado de tubo digestivo alto variceal en niños.

Puede manifestarse en niños y adultos, sin embargo de no realizarse un abordaje adecuado pueden encontrarse sus complicaciones de una manera más florida en la edad adulta, incrementando así la morbilidad por la presencia de síndrome hepatopulmonar, hipertensión pulmonar, biliopatía.

Se ha descrito en México, que en los adultos constituye una de las 10 principales causas de muerte.

A pesar de que la incidencia de la hipertensión portal extrahepática es un 30% de las causas de hipertensión, no puede ser devaluada su presencia por lo anterior descrito, en la UMAE hospital de Pediatría del CMNO, por ser un hospital de referencia donde el porcentaje de frecuencia llega alcanzarse.

Cabe de mencionar que estos niños son sometidos a sesiones de escleroterapia como parte del manejo del sangrado digestivo con la finalidad de disminuir el grado de várices esofágicas, sin embargo un grupo de ellos son sometidos a derivaciones vasculares con el objetivo de ser el tratamiento definitivo, pero en su evolución posterior se ha encontrado la persistencia de la hipertensión portal.

En relación a la etiología de hipertensión portal extrahepática se ha relacionado el antecedente de colocación de catéteres umbilicales como una de las principales causas, sin embargo no todos los niños a quien se les coloca un

catéter umbilical desarrollan trombosis, lo que crea la posibilidad de que exista un factor de riesgo asociado que condicione su formación.

Además no en todos los casos hay factores de riesgo identificados, y no en todos los casos se llega a saber la etiología. El simple hecho de desarrollo de un trombo en un sitio inusual, como es la vena porta obliga a investigar la etiología precisa.

Es decir la trombofilia primaria puede ser el factor etiológico no identificado al momento. Lo que obliga actualmente a investigar de manera intencionada a la trombofilia primaria como causa de hipertensión portal extrahepática.

En niños la frecuencia de trombofilia primaria asociada a hipertensión portal extrahepática sigue siendo desconocida, lo que la coloca en un punto de interés a investigar.

3.2 Trascendencia

Diversas investigaciones indican que la presencia de mutaciones genéticas y las deficiencias de inhibidores de la coagulación están relacionados con el mecanismo de coagulación, pudiesen participar en la alteración de la hemostasia condicionando así un estado hipercoagulable que puede disparar un evento trombótico y de esta forma ser considerado una causa de trombofilia primaria. La información relacionada al tema en niños es escasa. La finalidad de conocer la frecuencia de trombofilia primaria permite realizar un diagnóstico etiológico, lo cual puede ofrecer a los pacientes un manejo más apropiado, como es el uso de anticoagulantes, lo que lograría un menor riesgo de trombosis aun posterior a realización de derivación vascular. Por la escasa información existente relacionada con la trombofilia primaria e hipertensión portal extrahepática, un estudio como este aporta información original.

3.3 Factibilidad

Este estudio se realizó en este hospital ya que es de alta especialidad en lo que se atienden pacientes con esta patología y se cuenta con la infraestructura, la capacitación profesional y la experiencia del personal encargado en el diagnóstico, como es el manejo en conjunto con el servicio de hematología, además de que se cuenta con el centro de investigación biomédica en donde se realizan la determinación de mutaciones genéticas.

3.4 Vulnerabilidad

El problema a vulnerar es el desconocimiento de la frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática en nuestro servicio así como tampoco hay estudios realizados en el país.³⁷

3.5 Pregunta de investigación.

¿Cuáles es la frecuencia de trombofilia primaria en pacientes con hipertensión portal extrahepática del servicio de Gastroenterología y Nutrición del Centro Médico Nacional de Occidente de Pediatría?

IV. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

- Determinar la frecuencia de trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática

4.2 Objetivos específicos.

- Describir las características sociodemográficos, antecedentes patológicos, datos clínicos, de laboratorio y gabinete de los pacientes con hipertensión portal extra hepática.
- Encontrar la frecuencia de deficiencias de proteínas inhibidoras de la coagulación.
- Delimitar la frecuencia de mutaciones genéticas para trombofilia primaria.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño: Prospectivo, transversal, descriptivo.

5.2 Universo: Pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

5.3 Unidad de observación: Pacientes de 1m a 15 años 11 meses atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica con el diagnóstico de Hipertensión portal extrahepática en el periodo de Enero del 2012 a febrero del 2013.

5.4 Criterios de inclusión:

- 1.- Edad: (1mes – 15 años 11 meses).
- 2.- Diagnóstico de Hipertensión portal extrahepática.
- 3.- Expediente completo para análisis de datos.
- 4.- Consentimiento por los padres o tutores.
- 5.- No recibir anticoagulantes.

5.5 Criterios de no inclusión:

- 1.- Diagnóstico de Hipertensión portal intra o poshepática

5.6 Criterios de eliminación.

- 1.- Muestras del DNA inadecuadas para la amplificación.

5.7 Muestra

Muestreo y tamaño de la muestra fue por conveniencia, incluyéndose todos los pacientes con el diagnóstico de hipertensión portal extrahepática.

5.8 Variables.

a) Variable dependiente. Trombofilia primaria (Inhibidores de la coagulación: proteína C (PC), Proteína S (PS), Antitrombina (AT) y mutaciones Factor V de Leiden (FV) , Factor II de protrombina G20210A, (PTHR) metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR polimorfismos C677T y A1298).

b) Variables independientes.

1.- Demográficas. Edad al momento del diagnóstico. Edad actual. Sexo. Antecedentes personales: Historia familiar de trombosis, factor local de trombosis.

2.- Clínica. Hematemesis, esplenomegalia, ascitis.

3.- De laboratorio. Hemoglobina, Leucocitos, plaquetas, TP, TPT, TGO, TGP, grupo sanguíneo ABO.

4.- Estudios de Gabinete. Ultrasonido doppler, Angioresonancia magnética del sistema portal.

5.- Hallazgos Endoscópicos. Várices esofágicas. Várices gástricas. Gastropatía hipertensiva, sesiones de escleroterapia, sesiones de ligaduras.

6.- Intervención quirúrgica. Derivación vascular. Tipo derivación. Esplenectomía.

5.9 Definición de las Variables

Variable	Definición Conceptual
Datos sociodemográficos	<p>Sexo: Características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.</p> <p>Edad actual: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.</p> <p>Edad del inicio del diagnóstico: Tiempo transcurrido al inicio del evento.</p>
Antecedentes patológicos	<p>Historia previa de trombofilia en la familia o la presencia o la presencia de un factor local de trombofilia como son la cateterización de vasos umbilicales, sepsis neonatal, onfalitis, exanguíneo transfusión, prematurez.</p>
Datos clínicos	<p>Manifestaciones objetivas al momento del diagnóstico.</p> <p>Hematemesis. Hemorragia que origina en el tracto digestivo por encima del ángulo de Treiz.</p> <p>Esplenomegalia: Crecimiento del bazo más de 3 cm debajo del reborde costal.</p> <p>Ascitis. Colección de líquido en la cavidad abdominal.</p>
Datos de laboratorio	<p>Estudios de laboratorio útiles para el diagnóstico. Como es la presencia de:</p> <p>Anemia: Disminución del nivel de hemoglobina por debajo del nivel 10g</p> <p>Plaquetopenia: Disminución del nivel de plaquetas menor a 150.000</p> <p>Leucopenia: Disminución del nivel de leucocitos por debajo de 4500.</p> <p>Tiempos de coagulación. Tiempo en que la sangre logra coagularse. Hay 2 tiempos TP y TPTa.</p> <p>Transaminasas. Enzimas hepáticas del grupo transferasas que transfieren grupos amino desde un metabolito a otro. Hay 2 tipos TGO y TGP.</p>

Datos de gabinete	<p>Estudios de gabinete que apoyan el diagnóstico:</p> <p>Ultrasonido doppler del sistema porta: Estudio ecográfico que valora la presencia de trombo o cavernoma en la porta</p> <p>Angiotomografía del sistema porta. Estudio tomográfico que proporciona información de trombo, cavernoma, o permeabilidad en la vena porta.</p>
Hallazgos endoscópicos	<p>Várices .Conjunto de venas longitudinales y tortuosas situadas preferentemente en el tercio inferior del esófago o en el estomago.</p> <p>Grado de Várices Esofágicas según Baveno. (se clasifican en base al tamaño)</p> <p>Pequeñas o mínimamente elevadas sobre la superficie de la mucosa esofágica.</p> <p>Medianas o tortuosas que ocupan menos de un tercio de la superficie esofágica.</p> <p>Grandes las que ocupan más de un tercio de la superficie esofágica.</p> <p>Grado de Várices Gástricas según Sarin.</p> <p>GOV1: Várices gástricas en continuidad de la curvatura gástrica menos del 70%.</p> <p>GOV2: Várices gástricas en continuidad de la curvatura mayor al fondo.</p> <p>Gastropatía hipertensiva.</p> <p>Dilatación de las vénulas submucosas y capilares y congestión de la mucosa del estómago.</p> <p>Leve: La constituye el patrón en mosaico.</p> <p>Grave: Se añaden manchas rojas ó puntos rubí.</p> <p>Sesiones de escleroterapia: Número de veces que se realiza escleroterapia.</p> <p>Ligadura de várices. Número de veces que se realiza colocación de ligaduras de várices.</p>
Manejo quirúrgico	<p>Técnica quirúrgica que repara el flujo portal al hígado.</p>

Trombofilia primaria	<p>Trastorno clínico caracterizado por un mayor riesgo de sufrir un evento trombótico.</p> <p>Tiene un espectro amplio que involucra la presencia de déficit de inhibidor de proteínas o mutaciones genéticas.</p> <p>Los inhibidores de proteínas son el déficit de proteína C, Proteína S y antitrombina.</p> <p>Las mutaciones genéticas son factor V de Leiden, Factor G20210A del gen del factor II o mutación de protrombina. Polimorfismo C677T o A1298 de la Enzima Metiléntetrahidrofolato Reductasa (MTHFR).</p>
-----------------------------	--

5.10 Operacionalización de las variables

1.- Datos sociodemográficos.

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Sexo	Cualitativa	Nominal	Género	Frecuencia, porcentaje	1.- Masculino 2.- Femenino
Edad al momento del diagnóstico	Cualitativa	De razón	Años	Media, rango	Años
Edad actual	Cualitativa	De razón	Años	Media, rango	Años

2.- Antecedentes patológicos.

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Historia familiar de trombofilia	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia, porcentaje.	1.- Si 2.- No
Factor local de trombofilia	Cualitativa	Nominal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.-Catéter umbilical 2.-Sepsis neonatal 3.- Onfalitis 4.- Exanguineo transfusión 5.- Prematurez

3.- Datos clínicos.

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Hematemesis	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No
Esplenomegalia	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No
Ascitis	Cualitativa	Nominal	Si/ No	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No

4.-Datos de laboratorio

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Anemia	Cualitativa	Ordinal	1.-<10g 2.->10g	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No
Leucopenia	Cualitativa	Ordinal	1.- <4500 2.- >4500	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No
Plaquetas	Cualitativa	Ordinal	1.- <150 mil 2.- >150 mil	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No
TP	Cualitativa	Ordinal	Segundos	Media, rango	Segundos Segundos
TPT	Cualitativa	Ordinal	Segundos	Media, rango.	Segundos Segundos
TGO	Cuantitativa	De razón	U/L	Mediana, rango	U/L
TGP	Cuantitativa	De razón	U/L	Mediana, rango	U/L
Grupo sanguíneo A B AB O	Cualitativa	Nominal	Grupo y Rh	Frecuencia, porcentajes.	1.- Grupo A 2.- Grupo B 3.- Grupo AB 4.- Grupo O

5.-Datos de Gabinete

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Ultrasonido	Doppler				
Porta	Cualitativa	Ordinal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.-Trombo 2.- Cavernoma 3.- Permeable 4.- No tiene US
Angiotomografía					
Porta	Cualitativa	Nominal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- Trombo 2.- Cavernoma 3.-Permeable 4.- No tiene Angiotomografía

6.- Hallazgos endoscópicos

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Grado de Várices Esofágicas iniciales	Cualitativa	Ordinal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- Pequeñas 2.- Medianas 3.- Grandes 4.-Sin várices
Grado de Várices Esofágicas actuales	Cualitativa	Ordinal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- Pequeñas 2.- Medianas 3.- Grandes 4.-Sin várices

Grado de Várices gástricas iniciales	Cualitativa	Ordinal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- GOV1 2.- GOV2 3.- Sin várices
Grado de Várices gástricas actuales	Cualitativa	Ordinal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- GOV1 2.- GOV2 3.- Sin várices
Gastropatía Hipertensiva inicial	Cualitativa	Nominal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- Leve 2.- Grave 3.- No tiene
Gastropatía Hipertensiva actual	Cualitativa	Nominal	Grados	Frecuencia, porcentaje.	1.- Leve 2.- Grave 3.- No tiene
Sesiones de Escleroterapia	Cualitativa	Ordinal	Numérica	Mediana, porcentaje	Numérica
Sesiones de ligaduras derivación	Cualitativa	Ordinal	Numérica	Mediana, porcentaje	Numérica

7.- Manejo Quirúrgico

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Primera Derivación vascular	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia y porcentaje	1.- Si 2.- No
Tipo primera de derivación vascular	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia y porcentaje	1.-Mesoportal o Rex. 2.- Mesocava 3.- Esplenorrenal 4.- No tiene derivación
Segunda Derivación vascular	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia y porcentaje	1.- Si 2.- No
Tipo segunda de derivación vascular	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia y porcentaje	1.-Mesoportal o Rex. 2.-Mesocava 3.- Esplenorrenal 4.- No tiene segunda derivación
Esplenectomía	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No	Frecuencia, porcentaje	1.- Si 2.- No

B) Trombofilia primaria

1.- Inhibidores de la coagulación

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
Proteína C (PC)	Cualitativa	Nominal	<p>1.-Normal. Cuando la cantidad es > al 51%.</p> <p>2.- Déficit cuando la cantidad es < 51%</p> <p>-El 100% de Proteína C en base a la edad.</p> <p>1m-1ª:(31-112)</p> <p>1ª-5ª: (65-127)</p> <p>6ª-10ª (71-129)</p> <p>11-15ª:(66-118)</p>	Frecuencia, porcentaje	<p>1.- Normal</p> <p>2.- Déficit</p>
Proteína S (PS)	Cualitativa	Nominal	<p>1.- Normal. Cuando la cantidad es > al 53%.</p> <p>2.-Déficit: Cantidad < 53%</p> <p>El 100% de la proteína S en base a la edad</p> <p>1m-1ª:(29-162)</p>	Frecuencia porcentaje	<p>1.- Normal</p> <p>2.- Déficit</p>

			1ª-5ª:(67-138) 6ª-10ª (64-154) 11-15ª (65-140)		
Antitrombina (AT)	Cualitativa	Nominal	1.- Normal. Cuando la cantidad es >76% 2.- Déficit: Cuando la cantidad es < 76%. El 100% de la Antitrombina en base a la edad. 1m-1ª: (72-134) 1ª-5ª: (101-131) 6ª-10ª:(95-134) 11-15ª:(96-126)	Frecuencia porcentaje	1.- Normal 2.- Déficit

2.- Mutaciones genéticas

Variable	Tipo	Escala de medición	Unidad de Medición	Estadística	Definición Operacional
FV Leiden (FV)	Cualitativo	Nominal	1.- Mutación Heterocigoto -alelo 1 normal -Alelo2 mutado 2.- Normal -alelo 1 normal -alelo 2 normal	Frecuencia, porcentaje	1.- Mutación del FV Leiden 2.-Normal

Factor II de protrombina G20210A (PTHR)	Cualitativo	Nominal	1.- Mutación Heterocigoto -alelo 1 normal -Alelo2 mutado 2.- Normal -alelo 1 normal -alelo 2 normal	Frecuencia, porcentaje.	1.- Mutación de protrombina 20210 2.-Normal
Metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T	Cualitativo	Nominal	1.- Mutación Homocigoto -alelo 1 mutado -alelo 2 mutado 2.- Normal -alelo 1 normal -alelo 2 normal	Frecuencia, porcentaje	1.- Mutación de metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T 2.-Normal
Metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR) A 1298 C	Cualitativo	Nominal	1.- Mutación Homocigoto mutante -alelo 1 mutado -alelo 2 mutado 2.- Normal -alelo 1 normal -alelo 2 normal	Frecuencia, porcentaje	1.- Mutación de metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR) A 1298 C 2.-Normal

5.11 Criterios y estrategias de trabajo clínico y de laboratorio

1.- Sede: UMAE Hospital de Pediatría.

2.- Identificación de pacientes.

3.- Revisión de expediente.

5.12 Método, técnicas y procedimientos.

a) Se citó al paciente por vía telefónica para que se presenten en el área de admisión hospitalaria.

b) Previo informe del estudio el tutor firmo el consentimiento informado para poder ingresar al protocolo.

c) Se tomaron 2 muestras de sangre periférica por punción venosa.

1.- La primera muestra sanguínea fue de 5 ml, se recolecto en un tubo con sistema de vacío y EDTA al 10%. Se llevo de inmediato al Centro de Investigación Biomédica. Se extrae el DNA genómico a partir del método de Miller.

El DNA se suspende en buffer con preservación Tris-EDTA, se determina su concentración por espectrofotometría y se almacena a -20°C para su conservación en una genoteca.

2.- La segunda muestra fue de 2.7 ml se tomo en tubo de con búfer de citrato tri-sódico. Se lleva al laboratorio del Centro Médico de Occidente de Pediatría para determinación de proteína C, proteína S y antitrombina.

d) Una vez integrando el grupo de estudio se realizo el análisis.

5.13 Análisis estadístico:

La redacción del proyecto se realizó con el procesador de palabras Word. La obtención de los gráficos se realizó en el programa Excel. El análisis se realizó en el programa SPSS versión 20.

Estadística descriptiva: Los datos se presentaron como frecuencia, porcentajes, medias y rangos.

Estadística inferencial. Se realizó χ^2 , para variables cualitativas. Y t de student para variables cuantitativas.

5.14 Aspectos éticos.

De acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud, Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, el presente estudio se considero categoría III con riesgo superior al mínimo, por lo tanto requirió de carta de consentimiento informado. Fue evaluado por el Comité de Investigación en salud que es el organismo responsable de analizar los aspectos éticos.

5.15 Recursos e infraestructura:

Recursos humanos. Residente de segundo año de la Subespecialidad de Gastroenterología Pediátrica, tutor de tesis, investigadores asociados y asesor metodológico.

Recursos materiales. Hojas blancas, fotocopias de las citas bibliográficas, cuatro lápices, dos borradores, cartucho de tinta para impresora, equipo de cómputo, engargolado para presentación de protocolo de investigación, empastado para presentación de trabajo de investigación.

Recursos financieros. Todos los gastos empleados en la investigación, están al cargo de los investigadores.

VI. RESULTADOS

6.1 Datos sociodemográficos

Se incluyeron 27 pacientes estudiados en servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica con el diagnóstico de Hipertensión portal extrahepática en el periodo de Enero del 2012 a febrero del 2013. Ningún paciente fue excluido del estudio.

En la tabla 1. Se observan los datos sociodemográficos

Tabla 1. Distribución por sexo y media de edad actual y al momento del diagnóstico.

Datos sociodemográficos			
	Media	DE	Rango
Edad al diagnóstico	4.5 años	3años	(1-12años)
Edad actual	6.9 años	3.7 años	(1.8 -15años)
Sexo (F/M)	n	%	
	(12/15)	(44/55.6)	
Total	27	100	

6.2 Antecedentes patológicos

La mayoría de los pacientes no presentó historial familiar de trombosis. El principal factor local presente fue la colocación de catéter umbilical, como se observa en la tabla 2 y 3

Tabla 2. Historial familiar de trombosis

Historial familiar de trombosis	N	%
Si	2	7.4
No	25	92.6
Total	27	100

Tabla 3. Factor local de trombosis.

Factor local de trombosis	N	%
Catéter	12	44.4
Sepsis	1	3.7
Onfalitis	0	0
Exsanguíneo	1	3.7

6.3 Datos clínicos

La principal característica clínica al momento del diagnóstico fue la hematemesis. Tabla 4.

Tabla 4. Datos clínicos

Datos clínicos	N	%
Hematemesis	21	77.8
Esplenomegalia	19	70.4
Ascitis	2	7.4

6.4 Datos de laboratorio

En la biometría hemática se encontró principalmente plaquetopenia asociada a hiperesplenismo. Los tiempos de coagulación y Pruebas de función hepática dentro de la normalidad como es esperado en esta patología.

Tabla 5. Datos de laboratorio.

Datos de laboratorio	N	%
Anemia	9	33.3
Plaquetopenia	23	85.2
Leucopenia	12	44
Tiempos de coagulación	Media	Rango
TP	15	(11-51 segundos)
TPTa	35.3	(24.5-49.8 segundos)
Pruebas de función hepática	Media	Rango
TGO	41.5	(25-80)
TGP	36	(19-61)

Grupo sanguíneo

En relación al grupo sanguíneo de la población estudiada el predominante fue el grupo O, coincide con los porcentajes que se reportan en el país.

Tabla 6. Grupo sanguíneo.

Grupo sanguíneo	N	%
A	5	18
B	2	7.4
O	20	74

6.5 Datos de gabinete

Para el diagnóstico de Hipertensión portal extrahepática se tomó en cuenta el US doppler o la Angiotomografía del sistema portal a valorar las condiciones de la vena porta. Tabla 7 y 8.

Tabla 7. Datos de US doppler.

US doppler	N	%
Trombo en la vena porta	10	37
Cavernoma en la vena porta	9	33.3
Permeable la vena porta	7	25.9
No se realizó Ultrasonido	1	3.7
Total	27	100

Tabla 8. Datos de la Angiotomografía del sistema portal.

Angiotomografía	N	%
Trombo en la vena porta	8	29.6
Cavernoma en la vena porta	9	33.3
Permeable la vena porta	4	14.8
No se realizó Angiotomografía	6	22.2
Total	27	100

6.6 Datos endoscópicos

Se tomo en cuenta el grado de várices al momento del diagnostico predominando las várices grandes y para valorar la evolución se determinó el grado de várices actuales en donde disminuían las várices de grandes a medianas. Tabla 9 y 10.

También se valoro la presencia de várices gástricas al momento del diagnostico y las actuales. En su mayoría no había várices gástricas. Tabla 11 y 12.

La presencia de gastropatía hipertensiva fue principalmente leve. Tabla 13 y 14.

Se determino la mediana y el rango de intervenciones endoscópicas como son la realización de escleroterapia o colocación de ligaduras. Tabla 15

Tabla 9. Várices esofágicas al inicio del Diagnostico

Várices esofágicas al inicio del Diagnostico	N	%
Pequeñas	2	7.4
Medianas	11	40.7
Grandes	14	51.4
Total	27	100

Tabla 10. Várices esofágicas actuales

Várices esofágicas actuales	N	%
Pequeñas	6	22.2
Medianas	9	33.3
Grandes	9	33.3
Sin várices	3	11.2
Total	27	100

Tabla 11. Várices gástricas al inicio del Diagnostico.

Várices gástricas al inicio del Diagnostico	N	%
GOV 1	7	25.9
GOV 2	1	3.7
Sin várices	19	70.4
Total	27	100

Tabla 12. Várices gástricas actuales.

Várices gástricas actuales	N	%
GOV 1	5	18.5
GOV 2	1	3.7
Sin várices	21	77.8
Total	27	100

Tabla 13. Gastropatía hipertensiva inicial.

Gastropatía hipertensiva inicial	N	%
Leve	13	48.1
Grave	9	33.3
Sin gastropatía	5	18.5
Total	27	100

Tabla 14. Gastropatía hipertensiva actual.

Gastropatía hipertensiva actual	N	%
Leve	14	51.9
Grave	7	25.9
Sin gastropatía	6	22.2
Total	27	100

Tabla 15. Intervenciones endoscópicas.

Sesiones de escleroterapia	Mediana	Rango
	3	(0-10)
Sesiones de ligaduras	Mediana	Rango
	0.67	(0-3)

6.7 Datos quirúrgicos.

De la población estudiada solo el 48% tenían una primera derivación vascular y 1 paciente 2 derivaciones vasculares. Tabla 16.

El tipo de derivación más frecuente fue mesoportal. Tabla 17 y 18.

La esplenectomía se realizó en 1 paciente. Tabla 19

Se determinó el grado de várices esofágicas posterior a la derivación vascular siendo principalmente grandes. Tabla 20.

Tabla 16. Intervención quirúrgica

Intervención quirúrgica	N	%
Primera derivación vascular	13	48
Segunda derivación vascular	1	3.7

Tabla 17. Primera derivación vascular

Primera derivación vascular	N	%
Mesoportal	10	37
Mesocava	1	3.7
Esplenorrenal	2	7.4

Tabla 18. Segunda derivación vascular

Segunda derivación vascular	n	%
Mesoportal	1	3.7

Tabla 19. Esplenectomía

Esplenectomía	N	%
	1	3.7

Tabla 20. Hallazgos endoscópicos posquirúrgicos

Hallazgos endoscópicos posquirúrgicos	N	%
Várices esofágicas		
Pequeñas	3	11.10
Medianas	1	3.70
Grandes	7	25.90
Sin várices	2	7.40

6.8 Trombofilia primaria

Finalmente se determinó la frecuencia de trombofilia primaria en niños con Hipertensión portal extrahepática como se muestra en la tabla 21.

Tabla 21. Frecuencia de trombofilia primaria

Frecuencia de trombofilia primaria	N	%
Déficit de Inhibidores de la coagulación	3	11
Mutaciones	8	29.6
Total	11	40.6

También se determinó la frecuencia de los inhibidores de la coagulación y las mutaciones. Tabla 22 y 23.

Tabla 22. Déficit de Inhibidores de la coagulación

Déficit de Inhibidores de la coagulación	N	%
Déficit de Proteína C	1	3.7
Déficit de Proteína S	2	7.4
Déficit de Antitrombina	NE	NE
NE: No encontrado		

Tabla 23. Mutaciones genéticas

Mutaciones	N	%
Factor V Leiden	NE	NE
Factor II de protrombina G20210A, PTHR	1	3.7
MTHR C677T	6	22.2
MTHR A1298	1	3.7
NE: No encontrado		

VII. DISCUSIÓN

La observación de trombofilia primaria en asociación con hipertensión portal extrahepática ha sido estudiada escasamente en el grupo pediátrico en la última década en algunos países de Europa principalmente, no en nuestro país, excepto en estudios de población principalmente adulta y relacionada a diferentes patologías. La frecuencia de trombofilia evidenciada en las diferentes publicaciones varían por tratarse de grupos pediátricos de diversos tamaños y donde se han realizado diferentes mutaciones, por los que algunos no son comparativos.

En la población estudiada en cuanto a las características sociodemográficas la edad de presentación es a los 4.5 años de edad lo cual concuerda con Pietrobattista A et al. Refiere una edad promedio de 4.9 años. Y Weiss B et al de 2 años. Se encontró un discreto predominio del sexo masculino.^{26, 33}

De los antecedentes patológicos tan solo 2 pacientes tienen un historial familiar de trombosis. Dubuisson et al. Refiere en su estudio que ningún paciente tenía un antecedente previo de trombosis.²⁹

Se conoce que los factores locales son los mayores implicados en el desarrollo de hipertensión portal extrahepática. De ellos encontramos principalmente el tener un catéter umbilical. Esto sugiere que el tener un factor local implicado facilita el desarrollo de trombosis venosa portal. Weiss et al. Encontró al catéter umbilical como principal factor local.²⁶ Ferri et al. Encontró frecuencia 40.4% similar a nuestro estudio.²⁵

En cuanto a los datos clínicos está reportado que la principal manifestación clínica al momento del diagnóstico es el sangrado de tubo digestivo alto, siendo en nuestro estudio la hematemesis el primer dato, lo cual corresponde a la evolución crónica de trombosis secundaria a la hipertensión portal.

En los estudios de laboratorio la plaquetopenia es la principal manifestación de hiperesplenismo. Las pruebas de función hepáticas y tiempos de coagulación

se encuentran dentro de lo normal, como datos esperados por el tipo de patología.

Los datos de gabinete en el US doppler y Angiotomografía del sistema portal revelan la presencia de trombo y cavernoma como evidencia de obstrucción de la vena porta que apoya el diagnóstico de hipertensión portal extrahepática, sin evidenciarse en nuestro estudio anomalías anatómicas.

De los hallazgos endoscópicos las várices esofágicas son grandes en 14 pacientes al momento del diagnóstico, y en el control de 6 casos las várices disminuyen a medianas, pero persisten aún en 9 pacientes como várices grandes. En su mayoría no hay várices gástricas al momento del diagnóstico ni en la actualidad. No hay diferencias en la presencia de gastropatía hipertensiva.

De las intervenciones endoscópicas se realizan principalmente sesiones de escleroterapia que colocación de ligaduras.

Del total de pacientes 13 (48%) tienen una primera derivación vascular, de estos 1 sólo paciente cuenta con una segunda derivación vascular

La principal derivación vascular fue mesoportal (Rex), en este tipo de pacientes ha mostrado ser un método efectivo para resolver la hipertensión portal extrahepática. Nosotros no evaluamos la técnica en este grupo.³⁴

En el estudio de Weiss et al. Al igual que nuestro estudio en un solo 1 paciente se le realizó esplenectomía.²⁶

Se ha dado mayor importancia al estudio de la trombofilia primaria como factor etiológico o de asociación de la obstrucción venosa portal e hipertensión extrahepática pero la mayoría de los estudios se han realizado en adultos. En edad pediátrica son pocos los estudios evaluados.

La frecuencia del déficit de inhibidores de la coagulación y la presencia de mutaciones genéticas evaluada en nuestro estudio y los resultados son comparables con otros estudios en la literatura pediátrica. Se reporta un rango

de frecuencia desde 6.3 a 62.5%. Coincidimos con Primignani et al, quien en un estudio de 65 pacientes encontró una frecuencia del 40%.

Respecto a los casos de inhibidores de la coagulación, en nuestro estudio encontramos a 1 paciente con déficit de proteína C, a 2 pacientes con déficit de proteína S y ninguno con déficit de antitrombina.

Seixas et al, no encontró que el déficit de proteína C y proteína S fueran un factor etiológico de hipertensión portal extrahepática. El Hamid et al, reporta también 1 paciente con déficit de proteína C. Uttenreuther-Fischer et al y Heller et al reportan una frecuencia de 1 paciente de 23 y 24 pacientes respectivamente con déficit de proteína C.^{30, 31,34, 35}

En cuanto al déficit de proteína S. Dubuisson et al. Encontró solamente a 1 paciente. La deficiencia de antitrombina tampoco fue encontrada por Dubuisson et al. Uttenreuther-Fischer et al y Current study.²⁹

La presencia de algún déficit de inhibidores de la coagulación en niños con hipertensión portal extrahepática abre la cuestión del uso de anticoagulantes, sin embargo hasta ahora no existen estudios controlados que evalúen el riesgo beneficio.

De las mutaciones asociadas a trombofilia primaria, encontramos principalmente a la mutación MTHFR incluyendo polimorfismos en estados homocigotos para C677 y A1298. Seguida por mutación del Factor II de protrombina, y ningún caso de Mutación del Factor V de Leiden.

La mutación de MTHFR fue más alta que la reportada por Current study ya que reporta en 3 pacientes lo que representa un 21%, pero al comparar estos resultados con unas de las series más grandes en adultos se encontró una mutación del 68% cifra que es de las más altas encontradas por Pietrobattista

Cuando se encuentra la mutación MTHFR se debe medir nivel de homocisteína, ya que la hiperhomocisteinemia incrementa el riesgo de trombosis en ausencia de ácido fólico. La limitación de nuestro estudio, es la falta de medición de

homocisteína por no contar con el recurso, en su defecto se proporcionará ácido fólico.

La mutación del factor II, protrombina, coincide con Pinto et al y Current study, quien en un estudio de 14 pacientes encuentra a 1 paciente con tal mutación.

La mutación no encontrada del FV de Leiden coincide con Dubuisson et al. Pinto et al, Current study y Seixas et al, quienes tampoco las encontraron.^{29,35}

Sin embargo en otras series se hace mención que es la mutación más frecuentemente heredable y a mayor riesgo de trombosis.

Se compararon las variables independientes con la presencia del déficit de inhibidores de la coagulación y de mutaciones genéticas, sin encontrar significancia estadística, se decir no encontramos relación entre la presencia de mutación genética o déficit de inhibidor de la coagulación con la edad al momento del diagnóstico, o la edad actual, el sexo, el tener un historial de trombosis, la presencia de un factor local, alteraciones en el laboratorio, gabinete, o los hallazgos endoscópicos.

Consideramos que los estudios realizados a nivel de grupos pediátricos son escasos, no comparables en todo, ya que son grupos de diferente etnia, tamaño, y abordaje de diferentes mutaciones, pero se ha encontrado evidencia de trombofilia primaria, lo cual abre la necesidad de otros estudios, y aún interesante ya que en el país no encontramos evidencia publicada de un grupo con diagnóstico de hipertensión portal estudiado por trombofilia primaria, lo cual abre la posibilidad de que no sean estudiados en este aspecto.

VIII. CONCLUSIONES

En resumen, el presente estudio describe la frecuencia del déficit de inhibidores de la coagulación y la presencia de mutaciones asociadas a trombofilia primaria en niños con hipertensión portal extrahepática, encontrando del total del grupo estudiado de 26 niños, que el 40.6% (11 casos) tienen trombofilia primaria, siendo representados de la siguiente manera

La frecuencia del déficit de inhibidores de la coagulación fue de 11% (3 casos) correspondiendo 1 caso a déficit de proteína C y 2 casos a proteína S

No se encontró ningún caso de déficit de antitrombina.

Respecto a las mutaciones genéticas:

La frecuencia para la mutación de MTHFR fue la más común correspondiendo a un 25.9% (7 casos).

La frecuencia de Factor II de protrombina fue del 3.7% (1 caso) concuerda con la reportada en la literatura.

No se encontró ningún caso con alteraciones en la mutación del Factor V de Leiden.

Respecto a la traducción clínica en nuestra práctica cotidiana, consideramos de acuerdo a lo publicado que en los casos con la mutación genética más frecuente en nuestro grupo de MTHFR sería ideal realizar medición de homocisteína para valorar el riesgo real de trombosis, ya que en estos casos estaría indicado el ácido fólico y la vitamina B6, B12.

En los casos con déficit de inhibidor de la coagulación se ha publicado el uso de heparina de bajo peso molecular, para lo cual se requieren más estudios, y observamos que aún falta estandarizar los resultados o valores de la proteína S y C, los cuales son más fáciles de ser modificados por otros factores como la síntesis hepática, eventos agudos de sangrado o trombosis.

Respecto a las características demográficas, clínicas, de gabinete y endoscópicas, no encontramos cambios respecto a lo reportado en la literatura ni asociación estadísticamente significativa con alguna mutación genética o déficit de la coagulación.

Con lo anterior nosotros consideramos las siguientes propuestas

a.- Se está informando a los padres sobre los resultados y en los casos con alguna alteración están siendo evaluados en conjunto por hematología, iniciando el manejo en los casos de mutación de MTHFR de ácido fólico a dosis de 5mg día.

b.- No se indicará por el momento anticoagulantes, dado que se requiere de otros estudios a largo plazo.

c.-Proponemos que a todos los pacientes con hipertensión portal extrahepática sea realizado panel de trombofilia primaria.

d.-Ampliar el grupo de estudio a una muestra más grande para búsqueda de otras mutaciones que no se encontraron y están reportadas en la literatura, y bien que estos mismos puedan tener un grupo control como el grupo de paciente con enfermedad hepática y comparar las diferencias de posibles mutaciones y que puedan tener relación con la etnia.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. - Mileti E, Rosenthal A. Management of Portal Hypertension in Children. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:10–16
- 2.- Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: Insights into Physiopathology, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.*2010; 16:143-155.
- 3.- Pietrobattista A, Luciani M, Abrales JG, et al. Extra hepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol.*2010; 28:6123-6217.
- 4.- Argüelles F., García MD., Pavón, P. *Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.* Madrid: Ed Ergon 2011; 570-76.
- 5.- Sarin SK, Sollano JD, Chawla YK, et al. Consensus on extra hepatic portal vein obstruction. *Liver International* 2006; 26:512- 519.
6. - Schettino GC, Fagundes ED, Roquete ML, et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents. *J Pediatr* 2006; 82:171-8.
7. - Gohn DW, Myers NA. Portal hypertension in children spectrum. *J Pediatr Surg* 1994; 29:688.
- 8.- Santamaria F, Sarnelli P, Celentano L, et al. Noninvasive investigation of hepatopulmonary syndrome in children and adolescent with chronic cholestasis. *Pediatric Pulmonary* 2002; 33:37-49.
9. - Rangari M. Hepatic dysfunction in patient with extra hepatic portal venous obstruction. *Liver Int* 2003 Dec; 23:434-9.
- 10.-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; 43:167-176.
11. - Schneider B, Emre S, Groszman R, et al. Expert pediatric opinion on the Report of the Baveno IV Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis

and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatric Transplantation*. 2006; 10:893-907.

12.- López Santamaría M. Hipertensión portal en el niño. Aspectos quirúrgicos de la hipertensión portal por cavernomatosis portal. *Rev Esp Pediatr* 2009; 65: 17-19

13. - Poddar U. Management of extra hepatic portal vein obstruction (EPHVO): current strategies. *Tropical Gastroenterology*.2011; 32:94-102.

14. - Khan S. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal* 2006; 4:15.

15.- Martínez-Murillo C. Hemostasia, Trombosis y laboratorio de Coagulación. México. Comercializadora el bibliotecólogo. 2012.25-43.

16.- Martínez Murillo C, Romo-Jiménez A, Zavala-Hernández C, et al. Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73:225-230.

17- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-3703.

18. - Hoppe C, Matsunaga A. *Pediatric Thrombosis*, *Pediatric Clin of North America* 2002, 49:1257-1283.

19. - Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:4004-9.

20. - Dahlbäck B. Advance in undersatanding pathogenic mechanisms of trombophilic disorders. *Blood* 2008; 122:19-25.

21. - Khoon Ho W, Hankey G, Quinlan D, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. Arch Intern Med. 2006; 166:729
- 22.- Ruiz-Argüelles G, González-Carrillo M, Estrada-Gómez R, et al. Gac Méd Méx 2007; 143:317-322.
- 23.- El-Karaksy H, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation and other hereditary thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis: results of a single-center case-control study. Ann Hematol 2004; 83:712-5.
- 24.- Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factor for Thrombophilia in Extra hepatic Portal Vein Obstruction. Hepatology.2005; 41:603-608.
25. - Ferri PM, Ferreira AR, Fagundes ED et al. Evaluation of the presence of hereditary and acquired thrombophilias in Brazilian children and adolescents with diagnoses of Portal Vein Thrombosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 36:260-1.
- 26.- Weiss B, Shteyer E, Vivante A, et al. Etiology and long-term outcome of extra hepatic portal vein obstruction in children. World J Gastroenterol. 2010; 16:4968-72.
- 27.- Pietrobattista A, Luciani M, Abraldes J, et al. Extra hepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. World J Gastroenterol.2010; 16:6123-6127.
28. - Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. Bloodjournal.2001; 97:858-862.

- 29 .- Dubuisson C, Boyer Neumann C, Wolf M, et al. Protein C, protein S and antithrombin III in children with portal vein obstruction. *Journal of Hepatology*; 1997:132-135.
30. - Uttenreuther-Fischer MM, Vetter B, Hellman C, et al. Paediatric thromboembolism: the influence of non-genetic factors and the role of activated protein C resistance and protein C deficiency. *Eur J Pediatr* 1997; 156:277-281
31. - Heller C, Schobess R, Kurnik K et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants; role of prothrombotic risk factors- a multicentre case-control study. For the Childhood Trombophilia Study Group. *Br J Haematol* 2000; 111:534-539.
- 32.- Pinto R, Silveira T, Bandinelli E, et al. Portal Vein Thrombosis in children and Adolescents: The Low Prevalence of Hereditary Thrombophilic Disorders. *Journal of Pediatric Surgery*; 2004:1356-1361.
33. - Pietrobattista A, Luciani M, Abraldes J, et al. Extra hepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol*.2010; 16:6123-6127.
34. - El-hamid N, Taylor R, Marinello D. A etiology and Management of Extra hepatic Portal Vein Obstruction in Children: King's College Hospital Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2008; 47:630-634.
- 35.- Seixas CA, Hessel G, Siqueira LH, et al. Study of hemostasis in pediatric patients with portal vein thrombosis. *Haematologica*.1998; 83:955-956.
- 36.- Gürakan F, Eren M, Kocak N, et al. Extra hepatic portal vein thrombosis in children: etiology and long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:368-372.
37. - Comar K. Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32:1079-1105.

38. - Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
39. - Ripoll L, Paulin D. Multiplex PCR-mediate site-directed mutagenesis for one-step determination of factor V Leiden and G20210A transition of the prothrombin gene. *Tromb Haemost* 1997; 7: 960-961.
- 40.-Frosst P, Bloom H J, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductasa. *Nature Genet* 1995; 10:111-113.
41. - Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A Second Genetic Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Associated with Decreased Enzyme Activity. *Mol Gen Met* 2008; 64, 169–172.
42. - Hanson QN, John H, Eckfeldt K, *et al.* C677T and A1298C Polymorphisms of the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: Incidence and Effect of Combined Genotypes on Plasma Fasting and Post-Methionine Load Homocysteine in Vascular Disease. *Clinical Chemistry* 2001; 47:661-666.
43. - Schneider B, Bosch J, Emre Sh, et al. Portal Hypertension in Children: Expert Pediatric Opinion on the Report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatric Transplantation*. 2012; 16:426-437.
44. - Orloff MJ, Orloff MS, Girad B, et al. Bleeding esophagogastric varices from extra hepatic portal hypertension: 40 year experience with portal systemic shunt. *J AM College Surg* 2002; 194:717-728.
- 45.- Miraglia R, Luca A, Maruzzelli L, et al. Measurement of hepatic vein pressure gradient in with chronic liver diseases. *J Hepatol* 2010;53:624-9.

X. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Responsable del proyecto

Dra. Marcela Lomas Ramírez

Director de tesis

MN Yolanda Castillo de León

Investigadores asociados

MN María del Carmen Bojórquez Ramos

DC María del Carmen Rocío Macías Rosales

MN Osvaldo García Salazar

Colaboradores

Alejandra Hernández López

Roberto Troyo Sanromán

XI. DATOS DE IDENTIFICACIÓN

11.1 De las instituciones participantes:

Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Servicio de Hematología. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México.

11.2 De los investigadores:

ME Marcela Lomas Ramírez.

Residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ 3314691980. francella1708@gmail.com

MC Yolanda Alicia Castillo de León.

Pediatra Gastroenterólogo adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 3310974352 yolicastdeleon@hotmail.com

ME Roberto Francisco Garibaldi Covarrubias

Médico Hematólogo. Jefe del servicio de Hematología y Oncología Pediátrica. UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 garibaldr@yahoo.com

DC Ana Rebeca Jaloma Cruz.

Adscrito a la División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31929. arjaloma@gmail.com

MC María del Carmen Bojórquez Ramos

Pediatra Gastroenterólogo, Jefe del servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 mcbojorquez@yahoo.com.mx

DC María del Carmen Rocío Macías Rosales

Pediatra Gastroenterólogo adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 rociomaciasr@prodigy.net.mx

MC Osvaldo García Salazar

Pediatra Gastroenterólogo adscrito al servicio de Gastroenterología y Nutrición, UMAE, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, sector libertad, CP 44340. Guadalajara Jalisco México. ☎ (33) 3617 0060 Extensión 31 727 osval99@hotmail.com

11.3 De la investigación.

Dictamen autorizado por el Comité Local de Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente 2013-1302-19.

FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL Y ASOCIADOS

Responsable del proyecto

ME. Marcela Lomas Ramírez

Tutor del proyecto de tesis

MC Yolanda Alicia Castillo de León

Investigadores asociados

ME Roberto Francisco Garibaldi Covarrubias

DC Ana Rebeca Jaloma Cruz

MC María del Carmen Bojórquez Ramos

DC María del Carmen Rocío Macías Rosales

MC Osvaldo García Salazar

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. Cronograma de actividades

Actividad	2012			2013
	Enero a Abril	Mayo a Agosto	Septiembre a diciembre	Enero a Febrero
Elaboración del Protocolo	X			
Presentación al Comité		X		
Recolección y Captura de Datos			X	
Toma de muestra sanguínea			X	
Análisis de la Información				X
Presentación de Resultados y Conclusiones				X
Elaboración de la Tesis				X
Publicación de la Tesis				X

Anexo 2. Carta de consentimiento

Guadalajara, Jal., _____ de 201__

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto hago constar que acepto que mi hijo _____ participe de manera voluntaria y libremente en el proyecto de investigación titulado "**Trombofilia primaria en niños con Hipertensión portal extrahepática**".

Registrado en el Comité local de investigación en salud con número 2013-1302-19

El objetivo de este estudio es determinar un diagnóstico molecular de trombofilia primaria en pacientes con hipertensión portal extrahepática.

Se me ha informado que la participación consiste en donar 2 muestras de sangre periférica obtenida por punción venosa de 5 ml y 2.7 ml para la obtención de DNA y proteínas inhibidoras de la coagulación, que se utilizará en el estudio con el fin de conocer si existe una mutación genética o hay déficit de inhibidores de coagulación asociados a trombofilia primaria que se relaciona con el evento trombótico.

Declaro que se me ha informado sobre las molestias y beneficios derivados de su participación que son: dolor a la toma de la muestra sanguínea, necesidad de tomar una segunda muestra si la muestra es inapropiada.

El investigador principal se ha comprometido darme información oportuna sobre el resultado del estudio, así como responder cualquier pregunta y aclarar dudas que plantee la persona responsable del paciente.

La atención médica de mi hijo como derechohabiente no será afectada por mi decisión de participar en el estudio.

Acepto participar en el estudio. SI () NO ()

Nombre y firma de tutor: _____

Firma del Investigador: _____

Nombre completo y firma del Testigo: _____

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

Datos personales:
Fecha: _____
Nombre: _____: No. Afiliación IMSS _____
Edad al momento del diagnóstico: _____ Edad actual _____
Sexo: _____
Antecedentes personales:
Historia familiar de trombofilia primaria: _____
Factores locales: ¿Antecedente de catéter umbilical, sepsis neonatal, exanguíneo transfusión? _____
Datos clínicos al momento del diagnóstico: Hemorragia _____
Esplenomegalia _____ Ascitis _____
Datos de laboratorio:
Bh: Hb (mg/dl) _____ Plaquetas: _____ Leucocitos: _____
Tiempos de coagulación TP (seg) _____ TPT (seg) _____
Perfil bioquímico hepático: TGO: (U/L) _____ TGP _____ (U/L)
Grupo sanguíneo: _____
Inhibidores de la coagulación:
Proteína C: _____ Proteína S: _____ Antitrombina _____
Mutaciones genéticas:
Factor V Leiden _____ Protrombina G20210 _____ Mutación MTHR _____
Datos de gabinete:
US Doppler: Porta: _____
Angiotomografía: Porta: _____
Endoscopia:
Várices: Esofágicas: _____ Várices Gástricas: _____
Gastropatía hipertensiva
Numero de sesiones de escleroterapia o ligaduras: _____
Derivación vascular: Numero de derivación: _____ tipo de derivación: _____

Esplenectomía: _____

Anexo 4. Datos Crudos

Datos personales				
Nombre	Afiliación	Edad al dx en meses	Edad actual en meses	Sexo
1.- Saúl Emilio Jáuregui Camargo	54907621583m06or	46	69	1
2.- Tonathih García Marín	04907499593m10or	18	42	1
3.- Anny Frausto Prado	21111000331f10or	16	29	2
4.- Fernanda Amador Álvarez	539680506833093for	28	37	2
5.- Humberto Mena Panduro	23988208463m03or	104	120	1
6.- Ángel Hernández Saldaña	54897242363m06or	60	60	1
7.- Pio Uribe García	04100500281m05SF	24	90	1
8.- Laura Santiago Marín	21027617563f10or	132	143	2
9.- Grethel Santos García	20917438313for	24	81	2
10.- Alejandro Mosqueda Herrera	12927289903m01or	72	138	1
11.- Ramón González Ledezma	04088914643m08or	36	46	1
12.- Jordi García Santiago	56978111543m05 or	72	82	1
13.- Eden Gutiérrez Hernández	04997800773F03or	84	106	2
14.- Zulette Martínez Cortes	04078753683f08or	29	36	2
15.- Emmanuel Cortes Torres	04100400441m04or	48	84	1
16.- Jaime Kael Farías Delgadillo	04008225333m08or	12	84	1
17.- Juan Pablo Canedo Esquivel	51967350946m01pe	84	133	1
18.- María Guadalupe Tabrera Arzate	04109700061f97or	104	180	2
19.- María del Carmen Vázquez Ceballos	539274722083for	80	24	2
20.- Rodrigo Salinas Monroy	74916430963m96or	48	180	1
21.- Miriam Zamora montes	53977017023f04or	48	104	2
22.- David López Jaramillo	53967407143m05or	36	87	1
23.- Edgar Andrés García Montes	56937740183m04or	71	99	1

24.- Kevin Herrera Elizalde	21129349373m11or	12	22	1
25.-Ximena Naomi Jiménez García	04988167943f06r	24	80	2
26.- Eztreya Valenzuela Ruiz	24987927033f09or	30	36	2
27.- Luz María Hernández Ríos	54886321283f00or	148	60	2

Historial trombosis	Catéter	Sepsis	Onfalitis	Ex sanguíneo	Prematurez	Hemorragia	Espleno megalia	Ascitis
2	2	2	2	2	2	1	2	2
2	2	2	2	2	2	1	2	2
2	2	2	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	1	1	2
2	1	2	2	2	2	1	1	2
2	1	2	2	2	2	1	2	2
2	1	2	2	2	2	1	1	2
2	1	2	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	1	1	1
2	2	2	2	2	2	1	1	2
1	1	2	2	2	2	2	1	2
2	1	2	2	2	2	2	1	2
2	1	2	2	2	1	1	1	2
2	1	2	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	1	1	2
2	1	2	2	2	2	1	1	2
2	1	1	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	1	2	2
2	2	2	2	2	2	2	1	2
2	2	2	2	2	2	1	1	2
2	2	2	2	2	2	2	1	2
2	2	2	2	2	2	2	1	2
2	2	2	2	2	2	1	2	2
1	2	2	2	2	1	1	2	1
2	1	2	2	1	1	1	2	2
2	1	2	2	2	2	2	2	2
2	2	2	2	2	2	1	1	2

Anemia	Plaquetopenia	Leucopenia	TGO	TGP	TP	TPT	GPO ABO
1	1	2	35	50	14.8	41.2	4
2	1	2	46	42	13.8	36	4
2	1	2	46	32	18	38	1
1	1	2	66	48	18	24.5	4
2	1	1	31	34	15	35	4
1	1	2	32	19	12.5	49.8	1
2	1	2	30	31	11	32	1
1	1	1	30	30	15.5	44.9	4
2	1	1	27	42	14.8	36	4
2	1	2	80	6	15.3	34	4
2	1	2	45	61	12.8	41.9	4
2	1	1	39	29	13.2	34	4
2	1	1	38	36	12	34	4
2	1	1	44	32	14	35	4
2	1	1	38	56	14.5	39	2
2	1	1	48	34	13.9	34.6	4
2	1	1	28	40	13.6	30.8	2
2	2	2	27	25	14	33.9	4
2	1	1	43	40	12.5	33	4
1	1	1	54	42	12.8	33.5	4
1	1	1	34	32	12.4	26	4
2	1	2	41	34	17	29.7	4
2	1	2	43	32	13.5	34	4
2	2	2	45	53	12	35	4
1	2	2	25	24	12.6	32.9	1
1	2	2	46	45	12	33.4	1
1	1	2	69	47	13.5	42.6	1

US	Angiotomografía	Várices esofágicas iniciales	Várices actuales	Várices gástricas iniciales	Varices gástricas actuales
1	2	3	2	3	2
2	4	3	2	1	2
1	1	3	1	3	2
1	3	3	2	3	1
2	1	3	3	3	2
4	4	2	1	3	2
1	2	3	3	3	2
2	3	3	3	1	1
1	2	3	3	1	1
2	2	2	1	3	2
2	4	3	3	2	2
3	2	2	2	3	2
1	1	2	2	3	2
2	1	2	2	1	2
3	1	1	1	3	2
3	2	3	3	3	2
1	4	2	2	1	1
3	4	3	4	3	2
1	2	2	2	3	2
2	4	2	4	3	2
3	1	3	3	3	2
2	2	2	2	1	2
1	1	2	4	3	2
3	3	2	3	1	1
3	2	3	3	3	2
1	1	1	1	3	2
2	3	3	1	3	3

Gastropatía hipertensiva inicial	Gastropatía hipertensiva actual	Escleroterapia	Ligaduras	Derivación vascular 1
1	1	8	0	1
1	1	7	0	2
1	1	6	0	2
1	2	5	0	2
2	1	5	0	2
2	2	2	0	2
2	2	10	1	1
2	2	3	3	1
2	2	3	2	1
1	3	0	2	1
2	2	0	0	2
1	3	0	0	2
2	1	5	0	2
1	1	6	0	1
1	1	3	1	2
2	1	1	0	1
1	1	0	3	2
3	3	0	0	1
3	3	0	0	2
1	1	6	0	1
1	2	3	2	1
3	3	0	0	1
2	1	3	0	2
1	1	1	0	2
3	1	7	0	1
3	3	0	1	2
1	1	5	3	1

Tipo derivación 1	Derivación vascular 2	Tipo derivación 2	Esplenectomía	Várices esofágicas pos qx
1	2	2	2	3
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
2	2	2	2	3
3	2	2	1	3
1	2	2	2	3
1	2	2	2	1
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
1	2	2	2	2
4	2	2	2	4
1	2	2	2	3
4	2	2	2	2
3	2	2	2	4
4	2	2	2	4
1	2	2	2	4
1	2	2	2	3
1	2	2	2	1
4	2	2	2	4
4	2	2	2	4
1	1	1	2	3
4	2	2	2	4
1	2	2	2	1

FV	FII G202010A	MTHFR C677T	MTHFR A1298	PC	Déficit PC	PS	Déficit PS	AT	Déficit AT
2	2	2	2	50.7	2	54.10	2	80.00	2
2	2	2	2	63.8	2	122.00	2	73.00	2
2	2	2	1	102.5	2	102.50	2	92.30	2
2	2	2	2	68	2	45.00	2	73.70	2
2	2	2	2	76.5	2	110.00	2	110.00	2
2	2	2	2	127	2	62.50	2	87.00	2
2	2	1	2	65.8	2	37.50	2	76.30	2
2	2	1	2	50.6	2	68.20	2	104.00	2
2	2	2	2	64	2	23.00	1	72.50	2
2	2	2	2	85	2	81.20	2	104.50	2
2	1	2	2	72.7	2	55.00	2	102.00	2
2	2	2	2	69	2	97.50	2	102.00	2
2	2	1	2	62.5	2	140.00	2	85.80	2
2	2	2	2	77.7	2	132.50	2	117.00	2
2	2	2	2	74.5	2	85.00	2	106.00	2
2	2	1	2	77	2	61.00	2	82.30	2
2	2	2	2	68.8	2	72.00	2	86.00	2
2	2	2	2	63.9	2	28.90	1	87.80	2
2	2	2	2	84.6	2	110.00	2	102.00	2
2	2	2	2	68.5	2	79.70	2	115.50	2
2	2	1	2	59.6	2	71.30	2	95.90	2
2	2	2	2	47.6	2	67.00	2	52.30	2
2	2	2	2	35	1	63.70	2	68.00	2
2	2	1	2	82.3	2	68.00	2	114.70	2
2	2	2	2	63.3	2	59.00	2	67.00	2
2	2	2	2	73	2	70.00	2	91.8	2
2	2	2	2	64.2	2	90.5	2	90.8	2