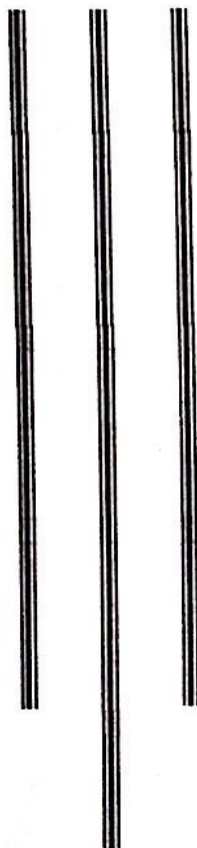




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Utilidad de las escalas de predicción
no endoscópica para identificar la
presencia de várices esofágicas en
niños con hipertensión portal

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA.

P R E S E N T A:

Dra. Lissa Antonieta de la Vega
Morales

TUTOR:

Dr. Sean Trauernicht Mendieta



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

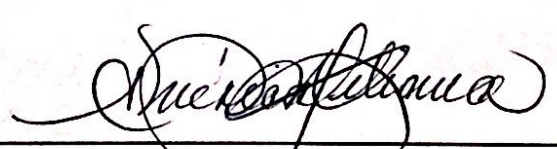
Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Salvador Villalpando Carrión
Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Sean Alex Trauernicht Mendieta
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. América Liliana Miranda Lora
Investigador en Ciencias Médicas "C", Unidad de Investigación en Medicina
Basada en Evidencias
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Miguel Klünder Klünder
Subdirector de Gestión de Investigación
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Contenido

Dedicatoria	2
Marco Teórico	4
Antecedentes	9
Planteamiento del Problema	12
Pregunta de Investigación	12
Justificación	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
General	13
Específicos	13
Métodos	14
Diseño del estudio	14
Población blanco	14
Población de estudio	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Procedimientos	15
Muestro y cálculo de tamaño de muestra	15
Consideraciones éticas	15
Análisis estadístico	16
Descripción de variables	17
Variables sociodemográficas y descriptivas de la población	17
Variables predictoras	17
Variables de resultado	18
Resultados	19
Discusión	27
Limitaciones	29
Conclusiones	30
Cronograma de actividades	30
Referencias	31
Anexos	36
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	36
Anexo 2. Clasificación várices esofágicas	37

Marco Teórico

Las enfermedades hepáticas y hepatobiliares son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los niños. El término enfermedad hepática crónica implica un cambio irreversible de larga duración en la estructura hepática que puede terminar en complicaciones como la cirrosis y conducir a muerte prematura.¹ La cronicidad de la enfermedad hepática se determina ya sea por la duración de la enfermedad (mayor a 6 meses), por evidencia de enfermedad hepática grave o bien por la presencia de estigmas físicos de enfermedad crónica. Con respecto a la gravedad, el paciente puede tener solo evidencia bioquímica de disfunción hepática, mostrar estigmas de enfermedad hepática crónica o bien puede presentarse con insuficiencia hepática. La enfermedad crónica del hígado en la edad pediátrica puede ser causada por infecciones virales persistentes, enfermedades metabólicas, fármacos, hepatitis autoinmune o factores desconocidos.²

El patrón de enfermedades hepáticas muestra variación de acuerdo con la localización geográfica. Algunos trastornos, como la atresia de vías biliares (AVB), se presentan como enfermedad hepática crónica en regiones donde la detección es tardía (más de 12 semanas), por lo que a menudo los pacientes se presentan con cirrosis e hipertensión portal al momento de su diagnóstico.³

La hipertensión portal es el término utilizado para el incremento en la presión dentro del sistema venoso portal. La presión normal de la vena porta varía de 5 a 10 mmHg; sin embargo, su medición es invasiva y presenta dificultades técnicas.^{4,5,6} Por lo

anterior, la medición del gradiente de presión venosa hepática (HVPG por sus siglas en inglés) es el método más utilizado.⁷ El HVPG se define como la diferencia entre la presión venosa hepática libre y la presión venosa hepática en cuña, que refleja la presión sinusoidal hepática y cuyo rango normal se encuentra entre 1 y 4 mmHg.⁴ Su medición se obtiene tras introducir un catéter en la vena hepática vía femoral o transyugular para medir la presión de la vena hepática cuña o enclavada (PVHC) y medir la diferencia con la presión venosa hepática libre (PVHL) obtenida después de liberar la punta del catéter dentro de la vena hepática.⁸

El aumento de la presión portal se debe al flujo sanguíneo alterado, ya sea a nivel intrahepático (pre-sinusoidal, sinusoidal o post-sinusoidal)⁵ o extrahepático (pre-hepático o post-hepático).⁴ En el Cuadro 1 se presentan las causas de acuerdo con esta clasificación.

Cuadro 1. Clasificación y causas de hipertensión portal
(Modificado de referencia⁶)

Clasificación	Causa
Intrahepáticas	
<i>Pre-sinusoidal</i>	Fibrosis hepática congénita Enfermedades mieloproliferativas Enfermedades granulomatosas
<i>Sinusoidal</i>	Cirrosis hepática (independiente de la causa)
<i>Post-sinusoidal</i>	Enfermedad veno-oclusiva
Extrahepáticas	
Prehepática	Trombosis de la vena porta Estenosis congénita o adquirida de la vena porta Trombosis de la vena esplénica
Posthepática	Síndrome de Budd-Chiari Falla hepática derecha Pericarditis constrictiva

En los niños, la hipertensión portal es debida principalmente a causas intrahepáticas, principalmente la AVB.^{5,7} Este síndrome clínico se produce como resultado del aumento de la resistencia vascular y/o el volumen de sangre a través del sistema venoso portal.⁷ El estado circulatorio hiperdinámico es el resultado de una serie de respuestas fisiológicas que incluyen vasodilatación esplácnica, activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, que a su vez conducen a la retención de sodio y agua, hipervolemia, aumento del gasto cardíaco y del flujo de sangre esplácnica.⁶ En base a lo previo, la hipertensión portal se define como una presión venosa portal superior a 10 mmHg o un HVPG mayor a 4 mmHg.^{4,5,6}

La principal característica clínica de la hipertensión portal es la esplenomegalia,⁹ pudiendo ser la ser la primera presentación junto con el hiperesplenismo y en etiología intrahepática, la ascitis. Otras complicaciones menos comunes incluyen el síndrome hepatorenal, enfermedad vascular pulmonar, falla de crecimiento y encefalopatía.⁶

La consecuencia patológica más importante de la hipertensión portal es la formación de vasos colaterales entre el sistema venoso portal y la circulación sistémica, lo que lleva al desarrollo de várices en el esófago, estómago y recto.⁶ Un gradiente de presión mayor 10 mmHg se asocia con el desarrollo de várices y más de 12 mmHg predice riesgo de sangrado variceal.¹⁰ La hemorragia de las várices esofágicas es la principal causa de morbilidad y mortalidad en niños con hipertensión portal.¹¹ Los niños con cirrosis y esplenomegalia tienen 14.6 veces más probabilidad de tener

várices esofágicas en comparación con los niños que tienen cirrosis sin esplenomegalia.⁹

La endoscopia digestiva superior es el estándar de referencia para la identificación de várices esofágicas.^{12,22} Al momento del diagnóstico de cirrosis, aproximadamente el 50% de los pacientes tienen várices esofágicas,¹¹ y con la progresión aproximadamente el 90% de los pacientes las desarrollarán.¹²⁻¹⁵ Las várices están presentes en aproximadamente el 40% de los pacientes con cirrosis compensada y en el 60% de los pacientes con ascitis.¹⁵⁻¹⁶

Los pacientes con cirrosis que no tienen várices en el momento de la endoscopia superior inicial las desarrollarán a una tasa de 8% por año.¹⁷ La progresión de várices pequeñas (<5 mm) a grandes (> 5 mm) ocurre a una tasa de 7 a 8% por año.¹⁹ Los pacientes con várices pequeñas en el momento de la endoscopia inicial tienen un riesgo de sangrado del 5% por año en comparación con el 15% por año en aquellos con várices de tamaño grande al momento del diagnóstico.¹⁵

El sangrado variceal en niños con hipertensión portal ocurre entre el 17 y 42%.¹⁸ Un episodio de sangrado por várices esofágicas es un evento clínico que se asocia con secuelas adversas significativas que incluyen el requerimiento de transfusión de hemoderivados y cuidados intensivos. Los niños afectados pueden desarrollar septicemia y ascitis, lo que requiere de hospitalizaciones prolongadas para la atención de estas complicaciones.¹⁹

En general, los niños con hipertensión portal tienen una esperanza de vida más larga y una mejor calidad de vida que sus homólogos adultos.²⁰ Mientras la mortalidad por sangrado variceal en adultos se aproxima al 20%, en niños es de alrededor del 15% (aunque se han reportado cifras más altas en aquellos con falla hepática).^{10,21} Este relativo “mejor pronóstico en niños” se debe a una menor incidencia de comorbilidades pulmonares y cardiovasculares.¹⁸

Con el objetivo de disminuir el riesgo de primer evento de sangrado de tubo digestivo secundario a várices esofágicas puede considerarse la terapia profiláctica con beta-bloqueadores no selectivos o la ligadura endoscópica de várices;¹⁰ sin embargo, estos no han sido aprobados de forma generalizada por múltiples razones: 1) información limitada que defina un patrón endoscópico de várices gastroesofágicas predictivas de alto riesgo de sangrado; 2) falta de información respecto a la seguridad y eficacia del uso de betabloqueantes no selectivos; 3) pocos estudios que evalúan la seguridad y eficacia de la profilaxis endoscópica en población pediátrica.^{19,22} Si bien la endoscopía digestiva superior puede proporcionar tratamiento a medida que se realiza la evaluación diagnóstica, este procedimiento requiere de personal altamente capacitado, su costo es elevado y está asociado a riesgos especialmente en niños.²³ Por otro lado se sabe que hasta un 50% de los pacientes que son sometidos a endoscopía se encontrará sin várices, por lo que a pesar de que el enfoque parece factible, el impacto de la intervención a largo plazo aún se desconoce.²²

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad debida a hemorragia digestiva alta secundaria a várices esofágicas se presenta entre el 5 y 19% de los niños con hipertensión portal; por lo tanto, es esencial establecer medidas para prevenir nuevos episodios de sangrado debido a la ruptura variceal.¹¹ Se ha propuesto que métodos no invasivos basados en datos clínicos y de laboratorio, pueden predecir la presencia de várices esofágicas en niños,²³⁻²⁷ por lo que estos pudieran ser una alternativa para establecer los criterios de elegibilidad de los pacientes que serán sometidos a un estudio endoscópico.

Antecedentes

Para optimizar el manejo de los niños con riesgo de sangrado variceal existe una necesidad apremiante de realizar una evaluación previa no invasiva que permita dirigir la endoscopía a niños con mayor riesgo de várices esofágicas, seleccionando a quienes puedan beneficiarse de la profilaxis primaria²⁸ y evitarla en aquellos sin várices;^{24,25} reduciendo así la carga creciente de las unidades endoscópicas.²⁹

Algunos estudios han identificado características que pueden predecir de forma no invasiva la presencia de cualquier vórice o específicamente aquellas de gran tamaño, demostrando que los parámetros bioquímicos, clínicos y ecográficos, solos o en conjunto, tienen un buen poder predictivo para evaluar de forma no invasiva la presencia de várices esofágicas.²⁹

En 2011, Gana J. y cols.,²⁵ realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, en pacientes menores de 18 años con hepatopatía crónica o trombosis de la vena

porta. Incluyeron pacientes a quienes se les realizó endoscopia, controles bioquímicos y ultrasonido abdominal entre 3 semanas y 4 meses de la endoscopia. El análisis primario evaluó la capacidad de regla de predicción clínica (RPC por sus siglas en inglés) $([0.75 \times \text{plaquetas/puntuación Z del bazo} + 5] + 2.5 \times \text{albúmina})$ y el cociente del recuento de plaquetas y la puntuación Z del tamaño del bazo (P/SSAZ) para predecir la presencia de várices esofágicas a partir del área bajo la curva ROC (AUROC). Los mejores predictores de várices esofágicas de cualquier tamaño fueron P/SSAZ (AUROC=0.84; IC 95%, 0.75-0.93), RPC (AUROC=0.80; IC 95% 0.70-0.91), conteo de plaquetas (AUROC=0.79; IC 95%, 0.69-0.90), y el Z-score del tamaño del bazo (AUROC=0.76; IC 95%, 0.66-0.87). Los mejores predictores de várices esofágicas grandes fueron el conteo de plaquetas (AUROC= 0.73; IC 95%, 0.64-0.83), P/SSAZ (AUROC=0.73; IC 95% 0.63-0.82) y la RPC (AUROC= 0.68; IC 95% 0.58-0.79). Un punto de corte de P/SSAZ <24 tuvo una sensibilidad de 83% y especificidad de 53%; y un valor <116 en la RPC de 81% y 73% y un conteo de plaquetas <115,000 de 81% y 70% respectivamente. Durante el seguimiento, 16 niños se sometieron a endoscopia de control en un tiempo promedio de 15 meses (rango, 1-28 meses) después de la endoscopia inicial pareado con pruebas no invasivas. El cambio en la RPC se correlacionó con el cambio observado en las várices. Una cifra menor en la RPC indicó una mayor probabilidad de presencia de várices. Los niños que desarrollaron várices o incrementaron de tamaño mostraron un cambio en la RPC del 5.2%. Los niños sin cambio en el tamaño de las várices mostraron un cambio en la RCP del 1.2%. Los autores concluyen que la RPC es una prueba no invasiva adecuada para predecir la presencia de várices esofágicas y sensible para detectar cambios en las várices durante el seguimiento.²⁵

En 2017, Witters P. y cols.²⁸ evaluaron el desempeño de tres escalas para predicción de várices: 1.RPC, 2. APRI ([AST/límite superior normal de AST]/conteo de plaquetas) y 3. Regla de Predicción de Várices (albúmina x conteo de plaquetas/1000). La sensibilidad y especificidad para la presencia de várices esofágicas para estos métodos fue de 76% y 59% para RPC, 60% y 55% para APRI y 80% y 59% para la Regla de Predicción de Várices respectivamente.²⁸

De forma más reciente, en 2018, Adami M. y cols.,²³ realizaron un estudio en pacientes pediátricos con hepatopatía crónica que fueron sometidos a endoscopia digestiva superior, excluyeron a aquellos con sangrado activo o previo, tratamiento profiláctico para várices (beta-bloqueador, ligadura o escleroterapia, derivación porto-sistémica abierta o intrahepática transyugular), trasplante de hígado o malignidad. Utilizaron los marcadores no invasivos: conteo de plaquetas, Z-score del bazo, P/SSAZ, RPC, APRI y el score de riesgo (SR) [$14.2 - 7.1 \times \log^{10}$ plaquetas (109/L)] + [$4.2 \times \log^{10}$ bilirrubina (mg/dl)]. Encontraron que los niños con valores por debajo de 114 para la RPC tenían 8.5 veces más probabilidades de tener várices esofágicas grandes; valores por encima de -1.2 para el SR aumentaba la probabilidad de tener várices esofágicas grandes (OR=6.09), al igual que una proporción de recuento de plaquetas y la puntuación Z del tamaño del bazo <25 (OR =3.99). El conteo de plaquetas <115,000 tuvo una sensibilidad de 65.7% y especificidad de 54.4%, el P /SSAZ <25 de 71.4% y 54.7%, la RPC <114 de 80% y 52. 8%, el SRO >-1.2 de 85.7% y 46.3% y APRI >1.4 57.1% y 47% respectivamente.²³

Planteamiento del Problema

Dado que el riesgo de sangrado variceal incrementa la morbimortalidad de los pacientes con hipertensión portal es importante la detección y diagnóstico oportuno. El estándar de oro para evaluar la presencia de várices es el estudio endoscópico, que resulta ser invasivo, costoso y no se encuentra disponible en todos los centros. Como alternativa, se han propuesto métodos clínicos para identificar a pacientes en riesgo de presentar várices. Estos métodos utilizan parámetros paraclínicos menos invasivos y de mayor accesibilidad; sin embargo, no existe consenso sobre cuál de ellos tiene un mejor rendimiento diagnóstico. Dentro de estos métodos, se ha señalado la Regla de Predicción Clínica (RPC) y el Score de Riesgo (SR), escalas que han mostrado el mejor rendimiento diagnóstico; sin embargo, su utilidad no ha sido evaluada en nuestra población en donde la prevalencia de la enfermedad difiere a la de otros países.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de la RPC y el SR para la detección de várices esofágicas en niños con hipertensión portal?

Justificación

Las enfermedades hepáticas y hepatobiliares son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en los niños y la complicación más importante es la hipertensión portal. La consecuente formación de vasos colaterales entre el sistema venoso portal y la circulación sistémica llevan al desarrollo de várices en el esófago, estómago y recto. La endoscopia digestiva es el estándar de referencia para el diagnóstico de las várices esofágicas. Si bien ésta puede proporcionar tratamiento

a medida que se realiza la evaluación diagnóstica, requiere de personal altamente capacitado, es costosa y está asociada con riesgos especialmente en niños. Además, hasta un 50% de los pacientes se encontrará sin várices al momento del estudio.

Se han propuesto métodos no invasivos que utilizan marcadores bioquímicos y ultrasonográficos que pueden predecir la presencia de várices esofágicas en niños y que pudieran mejorar la elegibilidad de los pacientes a quienes se les realizará un estudio endoscópico, lo que ayudaría a disminuir riesgos. Estos métodos no invasivos podrían ser de utilidad en situaciones en las cuales no se tiene acceso a procedimientos endoscópicos y permitir referencia oportuna a tercer nivel, sin embargo, no se ha evaluado su rendimiento diagnóstico en nuestra población.

Hipótesis

Los métodos no invasivos (RPC y SR) tendrán una sensibilidad y un valor predictivo positivo mayor al 80% para la detección de várices esofágicas.

Objetivos

General

Evaluar la capacidad diagnóstica de dos escalas de riesgo para la detección de várices esofágicas en niños con hipertensión portal.

Específicos

- Comparar los parámetros clínicos y paraclínicos entre pacientes con y sin várices esofágicas.
- Evaluar el rendimiento diagnóstico para la detección de várices de las escalas RPC y SR.

- Evaluar el rendimiento para la detección de várices de acuerdo con el tamaño de las mismas.

Métodos

Diseño del estudio

Retrospectivo, transversal analítico, de prueba diagnóstica.

Población blanco

Pacientes pediátricos con hipertensión portal.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con hipertensión portal atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de inclusión

1. Sujetos con diagnóstico de hipertensión portal (secuestro esplénico, esplenomegalia y/o ascitis).
2. Ambos géneros.
3. Menores de 18 años al momento del diagnóstico.
4. Que sean sometidos a estudio de endoscopía digestiva alta.
5. Con reporte de: plaquetas, bilirrubinas, albúmina y ultrasonido con medición del bazo en cm en un periodo no mayor a 6 meses antes y/o después de la endoscopía digestiva.

Criterios de exclusión

- Antecedente escleroterapia/ligadura de várices.
- Shunt portosistémico.
- Antecedente de trasplante hepático.
- Antecedente de malignidad hepática.

Procedimientos

Se revisaron expedientes de pacientes con hipertensión portal que fueron sometidos a endoscopia de tubo digestivo superior. Se revisó que contaran con estudios de laboratorio (plaquetas, albúmina, bilirrubinas) así como ultrasonido (USG) abdominal con medición del bazo en cm. A partir de estas variables se aplicaron las escalas RPC y el SR.

- **RPC:** $(0.75 \times \text{plaquetas}/Z\text{-score bazo} + 5) + 2.5 \times \text{albúmina}$. La unidad empleada para las plaquetas fue: $\times 10^3/\mu\text{L}$, la unidad empleada para la albúmina fue en g/dL. Para el cálculo del Z-score del bazo se aplicó la fórmula: $[\text{Valor del bazo reportado en USG (cm)} - \text{media (cm)}] / \text{desviación estándar}$, utilizando como valores de referencia los datos publicados por: Dhingra B. y cols.³⁰
- **SR:** $[14.2 - 7.1 \times \log^{10} \text{plaquetas}] + [4.2 \times \log^{10} \text{bilirrubinas}]$. La unidad empleada para las plaquetas fue: $\times 10^3/\text{L}$, la unidad empleada para las bilirrubinas fue en mg/dL.

Muestro y cálculo de tamaño de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. El cálculo de tamaño de muestra se realizó en base a estudios de pruebas diagnósticas. Para corroborar la hipótesis (sensibilidad >80% y VPP >80%) y de acuerdo con los datos publicados por: Adami, M. y cols,²³ se obtuvo una n=30 pacientes con un alfa de 0.01 y poder de 90%.

Consideraciones éticas

De acuerdo con Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio se considera *SIN RIESGO*, debido a que corresponde a una investigación

documental proveniente de la revisión de expedientes clínicos y no se realiza ninguna intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales. La información obtenida proviene únicamente de la atención médica habitual y registrada en los expedientes clínicos. Por lo anterior, no se requirió de la firma de las cartas de consentimiento informado. La información obtenida se encuentra en resguardo y se ha mantenido la confidencialidad de los participantes en todo momento.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se utilizaron medianas y rangos intercuartilares para las variables cuantitativas, lo anterior debido al tamaño de muestra y a que la mayoría mostraron una distribución no normal en la prueba de Shapiro Wilkis. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher y de U de Mann-Whitney y se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de tres o más grupos. Se estimaron razones de momios (OR) mediante regresión logística para identificar el riesgo obtenido con los puntos de corte propuestos en la literatura para las escalas evaluadas y la presencia de várices esofágicos. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de las escalas mediante la determinación de sensibilidad, especificidad y valores predictivos, así como sus respectivos intervalos de confianza. Se identificaron puntos de corte óptimos de las escalas RPC y SR mediante el análisis de curvas ROC y el índice de Youden. El análisis se realizó en el programa estadístico STATA versión 13.1 y EPIDAT versión 3.1.

Descripción de variables

Variables sociodemográficas y descriptivas de la población.

- **Edad**
 - Definición operacional. Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el estudio endoscópico, se obtuvo mediante el cálculo diferencial entre la fecha del estudio endoscópico y la fecha de nacimiento.
 - Tipo de variable y escala de medición: cuantitativa, continua, años.
- **Sexo**
 - Definición operacional. Fenotipo femenino o masculino.
 - Tipo de variable y escala de medición: categórica, dicotómica. Masculino y femenino.
- **Diagnóstico etiológico**
 - Definición operacional. Enfermedad causante de la hipertensión portal.
 - Tipo de variable y escala de medición: categórica, nominal.

Variables predictoras

- **Tamaño de bazo**
 - Definición operacional. Diámetro máximo en cm obtenido mediante medición por medio de ultrasonido.
 - Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua. Centímetros y Z-score (valor reportado- media/ desviación estándar).³¹
- **Plaquetas**
 - Definición operacional. Nivel reportado en biometría hemática de cuenta plaquetaria.

- Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua. $\times 10^3/\mu\text{L}$
- **Albúmina**
 - Definición operacional. Nivel reportado en pruebas de función hepática.
 - Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua en gr/dL
- **Bilirrubinas**
 - Definición operacional. Nivel reportado en pruebas de función hepática como bilirrubina total.
 - Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua en mg/dL.
- **Regla de Predicción Clínica (RPC)**
 - Definición operacional. Método no invasivo de predicción de várices esofágicas. Ecuación: $(0.75 \times \text{plaquetas}/Z\text{-score bazo} + 5) + 2.5 \times \text{albúmina}$.
 - Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua
- **Score de Riesgo (SR)**
 - Definición operacional. Método no invasivo de predicción de várices esofágicas. Ecuación: $[14.2 - 7.1 \times \log^{10} \text{plaquetas}] + [4.2 \times \log^{10} \text{bilirrubinas}]$
 - Tipo de variable y escala de medición: numérica, continua.

Variables de resultado

- **Várices esofágicas**
 - Definición operacional. Dilataciones venosas patológicas a nivel esofágico identificadas mediante endoscopia digestiva alta.

o Tipo de variable y escala de medición: categórica, ordinal.
*Clasificación de Soehendra (grado I-IV)*³²

▪ **Várices esofágicas grandes**

o Definición operacional. Dilataciones venosas patológicas a nivel esofágico identificadas mediante endoscopia digestiva alta.

o Tipo de variable y escala de medición: categórica, ordinal.
*Clasificación de Soehendra (grado III-IV)*³²

Resultados

Se revisaron 57 expedientes de sujetos con diagnóstico de hipertensión portal atendidos entre 2009 y 2019. Se excluyeron 18 expedientes (15 tras no cumplir los criterios de inclusión, 2 fueron sometidos a tratamientos endoscópicos de ligadura y escleroterapia y 1 fue sometido a shunt porto-sistémico).

En la Figura 1 se muestra la distribución de los participantes de acuerdo con el diagnóstico etiológico, siendo la atresia de vías biliares (AVB) la principal causa. La mayoría de los participantes presentaban una condición nutricional (Z-score de índice de masa corporal [IMC]) por debajo de la media de las referencias de la Organización Mundial de la Salud (Figura 2).

En la Tabla 1 se presentan las características clínicas de los participantes de acuerdo con el diagnóstico etiológico. Se observa que el grupo de AVB presentaron las mayores alteraciones antropométricas y de laboratorio.

Figura 1. Distribución de la población por diagnóstico etiológico (n=39).

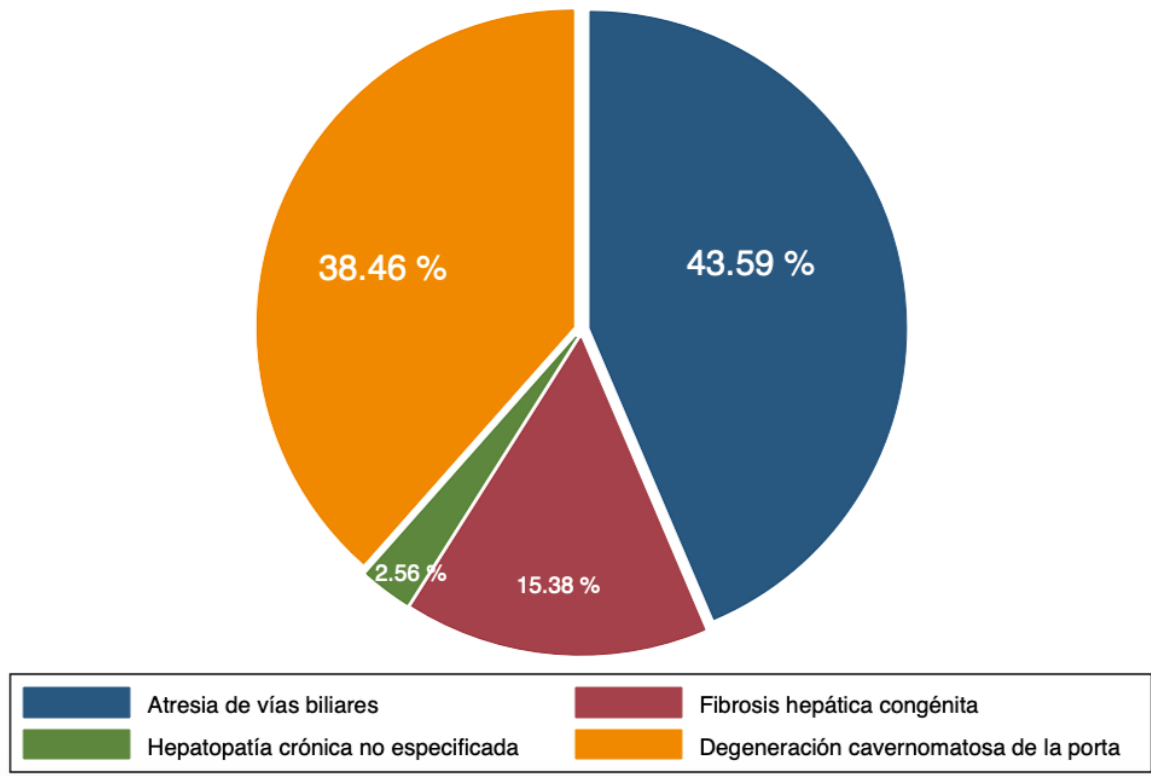


Figura 2. Distribución del Z-Score del IMC de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (n=39).

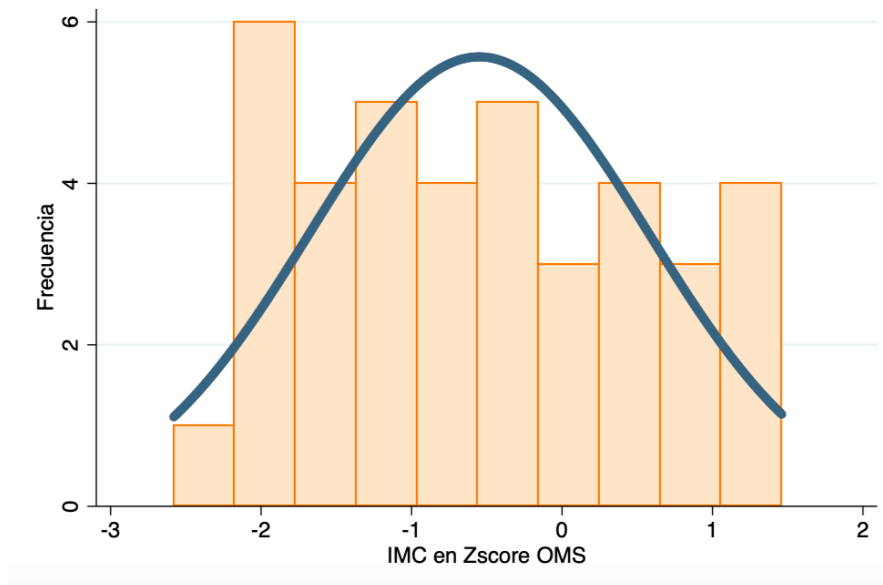


Tabla 1. Descripción de variables clínicas y paraclínicas de acuerdo con el diagnóstico etiológico.

	AVB		FHC		HC		DCP	
	n= 17		n=6		n=1		n=15	
	p50	RIQ	p50	RIQ	p50	RIQ	p50	RIQ
Edad (años) *	1.09	0.29	7.39	5.09	15.15	0	4.84	5.34
Edad (meses)	13.10	3.51	88.72	61.04	181.84	0	58.11	64.06
Peso (kg)	7.4	1.72	17.65	10	59.2	0	14.6	13.2
Z-score peso	-2.32	2.06	-1.15	1.26	0.11	0	-0.95	1.65
Talla (cm)	68	6.5	112.4	29.1	164.8	0	105	31.5
Z score talla	-3.06	1.77	-1.84	2.84	-0.63	0	-0.67	2.17
IMC (kg/m²)	15.92	2.38	15.36	1.38	21.79	0	14.05	1.78
Z score IMC	-0.21	1.72	-0.08	1.55	0.69	0	-1.1	1.37
Plaquetas * (103/μL)	145	57	110	51	28	0	88	64
Albúmina * (gr/L)	22	10	39.5	8	43	0	40	3
Leucocitos (103/μL)	13,200	10,000	4,400	3,750	5,200	0	5,100	3,100
TP (Seg) *	-3.06	1.77	-1.84	2.84	11.4	0	-0.67	2.17
INR	2.57	2.40	3.28	3.87	0.98	0	3.56	1.93
BT (mg/dl) *	8.46	11.94	0.72	0.74	0.77	0	0.64	0.28
BD (mg/dl)	6.93	9.43	0.19	0.62	0.16	0	0.14	0.08
BI (mg/dl)	1.31	3.16	0.40	0.44	0.61	0	0.52	0.22
AST (U/L) *	152	162	38	161	18	0	48	24
ALT (U/L) *	103	92	44	136	55	0	39	25
Tamaño del bazo (cm)	8	2.92	10.3	8.78	20	0	10.5	3.3
Z score del bazo	2.56	2.40	3.28	3.86	6.14	0	3.56	1.93
RPC	67.37	25.8	105.48	19.10	109.38	0	106.76	15.73
SR	2.07	2.74	-1.33	3.38	3.44	0	-0.26	2.32
Várices esofágicas (%)	76.47	-	66.67	-	0	-	100	-
Várices esofágicas grandes (%)	38.46	-	75	-	0	-	86.67	-

AVB: Atresia de vías biliares; FHC: Fibrosis hepática congénita; HC: Hepatopatía crónica; DCP: Degeneración cavernomatosa de la vena porta; RIQ: Rango intercuartil, BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, TP: Tiempo de protrombina, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanino aminotransferasa, RPC: Regla de predicción clínica, SR: Score de riesgo. *<0.05 Prueba de Kruskal- Wallis

La prevalencia de várices endoscópicas fue del 82% (n=32). En la Tabla 2 se presentan las características clínicas de los participantes de acuerdo con la presencia o no de várices endoscópicas. No se identificaron diferencias significativas en relación con la edad y el género. En ambos grupos se observaron medianas de Z-scores de los parámetros antropométricos menores a cero, con tendencia de mayor desnutrición en el grupo de várices (Z-score del IMC), pero sin alcanzar significancia estadística ($p=0.164$). No se identificaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio, tamaño del bazo y escalas de predicción entre los grupos.

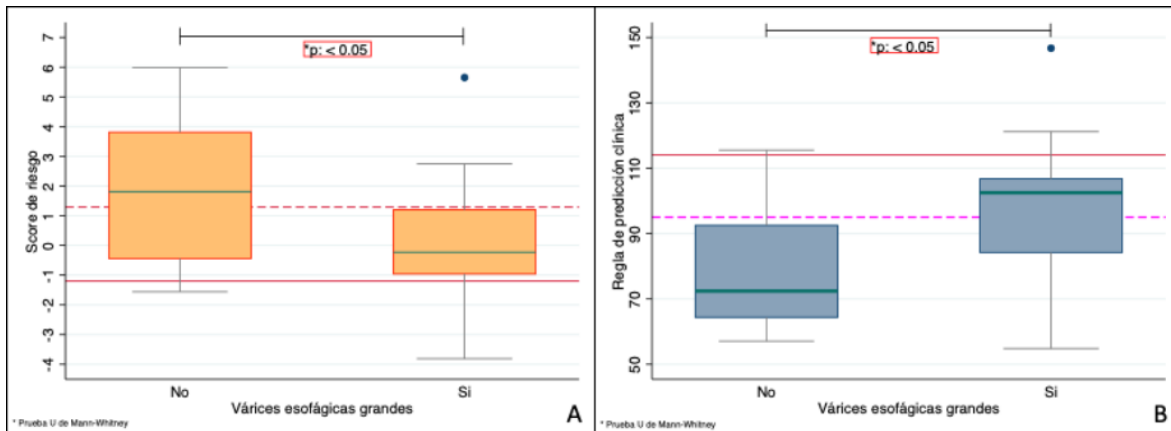
Tabla 2. Características clínicas de los participantes de acuerdo con la presencia o no de várices esofágicas.

	Participantes sin várices		Participantes con várices		p
	n=7		n=32		
Hombres n (%)	3 (43%)		16 (50%)		
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Edad (años)	3.56	6.36	2.91	5.76	0.770
Peso (kg)	14.00	17.30	12.40	13.15	0.608
Z-score peso	-1.16	1.94	-1.60	2.30	0.510
Talla (cm)	94.90	54.00	94.95	50.00	0.855
Z-score talla	-1.76	2.39	-1.66	3.34	0.869
IMC	15.82	3.33	14.92	2.32	0.164
Z-score IMC	0.18	1.34	-0.84	1.72	0.164
Plaquetas (103/ μ L)	121.00	78.00	123.50	79.00	0.728
Albúmina (gr/L)	33.00	14.00	35.00	18.00	0.581
Leucocitos (103/ μ L)	9600.00	7600.00	6325.00	7650.00	0.431
TP (Seg)	12.00	2.90	13.15	1.55	0.314
INR	1.03	0.25	1.11	0.11	0.410
BT (mg/dl)	0.77	13.23	0.95	7.77	0.784
BD (mg/dl)	0.35	10.42	0.23	6.39	0.855
BI (mg/dl)	0.42	2.87	0.59	0.82	0.390
AST (U/L)	44.00	144.00	64.00	120.50	0.332
ALT (U/L)	55.00	123.00	56.50	60.00	0.840
Tamaño del Bazo (cm)	8.76	2.67	10.10	4.97	0.431
Z score bazo	2.05	3.83	3.56	2.60	0.242
RPC	98.85	25.54	95.99	36.44	0.323
SR	0.71	5.63	0.29	3.20	0.971
várices esofágicas (%)	82.05	0	17.95	0	-
Várices esofágicas grandes (%)	65.62	0	34.38	0	-

IQR: Rango intercuartil, BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, TP: Tiempo de protrombina, AST: Aspartato aminotransferasa, ALT: Alanina aminotransferasa, RPC: Regla de predicción clínica, SR: Score de riesgo.

Se evaluó la diferencia en la RPC y el SR entre los participantes con várices grandes y várices pequeñas encontrándose diferencias significativas tanto en la RPC como en el SR como se muestra en la Figura 3.

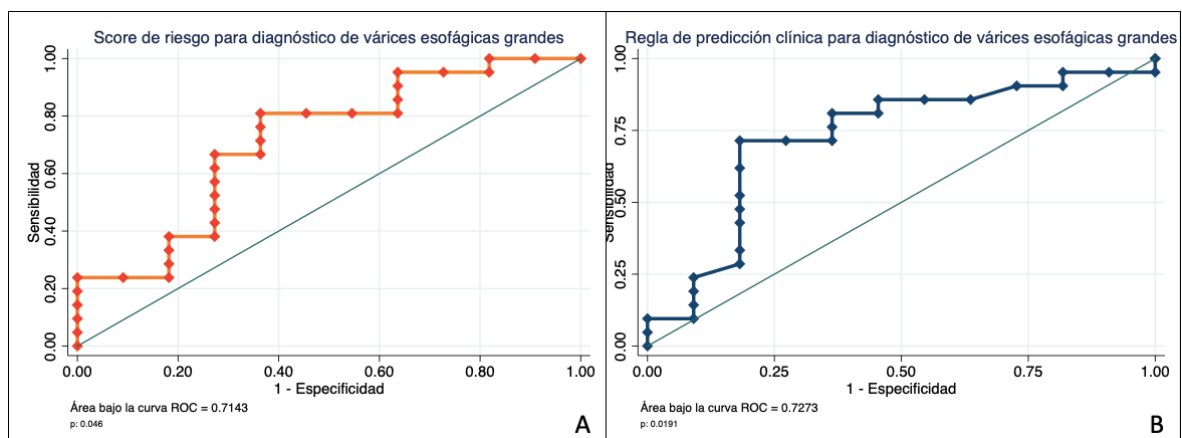
Figura 3. Gráficas de cajas y bigotes de la RPC y SR en los pacientes con vórices esofágicas pequeñas vs grandes.



La línea roja continua representa los puntos de corte reportados en la literatura para la identificación de vórices grandes (<114 para la RPC y ≥ -1.2 para el SR). La línea punteada representa los puntos de corte identificados en el análisis de las curva ROC (<95 para la RPC y ≥ 1.29 para el SR).

Se realizó un análisis de curvas ROC para para la detección de vórices grandes (Figura 4). Se identificó como un punto de corte óptimo para la RPC un valor <95 (índice de Youden 0.53) y <1.29 para el SR (índice de Youden 0.45). Estos puntos de corte se encuentran señalados en la Figura 3.

Figura 4. Análisis de curvas ROC para evaluar la capacidad de la RPC y el SR en la identificación de vórices pequeñas vs vórices grandes.



En la Tabla 3 se presentan el análisis del rendimiento diagnóstico de las escalas para la identificación de várices de cualquier tamaño y de várices grandes. Se observa que los puntos de corte reportados en la literatura para RPC (<114) y el SR (\geq -1.2) tienen una sensibilidad entre el 78 y el 85% pero una especificidad menor al 30%. Situación similar se observó para la identificación de várices grandes con sensibilidades de 76 a 86% y especificidades de 9 a 18%. Un mejor rendimiento diagnóstico se obtuvo al considerar los puntos de corte identificados mediante el índice de Youden en las curvas con ROC (RPC <95 y SR <1.29).

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de las escalas de predicción para la presencia de várices esofágicas de cualquier tamaño y várices esofágicas grandes.

	Sen % (IC 95%)	Esp % IC (95%)	VPP % IC (95%)	VPN% IC (95%)
Várices esofágicas de cualquier tamaño				
RPC <114	87.5 (71.0 - 96.5)	28.6 (3.7 - 71.0)	84.8 (68.1 - 94.9)	33.3 (4.3 - 77.7)
SR \geq-1.2	78.1 (60.0 - 90.7)	28.6 (3.7 - 71.0)	83.3 (65.3 - 94.4)	22.2 (2.8 - 60.0)
Várices esofágicas grandes				
RPC <114	85.7 (63.7 - 97.0)	9.1 (0.2 - 41.3)	64.3 (44.1 - 81.4)	25.0 (0.6 - 80.6)
RPC <95	71.4 (47.8 - 88.7)	81.8 (48.2 - 97.7)	88.2 (63.6 - 98.5)	60.0 (32.3 - 83.7)
SR \geq-1.2	76.2 (52.8 - 91.8)	18.2 (2.3 - 51.8)	64.0 (42.5 - 82.0)	28.6 (3.7 - 71.0)
SR <1.29	81.0 (58.1 - 94.6)	63.6 (30.8 - 89.1)	81.0 (58.1 - 94.6)	63.6 (30.8 - 89.1)

Sens: Sensibilidad, Esp: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo. IC: Intervalo de confianza, RPC: Regla de predicción clínica, SR: Score de riesgo.

Finalmente se evaluó la probabilidad de presentar várices vs no várices y de várices grandes vs pequeñas con los distintos puntos de corte (Tabla 4). Los resultados señalan que los pacientes con un puntaje en la RPC <95 tienen una probabilidad mayor de presentar várices grandes (OR=11.3, IC95% 2.01-60.1), al igual que aquellos con un SR <1.29 (OR=7.4, IC 95% 1.51-36.7). La probabilidad de detección de várices de cualquier tamaño y várices grandes con los puntos de corte reportados previamente en la literatura no fueron estadísticamente significativos.

Tabla 4. Razones de momios para presentar várices de cualquier tamaño o várices grandes con distintos puntos de cortes de la RPC y el SR.

	OR	IC 95%
Várices esofágicas de cualquier tamaño		
RPC <114	2.80	0.47 - 17.6
SR ≥-1.2	1.43	0.26 - 8.12
Várices esofágicas grandes		
RPC <114	0.60	0.00 - 4.99
RPC <95*	11.3	2.01 - 60.1
SR ≥-1.2	0.71	0.13 - 4.00
SR <1.29*	7.40	1.51 - 36.7

*p<0.01. OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza, RPC: Regla de predicción clínica, SR: Score de riesgo.

Discusión

La información acerca de la utilidad de escalas clínicas para la identificación de riesgo de várices esofágicas en pacientes pediátricos con hipertensión portal es escasa. Por lo anterior, los resultados del presente estudio resultan relevantes. Adicionalmente, el rendimiento de las escalas de predicción fueron comparadas con los hallazgos en el estudio endoscópico, considerado el estándar de oro para la identificación de várices esofágicas, lo que le da fortaleza a nuestros resultados.

Las várices esofágicas son la consecuencia patológica más importante de la hipertensión portal y el sangrado de las mismas se asocia con una mayor morbi-mortalidad. Debido a esto, su detección es importante para poder establecer medidas terapéuticas oportunas. El mejor método para la detección de várices esofágicas y que además ofrece opciones terapéuticas es el estudio endoscópico; sin embargo, su realización requiere de equipo y personal especializado, además de ser invasivo. Por lo anterior, se han propuesto métodos no invasivos que pueden servir para mejorar la elegibilidad de los pacientes que serán sometidos a endoscopia.

En el presente estudio evaluamos el rendimiento diagnóstico de la RPC y el SR, los cuales utilizan parámetros bioquímicos y ultrasonográficos que se realizan de manera rutinaria en la atención de estos pacientes y que se encuentran al alcance de gran parte de los centros hospitalarios. Lo anterior hace que este tipo de escalas puedan ser aplicadas de manera sencilla durante el seguimiento de estos pacientes.

Nuestro estudio señala que el rendimiento diagnóstico de la RPC fue algo mejor que el SR; sin embargo, la diferencia entre ambos métodos no es estadísticamente significativa. Identificamos que tanto la RPC (<114) como el SR (<-1.2) tienen sensibilidad y valores predictivos positivos aceptables (78-87% y 83-84% respectivamente). Es decir, la probabilidad de falsos negativos es relativamente baja (13-22%), por lo que la mayoría de los pacientes con várices podría ser detectado con este tipo de instrumento ofreciendo la oportunidad de su derivación oportuna a centros especializados con experiencia en estudios endoscópicos pediátricos. Sin embargo, una de las principales debilidades detectadas para ambas escalas es su baja especificidad y valor predictivo negativo. Esto implicaría que en la práctica clínica entre el 66 y el 77% de los pacientes sin várices podrían tener una prueba positiva, lo que podría llevar a la realización de un gran número de endoscopías innecesarias. Previamente Witters y cols., reportaron una mejor especificidad para la RPC (59%), pero una menor sensibilidad (76%).²⁸

El rendimiento diagnóstico de la RPC (<114) y del SR (≥-1.2) para la diferenciación entre várices pequeñas y várices grandes también mostró tener sensibilidades aceptables ($>76\%$) pero con un muy bajo rendimiento en cuanto a especificidad (hasta del 9%). Estudios previos habían señalado sensibilidades similares (80-86%) pero con especificidades considerablemente mayores (46-53%) para los mismos puntos de corte.²³ Sin embargo, identificamos una diferencia clara en los valores de las RPC (<95) y del SR (<1.29) entre los participantes con várices pequeñas y várices grandes, con lo que pudimos proponer nuevos puntos de corte para ambas escalas. Como se señala en la Tabla 3, la sensibilidad para estos puntos de corte

es algo menor, pero se reduce el número de falsos positivos, alcanzando especificidades entre 64 y 84%. Para el caso específico de la RPC, obtuvimos un AUROC de 0.73 con el punto de corte de <95 (Figura 4B). Un rendimiento similar fue reportado por Gana y cols.,²⁵ pero con un punto de corte mayor en la RPC (<116), quienes reportaron un AUROC de 0.68 (IC 95% 0.58-0.79).²⁵

Adami y cols.,²³ reportaron previamente que un punto de corte <114 en la RPC incrementa 8.5 veces las probabilidades de tener várices esofágicas grandes, mientras que valores \geq -1.2 en el SR lo incrementaba 6 veces.²³ En el presente estudio no identificamos un incremento significativo en el riesgo de presentar várices grandes con estos puntos de corte. Sin embargo, los puntos de corte propuestos por nosotros para una RPC <95 y un SR <1.29 incrementan significativamente la probabilidad de presentar várices grandes (OR 11.3, IC95% 2.01-60.1 y OR 7.4, IC95% 1.51-36.7, respectivamente).

Las diferencias encontradas en el rendimiento diagnóstico de los distintos puntos de corte de la RPC y el SR en comparación con lo publicado previamente en la literatura pueden ser debidas a diferencias étnicas, antropométricas, clínicas y de tiempos de atención o evolución entre las poblaciones.

Limitaciones

Una de las limitaciones del presente trabajo es el diseño transversal y retrospectivo del mismo, lo que es susceptible a sesgos. Por lo anterior, se requieren estudios prospectivos y con mayor tamaño de muestra que corroboren estos resultados. En relación a la representatividad de la muestra, la mayoría de los participantes del

estudio corresponden a los diagnósticos etiológicos más reportados en la población pediátrica: atresia de vías biliares y degeneración cavernomatosa de la vena porta.^{33,34} Sin embargo, reconocemos la limitación del tamaño de muestra para poder realizar un análisis del rendimiento diagnóstico de las escalas de acuerdo al diagnóstico etiológico de los pacientes.

Conclusiones

La RPC y el SR son pruebas no invasivas que pueden ayudar a predecir la presencia de várices esofágicas y el tamaño de las mismas, siendo la RPC la que muestra un desempeño algo mejor. Para nuestra población, un valor de <95 para la RPC y <1.29 para el SR pueden ser puntos de corte óptimos para identificar várices grandes. Sin embargo, se requieren más estudios que permitan mejorar el rendimiento diagnóstico de este tipo de escalas de predicción, ya que al momento, éstas tienden a sobreestimar la presencia de várices esofágicas, lo que podría incrementar el número de estudios endoscópicos de forma innecesaria.

Cronograma de actividades

Actividad	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018	JUN 2018	JUL 2018	AGO 2018	SEP 2018	OCT 2018	NOV 2018	MAY 2016	DIC 2018	ENE 2019	FEB 2019	MAR 2019	ABR 2019	MAY 2019
Elección de tema de tesis	■															
Desarrollo de protocolo		■	■	■	■	■	■									
Captura de información								■	■	■	■					
Análisis de información												■	■	■		
Redacción de Documento final															■	■
Presentación de Investigación.																■

Referencias

1. Dhole, S. D., Kher, A. S., Ghildiyal, R. G., & Tambse, M. P. (2015). Chronic Liver Diseases in Children: Clinical Profile and Histology. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 9(7), SC04-7.
2. Tahir, A., Malik, F. R., Ahmad, I., & Akhtar, P. (2011). Aetiological factors of chronic liver disease in children. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 23(2), 12–14.
3. Gulzar Ahmad Dar, Mohammad Ishaq Malik, Farooq Ahmad Ganie, Kowsar Jan, Tariq Abdullah, Mohd Iqbal Dar, M. A. D. (2014). Chronic Liver Diseases in Children: Clinical Spectrum and Etiology. *British Biomedical Bulletin*, 2, 406–411.
4. Grammatikopoulos, T., McKiernan, P. J., & Dhawan, A. (2018). Portal hypertension and its management in children. *Archives of Disease in Childhood*, 103(2), 186–191.
5. Mileti, E., & Rosenthal, P. (2011). Management of portal hypertension in children. *Current Gastroenterology Reports*, 13(1), 10–16.
6. Chiou, F. K., & Abdel-Hady, M. (2017). Portal hypertension in children. *Paediatrics and Child Health*, 27(12), 540–545.
7. McKiernan, P., & Abdel-Hady, M. (2015). Advances in the management of childhood portal hypertension. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 575–583.

8. Montaña-Loza, A., & Meza-Junco, J. (2005). Patogénesis de la hipertensión portal . *Revista de Investigación Clínica*, 57, 596-607.
9. Gugig, R., & Rosenthal, P. (2012). Management of portal hypertension in children. *World Journal of Gastroenterology*, 18(11), 1176–1184.
10. de Franchis, R. (2015). Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 63(3), 743–752.
11. Pimenta, J. R., Ferreira, A. R., Fagundes, E. D. T., Bittencourt, P. F. S., Moura, A. M., & Carvalho, S. D. (2017). Evaluation of endoscopic secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices . *Arquivos de Gastroenterologia*, 54, 21-26.
12. Ling, S. C., Walters, T., McKiernan, P. J., Schwarz, K. B., Garcia-Tsao, G., & Shneider, B. L. (2011). Primary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Children With Portal Hypertension: A Framework for Future Research. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(3), 254–261.
13. Garcia-Tsao, G., & Bosch, J. (2010). Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(9), 823–832.
14. Cales, P., & Pascal, J. P. (1988). [Natural history of esophageal varices in cirrhosis (from origin to rupture)]. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 12(3), 245–254.
15. D'Amico, G., Pagliaro, L., & Bosch, J. (1995). The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 22(1), 332–354.

16. D'Amico, G. (2004). Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators BT - Portal Hypertension in the 21st Century. In R. J. Groszmann & J. Bosch (Eds.) (pp. 147–154).
17. Sanyal, A. J., Fontana, R. J., Di Bisceglie, A. M., Everhart, J. E., Doherty, M. C., Everson, G. T., Group, H.-C. T. (2006). The prevalence and risk factors associated with esophageal varices in subjects with hepatitis C and advanced fibrosis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 64(6), 855–864.
18. Bozic, M. A., Puri, K., & Molleston, J. P. (2015). Screening and Prophylaxis for Varices in Children with Liver Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 17(7), 27.
19. Ling, S. C., Walters, T., McKiernan, P. J., Schwarz, K. B., Garcia-Tsao, G., & Shneider, B. L. (2011). Primary Prophylaxis of Variceal Hemorrhage in Children With Portal Hypertension: A Framework for Future Research. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(3), 254–261.
20. Price, M. R., Sartorelli, K. H., Karrer, F. M., Narkewicz, M. R., Sokol, R. J., & Lilly, J. R. (1996). Management of esophageal varices in children by endoscopic variceal ligation. *Journal of Pediatric Surgery*, 31(8), 1056–1059.
21. Molleston, J. P. (2003). Variceal bleeding in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 37(5), 538–545.
22. Shneider, B. L., de Ville de Goyet, J., Leung, D. H., Srivastava, A., Ling, S. C., Duche, M., Mazariegos, G. V. (2016). Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 63(4), 1368–1380.

23. Adami, M. R., Kieling, C. O., Schwengber, F. P., Hirakata, V. N., & Vieira, S. M. G. (2018). Noninvasive Methods of Predicting Large Esophageal Varices in Children With Intrahepatic Portal Hypertension. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66(3), 442–446.
24. Gana, J. C., Turner, D., Roberts, E. A., & Ling, S. C. (2010). Derivation of a clinical prediction rule for the noninvasive diagnosis of varices in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(2), 188–193.
25. Gana, J. C., Turner, D., Mieli-Vergani, G., Davenport, M., Miloh, T., Avitzur, Y., Ling, S. C. (2011). A clinical prediction rule and platelet count predict esophageal varices in children. *Gastroenterology*, 141(6), 2009–2016.
26. Adami, M. R., Ferreira, C. T., Kieling, C. O., Hirakata, V., & Vieira, S. M. G. (2013). Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*, 19(13), 2053–2059.
27. Park, S. H., Park, T. E., Kim, Y. M., Kim, S. J., Baik, G. H., Kim, J. B., & Kim, D. J. (2009). Non-invasive model predicting clinically-significant portal hypertension in patients with advanced fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24(7), 1289–1293.
28. Witters, P., Hughes, D., Karthikeyan, P., Ramakrishna, S., Davenport, M., Dhawan, A., & Grammatikopoulos, T. (2017). King's Variceal Prediction Score: A Novel Noninvasive Marker of Portal Hypertension in Pediatric Chronic Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(4), 518–523.

29. Giannini, E., Botta, F., Borro, P., Risso, D., Romagnoli, P., Fasoli, A., ... Testa, R. (2003). Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut*, 52(8), 1200–1205.
30. Dhingra, B., Sharma, S., Mishra, D., Kumari, R., Pandey, R. M., & Aggarwal, S. (2010). Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatrics*, 47(6), 487–492.
31. Triola M. Estadística. Editorial Pearson educación, 9na edición. México, 2004. ISBN 970-26-0519-9. Pag 92-93
32. Abby Philips, C., & Sahney, A. (2016). Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. *Gastroenterology Report*, 4(3), 186–195.
33. Zárate Mondragón, F., Romero Trujillo, J. O., Cervantes Bustamante, R., Mora Tiscareño, M. A., Montijo Barrios, E., Cadena León, J. F., Ramírez Mayans, J. (2014). Clinical, radiologic, and endoscopic characteristics upon diagnosis of patients with prehepatic portal hypertension at the Instituto Nacional de Pediatría from 2001 to 2011. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 79(4), 244–249.
34. Yoon, P. W., Bresee, J. S., Olney, R. S., James, L. M., & Khoury, M. J. (1997). Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. *Pediatrics*, 99(3), 376–382.

Anexo 2. Clasificación várices esofágicas.

Clasificación Soehendra

Grado 1.	Dilatación leve, diametro <2 mm, apenas elevadas sobre el esófago relajado.
Grado 2.	Dilatación moderada, tortuosas, diametro 3-4 mm, limitado a la parte inferior del esófago.
Grado 3.	Dilatación total, tensas, diametro >4 mm, pared delgada, efecto várice sobre várice.
Grado 4	Dilatación total, tensa, ocupa la totalidad de la luz del esófago.

Traducido de referencia³²