

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**UNIDAD DE POSGRADO UNAM**

**“Trombofilia hereditaria como factor de riesgo  
en pacientes pediátricos con hipertensión  
portal extrahepática”**

**Tesis para obtener el título de la subespecialidad en  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**ME. Juan Eduardo Robles Aguilera**

**DIRECTOR DE TESIS**

**MC. Yolanda Alicia Castillo de León**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**DC. Ana Rebeca Jaloma Cruz**

**DC. Juan Carlos Barrera de León**

**ME. Roberto Garibaldi Covarrubias**

**Guadalajara, Jalisco 2023**



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.



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN**  
Unidad de Comunicación Social

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**R-2022-1302-058**

**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.**

**DR. JUAN EDUARDO ROBLES AGUILERA**

**“TROMBOFILIA HEREDITARIA COMO FACTOR DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HIPERTENSIÓN PORTAL.”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**M.C. YOLANDA ALICIA CASTILLO DE LEÓN**

---

**JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS**



## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ALUMNO (A)

#### **ME. Juan Eduardo Robles Aguilera**

Residente de Pediatría  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col.  
Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matricula:** 991443144  
**Teléfono:** (462)- 62-1-89-57  
**Correo electrónico:**  
dr.j.eduardo2@gmail.com

### DIRECTOR DE TESIS

#### **MC. Yolanda Alicia Castillo de León**

MNF Pediatra Gastroenterólogo  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col.  
Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matricula:** 11634758  
**Teléfono:** 33-18-01-13-77  
**Correo:** yolicastdeleon@hotmail.com

### INVESTIGADORES ASOCIADOS

#### **DC. Ana Rebeca Jaloma Cruz**

MNF  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col.  
Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matricula:** 10461973  
**Teléfono:** 33-31-56-86-42  
**Correo:** arjaloma@gmail.com

#### **DC. Juan Carlos Barrera de León**

MNF Pediatra Neonatología  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col.  
Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matricula:** 10147039  
**Teléfono:** 33-36-68-30-00  
**Correo:** jcbarrer@hotmail.com

#### **ME. Roberto Garibaldi Covarrubias**

MNF Hematólogo  
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO  
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col.  
Independencia.  
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.  
**Matricula:** 11630973  
**Teléfono:** 33-13-95-99-54  
**Correo:** roberto.garibaldi@yahoo.com

## *DEDICATORIA*

La residencia es un camino complejo durante la formación del médico, el cual conforme este avanza en su preparación el conocimiento, esfuerzo, pasión, entusiasmo, entrega y amor por la medicina y el bienestar del paciente que se requiere dar es mayor a cada paso.

Sin embargo al llegar a la meta todo esfuerzo parece pequeño, y a través de este puedo disfrutar de esta nueva visión que me permite alegrarme por mis triunfos, reconocer mis errores y seguir la constante del esfuerzo para ser mejor cada día y poder cumplir esta meta.

Por eso no olvido que para recibir hay que dar primero, y en esta ocasión quiero dar agradecimientos y amor a mi familia que permanece como ese soporte firme y amoroso sobre el cual camino hacia mis logros, a mis maestros que sin su compromiso y guía no hubiera culminado esta etapa y sobre todo a mis pacientes que durante la realización de este trabajo me recordaron que en pediatría hacemos magia y que por la salud de los más pequeños nunca es mucho esfuerzo.

*Si quieres que algo se contraiga, antes debes permitir que se expanda. Si quieres que algo se debilite, antes debes hacerlo fuerte. Para recibir hay que dar primero. Lao-Tse libro Tao Te*

*Ching Cap. 36.*

# ÍNDICE

- I. Resumen
- II. Marco teórico y Antecedentes
- III. Justificación
- IV. Planteamiento del problema
- V. Objetivos
- VI. Material y métodos
  - A. Tipo y diseño
  - B. Universo y lugar de trabajo
  - C. Cálculo muestral
  - D. Criterios de selección
  - E. Variables del Estudio
  - F. Definición de variables
  - G. Operacionalización de variables
  - H. Desarrollo de estudio o procedimientos
  - I. Procesamiento de datos y aspectos estadísticos
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusión
- X. Limitaciones
- XI. Propuestas
- XII. Aspectos éticos
- XIII. Recursos, financiamiento y factibilidad
- XIV. Cronograma de actividades
- XV. Referencias bibliográficas
- XVI. Anexos
  - 1 Hoja de recolección de datos
  - 2 Consentimiento bajo información
  - 3 Carta de confidencialidad

## I. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Introducción:** La hipertensión portal extrahepática (HPE) en la mayoría de los casos se debe a obstrucción venosa portal extrahepática (OVPEH) es la segunda causa de hipertensión portal en la edad pediátrica y la más frecuente en hígado no cirrótico. En algunos casos la etiología de la OVPEH es desconocida, aunque es bien sabido existe una importante asociación con estados protrombóticos. La identificación de trombofilia primaria pudiera explicar la formación de un trombo en sitios inusuales en ausencia de factores de riesgo.

**Objetivo:** Evaluar si la trombofilia hereditaria es un factor de riesgo en pacientes pediátricos para presentar hipertensión portal extrahepática.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio casos y controles, se incluyeron a todos los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de HPE mediante USG Doppler, AngioTAC o angioRM, que estuvieron en seguimiento por el servicio de gastroenterología pediátrica del HP del CMNO del IMSS, en el periodo del 1 de enero del 2013 al 30 de diciembre de 2022. Se formó un grupo control con pacientes pediátricos sin diagnóstico de hipertensión portal extrahepática, ni antecedente de afección hepática o trombosis.

Se obtuvo información del expediente clínico (físico y electrónico), como datos generales del paciente, historia clínica, diagnósticos, datos clínicos, laboratorio, estudios de gabinete, hallazgos endoscópicos y procedimientos quirúrgicos sometidos. Aquellos pacientes sin la determinación del perfil de trombofilia primaria, previo consentimiento/asentimiento informado, se procedió a la toma de muestras para la determinación de los inhibidores de la coagulación (Proteína C, S y Antitrombina III), las variantes genéticas patogénicas del gen del Factor V, *F5* c.1691G>A, p. Arg506Gln (denominado FV Leiden) y del gen de la Protrombina o Factor II, *F2* c.\*97G>A, F2, 20210 G-A,; así como la variante del gen *MTHFR* C677T, c.665C>T, p.Ala222Val. En complemento, se analizaron las variantes de la inserción (I) /delección (D) de 287 pb del gen de la enzima convertidora de angiotensina 1 (*ECA-I*), g.14094-14382. El análisis estadístico descriptivo se realizó utilizando en variables cualitativas frecuencias y

porcentajes, en cuantitativas medianas y rango intercuartil. El análisis inferencial se realizó con la prueba Chi cuadrada y U de Mann Whitney. La diferencia estadística se determinó con n valor de  $p < 0.05$ . La asociación de riesgo de las trombofilias primarias se realizará con razón de momios, la diferencia estadística se determinó con un IC 95%. Se capturaron los datos con los programas de “Excel” y “Word”, se utilizó el programa “IBM SPSS V21” para la realización del análisis estadístico.

El proyecto se sometió para su revisión y dictamen por el Comité de Ética en Investigación en salud 13108 y el Comité Local de Investigación en Salud 1310 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

**Resultados:** Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó en el grupo de los casos 27 pacientes durante el periodo de seguimiento del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2022 con una mediana de 6.24 años de seguimiento (IQR 2.05 – 8.57), predominando el sexo femenino 51.9% y los preescolares como el grupo edad más frecuente al diagnóstico 51.9%. En cuanto a los antecedentes se encontró que el 96.3% de los pacientes presentaron al menos 2 marcadores clínicos de trombofilia primaria, lo cual es esperado ya que al ser población pediátrica y la causa más común de HPE sea secundaria a OVPEH por una trombosis estos pacientes por se cumplen con los marcadores de trombosis en sitios inusuales y a una edad menor a 35 años. Por otro lado el 74.1% presentó al menos un factor de riesgo por HPE con una mediana de 3 (IQR 2 – 4); el más frecuente fue estancia en UCIN 74.1% (mediana 30 días IQR 10 – 42), seguido de prematuridad 51.8% y el 48.1% tuvo cateterismo venoso umbilical.

La forma de presentación más frecuente fue STDA (hematemesis/melena) en el 74.1% (n=20), seguido de esplenomegalia 18.5% (n=5). El diagnóstico de HPE fue con USG Doppler en 44.4% (n=12) y AngioTAC en 55.6% (n=15), identificando por estos métodos diagnósticos en el 96.2% (n=26) la presencia de trombosis portal, cavernoma portal o ambos. Desde el diagnóstico a su última consulta de seguimiento solo 3 pacientes

(11.1%) presentaron alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, sin embargo sin datos compatibles de afección intrahepática en los hallazgos de biopsia hepática.

En cuanto al perfil de trombofilia primaria, al comparar la presencia de alguna deficiencia de proteína de la coagulación con el grupo control que incluyó un total de 16 sanos, se observó un predominio del **65 vs 15.4%** del grupo control (**p= 0.011, OR 10.2 IC 95% 1.79 – 59.65**). Se encontró disminución del % de actividad/edad de la **proteína C** en los pacientes con HPE el **35 vs 0%** (**p = 0.027, OR 15 IC 95% 0.77 - 289**), **proteína S 50% vs 18.2%** (**p=0.128**) y **antitrombina III 5.3% vs 0** (**p = 0.419**). Por otro lado al comparar las medianas del porcentaje de actividad de las proteínas de la coagulación en ambos grupos, se encontró en los pacientes con HPE una mediana menor en todas las proteínas de la coagulación, solo con **p valor 0.002** estadísticamente significativo para la **proteína C 66.75 vs 85.38 grupo control (IQR 52.7 – 80.89)**. No se reportó encontró ningún caso de la variante del gen del FV Leiden y del gen de la Protrombina; en cuanto a la variante del gen *MTHFR* C677T y ECA-I I/D se encontraron más frecuente en estado homocigoto en los pacientes con HPE, en el 30.8 vs 12.5% y 18.5 vs 0% respectivamente, y 3 pacientes (11.1%) presentaron ambas variantes en estado homocigoto, sin valor de p significativo.

### **Conclusiones:**

La mayoría de los pacientes pediátricos con HPE cuentan con al menos 2 marcadores clínicos de trombofilia primaria por lo que esta debe descartarse de forma intencionada. La deficiencia de proteínas de la coagulación fue más frecuente en los pacientes con HPE vs controles sanos, comportándose como FR (**p= 0.011, OR 10.2 IC 95% 1.79 – 59.65**). Sugerimos en HPE no incluir de forma rutinaria en el abordaje de trombofilia primaria, salvo antecedentes familiares, a las variantes FV Leiden y Gen protrombina G20210A, por su alto costo y poca frecuencia en *población mexicana*. Las variantes patogénicas de la enzima *MTHFR* y ECA-1 se encontraron más frecuente respecto a los controles, sin embargo sin asociación de riesgo significativa y siendo necesarios más estudios para definir cuál es el rol de las variantes *MTHFR* y ECA-1 en HPE pediátrica con mayor tamaño de muestra e incluso estudios multicéntricos.

## II. MARCO TEÓRICO

La hipertensión portal (HP) se define como un gradiente de presión entre la vena portal y la cava inferior mayor a 5mmhg. Esta se puede dividir de acuerdo con su origen en intrahepática o extrahepática, así como de acuerdo con el nivel donde se encuentra la resistencia del sistema venoso portal en prehepática, hepática o posthepática, de éstas, la hepática se subclasifica de acuerdo con la relación de la afección con el sinusoides hepático (presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal). (1,2)

En la edad pediátrica las causas extrahepáticas más frecuentes de hipertensión portal en hígado no cirrótico son la obstrucción venosa portal extrahepática (OVPEH) y la hipertensión portal idiopática (HPI), las cuales, a diferencia del hígado en cirrosis, se asocian con hipertensión portal (HP) y un gradiente de presión venosa hepática normal o ligeramente elevado asociado con lesiones parenquimatosas mínimas. La resistencia al flujo sanguíneo en la HP secundaria a OVPEH es prehepática, mientras que en la HPI es presinusoidal y postsinusoidal. (1,2)

La obstrucción venosa portal extrahepática (OVPEH) es una entidad vascular hepática que se caracteriza por el bloqueo del flujo sanguíneo de la vena portal al hígado, con o sin involucro de las ramas intrahepáticas de la vena porta o las venas esplénicas/mesentérica superior.(1-3) La obstrucción aislada de la vena esplénica o mesentérica superior no es diagnóstico de OVPEH y puede requerir diferentes estrategias terapéuticas, al igual que aquellas asociadas con enfermedad hepática crónica o neoplasias.(3)

Es una de las causas más frecuentes de hipertensión portal y sangrado de tubo digestivo alto (STDA) en pediátricos, con reportes del 68-84% en países en vías de desarrollo, siendo reportado como la segunda causa en frecuencia de HP en edad pediátrica. (1,2) Sin embargo la frecuencia se reporta variable y depende además de la localización de la obstrucción del flujo portal encontrándose desde el 9-76% de los casos de hipertensión portal.(3)

En los pacientes pediátricos se han encontrado factores predisponentes con factores locales hasta en el 38-74% (trauma, tumor o inflamación en el 18-68%), encontrándose uno o más estados protrombóticos en rangos que varían de acuerdo a la serie de 28-62%.(1,2) Dentro de las causas de trombofilia relacionadas se encuentran las mutaciones de aumento en la función (factor V Leiden y la mutación de protrombina G20210A), las deficiencias hereditarias de proteínas anticoagulantes (antitrombina, proteína C y proteína S), síndrome antifosfolípidos y la hiperhomocisteinemia.(4)

Encontrando en los pacientes pediátricos que el riesgo de trombosis recurrente por la presencia de uno o varios factores genéticos protrombóticos es 2.7 (95% CI, 1.8–4.1) y 10.6 (95% CI, 3.2–31.6) respectivamente.(5) Sin embargo a diferencia de la población adulta, la presencia de casos idiopáticos en la edad pediátrica es mucho más frecuente con rangos del 26-62%. (1,2)

Los factores locales que se asocian con OVPEH en la ausencia de cirrosis son la pancreatitis, abscesos hepáticos, onfalitis, flebitis de la vena portal, cateterismo venoso umbilical (CVU), cirugía alrededor de la vena porta (esplenectomía, colecistectomía, Billroth-II) y neoplasias (pancreática, hepática o duodenal) incluyendo los trastornos mieloproliferativos. Sin embargo, hasta en el 19-64% de los pacientes se observa una combinación de factores sistémicos y locales. (1–4)

Existen ciertos sucesos en la edad perinatal que lo predisponen como el CVU (traumático o prolongado mayor a 3 días), onfalitis, sepsis neonatal, cirugías abdominales y enterocolitis necrotizante, siendo frecuentemente identificados en estos pacientes(2,3,7). Es importante mencionar que de estos el CVU se encuentra en debate ya que hasta en el 45% de los pacientes con trombosis venosa portal y CVU se encontró una recanalización espontánea de la vena porta a los 3 meses. (1,2)

Las anomalías congénitas se han reportado hasta en el 30% de los pacientes con OVPEH (cardiovascular, genitourinarias, Turner, coloboma, deformidades de la cadera y labio/paladar hendido). La presencia de enfermedad diarreica, sepsis abdominal y

síndrome nefrótico también se han encontrado presentes(1,2) Es importante mencionar que las anomalías congénitas como estenosis, atresia o agenesia no se incluyen dentro de la clasificación de EHPVO.(3)

Desafortunadamente dentro de la patogenia de la enfermedad el evento agudo que desencadena la OVPEH no es reconocido y el trombo se va formando gradualmente, posteriormente no siendo hasta la presencia de clínica que se identifica, sin embargo para este momento debido a la resistencia al flujo se formaron múltiples colaterales hepatopetales tortuosas alrededor del trombo originando el cavernoma, apareciendo a los 6-20 días de la interrupción al flujo portal, sin embargo esta respuesta es insuficiente para descomprimir las altas presiones del lecho esplácnico y compensar la reducción total del flujo sanguíneo hepático, por lo que se desarrollan vasos hepatófugos en los sitios de las comunicaciones portosistémicas formando várices, hemorroides, colaterales o derivaciones espontaneas.(1-3)

En la edad pediátrica la edad de presentación se puede dividir en temprana o tardía, en aquellos con manifestaciones tempranas (<3 años) se relacionan con CVU, onfalitis o eventos perinatales, mientras que aquellos asociados a otros factores predisponente o de etiología idiopática se manifiestan posterior a los 8 años y otras ocasiones hasta la etapa de adulto joven. (1,2)

En los pacientes pediátricos el sangrado variceal (49-85%) y la esplenomegalia (63-88%) son las presentaciones más comunes en niños, con una edad media para el primer episodio de sangrado alrededor de los 3.8-5.2 años, sin embargo en algunos pacientes puede detectarse previo al cuadro de sangrado la presencia de esplenomegalia, hiperesplenismo o hipertensión portal, aunque esto es generalmente observado en países desarrollados, ya que los países en vías de desarrollo el diagnóstico se encuentra retrasado hasta la edad de 6.3-9.3 años cuando el paciente ha tenido aproximadamente de 1.8-3.1 eventos de sangrado. (1,3,8,9)

Los eventos de sangrado se asociaron a procesos febriles y el uso de aines, así como se ha observado un aumento en la frecuencia y severidad con la edad, aunque estos pacientes debido a que preservan la función de síntesis hepática toleran con más facilidad estos episodios en comparación de los pacientes con hepatopatía crónica.(1,2) La ascitis a diferencia de lo reporta en pacientes adultos (21%) es menos frecuente (4%) y generalmente es transitoria, relacionada con episodio de sangrado, falla de medro e hipoalbuminemia, aunque se han observado formas persistentes en el curso de la enfermedad como parte de la duración prolongada de HP y el deterioro subsecuente progresivo de la función hepática.(2,10)

A nivel bioquímico es frecuente encontrar datos de hiperesplenismo, hasta en el 85% de los pacientes, aunque la mayoría están asintomáticos. Se ha visto alteración de las transaminasas hasta en el 4-9% pueden encontrarse transaminasemia, sin embargo, la elevación de fosfatasa alcalina (FA) y la gamma-glutamil transferasa (GGT) se asocia con el desarrollo de biliopatía portal. Pueden o no cursar con hipoalbuminemia la cual se encuentra especialmente bajo el contexto de falla de medro y episodios de sangrado.(1,2) La mutación del gen de protrombina, el factor V de Leiden, MTHFR y deficiencias de las proteínas de la coagulación deben ser valoradas cuando no se encuentra otra etiología o historia familiar de trombofilia.(3)

En lo hemodinámico se encuentra elevación de la presión intraesplénica e intravariceal en comparación de la presión intrahepática, sugiriendo un bloqueo presinusoidal por lo cual en estos pacientes encontraremos un gradiente de presión hepática normal (<5mmhg); esta obstrucción puede disminuir o no el flujo sanguíneo hepático, sin embargo esto dependerá del flujo colateral y el efecto “buffer” de la arteria hepática.(1,2)

Los hallazgos endoscópicos comunes son la presencia de várices esofágicas (70%), gástricas (30-64%), duodenales (11%) y anorrectales (41-7%), siendo más comunes respecto a los pacientes con cirrosis, mientras que la gastropatía hipertensiva se encuentra con menos frecuencia, acorde a lo reportado en adultos, sin embargo, en esta

entidad suele ocurrir posterior a erradicación variceal y suele ser transitoria, no progresiva y asintomática. (1,11)

El USG Doppler puede demostrar la presencia del cavernoma con una sensibilidad y especificidad mayor a 95%; mientras que la TAC y RMN también puede identificar la presencia de cavernoma, pero su principal función es la de establecer un mapeo anatómico previo a la cirugía de derivación. La biopsia por otra parte no es requerida de forma rutinaria, salvo exista sospecha de enfermedad hepática subyacente o para descartar cirrosis.(1-3)

El diagnóstico de esta entidad se basa de acuerdo con el consenso de Baveno VII, demostrado la presencia de cavernoma portal en USG Doppler en ausencia de datos de cirrosis o hepatopatía crónica.(12) Reservándose la biopsia y el gradiente de presión venosa hepática para los casos de alteración de las PFH o alteraciones morfológicas en los estudios de imagen, donde a nivel histológico se observaría arquitectura hepática preservada y en algunos casos la presencia de fibrosis periportal.(1-3,12)

La historia natural se asocia con sobrevida >10 años en alrededor del 90%, sin embargo, la calidad de vida en los pacientes pediátricos disminuye por comorbilidades como falla de medro, esplenomegalia, biliopatía portal, encefalopatía hepática mínima y extinción del parénquima. Aproximadamente de un tercio a la mitad de los pacientes tienen emaciación y retraso del crecimiento, de carácter multifactorial por privación del flujo sanguíneo portal con disminución de los factores hepatotrópicos; malabsorción secundaria a enteropatía portal hipertensiva; saciedad temprana por esplenomegalia masiva; resistencia a la hormona del crecimiento; y por ultimo anemia e hiperesplenismo.(1,2)

Los eventos de trombosis son multifactoriales influenciados por factores genéticos y ambientales, por lo que se consideran como un proceso de doble o triple golpe, es decir que un solo factor provee de un riesgo que es poco probable cause trombosis, pero uno o más factores de riesgo adicional pueden ser el factor que desencadene el evento para

que ocurra la trombosis como una cirugía, uso anticonceptivos orales, inmovilización o embarazo, siendo importante considerar la trombotoprofilaxis en los pacientes con trombofilia hereditaria.(6)

Estas alteraciones primarias de la coagulación son de interés en los pacientes pediátricos ya que estos comórbidos se asocian con trombosis en sitios inusuales como lo es la vena porta, así como también se han relacionado con presencia de microtrombosis hepáticas a nivel presinusoidal, esto afectando el flujo vascular aumentando el gradiente de presión y la consecuente hipertensión portal.

Para comprender la influencia que tienen los factores genéticos procoagulantes sobre la patología de la trombosis es necesario saber que la hemostasia es aquel proceso fisiológico mediante el cual se evita la pérdida sanguínea cuando existe una lesión en la pared del endotelio vascular con el objetivo de repararla mediante factores pro y anticoagulantes, concluyendo con la formación de un coágulo sanguíneo.(13)

## **MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN**

En 1960 para explicar este proceso se postuló el modelo denominado cascada de la coagulación, el cual consiste en una serie de pasos secuenciales en las que un factor activa al siguiente, actualmente se le conoce como modelo clásico y ha sido reemplazado por el nuevo modelo celular de la coagulación, el cual consiste en un proceso que consta de 3 fases (iniciación, amplificación y propagación) que suceden de forma simultánea y no secuencial como previamente se había estipulado. (13,14)

- **Fase de iniciación:** Al dañarse el endotelio, se produce exposición de las células endoteliales con posterior expresión del factor tisular (FT) en la superficie celular, con la consecuente activación de los factores VII, X y V; posteriormente se forma el complejo FT/FVIIa, que activa al factor X permitiendo su unión al factor V



### Anticoagulantes naturales

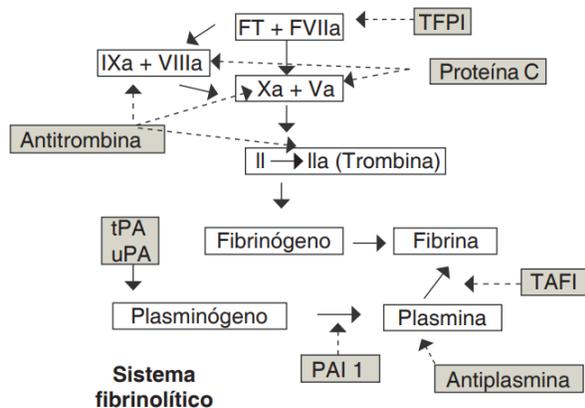


Figura 4. Sistema fibrinolítico. (10)

Cuando existe una alteración en este proceso aumenta el riesgo de trombosis o su recurrencia se considera que existe una trombofilia, la cual puede ser primaria cuando existe un factor genético o hereditario, que puede transmitirse de forma autosómica recesiva o dominante. Por otro lado, la trombofilia secundaria es debida a cualquier estado mórbido que altere el sistema de coagulación (Ej. Síndrome antifosfolípidos). (13,15,16) Esta

situación es conocida como un estado procoagulante y aunque es usado como sinónimo de un estado protrombótico, la mayoría de los pacientes con estos estados de hipercoagulabilidad nunca desarrollarán trombosis. (6)

## TROMBOFILIA PRIMARIA O HEREDITARIA

Por lo tanto se pudiera definir a la trombofilia como un estado de hipercoagulabilidad que predispone a trombosis de forma hereditaria, adquirida o por la interacción de ambos mecanismos. (17) Los estados de trombofilia se asocian con riesgo de trombosis venosa o tromboembolismos, los cuales en ocasiones ocurren en sitios poco comunes como las venas esplácnicas, cerebrales y retinales, aunque la expresión de la trombofilia hereditaria es variable, algunos pueden encontrarse asintomáticos hasta la etapa adulta, mientras que otros pueden tener tromboembolismo recurrente antes de los 30 años. (16)

El diagnóstico requiere la integración de la anamnesis, exploración física, estudios de laboratorio e imagen, siendo las pruebas genéticas útiles para la confirmación diagnóstica, evaluación del riesgo de recurrencia y diagnóstico de portadores asintomáticos en familias con mutaciones conocidas. (16) Sin embargo la presencia de dos rasgos de trombofilia primaria o la homocigosidad para el factor V Leiden, son

condiciones en las que la anticoagulación indefinida puede ser requerida, por lo que es importante la identificación de éstas.(18)

Dentro de las causas de trombofilia primaria se encuentra la deficiencia de antitrombina III la cual es un inhibidor de serinproteasas (inhibe trombina, factor Xa, IXa, XIa y XIIa). Es una entidad poco prevalente (0.02-0.2%), sin embargo, aumenta hasta 16 veces el riesgo de tener una trombosis venosa y hasta 3.6% el riesgo de recurrencia. Se caracteriza por una herencia autosómica dominante, de la cual se conoce el tipo 1 en los pacientes heterocigotos con una deficiencia en la cantidad y el tipo 2 con una deficiencia en su funcionamiento el cual puede ser debida a una mutación en el sitio donde se une la trombina o la heparina o en ambos.(19)

La proteína C y S forman parte de los inhibidores de la coagulación, son glicoproteínas K dependientes sintetizadas en el hígado. La proteína C inhibe los cofactores solubles (factor Va y VIIIa), mientras que la proteína S funciona como cofactor de la proteína C activada. La deficiencia de estas proteínas son otras causas de trombofilia primaria poco frecuentes con una prevalencia del 0.14 al 0.5-5%, las cuales aumentan el riesgo de trombosis venosa en 7.5 veces y la recurrencia en 2.9 veces. El tipo de herencia es autosómica dominante y existen 3 tipos, el tipo 1 con deficiencia cuantitativa, tipo 2 déficit funcional y en el caso de la proteína S, existe un tipo 3 en el cual hay deficiencia sólo de su fracción libre.(6,19)

Por otro lado se ha encontrado asociación del grupo sanguíneo ABO y la presencia de tromboembolismos, siendo más frecuentes en los diferentes a O, (A, B, AB), los cuales se asocian al aumento de los niveles plasmáticos de los factores procoagulantes, factor Von Willebrand y factor VIII, que se han encontrado hasta un 25% más elevados, con un OR de 1.79 y 2.08 veces, acorde a lo reportado en dos metaanálisis, siendo el riesgo de hasta 23.3 veces más elevado de trombosis en pacientes con trombofilia y tipo sanguíneo no O, respecto aquellos sin trombofilia y grupo sanguíneo O.(6)

## CAUSAS GENÉTICAS DE TROMBOFILIA PRIMARIA

Dentro del estudio de las bases moleculares de la trombofilia primaria se han identificado diferentes alelos en asociación con aumento del riesgo de trombosis venosa como la variante patogénica del factor V Arg1691G→A conocido como el factor V de Leiden, de G→A del nucleótido en la posición 20210 del gen de la protrombina y las variantes del gen de la 5,10-Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). (20)

El factor V Leiden es un trastorno hereditario que consiste en el cambio de arginina por glutamina en la posición 506, lo cual confiere resistencia a la inactivación por la proteína C activada haciéndolo de una forma más lenta lo que permite una mayor generación de trombina, aunque existen otras mutaciones esta es la causante de hasta el 95% de los casos de resistencia a la proteína C.(6)

Esta mutación se considera la causa más común de trombofilia hereditaria, se encuentra más frecuente en grupos étnicos de origen caucásico, manifestándose en la población europea hasta en el 4-5%, en Estados Unidos de América se estima un 5% en caucásicos, 2.2% hispanos y 1.2% en afrodescendientes, reportes en México sugieren una afección del 1% aproximadamente de la población general. Su herencia es autosómica dominante y en los portadores heterocigotos aumenta el riesgo de trombosis en 2-4 veces, mientras que en los homocigotos hasta 10-11 veces, aunque no incrementa el riesgo de recurrencia.(16,18–20) El tamizaje rutinario en familiares asintomáticos de pacientes afectados con trombosis no es recomendada de rutina y debe ser evaluada de forma individualizada, siendo beneficiosa en aquellos con historia familiar de trombosis recurrente a edad temprana (<50años) o si el familiar tiene un factor de riesgo adicional como anticoncepción oral, planea embarazo, entre otras.(18)

Existen otras variantes genéticas patogénicas del factor V que pueden causar resistencia a la proteína C activada, que consisten en variantes génicas o polimorfismos poco frecuentes descritos como el factor V Cambridge Arg306Thr y factor V Hong Kong Arg306Gly, sin embargo, su asociación con trombosis aun no es clara, a diferencia de lo

reportado con el factor V Liverpool Ile359Thr, ya que además de aumentar la resistencia a la proteína C activada, tiene una actividad pobre como cofactor de la proteína C activada para la inactivación del factor VIIIa. (18)

También es conocida la variante patogénica del gen de la protrombina en donde se sustituye una adenina por guanina en la posición 20210 de la región 3´terminal del gen, que afecta la transcripción de su ARN mensajero incrementado hasta en 30% sus concentraciones séricas en heterocigotos y 70% en homocigotos. La predisposición a trombosis se asocia a que promueve la generación de trombina o al inhibir la inactivación del factor Va.(6) Esta variante se encuentra frecuentemente en los grupos caucásicos, especialmente la población europea donde afecta hasta el 2-4%. En el individuo heterocigoto incrementa el riesgo de trombosis venosa hasta 3 veces y en los homocigotos hasta 6-7 veces, aunque no aumenta el riesgo de recurrencia. Existe un estado de heterocigoto compuesto el cual se define por la mutación del gen de la protrombina y el factor V Leiden lo cual aumenta el riesgo hasta 3-4 veces.(19,20)

Las variantes genéticas de la enzima Metilen tetrahidrofolato reductasa (MTFHR) producen hiperhomocisteinemia al interferir con el ciclo de la remetilación, existen también causas secundarias de hiperhomocisteinemia como fármacos, síndrome metabólico, anemia megaloblástica, insuficiencia renal entre otras. Sin embargo, se considera que incrementa sólo de forma marginal el riesgo de trombosis y su recurrencia de forma débil. (19,20)

La angiotensina II se ha relacionado con eventos de trombosis ya que además de sus funciones como vasoconstrictor, puede inhibir la fibrinólisis así como promover la activación y agregación plaquetaria, además degrada la bradicinina que es un mediador inflamatorio.(21) El gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se localiza en el cromosoma 17q23, el cual presenta un polimorfismo en el intrón 16 que se caracteriza por la inserción/delección (I/D) de un fragmento de 287 pares de bases, acorde al genotipo se afectan los niveles de ECA, siendo el genotipo DD el que ha reportado mayores, sin

embargo acorde a los estudios publicados hay resultados controversiales con OR desde 0.64-11.7.(21,22)

## ANTECEDENTES

En nuestro país existe el antecedente del trabajo de Ruiz Arguelles et al, 2001 (20), quienes encontraron una deficiencia de proteína C y S en el 4.9% y 1.9% respectivamente, sin encontrar deficiencia de antitrombina III; en cuanto las variantes genéticas asociadas, se encontró con mayor frecuencia la mutación del gen MTHFR (59%), en comparación con el factor V Leiden (13.5%) y protrombina 20210 (16%), de esta última no se encontraron mutaciones en el grupo control con lo descrito en hispanicos y caucásicos sin trombofilia en el 2.4 vs 1.3% respectivamente. En cuanto a las variantes hetero y homocigotas C677T del gen MTHFR se encontraron en el 61% de los pacientes y en el 78% del grupo control, sin embargo, hasta en el 28.5% tenían otras condiciones de trombofilia asociadas. En los pacientes mestizos mexicanos trombofílicos se encontró una prevalencia menor ( $p<0.001$ ) respecto lo reportado en caucásicos, sin embargo fueron significativamente mayores las mutaciones del gen de protrombina 20210 y MTHFR 677 ( $p<0.01$ ). (20) (23)

En otro estudio prospectivo conducido por Ruiz Arguelles et al, se incluyó a un total de 46 pacientes adultos mexicanos con al menos algún marcador clínico asociado con estados primarios de hipercoagulabilidad encontrando en el 92% al menos la presencia de alguna alteración y en el 88% de estos presentaban más de una alteración, por lo que sólo en el 8% de estos pacientes con un marcador clínico de trombofilia primaria no se encontró alguna anormalidad. El 11% presentó factor V Leiden, el 15% protrombina 20210A, el 69% el polimorfismo del gen MTHFR de los cuales siendo el 28% homocigotos y el 72% heterocigotos, 9% con deficiencia de proteína S, 13% con deficiencia de proteína C y el 2% con deficiencia de antitrombina III. Sin embargo, en este estudio se abordaron otras causas como el síndrome de plaqueta pegajosa, el fenotipo de resistencia de proteína C activada, la mutación de Hong Kong del factor V

así como el haplotipo HR2 de éste, siendo este último encontrado hasta en el 24% de los pacientes. (24)

Lacayo-Leñero, D. et al, publicaron de igual forma en población adulta mexicana un estudio retrospectivo de 95 pacientes con sospecha de trombofilia primaria con antecedente de trombosis antes de los 45 años de edad, trombosis recurrente, historia familiar o trombosis en sitios inusuales, encontrándose esta última indicación hasta en el 50.5% de la muestra y la historia familiar solo en el 15.7%, del total de la muestra encontraron en el 94.7% al menos una alteración relacionada con trombofilia, de las cuales el polimorfismo del MTHFR C677T se encontró en el 84.1% siendo el 53.6% en forma heterocigota y el 30.5% en forma homocigota, mientras que el Factor V de Leiden se reportó en el 5.2%, la deficiencia de proteína C, S y antitrombina en el 5.2, 3.1 y 0% respectivamente, mientras que la mutación de protrombina G20210A en el 2.1%. (17)

En la literatura internacional se encuentran estudios como el de El-Karaksy et al, en el cual se reportan datos clínicos de pacientes con obstrucción extrahepática de la vena porta como la edad de presentación, el síntoma de presentación, la presencia de visceromegalias o posibles factores de riesgo (cateterismo umbilical, sepsis, exanguinotransfusión), el manejo de los sangrados variceales y la respuesta de estos al tratamiento con propanolol; sin embargo sin incluir el perfil de trombofilia primaria ya que explica el autor no es un estudio realizado de rutina en esos pacientes(25), aunque en un estudio previo del mismo autor publicado en 2004 tipo casos y controles, realizado en 40 pacientes pediátricos con el diagnóstico de trombosis de la vena portal encontrando en el 50% de los pacientes al menos 1 alteración, en el 12.5% presentaron 2 o más alteraciones y en el 37.5% no se logró identificar alteraciones; de esta se encontró la deficiencia de proteína C en el 27.5%, antitrombina III en el 2.5%, sin casos de deficiencia de proteína S, con mutación del factor V de Leiden en el 30% y la mutación del gen de protrombina G20210A en el 15%, mientras que en el grupo control solo se reportó 1 caso de los 20 que se incluyeron con alteración identificada (heterocigoto para el factor V Leiden), encontrando una asociación con significancia estadística entre la presencia del factor V de Leiden ( $p=0.03$ ) y los pacientes con trombosis venosa portal con un riesgo relativo OR de 6 ( $p<0.05$ ). (26)

Existen reportes en India acorde a un estudio prospectivo analítico el cual encontró la deficiencia de proteína S, C y antitrombina en el 16.6, 7.7 y 6.4% respectivamente en pacientes con trombosis, sin embargo no se realizaron estudios moleculares.(27)

Existen otros reportes acerca de la relación de la obstrucción venosa portal extrahepática y las trombofilias primarias, como el reportado por Primignani et al, el cual incluyó 65 pacientes con edades entre 15 a 66 años, así como un grupo control (n=700) y un grupo de paciente con trombosis venosa profunda (n=500) esto con fines de comparación. En el grupo de pacientes con OVPEH se encontró al menos una trombofilia primaria en el 40% y en el 9% se encontró más de una alteración, a diferencia de lo reportado en el grupo control que fue el 13% y 0.5% respectivamente. Se encontró a la mutación de protrombina como la más frecuente en el 22% de los pacientes con un OR de 8.1 (IC 95% 3.9-16.6) y las deficiencias de proteínas anticoagulantes (antitrombina 3%, proteína C 0% o S 2%) con un OR 7.7 (2.1-28.1), sin encontrar asociación estadísticamente significativa para el factor V de Leiden (3%) y la hiperhomocisteinemia (12%), a diferencia de lo reportado en el subgrupo de trombosis venosa profunda donde si existió relación de riesgo.(4) En un reporte del hospital Kings College en Londres Inglaterra que incluyo 108 pacientes pediátricos durante el periodo de 1979 y 2005, 30 de ellos contaban con un perfil de trombofilia encontrando actividad baja de proteína C en 6 pacientes y antígeno de proteína S bajo en 2 pacientes, sin embargo en todos los pacientes se encontraron valores normales de antitrombina y la mutación del factor V de Leiden así como de JAK2 V617F estaban ausentes en los 30 pacientes evaluados.(10)

En 2010 se publicó por Pietro Battista et al, un estudio de casos y controles , en pacientes pediátricos caucásicos, en el que incluyeron 31 pacientes y 26 controles emparejados por edad, en los cuales se examinaron para trombofilia primaria incluyendo trastornos genéticos como la mutación de la MTHFR C677T, Factor V Leiden, mutación del gen protrombina G20210A, la deficiencia de proteína C, S y homocisteína, siendo evaluados al menos 3 meses posterior al diagnóstico de obstrucción de la vena porta. Encontrando una media de la primer manifestación clínica de trombosis de la vena portal a los 4 años y 9 meses, siendo la primer manifestación el STDA en el 87% de los pacientes y esplenomegalia en el 13%, con el 81% con presencia de várices a la edad

de presentación, además en el 68% de los pacientes se identificó algún antecedente de factor protrombótico local (sepsis neonatal o cateterización de vena umbilical) en comparación con solo el 1% en los controles. En cuanto a la trombofilia primaria, se encontró en el 7%(n=2) la mutación del factor V Leiden y la mutación del gen protrombina G20210A en el 10% (n=3), esto de forma heterocigota, sin encontrar pacientes homocigotos para estas mutaciones, así como tampoco en los controles. Por otro lado la mutación de la MTHFR-C667T se encontró en el 54.8% en forma heterocigota y 12.9% fue tipo homocigota, mientras que en los controles se encontró solo casos de heterocigotas en el 23.1%, con un valor de  $p=0.001$ , así como una razón de momios de 7 (IC 95%, 2.15-22.85) para los pacientes con trombosis venosa portal con al menos un alelo de este polimorfismo, aunque no se encontraron diferencias de los niveles de homocisteína respecto el grupo control con un valor de  $p$  no significativo ( $p=0.28$ ). Por otro lado, se encontró deficiencia de proteína C y proteína S en el 12.9% (n=4) para cada uno, mientras que en el grupo control solo se identificó 1 caso de deficiencia de proteína S. Al excluir el polimorfismo MTHFR, se encontró que en el 32% (n=10) fue la frecuencia de alteraciones hereditarias de trombofilia, contrastando con el grupo control solo con el 4% (n=1), con una razón de momios de 11.91 (IC 95%, 1.41-100.77) al comparar el grupo con trombosis venosa portal vs el grupo control. No se identificaron eventos trombóticos recurrentes en el seguimiento a largo plazo a 24 meses.(7)

En cuanto a información en población pediátrica acerca del riesgo de recurrencia del evento trombótico, existe un reporte en de pacientes pediátricos donde se evaluó el riesgo de trombosis venosa recurrente en pacientes con múltiples factores de riesgo protrombóticos. En este estudio prospectivo se incluyeron pacientes con un primer evento venoso tromboembólico que no hubieran recibido manejo anticoagulante por más de 6 meses y con exclusión de aquellos pacientes con factores protrombóticos secundarios durante el primer evento como cáncer, trombosis relacionada a catéteres, trastornos autoinmunes o nuevo evento trombótico durante los primeros 6 meses de manejo anticoagulante. De los 301 pacientes pediátricos con un primer evento tromboembólico se encontró en el 58.5% un factor de riesgo, mientras que en el 20.6% se encontraron múltiples factores de riesgo protrombóticos y en el 20.9% no se encontraron factores de riesgo. Durante el seguimiento el cual tuvo un promedio de 7

años, 64 pacientes (21.3%) presentaron recurrencia del evento con un promedio de 3.5 años posterior al retiro de la anticoagulación, de estos 31 (48.4%) tenían al menos un factor de riesgo, 30 (46.9%) tenían 2 o más factores de riesgo y solo en 3 (4.8%) no se encontraron factores de riesgo. Al comparar a los pediátricos con un factor de riesgo vs aquellos sin factores de riesgo el RR para trombosis venosa recurrente fue de 4.0 (95% IC, 1.2-13.2) en heterocigotos y 6.0 (95% IC 1.2-30) en homocigotos de la mutación del factor V Leiden, 5.3 (95% IC 1.4-20) en deficiencia de proteína C; por otro lado aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo protrombóticos se encontró un RR de experimentar un evento tromboembólico de 10.6 (95% IC 3.2-31.6), comparado con pacientes sin factores de riesgo y un RR de 2.7 (IC 95%, 1.8-4.1) cuando se comparó con aquellos que presentaban solo un factor de riesgo, además estos pacientes con múltiples factores tenían una supervivencia acumulada libre de trombosis reducida significativamente respecto a los otros grupos ( $p < 0.0001$ ), así como acorde al análisis de regresión logística multivariante en este grupo de pacientes pediátricos la recurrencia de eventos de tromboembolismos venosos no se asociaba o influenciaba por el género o factores precipitantes exógenos (inmovilización, cirugía, trauma o anticonceptivos orales). Por lo que acorde a lo encontrado en este estudio existe un subgrupo selecto de pacientes pediátricos con múltiples factores de riesgo protrombóticos primarios que incluso en ausencia de factores secundarios tienen un riesgo alto de recurrencia de trombosis, por lo que pudieran beneficiarse de terapia anticoagulante de largo plazo.(5)

En 2011 se realizó un metaanálisis de la asociación de los polimorfismo de la ECA-1 y el tromboembolismo venoso, el cual incluyó un total de 14 estudios con 3448 casos y 3491 controles, sin embargo 6 de ellos no tenían resultados estadísticamente significativos, 5 mostraron el genotipo DD como factor de riesgo y 3 como factor protector. Además la frecuencia del alelo D fue similar en los pacientes 53.7% y control 52.7%, sin encontrar asociación de riesgo estadísticamente significativa para el genotipo DD y el tromboembolismo venoso (DD vs ID + II, OR= 1.206, IC 95% 0.951-1.53,  $p = 0.123$ ), sin importar si era dominante o no, así como tampoco para el polimorfismos I/D.(21)

Un estudio de casos y controles en búsqueda de trombofilias primaria realizado en Ottawa en pacientes con tromboembolismo idiopático, con exclusión de aquellos con

neoplasias, en población adulta pareado al grupo control por edad, sexo y raza, con un total de 290 casos y 290 controles. Se encontró que el genotipo D/D tuvo una prevalencia similar en ambos grupos y con un comportamiento como factor protector con un OR 0.66 (IC 95% = 0.432-0.997), sin embargo otras mutaciones como la del factor V Leiden y gen protrombina G20210A fueron más frecuente que el grupo control con el 23.8% vs 4.6% ( $p < 0.0001$ ) y 8.7% vs 2% ( $p = 0.01$ ) respectivamente.(22)

En el 2013 se realizó en la unidad un protocolo de tipo descriptivo el cual incluyo 27 pacientes de forma prospectiva (01.01.2012 – 28.02.2013), encontrado una frecuencia de trombofilia primaria en el 40.6%, déficit proteína C en 3.7%, proteína S en 7.4% y sin casos de déficit de antitrombina. Del total de pacientes el 29.6% presento alguna alteración genética, el polimorfismo de MTHFR 25.9%, seguida del gen de protrombina G20210A en el 3.7%, sin encontrar casos de mutación del factor V de Leiden.

## IV. JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** La obstrucción venosa portal extrahepática (OVPEH) es una de las causas más frecuentes de hipertensión portal y sangrado de tubo digestivo alto (STDA) en pediátricos, con reportes del 68-84% en países en vías de desarrollo, siendo reportado como la segunda causa en frecuencia de HP en edad pediátrica. (1,2)

En algunos casos la etiología de la OVPEH es desconocida, aunque es bien sabido existe una importante asociación con estados protrombóticos. Por lo cual la identificación de mutaciones genéticas causantes de trombofilia pudiera explicar la formación de un trombo en sitios inusuales o en ausencia de otros factores de riesgo ya conocidos. En nuestro hospital la OVPEH en los últimos 4 años ha sido la causa más frecuente de sangrado de tubo digestivo alto en pacientes con hígado no cirrótico.

**Trascendencia:** La identificación de alteraciones protrombóticas primarias en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática, permitiría realizar profilaxis como terapia de mantenimiento de ser que lo amerite, o cuando se encuentre bajo situaciones protrombóticas secundarias como inmobilizaciones, uso de anticonceptivos, e incluso ante situaciones fisiológicas protrombóticas como el embarazo, y su identificación permitiría alertar sobre estados de portador en la familia. Además existe un grupo de pacientes con hipertensión portal extrahepática en los que no se logrará el control endoscópico de los eventos de sangrado de tubo digestivo y requerirán la realización de una cirugía de derivación vascular, por lo que al ser una cirugía mayor, es de interés conocer si el paciente cuenta con trombofilia primaria, para evaluar la tromboprofilaxis en caso de requerirla y prevenir un nuevo evento de trombosis.

Por otro lado, existe un estudio previo en la institución, sin embargo, de una temporalidad más corta y diseño descriptivo, por lo que este segundo estudio ofrecerá un panorama más completo de lo que realmente sucede y su correlación clínica, pudiendo aportar datos clave en cuanto a la etiología de esta entidad y dar pie a investigaciones futuras que permitan un manejo apropiado y oportuno de estos pacientes.

**Vulnerabilidad:** Las principales fallas que se encontraron durante el desarrollo del estudio fue la limitación de recursos por parte del laboratorio de la unidad debido a cuestiones de presupuesto y cambios de proveedor. Así como también influyo en menor grado la imposibilidad la localización del paciente y una muestra insuficiente de material genético. Lo anterior impidió completar la muestra y formar un grupo control representativo.

**Factibilidad:** El estudio era factible ya que el CMNO UMAE HP cuenta con infraestructura y recursos suficientes para la realización del estudio. Hay una adecuada población de estudio al ser centro de referencia de 3er nivel, de la zona noroccidente del país. Dentro del estudio se encuentra personal capacitado en las áreas de interés. Por lo cual se cuenta con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos y población de estudio suficiente para poder realizarlo.

## **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La obstrucción venosa portal extrahepática es una patología en la que se han identificado múltiples factores de riesgo, entre ellos destacan las alteraciones primarias de la coagulación ya que estas se asocian con trombosis en menores de 45 años y en sitios inusuales, como la vena porta donde se afecta el flujo vascular con un aumento del gradiente de presión y la consecuente hipertensión portal. Como se mencionó previamente la presencia de estas alteraciones aumentan el riesgo de trombosis y recurrencia, pudiendo ser necesario el tratamiento anticoagulante ya sea de forma rutinaria o temporal en situaciones que aumenten el riesgo protrombótico.

Dentro de la historia natural de la enfermedad para el control de esta llega a ser necesario la realización de derivaciones vasculares, para disminuir el flujo sanguíneo portal. Las derivaciones vasculares son cirugías mayores y aumentan el riesgo de un nuevo evento de trombosis, siendo de mayor interés en aquellos pacientes con trombofilia primaria o un evento previo de trombosis.

### **Pregunta de investigación**

¿La trombofilia hereditaria es un factor de riesgo en pacientes pediátricos para presentar hipertensión portal extrahepática?

## **V. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Evaluar si la trombofilia hereditaria es un factor de riesgo en pacientes pediátricos para presentar hipertensión portal extrahepática.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con hipertensión portal extrahepática.
2. Determinar la frecuencia del déficit de proteínas de la coagulación en pacientes con hipertensión portal extrahepática.
3. Determinar la frecuencia de mutaciones genéticas asociadas con trombofilia hereditaria en pacientes con hipertensión portal extrahepática.

## **HIPÓTESIS**

Hipótesis: La trombofilia hereditaria es un factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática.

Hipótesis Nula: La trombofilia hereditaria no es un factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática.

## VI. MATERIAL Y METODOS

### a) Tipo y diseño

Estudio casos y controles

### b) Universo de estudio

Se encontraron un total de 58 pacientes con diagnóstico de hipertensión portal extrahepática con diagnóstico mediante USG Doppler, AngioTAC o angioRM y que estuvieron en seguimiento por el servicio de gastroenterología pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, durante el periodo del 1 de enero del 2013 al 30 de diciembre de 2022. De los cuales se eliminaron 14 por haber participado previamente en estudios de trombofilia primaria, 1 por incapacidad para amplificación del ADN y 16 pacientes no se logro la muestra debido a ser foráneos al estado o perder seguimiento por el servicio, incluyendo en el grupo de casos un total de 27 pacientes.

### c) Población de estudio:

Pacientes en edad pediátrica de 1 mes de vida a 17 años 364 días con diagnóstico de hipertensión portal debido a obstrucción venosa portal extrahepática que se encuentren en seguimiento por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica durante el periodo de estudio.

### d) Cálculo muestral:

Para el cálculo de tamaño de muestra se realiza con la fórmula para estudios comparativos que utiliza dos proporciones considerando la presencia de polimorfismo PAI-1 como el más frecuente encontrado en pacientes con trombosis venosa portal con hígado no cirrótico con factor predisponente (45.8%) comparado con pacientes sin factor predisponente (42.4%) esto referido en el artículo del Dr. Douglas Tremblay.(28) Se considero un valor K 7.9 (alfa 0.05 y beta 80%)

- $\frac{(p_1q_1)(p_2q_2)}{K}$

- $$\frac{(p_1-p_2)^2}{(0.59-0.47)^2}$$
- $$\frac{(0.59*0.41) (0.47*0.53) (7.9)}{(0.12)^2}$$
- $$\frac{(0.2419) (0.2491) (7.9)}{0.0144}$$
- $$\frac{0.0602}{0.0144} (7.9)$$
- $$\frac{4755}{0.0144}$$
- 33 pacientes por grupo (66 pacientes total)

**e) Criterios selección**

**GRUPO CASOS**

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de hipertensión portal extrahepática que cumplan los criterios de inclusión y que a su vez no exista algún criterio de no inclusión o eliminación.

**Criterios de Inclusión:**

- 1.- Edad mayor de 1 mes 0 días de vida y menor a 17 años 364 días de vida.
- 2.- Sin tratamiento anticoagulante.
- 3.- Firma de consentimiento informado por padre o tutor.

**Criterios de no inclusión:**

- 1.- Patología hepática de base que se encuentre implicada en la génesis de hipertensión portal.
- 2.- Tratamiento anticoagulante que no pueda ser suspendido con fin de obtención de muestras.
- 3.- Transfusión de hemocomponentes 30 días previos a la toma de muestra de material genético

### **Criterios de eliminación**

- 1.- Fallecimiento durante el periodo de seguimiento previo a la realización de perfil genético de trombofilia.
- 2.- Ausencia de consentimiento para toma de muestra y realización de perfil genético de trombofilia.
- 3.- Muestra de material genético insuficiente o incapacidad de amplificación del ADN.
- 4.- Haber participado previamente en otros estudios de trombofilia primaria

### **GRUPO CONTROL**

Se formó un grupo control con pacientes pediátricos sin diagnóstico de hipertensión portal extrahepática, antecedente de afección hepática o trombosis.

### **Criterios de ingreso**

1. Pediátrico con edad 1 mes-17 años 11m.
2. Firma de consentimiento informado.
3. No uso de anticoagulantes

### **Criterios de no inclusión:**

- 1.- Antecedente personal de patología hepática de base conocida
- 2.- Tratamiento anticoagulante que no pueda ser suspendido con fin de obtención de muestras.
- 3.- Transfusión de hemocomponentes 30 días previos a la toma de muestra de material genético

### **Criterios de eliminación**

- 1.- Fallecimiento durante el periodo de seguimiento previo a la realización de perfil genético de trombofilia.
- 2.- Ausencia de consentimiento para toma de muestra y realización de perfil genético de trombofilia.
- 3.- Muestra de material genético insuficiente o incapacidad de amplificación del ADN.

## f) Variables.

### **Variables independientes:**

- 1.- **Inhibidores de la coagulación:** proteína C, Proteína S y Antitrombina
- 2.- **Variantes patogénicas:** Factor V de Leiden (FVL G1691A), Factor II de protrombina G20210A
- 3.- **Polimorfismos:** metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR polimorfismos C677T), ECA-1

### **Variables dependientes.**

- 1.- **Demográficas.** Edad al diagnóstico, edad actual, sexo, grupo etario.
- 2.- **Antecedentes personales:** Historia familiar de trombosis, malformaciones congénitas asociadas (cardiovascular, urinaria, cadera, labios), trombosis en otro sitio.
- 3.- **Factor local de trombosis:**
  - A) Infecciosos: sepsis neonatal, onfalitis, absceso hepático, pancreatitis, colangitis, enterocolitis necrotizante, estancia en UCIN, prematurez, bajo peso al nacer,
  - B) Cirugías: esplenectomía, Billroth, colecistectomía, cirugía de duodeno, páncreas o vías biliares.
  - C) Trauma: cateterismo venoso umbilical
- 4.- **Clínicas:** Peso, talla, CMB, IMC, estado nutricio, esplenomegalia, ascitis, red venosa colateral, hematemesis, melena.
- 5.- **Estudios laboratorio:** Hemoglobina, Leucocitos, linfocitos, plaquetas, TP, INR, TPT, ALT, AST, FA, GGT, Albumina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, grupo sanguíneo ABO y Rh.
- 6.- **Estudios de Gabinete:** Ultrasonido Doppler, Angiotac del sistema portal.
- 7.- **Hallazgos Endoscópicos:** Várices esofágicas, várices gástricas, gastropatía hipertensiva, sesiones de escleroterapia, sesiones de ligaduras y sesiones de obliteración, clasificación de Baveno.

8.- **Intervención quirúrgica:** meso-*rex*, recanalización percutánea, shunt portosistémico transyugular intrahepático (TIPS), esplenorrenal, esplenectomía total/parcial

9.- **Biopsia hepática** si / no

### Definición de variables

- **Edad:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. Se medirá en años
- **Edad al diagnóstico:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de hipertensión portal extrahepática. Se medirá en años
- **Género:** Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.
- **Grupo etario:** grupo edad al cual corresponde acorde a la OMS
- **Historia familiar de trombosis:** antecedentes de trombosis en familiares de 1er o 2do grado, sin importar el lugar de trombosis o la edad al evento.
- **Malformaciones congénitas asociadas:** presencia de malformación a nivel cardiovascular, urinaria, cadera y/o paladar.
- **Factores locales de trombosis:** factor que favorece localmente la formación de un trombo pudiendo tratarse de un procesos infeccioso (sepsis neonatal, onfalitis, absceso hepático, pancreatitis, colangitis, enterocolitis necrotizante), quirúrgico (esplenectomía, Billroth, colecistectomía, cirugía de duodeno, páncreas o vías biliares) o traumático (cateterismo venoso umbilical).
- **Estancia en UCIN:** estancia intrahospitalaria en cuidados intensivos en el periodo neonatal
- **Peso:** Cantidad de masa que posee un cuerpo expresado en unidades.

- **Talla:** es la medición de la estatura (>2 años) o longitud (<2 años) de un individuo expresada en unidades
- **IMC:** Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.
- **CMB:** es la circunferencia del brazo a nivel del punto medio de la longitud medida del vértice superior del acromion hasta el olecranon expresada en unidades
- **Estado nutricional:** evaluación del estado nutricional acorde a los indicadores P/T en menores de 5 años e IMC en >5 años acorde a la clasificación de la OMS
- **Estado nutricional acorde a CMB:** evaluación del estado nutricional acorde al indicador CMB/E acorde a la clasificación de la OMS en menores de 5 años y Frisancho para mayores de 5 años
- **Esplenomegalia:** crecimiento del bazo el cual es identificado mediante la palpación abdominal o por estudios de gabinete (USG, TAC)
- **Ascitis:** acumulación de líquido libre anormal en el espacio peritoneal
- **Red venosa colateral:** desarrollo anormal de las venas por la derivación de la corriente sanguínea debido a una alteración u obstáculo que se lo impide
- **Hematemesis:** expulsión de contenido hemático durante el vomito
- **Melena:** signo clínico que indica una hemorragia digestiva por la presencia de deposiciones negras debido a sangre digerida, originada superior al ángulo de Treitz
- **Hemoglobina:** nivel reportado en sangre de gramos de hb por decilitro
- **Leucocitos:** Nivel reportado en sangre de leucocitos por mm<sup>3</sup>
- **Plaquetas:** Nivel reportado en sangre de plaquetas por microlitro
- **Tiempo de protombina (TP):** tiempo que tarda en formarse un coagulo en una muestra de sangre
- **Índice internacional normalizado (INR):** valor estandarizado obtenido a través del TP
- **Tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa):** tiempo que tarda en formarse un coagulo en una muestra de sangre
- **Bilirrubina Total:** Suma del valor en sangre de la suma de la bilirrubina directa e indirecta

- **Bilirrubina indirecta:** Nivel reportado en sangre de bilirrubina no conjugada
- **Bilirrubina directa:** Nivel reportado en sangre de bilirrubina conjugada
- **ALT:** Nivel reportado en sangre de alanina aminotransferasa
- **AST:** Nivel reportado en sangre de aspartato aminotransferasa
- **GGT:** Nivel reportado en sangre de gamma glutamil transpeptidasa
- **FA:** Nivel reportado en sangre de fosfatasa alcalina
- **Albúmina:** Nivel reportado en sangre de seroalbúmina
- **Hemotipo:** tipo sanguíneo determinado por la presencia o no de los grupos ABO y el factor Rh en los glóbulos rojos
- **Ultrasonido Doppler:** estudio de USG que valora la presencia de datos compatibles con hipertensión portal extrahepática (Tipo de flujo, trombo en vena porta o transformación cavernomatosa de la porta)
- **AngioTAC del sistema portal:** estudio tomográfico que valora la presencia de datos compatibles con hipertensión portal extrahepática (presencia de colaterales, trombo en vena porta o transformación cavernomatosa de la porta)
- **Várices esofágicas:** son vasos venosos de la pared esofágica que se encuentran anormalmente dilatados por un aumento del flujo sanguíneo.
- **várices gástricas:** son vasos venosos de la pared gástrica que se encuentran anormalmente dilatados por un aumento del flujo sanguíneo.
- **Gastropatía hipertensiva:** complicación de la hipertensión portal que origina daño de la mucosa gástrica debido a un aumento del flujo sanguíneo a nivel de las vénulas submucosas y capilares, la cual se divide en leve y severa.
- **Escleroterapia variceal:** técnica endoscópica utilizada para el tratamiento de las várices esofágicas
- **Ligadura variceal:** técnica endoscópica utilizada para el tratamiento de las várices esofágicas
- **Obliteración variceal:** técnica endoscópica utilizada para el tratamiento de las várices gástricas
- **Derivación vascular:** técnica quirúrgica utilizada para la disminución de la presión portal mediante la redirección del flujo portal hacia el hígado.

- **Biopsia hepática:** la presencia de antecedente de realización de biopsia hepática
- **Déficit proteína C:** trastorno de la coagulación que confiere un mayor riesgo trombótico en el cual hay menores proporciones de la proteína C en sangre acorde a la edad
- **Déficit proteína S:** trastorno de la coagulación que confiere un mayor riesgo trombótico en el cual hay menores proporciones de la proteína S en sangre acorde a la edad
- **Déficit antitrombina:** trastorno de la coagulación que confiere un mayor riesgo trombótico en el cual hay menores proporciones de la antitrombina en sangre acorde a la edad
- **Variante patogénica Factor V de Leiden (FVL G1691A):** Trastorno genético de la coagulación que altera la estructura del factor V y aumenta el riesgo trombótico
- **Variante patogénica Factor II de protrombina G20210A:** Trastorno genético de la coagulación que altera la estructura de la protrombina y aumenta el riesgo trombótico
- **Polimorfismos metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR):** Trastornos genéticos de la coagulación que alteran la MTHFR y aumenta el riesgo trombótico, polimorfismos C677T.
- **Polimorfismos enzima convertidora de angiotensina 1 (ECA-1):** se analizarán las variantes de la inserción (I) /delección (D) de 287 pb del gen de la enzima convertidora de angiotensina 1 (*ECA-I*), g.14094-14382, al condicionar inflamación vascular, complicaciones cardiovasculares e hipertensión arterial, como factor de riesgo secundario de trombofilia.
- **Sangrado como presentación:** La presencia de sangrado de tubo digestivo como manifestación inicial de la patología
- **Sangrado durante el seguimiento:** Presencia de evento de sangrado de tubo digestivo durante el seguimiento por el servicio.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	VALOR NORMAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	N/A	Media y DE o Mediana y rango T de student o U de Man Whitney.
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	N/A	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Grupo etario</b>	Cualitativa	Nominal	Recién nacido, lactante, preescolar, escolar y adolescente	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Historia familiar de trombosis</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Malformaciones congénitas asociadas</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Factores locales de trombosis</b>	Cualitativa	Nominal	1. Infeccioso 2. Quirúrgico 3. Traumático	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Estancia en UCIN</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Peso</b>	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	N/A	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Estatura</b>	Cuantitativa	Continua	Metros	N/A	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>IMC</b>	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m <sup>2</sup>	N/A	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>CMB/E</b>	Cuantitativa	Continua	Puntuación Z	N/A	Media y DE o Mediana y rango

					T de student o U Man Whitney.
<b>Estado nutricional</b>	Cualitativa	Nominal	1. Eutrófico 2. Desnutrición moderada 3. Desnutrición grave 4. Sobrepeso 5. Obesidad	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Estado nutricional acorde a CMB</b>	Cualitativa	Nominal	1. Eutrófico 2. Desnutrición moderada 3. Desnutrición grave 4. Sobrepeso Obesidad	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Esplenomegalia</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Ascitis</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Red venosa colateral</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Hematemesis</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Melena</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativo	Continuo	Gr/dl	11-16.4	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativo	Continuo	U/mm <sup>3</sup>	4,000-11,000	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativo	Continuo	U/UI	150,000-400,000	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>TP</b>	Cuantitativo	Continuo	Segundos	11-15	Media y DE o Mediana y rango

					T de student o U Man Whitney.
<b>INR</b>	Cuantitativo	Continuo	N/A	Menor a 1.5	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>TTPa</b>	Cuantitativo	Continuo	segundos	28-40	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Bilirrubina total</b>	Cuantitativo	continuo	Mg/dl	0.2-1.3	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Bilirrubina directa</b>	Cuantitativo	continuo	Mg/dl	<1mg/dl	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Bilirrubina indirecta</b>	Cuantitativo	continuo	Mg/dl	0 - 1.1mg/dl	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>AST</b>	Cuantitativo	continuo	U/L	14-36	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>ALT</b>	Cuantitativo	continuo	U/L	0-35	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>GGT</b>	Cuantitativo	continuo	U/L	9-36	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>FA</b>	Cuantitativo	continuo	Mg/dl	38-126	Media y DE o Mediana y rango T de student o U Man Whitney.
<b>Albumina</b>	Cuantitativo	continuo	g/dL	3.5-5.2	Media y DE o Mediana y rango

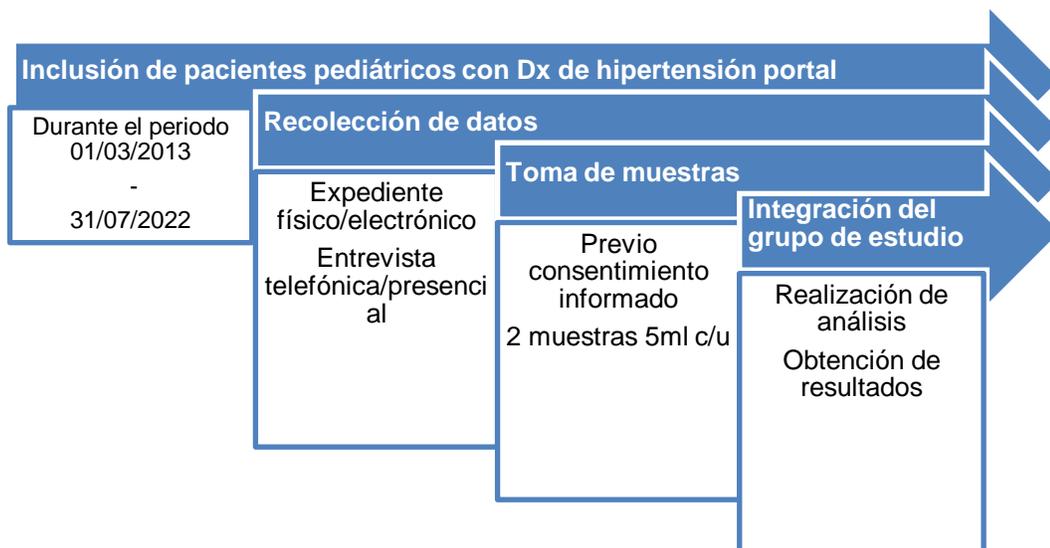
					T de student o U Man Whitney.
<b>Grupo sanguíneo</b>	Cualitativa	Nominal	1. 0 2. A 3. B 4. AB	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Rh</b>	Cualitativa	Nominal	1. + 2. -	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>USG Doppler</b>	Cualitativa	Nominal	1. Trombosis portal 2. Cavernoma portal 3. Flujo hepatófugos 4. Normal 5. Sin USG	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>AngioTAC</b>	Cualitativa	Nominal	1. Trombosis portal 2. Cavernoma portal 3. Normal 4. Sin AngioTAC	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Várices esofágicas</b>	Cualitativa	Nominal	1. Pequeñas 2. Medianas 3. Grandes 4. Sin várices	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Várices gástricas</b>	Cualitativa	Nominal	1. GOV-1 2. GOV-2 3. Sin várices	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Gastropatía hipertensiva</b>	Cualitativa	Nominal	1. Leve 2. Severa 3. Normal	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Escleroterapia variceal</b>	Cualitativa	Nominal	1. 1 sesión 2. 2-3 sesiones 3. 4 o más sesiones 4. Sin sesiones	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Ligadura variceal</b>	Cualitativa	Nominal	1. 1 sesión 2. 2-3 sesiones 3. 4 o más sesiones 4. Sin sesiones	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Obliteración variceal</b>	Cualitativa	Nominal	1. 1 sesión 2. 2-3 sesiones 3. 4 o más sesiones 4. Sin sesiones	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada

<b>Derivación vascular</b>	Cualitativa	Nominal	1. Meso-Rex 2. Meso-Cava 3. Esplenorrenal 4. Sin derivación	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Biopsia hepática</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	N/A	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Déficit proteína C</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	Normal cuando él % de actividad es >50%	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Déficit proteína S</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	Normal cuando él % de actividad es >53%	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Déficit antitrombina</b>	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. NO	Normal cuando él % de actividad es >75%	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Mutación factor V de Leiden (FVL G1691A)</b>	Cualitativa	Nominal	1. heterocigota 2. homocigota 3. Sin alteración	Sin variante patogénica	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Mutación factor II de protrombina G20210A</b>	Cualitativa	Nominal	1. heterocigota 2. homocigota 3. Sin alteración	Sin variante patogénica	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Polimorfismos MTHFR</b>	Cualitativa	Nominal	1. Mutación homocigota C677T 2. Sin alteración	Sin variante patogénica	Frecuencias y %, chi cuadrada
<b>Polimorfismo ECA-1</b>	Cualitativa	Nominal	1. Inserción (I) / Delección (D) 2. Sin alteración	Sin variante patogénica	Frecuencias y %, chi cuadra

## DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de hipertensión portal extrahepática durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2022 por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la Unidad Médica de Alta especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Se obtuvo información del expediente clínico (físico y electrónico), como datos generales del paciente, historia clínica, diagnósticos, datos clínicos, laboratorio, estudios de gabinete, hallazgos endoscópicos y procedimientos quirúrgicos sometidos.

Por otro lado se citó vía telefónica a los pacientes sin el perfil de trombofilia primaria, para la toma de 2 muestras de sangre periférica (5ml c/u) por punción venosa y realización del perfil de trombofilia primaria con la determinación de los inhibidores de la coagulación (proteína C, S y antitrombina), las variantes patogénicas del Factor V de Leiden y factor II de protrombina, así como los polimorfismos C677T de la metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y ECA-1, siendo las muestras llevadas de forma inmediata posterior a la toma para su procesamiento. Una vez integrándose el grupo de estudio se procedió a la realización del análisis.



## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Durante la realización del estudio se utilizaron para el registro de la base de datos recopilados los programas de “Excel” y “Word”, así como se utilizó el programa “IBM SPSS Statistics V25” para la realización del análisis estadístico.

Por otro lado, las características de la curva de distribución de datos se realizaron con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Para análisis de estadística descriptiva para variables cualitativas se realizó con frecuencias y porcentajes. Para variables cuantitativas se utilizó medianas y rango intercuartil debido a curva no simétrica.

Para estadística inferencial en variables cualitativas se utilizó chi cuadrada. Para variables cuantitativas se utilizó U de Mann Whitney debido a curva no simétrica.

La diferencia estadística se determinó con un valor de  $p < 0.05$ . La asociación de riesgo de las trombofilias primarias se realizará con razón de momios, la diferencia estadística se determinó con un IC 95%.

## VII. RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyo en el grupo de los casos un total de 27 pacientes en seguimiento por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica, con diagnóstico de hipertensión portal extrahepática durante el periodo de seguimiento del 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre de 2022 con una media de 5.43 y mediana de 6.24 años de seguimiento (IQR 2.05 – 8.57), predominando el sexo femenino 51.9% (n=14, p=0.75 OR 0.722 IC 95% 0.208 – 2.504), y el grupo edad más frecuente al diagnóstico fue el preescolar 51.9% (n=14) predominando al debut la etapa de lactantes en los pacientes con alguna variante patogénica de riesgo para trombosis aunque con valor de p no significativo. El grupo edad actual que predomina es el de escolares 66.7% (n=18) y la mediana de edad actual es de 10.64 (IQR 7.92 – 11.92)

En cuanto a los antecedentes se encontró que el 96.3% (n=26) de los pacientes presentaron al menos 2 marcadores clínicos de trombofilia primaria, lo cual es esperado ya que al ser población pediátrica y la causa más común sea secundaria a OVPEH por una trombosis estos pacientes per se cumplen con los marcadores de trombosis en sitios inusuales y a una edad menor a 35 años. La presencia de factores precipitantes conocidos en los pacientes fue poco usual encontrándose solo en 1 paciente el antecedente de uso de estrógenos debido a síndrome de ovario

<b>Tabla 1. Datos sociodemográficos y antropométricos de pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática</b>	
<b>Casos N=27</b>	
<b>Sexo</b>	
Femenino	14 (51.9%)
Masculino	13 (48.1%)
<b>Grupo Edad al Dx</b>	
Lactantes	4 (14.8%)
Preescolares	14 (51%)
Escolares	9 (33.3%)
Adolescentes	0 (0%)
Mediana (Q1-Q3)	3.03 (2.05 – 8.57)
<b>Grupo Edad actual</b>	
Lactantes	0 (0%)
Preescolares	4 (14.8%)
Escolares	18 (66.7%)
Adolescentes	5 (18.5%)
Mediana (Q1-Q3)	10.64 (7.92 – 11.92)
<b>Tiempo seguimiento (años)</b>	
Media	5.43
Mediana	6.24 (2.05 – 8.57)
<b>Estado Nutricio Dx*</b>	
Eutrofia	21 (77.7%)
D. moderada	2 (7.4%)
D. Grave	1 (3.7%)
Sobrepeso	1 (3.7%)
Obesidad	2 (7.4%)
<b>Estado Nutricio actual*</b>	
Eutrofia	17 (63%)
D. moderada	3 (11.1%)
D. Grave	0 (0%)
Sobrepeso	5 (18.5%)
Obesidad	2 (7.4%)
<b>*Ningún paciente presento diagnostico de talla baja al debut o a su última cita seguimiento</b>	
N: numero, Dx: diagnóstico, IQR: rango intercuartil. Frecuencias, porcentajes, media, mediana e IQR.	

poliquístico. Seis pacientes presentaron alguna anomalía congénita asociada y un paciente presento 3, siendo la esferocitosis la más frecuente 33.3% (n=3). Por otro lado se encontró al menos un factor de riesgo para hipertensión portal extrahepática en el 74.1% (n=20) de los pacientes y se encontró una mediana de 3 (IQR 2 – 4); siendo el más frecuente la estancia en UCIN el 74.1% (n=20), seguido de prematuridad 51.8% (n=14) y el 48.1% (n=13) tuvo cateterismo venoso umbilical. En cuanto a los días de estancia en UCIN se encontró una mediana de 30 días (IQR 10 – 42).

La forma de presentación más frecuente

fue con sangrado de tuvo digestivo alto (hematemesis/melena) en el 74.1% (n=20), seguido de esplenomegalia 18.5% (n=5), trombocitopenia y transaminasemia cada una con 3.7% (n=1). Se realizó el diagnóstico de hipertensión portal extrahepática con USG Doppler en 44.4% (n=12) y AngioTAC en 55.6% (n=15), identificando por estos métodos diagnósticos en el 96.2% (n=26) la presencia de trombosis portal, cavernoma portal o ambos. Cabe mencionar que los pacientes que se llegó al diagnóstico con AngioTAC (n=15) si bien el USG Doppler no fue diagnóstico si mostro la presencia de otros hallazgos sugestivos de hipertensión portal como colaterales portosistémicas 73.3% (n=11), disminución calibre porta 33.3% (n=5), flujo hepatofugo 13.3% (n=2) y velocidad de la V. porta >25cm/seg 13.3% (n=2).

Tabla 2. Datos clínicos de pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática	
Casos N=27	
<b>Forma de presentación</b>	
STDA	20 (74.1%)
Esplenomegalia	5 (18.5%)
Trombocitopenia	1 (3.7%)
Transaminasemia	1 (3.7%)
<b>Método diagnóstico</b>	
USG Doppler	12 (44.4%)
Angio TAC	15 (55.6%)
Angio RMN	0 (0%)
<b>Alteración PFH</b>	
Sí	3 (11.1%)
No	24 (88.9%)
<b>Biopsia hepática</b>	
Si	5 (18.5%)
<b>Hallazgos</b>	
1) Sin alteraciones	1 (20%)
2) patrón cambios mínimos	2 (40%)
3) 2 + dilatación sinusoidal	2 (40%)
<b>Manejo quirúrgico</b>	
Sí	4 (14.8%)
<b>Tipo:</b>	
1) Meso-Rex	1 (25%)
2) Warren	1 (25%)
3) Embolización esplénica	1 (25%)
4) anatomía no favorable	1 (25%)
N: numero, Dx: diagnóstico, IQR: rango intercuartil. Frecuencias, porcentajes, media, mediana e IQR.	

**Tabla 3. Marcadores clínicos de trombofilia primaria (MCTP), anomalías congénitas y factores de riesgo para HPE.**

Casos N=23	
<b>MCTP</b>	
Sí	26 (96.3%)
No	1 (3.7%)
<b># MC presentes</b>	
2	26 (96.3%)
3	2 (7.4%)
4	1 (3.7%)
<b>Anomalías congénitas</b>	
Sí	7 (25.9%)
No	20 (74.1%)
<b>Total</b>	9 (100%)
Esferocitosis	3 (33.3%)
Sx. Turner	1 (11.1%)
Mal rotación intestinal	1 (11.1%)
Hernia diafragmática	1 (11.1%)
Hipotiroidismo	1 (11.1%)
Def. factor VII	1 (11.1%)
Hemangioma esplénico	1 (11.1%)
<b>Factores de riesgo HPE</b>	
Sí	20 (74.1%)
No	7 (25.9%)
Mediana (Q1-Q3)	3 (2-4)
<b>Tipo:</b>	
Estancia UCIN	20 (74.1%)
Prematuro	14 (51.8%)
CVU	13 (48.11%)
Sepsis neonatal	7 (25.9%)
Hiperbilirrubinemia	5 (18.5%)
Qx abdominal	3 (11.1%)
Diarrea	0 (0%)
Deshidratación	0 (0%)
Mediana días UCIN (Q1-Q3)	30 (10 – 42)
N: numero, MCTP: marcadores clínicos de trombofilia primaria, HPE: hipertensión portal extrahepática, FR: factores de riesgo, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales, CVU: cateterismo venoso umbilical	

**Tabla 4. Hallazgos de imagen en pacientes con hipertensión portal extrahepática.**

	Dx USG Doppler N= 12	Dx AngioTAC N=15	Total= 27
Trombosis portal	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)
Cavernoma portal	4 (33.3%)	8 (66.6%)	12 (100%)
Trombosis / cavernoma	6 (66.6%)	3 (33.3%)	9 (100%)
Circulación colateral portosistémica o hilio esplénico	5 (31.2%)	11 (68%)	16 (100%)
Disminución calibre porta	0 (0%)	5 (100%)	5 (100%)
Flujo hepatófugo	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3 (100%)
Vel. Portal >25cm/seg	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3 (100%)
Esplenomegalia	8 (57%)	6 (42.8%)	14 (100%)

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes se encontraba en estado de eutrofia 77.7% (n=21), el 11.1% (n=3) con desnutrición moderada/grave, sobrepeso 3.7% (n=1) y el 7.4% (n=2) con obesidad. Mientras que acorde a su última valoración antropométrica durante el seguimiento se observa una disminución de los estados de eutrofia 62.9% (n=17), con un aumento del sobrepeso 18.5% (n=5) y sin cambios en la prevalencia de desnutrición 11.1% (n=3) y obesidad 7.4% (n=2).

Desde el diagnóstico a su última consulta de seguimiento solo 3 pacientes (11.1%) presentaron alteración de las pruebas de funcionamiento hepático. Se realizó biopsia hepática en el 18.5% (n=5) de los pacientes, las cuales una se reportó con hallazgos de normalidad, 2 con patrón de cambios mínimos y 2 con patrón de cambios mínimos con dilatación sinusoidal.

En cuanto al manejo endoscópico, a su debut a nivel esofágico solo 1 paciente (3.7%) no presentaba várices, el resto presentó esofágicas pequeñas (n=4, 14.8%) y grandes (n=22, 81.5%); acorde a su última endoscopia se reportó várices pequeñas en 88% (n=22) y grandes 12% (n=3). A nivel gástrico al debut la mayoría 63%(n=17) no presentaban várices gástricas, el resto presentó GOV1 25.9% (n=7) y GOV2 11.1% (n=3) y acorde a su última endoscopia se reportó ausentes 72% (n=18), GOV1 24% (n=6) y GOV2 4% (n=1); por otro lado la gastropatía hipertensiva al diagnóstico fue frecuente

**Tabla 5. Hallazgos endoscópicos de pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática**

	Endoscopia al debut N=27	Último control endoscópico N=25
<b>Varices esofágicas</b>		
Pequeñas	4 (14.8%)	22 (88%)
Grandes	22 (81.5%)	3 (12%)
Ausentes	1 (3.7%)	0 (0%)
<b>Varices Gástricas</b>		
GOV-1	7 (25.9%)	6 (24%)
GOV-2	3 (11.1%)	1 (4%)
IGV-1	0 (0%)	0 (0%)
IGV-2	0 (0%)	0 (0%)
Ausentes	17 (63%)	18 (72%)
<b>Gastropatía hipertensiva</b>		
Leve	20 (74.1%)	12 (48%)
Severa	4 (14.8%)	13 (52%)
Ausente	3 (11.1%)	0 (0%)

N: número, Dx: diagnóstico. Frecuencias, porcentajes.

**Tabla 6. Manejo endoscópico de pacientes pediátricos con HPE.**

Casos N=27	
<b>Escleroterapia*</b>	
Sí	11 (40%)
Mediana (Q1-Q3)	2 (1 – 5)
<b>Ligadura</b>	
Sí	23 (85.1%)
Mediana (Q1-Q3)	3 (2 – 5)
<b>Obliteración</b>	
Sí	4 (14.8%)
Mediana (Q1-Q3)	1 (1 – 1)

**\*Solo el 6.2%(n=2) de las sesiones de escleroterapia se realizaron a partir del 2017**  
N: número, HPE: hipertensión portal extrahepática.

encontrándose leve en 74.1% (n=20), severa 14.8% (n=4) y ausente en 11.1% (n=3), acorde a última endoscopia de control se reporta la totalidad de pacientes con algún grado de gastropatía hipertensiva y aumentando los casos de gastropatía severa con el 52% (n=13) y leve con 48% (n=12). Se encontró que el 85.1% (n=23) se realizó al menos una sesión de ligadura con una mediana de 3 (IQR 2 – 5), el 40% (n=11) se realizó al menos una sesión de escleroterapia con una mediana de 2 (IQR 1-5), en cuanto a obliteraciones de varices gástricas solo se realizaron 4 procedimientos terapéuticos con una mediana de 1 (IQR 1 – 1). De las 32 sesiones de escleroterapia solo 2 fueron realizadas posterior a enero de 2017, lo cual puede explicarse por la difusión de la ligadura como modalidad terapéutica.

El manejo quirúrgico de los pacientes es llevado a cargo del servicio de cirugía pediátrica de la unidad y son quienes determinan la indicación o no de cirugía, en nuestros pacientes el 14.8% (n=4) fue sometido a algún procedimiento quirúrgico (1 mesorex, 1 Warren, 1 embolización esplénica, 1 anatomía no favorable).

En cuanto al perfil de trombofilia primaria, al comparar la presencia de alguna deficiencia de proteína de la coagulación con el grupo control se observó un predominio del 65 vs 15.4% del grupo control (**p= 0.011, OR 10.2 IC 95% 1.79 – 59.65**). Dentro de la determinación de las proteínas de la coagulación se encontró disminución del porcentaje de actividad para la edad en los pacientes con hipertensión portal extrahepática de la proteína C en el 35 vs 0% (**p = 0.027, OR 15 IC 95% 0.77 - 289**), proteína S 50% vs 18.2% (n=10, p=0.128, OR 4.5 IC 95% 0.77 – 26.29) y antitrombina III 5.3% vs 0 (p = 0.419). Por otro lado al comparar las medianas del porcentaje de actividad de las proteínas de la coagulación mediante la prueba U de Mann-Whitney se encontró en el grupo con hipertensión portal una mediana menor para la proteína C **66.75 vs 85.38 en el grupo control (IQR 52.7 – 80.89) con un p valor 0.002**, el resto de las proteínas sin valor estadísticamente significativo.

En cuanto a las variantes patogénicas de riesgo protrombótico se encontraron más frecuentes en los pacientes con hipertensión portal respecto al grupo control 37% vs 12.5% (p=0.158) sin p valor significativo. No se encontró ningún caso de la variante del gen del Factor V, F5 c.1691G>A, p. Arg506Gln (denominado FV Leiden) y del gen de la

Protrombina o Factor II, *F2* c.\*97G>A, *F2*, 20210 G-A; por otro lado en cuanto a la variante del gen *MTHFR* C677T, c.665C>T, p.Ala222Val, se encontró en estado homocigoto en el 30.8 vs 12.5% (**n=8, p= 0.27**); mientras que las variantes de la inserción (I) /delección (D) de 287 pb del gen de la enzima convertidora de angiotensina 1 (*ECA-1*), g.14094-14382 se encontraron en estado homocigoto en el 18.5 vs 0% en el grupo control (**n=5, p = 0.139**) y el 11.1% (**n=3, p=0.282**) presentó en estado homocigoto las variantes del gen *MTHFR* y del *ECA-1* I/D de forma concomitante.

Tabla 7. Perfil de trombofilia primaria y asociación de riesgo en pacientes con HPE.				
	Casos	Controles	P	Razón de momios
<b>Sexo</b>				
Femenino	14 (51.9%)	7 (43.8%)	0.75	0.722 (IC 95% 0.208 – 2.504)
<b>Def. proteínas de la coagulación</b>				
Sí	13 (65%)	2 (15.4%)	<b>0.011</b>	<b>10.2 (IC 95% 1.79 – 59.65)</b>
<b>Def. Proteína C</b>				
Sí	7 (35%)	0 (0%)	<b>0.027</b>	15 (IC 95% 0.77 – 289)
Mediana (Q1-Q3)	66.75 (52.7 – 80.89)	85.38 (78.25 – 94.3)	<b>0.002</b>	
<b>Def. Proteína S</b>				
Sí	10 (50%)	2 (18.2%)	0.128	4.5 (IC 95% 0.77 – 26.2)
Mediana (Q1-Q3)	65.25 (56.4 – 82.45)	80.4 (75.08 – 89.9)	0.054	
<b>Def. Antitrombina III</b>				
Sí	1 (5.3%)	0 (0%)	0.419	2.02 (IC 95% 0.07 – 53.8)
Mediana (Q1-Q3)	87 (84 – 114)	105.75 (97.9 – 113.6)	0.120	
<b>Variante patogénica de riesgo protrombótico</b>				
Sí	10 (37%)	2 (12.5%)	0.158	4.118 (IC 95% 0.771 – 21.98)
<b>FV Leiden</b>				
Sí	0 (0%)	0 (0%)	--	---
<b>Gen protrombina 20210 G-A</b>				
Sí	0 (0%)	0 (0%)	--	---
<b>MTHFR C677T*</b>				
Sí	8 (30.8%)	2 (12.5%)	0.27	3.11 (IC 95% 0.56 – 17.02)
<b>ECA-1 I/D*</b>				
Sí	5 (18.5%)	0 (0%)	0.139	8.06 (IC 0.41 – 156.3)
<b>Doble homocigoto (MTHFR y ECA-1)</b>				
Sí	3 (11.1%)	0 (0%)	0.282	4.71 (IC 95% 0.22 – 97.38)

\*Las variantes se encuentran en estado homocigoto.  
 N: numero, IQR: rango intercuartil, Def: deficiencia, FV: factor V, MTHFR: metilen tetrahidrofolato reductasa, ECA-1: Enzima convertidora de angiotensina 1, HPE: hipertensión portal extrahepática. Comparación de proporciones con chi cuadrada. Comparación de medianas con U de Mann Whitney.

## VIII. DISCUSIÓN

En nuestro país existe el antecedente del trabajo de Ruiz Arguelles et al, 2001 (20), quienes encontraron una deficiencia de proteína C y S en el 4.9% y 1.9% respectivamente, sin encontrar deficiencia de antitrombina III, lo cual contrasta con nuestros hallazgos con un 35% def. proteína C, 50% def. proteína S y 5.3% con def. antitrombina III. Por otro lado en nuestro estudio no hubo casos de la variante del factor V Leiden y protrombina 20210 mientras que el autor reporto 13.5 y 16% en el grupo con trombosis previas.(20) (23)

En otro estudio prospectivo conducido por Ruiz Arguelles et al, se incluyó a un total de 46 pacientes adultos mexicanos con al menos algún marcador clínico asociado con estados primarios de hipercoagulabilidad encontrando en el 92% al menos la presencia de alguna alteración y en el 88% de estos presentaban más de una alteración lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio con un 96.3% para ambos. En este estudio nuevamente reporto presencia de las variantes factor V Leiden (11%) y protrombina 20210A (15%), en cuanto a la variante del gen MTHFR C667 se reportaron cifras similares con el 28% vs el 30.8% en nuestro estudio. Mientras que nuevamente fueron más frecuentes en nuestro estudio las deficiencias de la proteína S (9%), C (13%) y antitrombina III (2%). Sin embargo, en este estudio se abordaron otras causas como el síndrome de plaqueta pegajosa, el fenotipo de resistencia de proteína C activada, la mutación de Hong Kong del factor V así como el haplotipo HR2 de éste, siendo este último encontrado hasta en el 24% de los pacientes, por lo que este último pudiera ser explorado en la población pediátrica como parte del perfil de trombofilia y se pudiera prescindir en el abordaje inicial de trombofilia primaria en los pacientes con hipertensión portal extrahepática de la determinación de las variantes del factor V de Leiden y Gen de protrombina G20210A, salvo existan antecedentes familiares . (24)

Lacayo-Leñero, D. et al, publicaron de igual forma en población adulta mexicana un estudio retrospectivo de 95 pacientes con sospecha de trombofilia primaria con antecedente de trombosis antes de los 45 años de edad, trombosis recurrente, historia familiar o trombosis en sitios inusuales, encontrándose esta última indicación hasta en el 50.5% de la muestra y la historia familiar solo en el 15.7%, del total de la muestra

encontraron en el 94.7% al menos una alteración relacionada con trombofilia, de las cuales el polimorfismo del MTHFR C677T se encontró en el 84.1% siendo el 53.6% en forma heterocigota y el 30.5% en forma homocigota lo cual es similar a lo reportado en nuestro estudio (30.8%), mientras que fueron poco frecuentes las variantes del Factor V de Leiden se reportó en el 5.2 y 2.1% la protrombina G20210A, contrastando con la nula frecuencia en nuestro estudio. En cuanto la deficiencia de las proteínas de la coagulación fueron más frecuentes en nuestro estudio, respecto lo reportado por el autor con la deficiencia de proteína C, S y antitrombina en el 5.2, 3.1 y 0% respectivamente (17).

Cabe destacar que los estudios previamente mencionados no son realizados en población pediátrica exclusivamente y que el evento de trombosis no necesariamente fue nivel de la vena porta, por lo que la mayor frecuencia de deficiencia de proteínas de la coagulación en pacientes pediátricos puede explicarse a que la historia natural de la enfermedad de los pacientes con trombofilia primaria son eventos de trombosis a edades tempranas por lo que es esperado sean mas frecuentes y por otro lado la localización de la trombosis a nivel portal se relaciona con la presencia de múltiples factores de riesgos especialmente perinatales en los pacientes con OVPEH.

En la literatura internacional se encuentran estudios como el de El-Karakasy et al, publicado en 2004 tipo casos y controles, realizado en 40 pacientes pediátricos con el diagnóstico de trombosis de la vena portal los cuales encontraron deficiencia de proteína C en el 27.5%, antitrombina III en el 2.5%, sin casos de deficiencia de proteína S, lo cual coincide con lo reportado por nuestro estudio salvo que en nosotros si reportamos casos de def. proteína S. En cuanto a las variantes genéticas se reportó una frecuencia del factor V de Leiden en el 30% y del gen de protrombina G20210A 15%, encontrando una asociación con significancia estadística entre la presencia del factor V de Leiden ( $p=0.03$ ) y los pacientes con trombosis venosa portal con un riesgo relativo OR de 6 ( $p=<0.05$ ), lo cual contrasta con nuestros reportes pues no hubo casos de dichas variantes en nuestra muestra, esto se puede explicar a que al ser cuestiones genéticas es esperado varíen las frecuencias acorde a la geolocalización del estudio, de ahí la importancia de explorar la trombofilia primaria en pediátricos mexicanos pues acorde a nuestra revisión de la literatura no existe estudio previo con el cual comparar estos resultados. Estos hallazgos

refuerzan nuestra postura que al ser la variante del factor V de Leiden y gen de protrombina G20210A poco frecuentes en población mexicana y su alto costo no deberían realizarse de forma rutinaria en estos pacientes. (26)

Existen otros reportes acerca de la relación de la obstrucción venosa portal extrahepática y las trombofilias primarias, como el reportado por Primignani et al, el cual incluyó 65 pacientes con edades entre 15 a 66 años, así como un grupo control (n=700) y un grupo de paciente con trombosis venosa profunda (n=500) esto con fines de comparación. En el grupo de pacientes con OVPEH se encontraron hallazgos similares, aunque menos frecuentemente, en cuanto a las deficiencias de proteínas anticoagulantes (antitrombina 3%, proteína C 0% o S 2%) y se reportó asociación de riesgo con un OR 7.7 vs 10.2 Contrastando la frecuencia de la variante de protrombina como la más frecuente en el 22% de los pacientes con un OR de 8.1 (IC 95% 3.9-16.6), respecto a la nula frecuencia en nuestro estudio.(4) Nuestros hallazgos correlacionan con el un reporte del hospital Kings College en Londres Inglaterra que incluyo 108 pacientes pediátricos durante el periodo de 1979 y 2005, 30 de ellos contaban con un perfil de trombofilia encontrando actividad baja de proteína C en 6 (20%) pacientes y antígeno de proteína S bajo en 2 (6.6%) pacientes, sin embargo en todos los pacientes se encontraron valores normales de antitrombina y la mutación del factor V de Leiden así como de JAK2 V617F estaban ausentes en los 30 pacientes evaluados.(10)

En 2010 se publicó por Pietro Battista et al, un estudio de casos y controles , en pacientes pediátricos caucásicos, en el que incluyeron 31 pacientes y 26 controles emparejados por edad, en los cuales se examinaron para trombofilia primaria. En este estudio se reportaron grupo edad similar al debut (preescolar), el STDA como la primer manifestación el STDA en el 87 vs 74.1%, con el 81 vs 81.5% con presencia de várices a la edad de presentación, el 68 vs 74.1% de los pacientes se identificó algún antecedente de factor protrombótico local (sepsis neonatal o cateterización de vena umbilical). En cuanto a la trombofilia primaria, ellos reportaron presencia de la variante del factor V Leiden en el 7%(n=2) y del gen protrombina G20210A en el 10% (n=3), a diferencia de nuestro estudio. Por otro lado la mutación de la MTHFR-C667T homocigota fue más frecuente en nuestros pacientes, reportando por los autores solo en el 12.9% vs

el 30.8% en nuestro estudio, sin embargo ellos si reportaron un valor de  $p=0.001$ , así como una razón de momios de 7 (IC 95%, 2.15-22.85) para los pacientes con trombosis venosa portal con al menos un alelo de este polimorfismo, aunque no se encontraron diferencias de los niveles de homocisteína respecto el grupo control con un valor de  $p$  no significativo ( $p=0.28$ ). Por otro lado, se encontró deficiencia de proteína C y proteína S en el 12.9% ( $n=4$ ) para cada uno, mientras que en el grupo control solo se identificó 1 caso de deficiencia de proteína S, lo cual es acorde a nuestros hallazgos. Al. No se identificaron eventos trombóticos recurrentes en el seguimiento a largo plazo a 24 meses, contrastando con los 2 eventos reportados en nuestros pacientes (7.4%).(7)

En cuanto a información en población pediátrica acerca del riesgo de recurrencia del evento trombótico, existe un reporte en de pacientes pediátricos donde se evaluó el riesgo de trombosis venosa recurrente en pacientes con múltiples factores de riesgo protrombóticos. En este estudio prospectivo se incluyeron pacientes con un primer evento venoso tromboembólico que no hubieran recibido manejo anticoagulante por más de 6 meses y con exclusión de aquellos pacientes con factores protrombóticos secundarios durante el primer evento como cáncer, trombosis relacionada a catéteres, trastornos autoinmunes o nuevo evento trombótico durante los primeros 6 meses de manejo anticoagulante. De los 301 pacientes pediátricos con un primer evento tromboembólico se encontró al comparar a los pediátricos con un factor de riesgo vs aquellos sin factores de riesgo el RR para trombosis venosa recurrente fue de 4.0 (95% IC, 1.2-13.2) en heterocigotos y 6.0 (95% IC 1.2-30) en homocigotos de la mutación del factor V Leiden y 5.3 (95% IC 1.4-20) en deficiencia de proteína C, lo cual es de interés en nuestros pacientes ante la alta frecuencia de deficiencia de proteína C reportada; por otro lado aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo protrombóticos el autor reporto un RR de experimentar un evento tromboembólico de 10.6 (95% IC 3.2-31.6), comparado con pacientes sin factores de riesgo y un RR de 2.7 (IC 95%, 1.8-4.1) cuando se comparó con aquellos que presentaban solo un factor de riesgo, además estos pacientes con múltiples factores tenían una supervivencia acumulada libre de trombosis reducida significativamente respecto a los otros grupos ( $p < 0.0001$ ), Por lo que acorde a lo encontrado en ese estudio existe un subgrupo selecto de pacientes pediátricos con múltiples factores de riesgo protrombóticos primarios que incluso en ausencia de factores

secundarios tienen un riesgo alto de recurrencia de trombosis, por lo que pudieran beneficiarse de terapia anticoagulante de largo plazo, siendo los pacientes con hipertensión portal extrahepática parte de este grupo de pacientes.(5)

En 2011 se realizó un metaanálisis de la asociación de los polimorfismo de la ECA-1 y el tromboembolismo venoso, el cual incluyó un total de 14 estudios con 3448 casos y 3491 controles, reportando frecuencia similar de la variante I/D en los casos 48.5% y control 46.1%, sin encontrar asociación de riesgo estadísticamente significativa para la variante I/D y el tromboembolismo venoso.(21) Mientras que en nuestro estudio fue menos frecuente este polimorfismo en el grupo de los casos 18.5%, debemos destacar no se reporto en nuestro grupo control la presencia homocigota de dicha variante, aunque tampoco encontramos asociación de riesgo estadísticamente significativa.

## IX. CONCLUSIONES

- La mayoría de los pacientes pediátricos con HPE cuentan con al menos 2 marcadores clínicos de trombofilia primaria por lo que debe descartarse de forma intencionada.
- La deficiencia de proteínas de la coagulación fue más frecuente en los pacientes con HPE vs controles sanos, comportándose como FR (OR 16.5 IC 95% 2.68 – 101.3).
- Sugerimos en HPE no incluir de forma rutinaria en el abordaje de trombofilia primaria, salvo antecedentes familiares, a las variantes FV Leiden y Gen protrombina G20210A, por su alto costo y poca frecuencia en *población mexicana*.
- Las variantes patogénicas de la enzima MTHFR y ECA-1 se encontraron más frecuente respecto a los controles, sin embargo sin asociación de riesgo significativa.

- Son necesarios más estudios para definir cuál es el rol de las variantes MTHFR y ECA-1 en HPE pediátrica con mayor tamaño de muestra e incluso estudios multicéntricos.

## **X. LIMITACIONES**

- No se completó la muestra requerida (27/33) por lo que el poder estadístico del estudio puede estar comprometido, lo anterior debido a las limitaciones de recursos por parte del laboratorio del hospital ante limitación presupuesto y cambio de proveedor.
- Grupo control pequeño
- Se necesita la confirmación con mediciones de homocisteína y ECA en sangre para confirmar el factor de riesgo protrombótico de las variantes patogénicas MTHFR y ECA-1

## **XI. PROPUESTAS**

- Se sumarán el resto de los casos y aumentaremos el número de controles, para mejorar el poder estadístico del estudio.
- Se buscará corroborar el riesgo protrombótico con toma de niveles de homocisteína y ECA en sangre
- En caso de corroborar hiperhomocisteína suplementar con ácido fólico en los pacientes con variante de MTHFR C677
- Sensibilizar a los pediatras/neonatólogos en el riesgo de CVU
- Evaluar en conjunto con hematología a los pacientes con afecciones múltiples para valorar profilaxis en situaciones que aumenten el riesgo protrombótico como procedimientos quirúrgicos, medicamentos protrombóticos (Ej. Estrógenos)

## VII. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto se sometió para su revisión y dictamen por el Comité de Ética en Investigación en salud 13108 y el Comité Local de Investigación en Salud 1310 respetando en todo momento los principios éticos y científicos que justifican la investigación.

Esta investigación cumplió y se realizó acorde a los principios establecidos en las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y las Pautas Éticas Internacionales elaboradas por el código para la investigación en salud de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS).

Se realizó acorde al marco del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su última reforma del 2014 (Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), con atención a los siguientes artículos:

- Artículo 13: Prevalció el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes.
- Artículo 14: Esta investigación se ajustó a los principios científicos y éticos fundamentada en otros estudios científicos previos. Prevalció siempre los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles; realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia. Se Realizó una vez que se cuente con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación en salud y Ética.
- Artículo 16: La información que se obtuvo y que pudiera ser utilizada para identificar al paciente se guardó de manera confidencial y por separado. Se utilizó un código alfanumérico para la identificación de cada paciente.
- Artículo 17: Esta investigación se consideró como de riesgo mínimo, debido a que se requirió de una toma muestra de sangre periférica para completar los diagnósticos de las trombofilias primarias.
- Artículo 21: Se realizó consentimiento informado, donde se explicó a los padres y pacientes de manera clara y completa la justificación y objetivos del estudio, el procedimiento a realizar, los beneficios, las molestias o riesgos esperados. Así mismo se garantizó recibir respuesta a cualquier pregunta o aclaración y que

tendrán la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento del estudio, sin que por ello se creen prejuicios para continuar su cuidado y tratamiento. No se realizó ningún gasto por parte de los participantes.

- Artículo 22: El consentimiento se elaboró por el investigador principal y se entregó por escrito. Se solicitó la revisión y aprobación del Comité de Ética en Investigación 1302 de la UMAE del Hospital de Pediatría del CMNO y el Comité Local de Investigación en Salud.

La información que se obtuvo de los expedientes físicos, electrónicos y de la página virtual del laboratorio de la unidad, que pudiera ser utilizada para identificar al paciente (como nombre, edad, género, número de seguridad social) será protegida y ocultada por lo que se asignó a cada paciente con un número de folio. El equipo de investigadores es el único que podrá estar en contacto con la información, de acuerdo con lo establecido en la Pauta 12 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos”, manteniendo bajo resguardo en computadora personal.

## **VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Humanos**

Investigadores participantes en la elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información. Los cuales cuentan con amplia experiencia en la asesoría de proyectos, publicaciones en revistas científicas y conocimiento acerca de la hipertensión portal, la obstrucción venosa extrahepática y trombofilia en el paciente pediátrico.

### **Materiales**

Se requirió de material de papelería, cómputo, que fueron cubiertos por los participantes en el desarrollo del proyecto.

### **Financiamiento o recursos financieros**

No se requirió financiamiento externo

### **Infraestructura**

Se cuenta en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con la infraestructura necesaria.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Khanna R, Sarin SK. Idiopathic portal hypertension and extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatol Int*. 2018;12(s1):148–67.
2. Khanna R, Sarin SK. Noncirrhotic Portal Hypertension: Current and Emerging Perspectives. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):781–807.
3. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Rouassant SH, Nares-Cisneros J, Zárate-Mondragón F, González-Ortiz B, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Ann Hepatol*. 2013;12(SUPPL.1):3–24.
4. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 2005;41(3):603–8.
5. Nowak-Göttl U, Junker R, Kreuz W, Von Eckardstein A, Kosch A, Nohe N, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858–62.
6. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(3):147–58.
7. Pietrobattista A, Luciani M, Abrales JG, Candusso M, Pancotti S, Soldati M, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol*. 2010;16(48):6123–7.
8. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duché M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: Summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology*. 2016;63(4):1368–80.
9. Alberti D, Colusso M, Cheli M, Ravelli P, Indriolo A, Signorelli S, et al. Results of a stepwise approach to extrahepatic portal vein obstruction in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(5):619–26.
10. Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, Mufti GJ, Patel R, Mieli-Vergani G, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: king's college hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47(5):630–4.

11. Duché M, Ducot B, Ackermann O, Guérin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol.* 2017;66(2):320–7.
12. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–74.
13. Espitia-Huerter´o DP. Actualidades en coagulación. *Rev Mex Anestesiol.* 2015;38(1):143–6.
14. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58.
15. Majluf-Cruz A. Trombofilia. *Gac Med Mex.* 2017;153(4):427–9.
16. A. Dautaj, G. Krasi VB et al. Hereditary thrombophilia. *Acta Biomed.* 2019;90(10):44–6.
17. Lacayo-Lenero D, Hernandez-Hernandez D, Valencia-Martinez A, Barrales-Benitez O, Vargas-Ruiz AG. Primary thrombophilia in Mexico: A single tertiary referral hospital experience. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(8):920–4.
18. K. Shaeen, M. CHadi et al. Factor V Leiden How great is the risk of venous thromboembolism? *Cleve Clin J Med.* 2012;79(4):265–72.
19. Vargas Á. Trombofilias hereditarias: el perfil de pruebas necesarias Hereditary thrombophilias: The profile of necessary tests. *Rev Hematol Mex* 2019 abril-junio. 2019;20(2):79–85.
20. Ruiz-Argelles GJ, Garcs-Eisele J, Reyes-Nez V, Ramirez-Cisneros FJ. Primary thrombophilia in Mexico. II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol.* 2001;66(1):28–31.
21. Hsiao FC, Hsu LA. Meta-analysis of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene and venous thromboembolism. Vol. 17, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2011. p. 51–7.
22. Wells PS, Rodger MA, Forgie MA, Langlois NJ, Armstrong L, Carson NL, et al. The ACE D/D genotype is protective against the development of idiopathic deep

- vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2003;90(5):829–34.
23. Ruiz-Argüelles GJ, González-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in Mexico: A prospective study. *Am J Hematol.* 1999;60(1):1–5.
  24. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol.* 2005;78(1):21–6.
  25. El-Karaksy HM, El-Koofy N, Mohsen N, Helmy H, Nabil N, El-Shabrawi M. Extrahepatic portal vein obstruction in Egyptian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(1):105–9.
  26. El-Karaksy H, El-Koofy N, El-Hawary M, Mostafa A, Aziz M, El-Shabrawi 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(11):712–5.
  27. Mishra MN, Bedi VS. Prevalence of common thrombophilia markers and risk factors in Indian patients with primary venous thrombosis. *Sao Paulo Med J.* 2010;128(5):263–7.
  28. Tremblay D, Naymagon L, Troy K, Cromwell C, Edwards C, Schiano T, et al. The utility of thrombophilia testing in patients with newly diagnosed portal vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020;31(3):213–8.

**XI. ANEXOS****HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

No. paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: Masculino / Femenino Fecha actual: \_\_\_\_\_  
 F. Nac: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ F. Dx: \_\_\_\_\_ Edad al Dx: \_\_\_\_\_  
 Grupo etario al Dx: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

**1. ANTECEDENTES****MARCADOR CLÍNICO DE TROMBOFILIA PRIMARIA (HEREDITARIA)**

1. Trombosis edad menor 40 años: Si/No
2. Historia familiar de trombosis: Si/No
3. Trombosis recurrente sin factor precipitante: Si/No
4. Trombosis en sitios inusuales: Si/No
5. Resistencia a la terapia antitrombótica Si/No

**Factor precipitante conocido:** LES, Síndrome antifosfolípidos (Primario y secundario), neoplasia, embarazo, fármacos anticonceptivos

**Presencia de malformación congénita asociada:** Si /No Tipo: \_\_\_\_\_

**Fator riesgo para trombosis:** Si/No

\*cirugía abdominal: Si/No

\*Estancia UTIP Si/No,

\*Cateterismo venoso umbilical Si/No

\*Sepsis neonatal SI/NO, Onfalitis Si / No

\*Enterocolitis necrotizante SI/ No

\*Diarrea SI/NO

\*Deshidratación SI/NO

\*Otros (hiperbilirrubinemia, exanguinotransfusión, pancreatitis, absceso hepático, colangitis)

**Forma presentación:** STDA (variceal) / esplenomegalia / Trombocitopenia / Transaminasemia otra: \_\_\_\_\_

**2. DIAGNÓSTICO HIPERTENSIÓN PORTAL EXTRAHEPÁTICA:**

- Cavernoma: 1. USG Doppler 2. AngioTAC 3. AngioRM
- Ausencia de características de cirrosis o hepatopatía crónica por Biopsia o estudio de imagen Si/No

**3. DATOS ANTROPOMETRICOS**

- Peso al Dx \_\_\_\_\_ Peso actual: \_\_\_\_\_ Talla al Dx \_\_\_\_\_ Talla Actual: \_\_\_\_\_  
 IMC al Dx \_\_\_\_\_ IMC actual: \_\_\_\_\_ CMB al Dx \_\_\_\_\_ CMB actual: \_\_\_\_\_

**4. ESTUDIOS LABORATORIO**

- Labs al diagnóstico Fecha \_\_\_\_\_: ALT \_\_\_\_\_ AST \_\_\_\_\_ BT \_\_\_\_\_ BD \_\_\_\_\_ GGT \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_  
 TTPa \_\_\_\_\_ INR \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_ Linfocitos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_  
 Albumina \_\_\_\_\_ Hemotipo \_\_\_\_\_

- Últimos Labs Fecha \_\_\_\_\_: ALT\_\_\_\_ AST\_\_\_\_ BT \_\_\_\_\_ BD\_\_\_\_ GGT\_\_\_\_ TP\_\_\_\_  
TTPa\_\_\_\_ INR\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_ Linfocitos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_  
Albumina\_\_\_\_\_
- Alteración PFH al diagnóstico: Si/No
- Datos de hiperesplenismo (Linfopenia Si/No, leucopenia Si/No, esplenomegalia Si/No, trombocitopenia Si/No)

#### 5. DATOS ENDOSCOPICOS:

- Várices esofágicas pequeñas/medianas,
- Várices gástricas GOV-1/GOV-2/IGV-1/IGV-2,
- Gastropatía hipertensiva leve/severa
- Sesiones escleroterapia
- Sesiones ligadura
- Sesiones de obliteración

#### 6. DATOS HISTOLOGICOS

Toma de biopsia: Si/No, Normal Si/No

Hallazgos:

---

#### 7. MANEJO QUIRÚRGICO

\*\*\*Si/No. Fecha Qx: \_\_\_\_\_ Tiempo evolución: \_\_\_\_\_

\*\*\*Tipo: Meso-Rex / Meso-cava / Esplenorrenal

\*\*\*Indicación: Biliopatía / Falla de medro / Hipertensión portal fuera manejo endoscópico / Otra: \_\_\_\_\_

#### 8. TROMBOBOFILIA PRIMARIA

Presencia de trombofilia primaria Si / No Tipo: heterocigota/homocigota

- Déficit de proteínas inhibidoras coagulación: proteína C /proteína S /Déficit antitrombina
- Mutaciones: Factor V Leiden G1691A / gen protrombina G20210A
- Polimorfismo de la MTHFR C667 / A1298C

Homocisteína en sangre: \_\_\_\_\_ Hiperhomocisteinemia: \_\_\_\_\_

## Anexo 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACION DE INVESTIACION EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
GRUPO CASOS**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN EL PROTOCOLO DE  
INVESTIGACION:**

” Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos hipertensión portal extrahepática”

Numero de registro: \_\_\_\_\_

Guadalajara, Jalisco, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 202\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

**Justificación y objetivo del estudio:** La hipertensión portal extrahepática es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica con una incidencia reportada internacionalmente de hasta 1.1 por cada 100,000 nacidos vivos, sin embargo, a pesar de eso es una de las principales causas de hipertensión portal en este grupo etario y de la cual gran parte de los casos no se identifica una etiología o factor de riesgo definido. En los últimos años se han identificado diferentes trombofilias hereditarias en este grupo de pacientes de forma más prevalente que en individuos sanos y se han considerado parte de la fisiopatología de esta entidad, ya que por sí mismo la edad pediátrica y la localización de la trombosis a nivel de la porta son 2 marcadores clínicos de sospecha para una trombofilia hereditaria que se encuentran presentes en su hijo.

Por lo anterior pudiera existir una probabilidad que su hijo sea portador de alguna alteración en la coagulación de su sangre, por lo que se les invita a participar en esta investigación cuyo objetivo es identificar la presencia de trombofilias hereditarias en su hijo.

Se me ha informado que la participación de mi hija (o) es voluntaria y consistirá en lo siguiente:

1. Tomar una muestra de sangre de 5ml (un tubo con tapón morado o amarillo) que equivale a aproximadamente a 1 cucharada cafetera con la que se analizara si mi hija (o) tiene algún déficit proteico, mutación genética o polimorfismo, que provoque una alteración en la coagulación de la sangre; muestra que sería tomada durante la realización de estudios de laboratorio de rutina para el seguimiento de la enfermedad. La obtención de la muestra de sangre será en la vena de su brazo, como normalmente se hace cuando va al laboratorio.
2. Revisión del expediente clínico en físico y electrónico para la toma de datos clínicos (edad, sexo, fecha de nacimiento, historia clínica, entre otros) y resultado de estudios paraclínicos y de gabinete. Además, se revisará el reporte de biopsia de hígado en caso de que se haya realizado durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de mi hija (o). En todo momento se guardará la confidencialidad y privacidad de mi hija (o).

**Posibles riesgos y molestias:** Se me explicó que la obtención de la muestra de sangre es en una vena del brazo y en ocasiones puede causar como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias por unos días.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Estoy enterada (o) que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hija (o) en este estudio. Obtendré el beneficio de conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente de mi hija (o).

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Se me informó que se me notificarán los resultados del análisis de sangre que se tomen en mi hija (o); y si se encuentra alguna anomalía se me otorgará la asesoría médica correspondiente y en mi hija (o) la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.

**Participación o retiro:** Se me explico que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Estoy enterada (o) que tengo derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si así lo

considero, sin embargo, se me notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén y se perderá la identidad de esta.

En caso de que mi hija (o) sea mayor de 8 años, así como a mí, se le explicó también en que consiste este estudio y se le ha solicitado su asentimiento estando de acuerdo con ello.

**Privacidad y confidencialidad:** Se me explicó que toda la información que proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto. Para proteger la identidad de mi hija (o), los datos del expediente clínico que se tomen, así como de los análisis de sangre se le asignará un número para identificarlos; las muestras de sangre una vez analizadas se ingresarán a donde serán almacenadas, perdiendo la identidad de mi hija (o). También se me explicó que se me proporcionará la información para el bienestar de mi hija (o) (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Se me dijo que cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se mencionarán nombres de pacientes, su identidad será protegida y ocultada.

Debido a que hay muchas cosas más por estudiar en las trombofilias hereditarias, también se me pidió mi autorización para que al término de esta investigación se pueda guardar lo que sobre de la muestra de sangre, con el objetivo de ser utilizadas en futuras investigaciones. Estoy enterada (o) que, de aceptar, este material se almacenará en congelación en un lugar especial. También se me explicó que, al momento del ingreso de la muestra a este lugar, se guardará con un número para su identificación y no con sus datos personales perdiéndose la identidad de esta por lo que ya no podré recuperar dicha muestra de sangre, es decir en ningún momento se sabrá el nombre de la persona a quien corresponde la muestra de sangre. También estoy enterada (o) que, para poder utilizarlo en otros estudios relacionados, estos deben de estar registrados en los Comités de Investigación y ética correspondientes. Por lo anterior he decidido lo siguiente:

Por lo anterior he decidido lo siguiente:

Sí autorizo que se tome muestra para este estudio y guardar el sobrante para estudios futuros.

Sí autorizo que se tome muestra para este estudio.

No autorizo que se tome la muestra.

Se me ha explicado que en caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme con el investigador clínico responsable Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz, CIBO CMNO con Teléfono: (33) 3617 0060, horario 9:00-14:00 horas. Colaborador Dr. Juan Eduardo Robles Aguilera, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono (462) 621 89 57, horario 8:00-14:00 horas.

**Declaración de consentimiento informado:** Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción. Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hija (hijo) participe en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de padre, tutor  
o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma

### Anexo 3



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACION DE INVESTIACION EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
GRUPO CONTROL**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN EL PROTOCOLO DE  
INVESTIGACION:**

” Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos hipertensión portal extrahepática”

Numero de registro: \_\_\_\_\_

Guadalajara, Jalisco, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 202\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

**Justificación y objetivo del estudio:** La trombofilia hereditaria es una alteración en la coagulación de la sangre en la cual se favorece la presencia de eventos de trombosis en sitios inusuales como la vena porta condicionando la presencia de hipertensión portal extrahepática la cual es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica con una incidencia reportada internacionalmente de hasta 1.1 por cada 100,000 nacidos vivos, sin embargo, a pesar de eso es una de las principales causas de hipertensión portal en este grupo etario y de la cual gran parte de los casos no se identifica una etiología o factor de riesgo definido.

En los últimos años se han considerado parte de la fisiopatología de esta entidad, ya que por sí mismo la edad pediátrica y la localización de la trombosis a nivel de la porta son 2 marcadores clínicos de trombofilia hereditaria. Y si bien se han identificado de forma más prevalente las trombofilias hereditarias en estos pacientes en contraste pacientes pediátricos sanos, existe el riesgo de ser portador aun sin haber presentado algún evento de trombosis o tener antecedentes.

Por lo anterior nos encontramos evaluando la probabilidad que estos pacientes sean portadores de alguna alteración en la coagulación de su sangre, y se les invita a participar en esta investigación cuyo objetivo es identificar la presencia de trombofilias hereditarias en su hijo.

Se me ha informado que la participación de mi hija (o) es voluntaria y consistirá en lo siguiente:

1. Tomar una muestra de sangre de 5ml (un tubo con tapón morado o amarillo) que equivale a aproximadamente a 1 cucharada cafetera con la que se analizara si mi hija (o) tiene algún déficit proteico, mutación genética o polimorfismo, que provoque una alteración en la coagulación de la sangre; muestra que sería tomada durante la realización de estudios de laboratorio de rutina para el seguimiento de la enfermedad. La obtención de la muestra de sangre será en la vena de su brazo, como normalmente se hace cuando va al laboratorio.
2. Revisión del expediente clínico en físico y electrónico para la toma de datos clínicos (edad, sexo, fecha de nacimiento, historia clínica, entre otros) y resultado de estudios paraclínicos y de gabinete. Además, se revisará el reporte de biopsia de hígado en caso de que se haya realizado durante el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de mi hija (o). En todo momento se guardará la confidencialidad y privacidad de mi hija (o).

**Posibles riesgos y molestias:** Se me explicó que la obtención de la muestra de sangre es en una vena del brazo y en ocasiones puede causar como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias por unos días.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Estoy enterada (o) que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hija (o) en este estudio. Obtendré el beneficio de conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente de mi hija (o).

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:** Se me informó que se me notificarán los resultados del análisis de sangre que se tomen en mi hija (o); y si se encuentra alguna anomalía se me otorgará la asesoría médica correspondiente y en mi hija (o) la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.

**Participación o retiro:** Se me explico que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Estoy enterada (o) que tengo derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si así lo considero, sin embargo, se me notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén.

En caso de que mi hija (o) sea mayor de 8 años, así como a mí, se le explicó también en que consiste este estudio y se le ha solicitado su asentimiento estando de acuerdo con ello.

**Privacidad y confidencialidad:** Se me explicó que toda la información que proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto. Para proteger la identidad de mi hija (o), los datos del expediente clínico que se tomen, así como de los análisis de sangre se le asignará un número para identificarlos; las muestras de sangre una vez analizadas se ingresarán a donde serán almacenadas, perdiendo la identidad de mi hija (o). También se me explicó que se me proporcionará la información para el bienestar de mi hija (o) (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Se me dijo que cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se mencionarán nombres de pacientes, su identidad será protegida y ocultada.

Debido a que hay muchas cosas más por estudiar en las trombofilias hereditarias, también se me pidió mi autorización para que al término de esta investigación se pueda guardar lo que sobre de la muestra de sangre, con el objetivo de ser utilizadas en futuras investigaciones. Estoy enterada (o) que, de aceptar, este material se almacenará en congelación en un lugar especial. También se me explicó que, al momento del ingreso de la muestra a este lugar, se guardará con un número para su identificación y no con sus datos personales perdiéndose la identidad de esta por lo que ya no podré recuperar dicha muestra de sangre, es decir en ningún momento se sabrá el nombre de la persona a quien corresponde la muestra de sangre. También estoy enterada (o) que, para poder utilizarlo en otros estudios relacionados, estos deben de estar registrados en los Comités de Investigación y ética correspondientes. Por lo anterior he decidido lo siguiente:

Por lo anterior he decidido lo siguiente:

Sí autorizo que se tome muestra para este estudio y guardar el sobrante para estudios futuros.

Sí autorizo que se tome muestra para este estudio.

No autorizo que se tome la muestra.

Se me ha explicado que en caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podré dirigirme con el investigador clínico responsable Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz, CIBO CMNO con Teléfono: (33) 3617 0060, horario 9:00-14:00 horas. Colaborador Dr. Juan Eduardo Robles Aguilera, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono (462) 621 89 57, horario 8:00-14:00 horas.

**Declaración de consentimiento informado:** Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas se contestaron a mi satisfacción. Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hija (hijo) participe en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de padre, tutor  
o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el  
consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo 2  
Nombre, dirección, relación y firma

## Anexo 4



### CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN GRUPO CASOS

Nombre del estudio: " Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática"

Número de registro: \_\_\_\_\_

Guadalajara, Jalisco. A \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 202\_\_.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_

La enfermedad que tú tienes se llama hipertensión portal la cual en la mayoría de los casos fue provocada por la formación de un trombo a nivel de tu vena porta quien se encarga de llevar la sangre a tu hígado. Queremos estudiar tu sangre para saber si tienes otra enfermedad que pudo haber provocado esta enfermedad y de esta manera darte tratamiento en caso de que lo necesites, con el fin de ayudar a tu cuerpo a sentirse mejor. Por eso te estamos invitando a participar en esta investigación. Ya hablamos con tus papás y ya saben que te estamos preguntando si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo, hablarlo con tus papás o alguien de tu confianza. Si hay algo que no entiendas, puedes preguntarlo las veces que quieras y te explicaremos. Si aceptas participar, te pedimos permiso para que tomemos una cantidad pequeña de tu sangre para vaciarla en tubitos (morado o amarillo), que equivalen a una cucharada cafetera. La muestra de sangre se toma con jeringa y aguja, puedes sentir dolor por el piquete, pero esta molestia pasará después de un rato como sucede siempre que vas al laboratorio a que te realicen exámenes. En caso de que se haga morete en la zona del piquete, te podrán poner hielo para que desaparezca más pronto.

Tú puedes decir que no quieres participar, aunque tus padres hayan aceptado y estén de acuerdo en que participes en el estudio. Si tienes duda puedes aclararlas y hacer las preguntas de lo que estamos haciendo con tu sangre, o cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Tus padres o tú pueden comunicarse con el investigador responsable: Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz, CIBO CMNO con Teléfono: (33) 3617 0060, horario 9:00-14:00 horas. Colaborador Dr. Juan Eduardo Robles Aguilera, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono (462) 621 89 57, horario 8:00-14:00 horas.

Por favor escribe tu nombre en la siguiente línea si estás de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

## Anexo 5



### CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN GRUPO CONTROL

Nombre del estudio: " Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática"

Número de registro:

Guadalajara, Jalisco. A \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 202\_\_.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_

Existe una enfermedad llamada hipertensión portal la cual en la mayoría de los casos es provocada por la formación de un trombo a nivel de la vena porta que se encarga de llevar la sangre al hígado y algunos niños la padecen, queremos ayudarlos y saber si existe alguna enfermedad en sus genes que necesite de un tratamiento especial y se puedan sentir mejor. Por eso te estamos invitando a participar en esta investigación. Ya hablamos con tus papás quienes están de acuerdo te preguntemos si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo, hablarlo con tus papás o alguien de tu confianza. Si hay algo que no entiendas, puedes preguntarlo las veces que quieras y te explicaremos. Si aceptas participar, te pedimos permiso para que tomemos una cantidad pequeña de tu sangre para vaciarla en tubitos (morado o amarillo), que equivalen a una cucharada cafetera. La muestra de sangre se toma con jeringa y aguja, puedes sentir dolor por el piquete, pero esta molestia pasará después de un rato como sucede siempre que vas al laboratorio a que te realicen exámenes. En caso de que se haga morete en la zona del piquete, te podrán poner hielo para que desaparezca más pronto.

Tú puedes decir que no quieres participar, aunque tus padres hayan aceptado y estén de acuerdo en que participes en el estudio. Si tienes duda puedes aclararlas y hacer las preguntas de lo que estamos haciendo con tu sangre, o cualquier otro asunto relacionado con este estudio. Tus padres o tú pueden comunicarse con el investigador responsable: Dra. Yolanda Alicia Castillo de León. UMAE Pediatría con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727, horario 8:00-14:00 horas. Con el investigador asociado Dra. Ana Rebeca Jaloma Cruz, CIBO CMNO con Teléfono: (33) 3617 0060, horario 9:00-14:00 horas. Colaborador Dr. Juan Eduardo Robles Aguilera, médico residente de la especialidad de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Pediatría con el teléfono (462) 621 89 57, horario 8:00-14:00 horas.

Por favor escribe tu nombre en la siguiente línea si estás de acuerdo en participar en este estudio.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD**

**CARTA DE CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

La MC. Yolanda Alicia Castillo de León (Investigador responsable), el ME. Juan Eduardo Robles Aguilera (Residente de gastroenterología y Nutrición pediátrica), la DC. Ana Rebeca Jaloma Cruz, el DC. Juan Carlos Barrera de León y el ME. Roberto Garibaldi Covarrubias (investigadores asociados) del proyecto titulado “” Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática” con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, colonia independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, a 08 del mes de agosto del 2022, se comprometen a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter de investigador responsable y asociado, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley federal de transparencia y acceso a la información pública gubernamental, la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares y el código penal del estado de Jalisco, a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de los particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto:

**MC. Yolanda Alicia Castillo de León**

Nombre y firma

Anexo 7

**CARTA DE NO INCOVENIENTE**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMNO**

Guadalajara, Jalisco. A 08 de agosto del 2022

Dra. Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo  
Titular de la Coordinación de investigación en Salud  
Instituto Mexicano del Seguro Social

Presente

En mi carácter de directora general de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, declaro que no tengo inconveniente en que se efectúe en esta Institución el protocolo de investigación en salud con el título “” Trombofilias hereditarias como factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal extrahepática”. El protocolo será realizado bajo la dirección de la Dra. Yolanda Alicia Castillo de León como investigador responsable, en caso de que sea aprobado por el Comité de Ética en Investigación en salud 13108 y el Comité Local de Investigación en Salud 1310. A su vez, hago mención de que esta unidad cuenta con la infraestructura necesaria, así como los recursos humanos capacitados para la realización del estudio citado.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Dra. Ana Ruth Hernández Cervantes  
Director Medico  
UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente

Anexo 8

DICTAMEN DE ACEPTACION SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 26 de septiembre de 2022**

**M.C. Yolanda Alicia Castillo de León**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Trombofilia hereditaria como factor de riesgo en pacientes pediátricos con hipertensión portal**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-1302-058

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL