



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS:

*Asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños  
con hipertensión portal pre hepática*

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:  
MIRIAM DEL CARMEN LÓPEZ REYNOSO

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MIRIAM SOSA ARCE

No DE REGISTRO: R-2019-3502-128

CIUDAD DE MÉXICO, 2019





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.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3502.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 15 de julio de 2019

Dra. Miriam Sosa Arce

**PRESENTE**

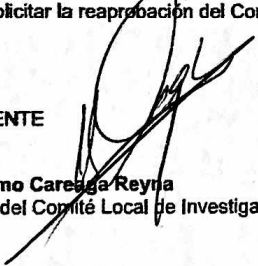
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3502-128

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

  
**Dr. Guillermo Careaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

---

**DRA MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES**  
ENCARGADA DE DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ  
GARZA", CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DR JOSÉ ANTONIO CHÁVEZ BARRERA**  
PROFESOR TITULAR DE CURSO  
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA",  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

---

**DRA MIRIAM SOSA ARCE**  
MÉDICO NO FAMILIAR ADSCRITO AL SERVICIO DE  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA UMAE HOSPITAL  
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO  
NACIONAL LA RAZA  
ASESORA DE TESIS

---

**DRA. MIRIAM DEL CARMEN LÓPEZ REYNOSO**  
RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA  
TESISTA

## **INVESTIGADORES**

### **IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES**

#### **INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

DRA. MIRIAM SOSA ARCE

MÉDICO NO FAMILIAR

MATRÍCULA: 99312737

ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA HOSPITAL GENERAL CMN "LA RAZA".

DIRECCIÓN: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS SIN NÚMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD: CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

E-MAIL: MIRMSA22@GMAIL.COM

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23520

#### **ALUMNO:**

NOMBRE: MIRIAM DEL CARMEN LÓPEZ REYNOSO

MARICULA: 98368635

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL G.G.G. CMN LA RAZA

CARGO INSTITUCIONAL: RESIDENTE DE 2 AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

TELÉFONO: 5724-5900 EXT 23520

DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N, COLONIA LA RAZA

DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, CIUDAD DE MÉXICO.

CORREO: MIRIAMLOREY16@GMAIL.COM

#### **SERVICIOS PARTICIPANTES:**

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA.

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

## Índice

<b>INVESTIGADORES</b> .....	4
<b>IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES</b> .....	4
<b>ABREVIATURAS</b> .....	7
<b>RESUMEN</b> .....	8
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>ANTECEDENTES</b> .....	12
<b>GENERALIDADES</b> .....	12
<b>DEFINICIONES</b> .....	13
<b>FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN</b> .....	14
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	14
<b>ETIOLOGÍA</b> .....	16
<b>CUADRO CLÍNICO</b> .....	16
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	16
<b>TRATAMIENTO</b> .....	18
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	20
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	21
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	23
<b>OBJETIVOS</b> .....	23
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	23
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	24
<b>TIPO DE ESTUDIO</b> .....	24
<b>UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL</b> .....	24
<b>PERÍODO DE ESTUDIO</b> .....	24
<b>POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	24
<b>Criterios de inclusión:</b> .....	24
<b>Criterios de no inclusión</b> .....	24
<b>Criterios de eliminación</b> .....	25
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	25
<b>Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población</b> .....	26
<b>RECLUTAMIENTO</b> .....	27
<b>PLAN DE ANÁLISIS</b> .....	27
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	28
<b>RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:</b> .....	29

<b>RESULTADOS:</b> .....	<b>31</b>
<b>DISCUSIÓN:</b> .....	<b>38</b>
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>41</b>
<b>Anexo 1:</b> .....	<b>42</b>
<b>Gráfica de percentiles IMC/edad para niñas de 2 a 20 años.</b> .....	<b>43</b>
<b>Gráfica de percentiles IMC/edad de niños de 2 a 20 años.....</b>	<b>44</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>45</b>

## **ABREVIATURAS**

ABC: Vía aérea, respiración, circulación

BB: Beta bloqueador

CVP: Cavernomatosis portal

EPG: Esplenopografía

GI: Gastrointestinal

HB: Hemoglobina

HP: Hipertensión portal

HPH: Hipertensión portal pre hepática

NSBB: Beta bloqueador no selectivo

OMS: Organización mundial de la salud

RGB: Recuento de glóbulos blancos

TIPS: derivación porto sistémica intrahepática transyugular



## RESUMEN

**TÍTULO:** *Asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática*

Dra. Miriam Sosa Arce, Dra. Miriam del Carmen López Reynoso.

**ANTECEDENTES:** No hay pruebas en adultos o niños del uso de beta bloqueadores (BB) para el tratamiento de la hipertensión portal debida a trombosis de la vena porta. En pacientes pediátricos solo existe experiencia publicada sobre la terapia profiláctica primaria de la hemorragia variceal con bloqueadores beta y consisten en series de casos no controlados, por lo que en general, no es posible extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en este grupo etario. Se ha demostrado que un bloqueador no selectivo (propranolol) mejora los recuentos de plaquetas en pacientes con cirrosis e hiperesplenismo. Se ha postulado que el propranolol mejora los recuentos de plaquetas al reducir la congestión esplénica a través de la vasoconstricción arterial esplácnica.

**OBJETIVO:** Conocer la asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio analítico, retrospectivo, transversal. El tamaño de muestra calculado para una proporción (IC 95%): 41 niños con hipertensión portal pre hepática. Se incluyeron niños menores a 16 años que cumplieron criterios, atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos. Nivel de riesgo estimado sin riesgo.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se calculó la prevalencia global de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática. Dependiendo del tipo de distribución de las variables se calcularon medidas de resumen (media, mediana o frecuencia), medidas de dispersión (desviación estándar y rango intercuartil). La diferencia estadística entre los grupos, se calculó para variables cuantitativas mediante la

prueba de t Student y U de Mann-Whitney, para variables cualitativas se calculó mediante  $X^2$  de Pearson, prueba exacta de Fisher o asociación lineal por lineal. La fuerza de asociación entre las variables de estudio con el grado de trombocitopenia se calculó mediante razón de momios para prevalencia (RMP). Para establecer si el uso de beta bloqueador predice un menor grado de trombocitopenia se exploró mediante la regresión logística binaria múltiple.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 41 niños con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática, predominó el sexo masculino en un 53.7% (n=22), la mediana de edad al momento de diagnóstico fue de 48 meses (RIC 24-64.5). La media de edad actual fue de 119.7 meses ( $\pm$ 41.88). La prevalencia global de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática fue de 70.3% (n=29). El tiempo de seguimiento en nuestro servicio correspondió a una media de 71.73 meses ( $\pm$ 40.95). El 41.5% (n=17) tuvo el antecedente de cateterismo umbilical, La cavernomatosis de la vena porta fue la causa predominante en un 85.4% (n=35). La hemorragia digestiva alta fue la manifestación clínica inicial más frecuente en un 78% (n=35). Conforme al estado nutricional, un 82.9% (n= 34) se encontraban en normo peso. La esplenomegalia clínica estuvo presente en un 97.6% (n=40), 17.1% de la población estudiada presentó anemia. Al comparar los grupos de niños con HTP pre hepática, conforme al empleo o no de beta bloqueador, solo se encontró diferencia entre los grupos para la presencia de trombocitopenia moderada a severa VS plaquetas normales a trombocitopenia leve ( $p=.045$ ) y la presencia de ( $p=.014$ ). Al realizar el análisis bivariado, únicamente resultó como factor de protección para presentar trombocitopenia moderada a severa, el antecedente de uso de beta bloqueador RMP= .225 (IC 95% .054, .945). En el análisis de regresión logística binario múltiple, se encontró que la trombocitopenia moderada a severa, se explica en 37.3% por no usar el beta bloqueador independientemente del cateterismo umbilical, ligadura y escleroterapia de várices (RMP=.079; IC 95% .010, .605).

**DISCUSIÓN:** Las variables de sexo, edad al momento del diagnóstico, etiología, síntoma inicial, corresponden con lo referido en estudios previos. Respecto al uso del beta bloqueador y su relación con el conteo plaquetario, se encontró asociación entre su uso y el grado de trombocitopenia solo como factor protector.

**CONCLUSIONES:**

Con nuestro estudio se demuestra que el uso de beta bloqueador no selectivo (propranolol) en niños con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática, tiene relación con el número de plaquetas: su uso es factor protector para presentar niveles inferiores a 100 000 plaquetas (trombocitopenia moderada a severa), y su no uso se relaciona con dichos niveles plaquetarios (menores a 100 000).

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión portal (HP) es el término utilizado para definir el aumento de la presión dentro del sistema venoso portal. El aumento de la presión se debe al flujo sanguíneo alterado a nivel pre hepático o intrahepática subcategorizada en pre sinusoidal, sinusoidal, post sinusoidal y post hepática.

El sangrado gastrointestinal (GI) de una variz rota es la manifestación clínica más común de la Hipertensión portal pre hepática (HPH) y es comúnmente el primer síntoma de la HPH no diagnosticada previamente. La terapia HPH está dirigida principalmente a tratar de controlar y reducir la probabilidad de esta manifestación. Esto se puede lograr con agentes farmacológicos, endoscopia terapéutica, radiología intervencionista o cirugía.

El tratamiento farmacológico consiste en bloqueadores beta no selectivos (NSBB), a menudo propranolol. En los niños existe controversia en el empleo de los NSBB, sin embargo, existen pocos estudios que valoran su efecto en el grado de plaquetopenia.

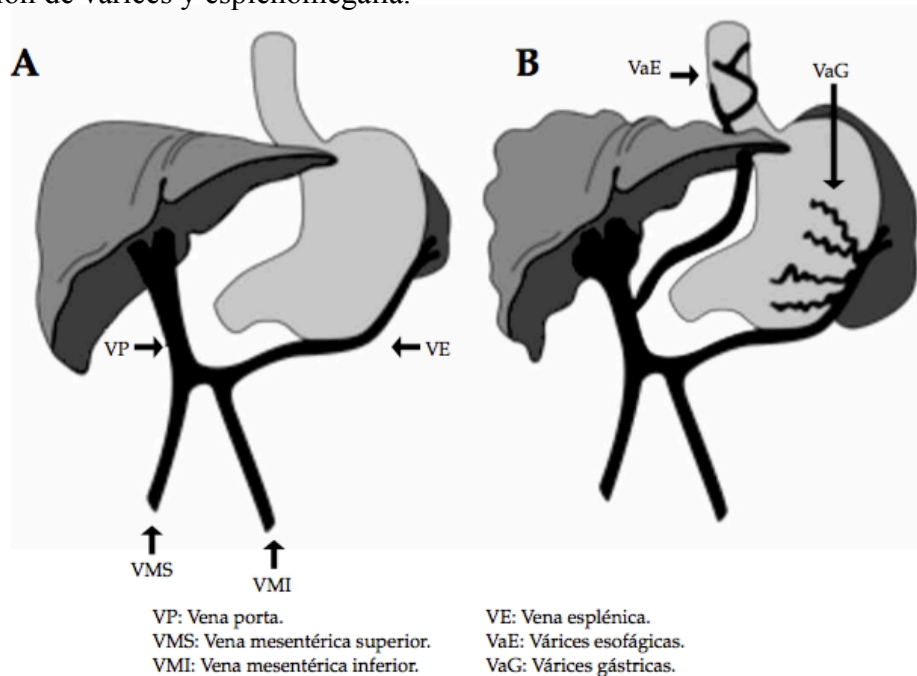
## ANTECEDENTES

### GENERALIDADES

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

La vena porta hepática se forma por la confluencia de la vena mesentérica superior, que trae sangre del intestino delgado y el páncreas, y la vena esplénica, que proviene del bazo y que, en la mayoría de los casos, ha recibido a la vena mesentérica inferior y venas gástricas (coronaria, gastroepiploica y vasos cortos); de este modo, los capilares que le dan origen provienen de todo el territorio visceral abdominal (Figura 1).

Figura 1. Esquema de la circulación portal. A: Sistema porta normal. B: Hígado cirrótico: formación de varices y esplenomegalia.<sup>1</sup>



Así, la vena porta trae al hígado sangre rica en nutrientes y hormonas que vuelca en un nuevo sistema capilar intraparenquimatoso, los sinusoides, cuyas características especiales le permiten al hepatocito desarrollar las funciones de intercambio y metabolismo imprescindibles para la homeostasis. Una vez transcurrido el recorrido por los sinusoides, el drenaje venoso se efectúa a través de las venas suprahepáticas hacia la vena cava inferior, de retorno al corazón.

## **DEFINICIONES**

La vena porta es responsable de cerca de dos tercios del flujo sanguíneo hepático. La vena porta solo resiste las presiones bajas y la hipertensión portal se define cuando la presión portal supera los 5 mmHg. Se puede observar un flujo continuo con un rango normal entre 15-30 cm/s mediante ecografía Doppler.<sup>1</sup>

En adultos, el gradiente de presión venosa hepática normal de la vena porta está entre 5 y 10 mmHg. Una vez que la presión del portal aumenta a 10 mmHg o más, pueden ocurrir complicaciones: a 10 mmHg se asocia formación de várices esofágicas y 12 o más con sangrado variceal. La hipertensión portal ocurre cuando hay una mayor resistencia del sistema portal y / o un aumento del flujo sanguíneo de la vena porta. Clínicamente, la hipertensión portal puede causar esplenomegalia con hiperesplenismo secundario.<sup>2</sup>

El hiperesplenismo de forma general se define como la presencia de leucopenia y/o trombocitopenia en asociación con esplenomegalia, de forma más específica se definió como la presencia de un recuento de plaquetas menor de 150,000 / mm<sup>3</sup> y / o un recuento de glóbulos blancos menor de 3.500 / mm<sup>3</sup> junto con la esplenomegalia, el hiperesplenismo grave se definió como la presencia de un recuento de plaquetas de 75,000 / mm<sup>3</sup> y / o de RGB de 2,000 / mm<sup>3</sup> junto con esplenomegalia; la prevalencia informada de esta complicación en pacientes con hipertensión portal ha oscilado entre 11 y 64%.<sup>3</sup>

La trombocitopenia puede consecuencia directa del hiperesplenismo y se define como cualquier disminución en el recuento plaquetario por debajo del límite normal inferior (es decir,  $<150 \cdot 10^9/L$ ).<sup>4</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN**

El sistema venoso portal carece de válvulas, por lo que cualquier incremento de presión será transmitido inmediatamente en sentido retrógrado. Esta característica, unida al hecho de que los sinusoides son fenestrados y no poseen membrana basal, explica las dos consecuencias clínicas más importantes de la hipertensión portal: el desarrollo de colaterales (várices) y la trasudación de líquido hacia la cavidad peritoneal (ascitis).

De acuerdo a la ley de Ohm, la presión intravascular está en relación directa con el flujo y la resistencia; dicha relación se expresa en la fórmula  $P = F \times R$ .

El incremento de la R es el factor iniciador del proceso. Este incremento puede localizarse antes de los sinusoides (hipertensión pre hepática), a nivel de los sinusoides (hipertensión intrahepática), o después de ellos (post hepática).

En el primer caso (hipertensión pre hepática), el lobulillo hepático es normal, como así también su función, reflejada en cifras normales de albúmina y, en general, por ausencia de coagulopatía.<sup>5</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Según la OMS, la hipertensión portal pre hepática, cumple con los criterios para enfermedades raras, con una prevalencia de menos de 5 por cada 10.000 habitantes<sup>6</sup>, y se caracteriza por un parénquima hepático normal y funciones hepáticas conservadas.<sup>7</sup>

Respecto a su prevalencia y frecuencia respecto a las otras etiologías de hipertensión portal, en el 2003, se realizó un estudio prospectivo por Celinska-Cedro y colaboradores donde se evaluó la eficacia a largo plazo de la ligadura endoscópica de várices en la profilaxis de la primera hemorragia por várices esofágicas en niños y adolescentes con hipertensión portal. Desde noviembre de 1997 hasta diciembre de 2000, 37 niños y adolescentes, de 4 a 17 años de edad, siguieron los criterios y se incluyeron en el estudio.

La hipertensión portal fue causada por cirrosis hepática en 22 casos y en 15 por trombosis de la vena porta pre hepática. Dieciséis de estos niños, fueron tratados con propranol antes de su inclusión en el estudio (cirrosis, 11; trombosis de la vena porta, 5).<sup>8</sup>

Para el 2008, aparecen 2 estudios en pacientes pediátricos, realizados por Poddar et al. y Donatone en los cuales informaron un predominio en la frecuencia de la hipertensión portal pre hepática sobre la hipertensión portal intrahepática: 68% versus 32% y 54% versus 46%, respectivamente. Se ha descrito que las manifestaciones de la hipertensión portal pre hepática se presentan a una edad inicial de 4.6 años y las de la hipertensión portal hepática a los 6.9 años.<sup>9</sup>

En México, se publicó un estudio en 2014 donde se incluyeron pacientes pediátricos con hipertensión portal pre hepática, los datos relevantes fueron los siguientes: Treinta y dos pacientes diagnosticados con hipertensión portal pre hepática se incluyeron en este estudio: 12 pacientes (37.5%) eran mujeres y 20 (62.5%) eran hombres. La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 107 meses (mínimo de 3 meses y máximo de 181 meses), de los cuales 4 niños (12.5%) tenían entre 0 y 12 meses, 15 (46.88%) entre 1 y 4 años. de edad, 7 (21.88%) entre 5 y 9 años, 5 (15.62%) entre 10 y 13 años, y un caso (3.12%) entre 14 y 18 años. El peso medio fue de 17 kg (un mínimo de 4.06 y un máximo de 62 kg). La altura media fue de 102 cm (un mínimo de 58 cm y un máximo de 162 cm).<sup>10</sup>



## **ETIOLOGÍA**

En los niños, las causas más comunes de hipertensión portal pre hepática incluyen cavernomatosis portal, trombosis portal o porto mesentérica debida a infecciones o enfermedades trombofílicas, cateterizaciones umbilicales y fístulas arteriovenosas o síndromes de malformación vascular, a menudo asociados con anomalías congénitas del corazón.<sup>11</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

La cavernomatosis portal (CVP) es la principal causa de obstrucción de la vena porta, y a su vez, la principal causa pre hepática de hipertensión portal en la edad pediátrica, el episodio agudo de trombosis portal suele pasar desapercibido y el diagnóstico se realiza en la evolución a la cronicidad por la presencia de complicaciones, las más comunes y motivo principal de consulta o referencia es la hemorragia digestiva alta y la esplenomegalia con o sin hiperesplenismo.<sup>12</sup> El sangrado gastrointestinal suele ser secundario a la ruptura de várices esofágicas.<sup>13</sup>

En este punto es importante aclarar que en los pacientes con hipertensión portal sin hiperesplenismo, cursan con trombocitopenia multifactorial, que se asocia con supresión de la producción de plaquetas en la médula ósea y la disminución de la actividad del factor de crecimiento hematopoyético trombopoyetina, por lo que los tratamientos dirigidos a revertir la hipertensión portal no siempre corrigen la trombocitopenia, y se ha observado una disminución de la producción de plaquetas en pacientes sin hiperesplenismo.<sup>14</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico puede establecerse a través de procedimientos invasivos y no invasivos. La evaluación del eje venoso portal es la piedra angular del diagnóstico pues determinar la ubicación de la obstrucción pre hepática tiene influencia notable sobre la terapéutica.

*Esplenoportografía (EPG).* Inicialmente el acceso al árbol portal se realizó por técnicas invasivas, entre las cuales la EPG por punción esplénica ofreció una imagen bien definida del eje venoso espleno-portal. En la actualidad, esta técnica es cada vez menos utilizada por el riesgo de lesión esplénica y ha sido sustituida por otras menos invasivas y de mayor fidelidad como la portografía arterial en fase venosa y la angiografía esplénica.

*Mapeo vascular con técnicas digitales.* Las técnicas antes mencionadas, realizadas actualmente con sustracción digital (portografía arterial computarizada o angioTAC y angiorresonancia magnética) brindan una imagen de altísima calidad y permiten disminuir los requerimientos de contraste. Estas técnicas son recomendadas con fuerza, especialmente en los niños por su baja invasividad, aunque la poca accesibilidad limita su utilización rutinaria en escenarios de recursos limitados.

*Ecografía Doppler.* Una modalidad imagenológica excelente y no invasiva muy usada para la evaluación del eje espleno-portal, inocua, de bajo costo y alta seguridad diagnóstica, proporciona una información cualitativa sólida y reproducible de indiscutible valor diagnóstico.

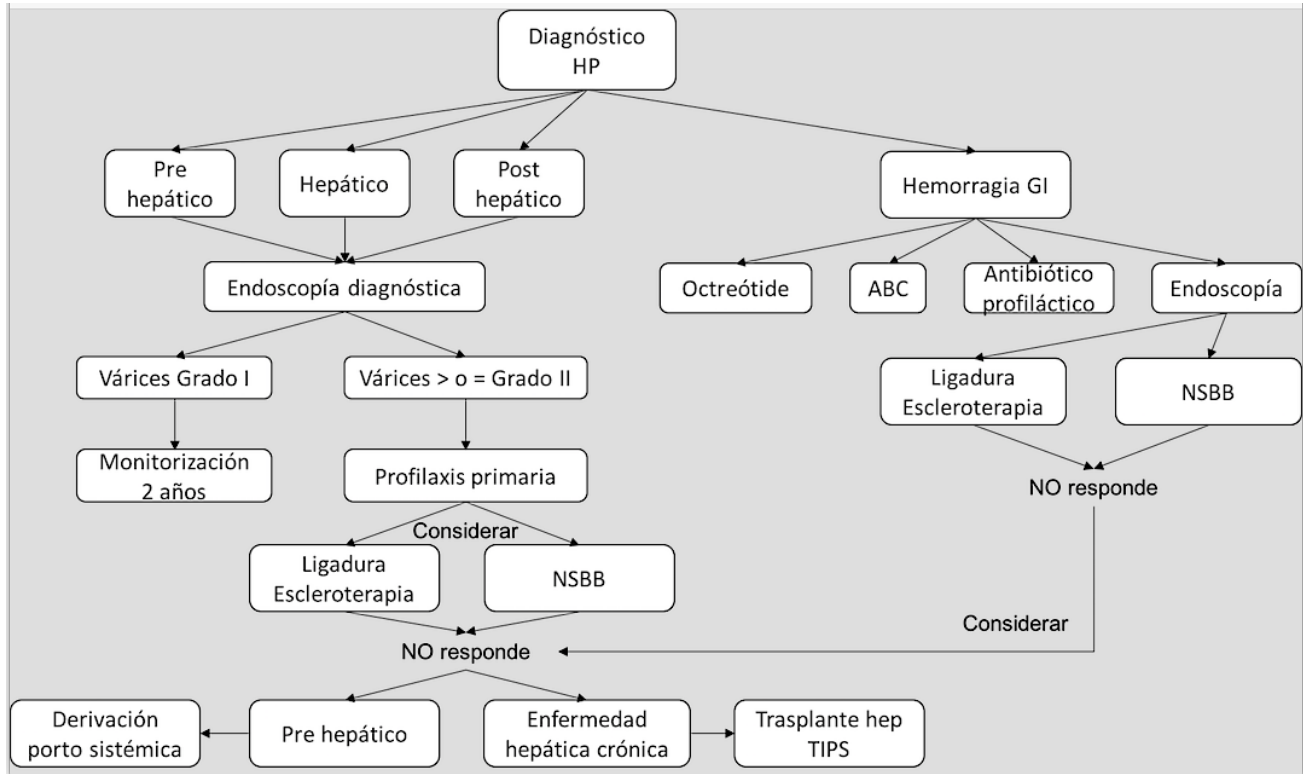
*Demostración de colaterales.* La evaluación de las colaterales debe dirigirse a la demostración de las várices en el esófago. Inicialmente se usó el esofagograma de bario, pero en la actualidad se realiza mediante endoscopia digestiva alta, la cual ofrece información sobre la presencia, tamaño, grado de tortuosidad y extensión proximal de las várices esofágicas, parámetros importantes en la predicción del SDA. También es de utilidad en la demostración de la Gastropatía hipertensiva (GPH) y de várices gástricas y duodenales.

*Gradiente de presión portal.* Finalmente, la Hipertensión portal Pre hepática (HTP) debe confirmarse por medición del gradiente de presión portal, resultante de la diferencia entre la presión de la vena cava inferior y la porta medida a nivel de la

vena mesentérica. Este procedimiento se hace actualmente durante el acto operatorio y es útil para comprobar la eficacia de la derivación quirúrgica.<sup>15</sup>

## TRATAMIENTO

Figura 2. Algoritmo de tratamiento para hipertensión portal<sup>16</sup>



La mayoría de las intervenciones farmacológicas que se han utilizado para tratar la hipertensión portal son betabloqueantes no selectivos, derivados de la vasopresina y somatostatina.<sup>17</sup>

En adultos, se ha utilizado el propranolol en el manejo de la enfermedad hepática crónica, como preventivo a complicaciones de la hipertensión portal como la formación de várices esofágicas, trombocitopenia, lo anterior basado en su mecanismo de acción: disminuir el gasto cardíaco (por el bloqueo de -1 adrenoceptores) y causar una vasoconstricción arterial adrenérgica  $\alpha$ -adrenérgica no opuesta (por el bloqueo de -2 adrenoceptores) con disminución secundaria del flujo esplácnico.<sup>18</sup>

El primer estudio de propanolol en niños se publicó en 1985. Los autores demostraron una disminución de la presión de la vena porta después de la administración del fármaco en 13 niños. Sin embargo, no hubo seguimiento de los pacientes o del grupo de control.<sup>19</sup>

La dosis sugerida en pacientes pediátricos es Oral: 0.5-1 mg / kg / día en dosis divididas cada 6-12 horas.<sup>20</sup>

No hay pruebas en adultos o niños del uso de  $\beta$ -bloqueadores (BB) para el tratamiento de la hipertensión portal pre hepática. En pacientes pediátricos solo existe experiencia publicada sobre la terapia profiláctica primaria de la hemorragia variceal con bloqueadores  $\beta$  y consisten en series de casos no controlados, por lo que en general, no es posible extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad de estos fármacos en este grupo etario.<sup>21</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, el Consenso Mexicano de Hipertensión Portal del 2012 hace mención sobre el uso de beta bloqueadores (BB) con las siguientes recomendaciones <sup>22</sup>:

- Los BB no son útiles en la prevención de la formación de várices en pacientes con hipertensión portal.
- No existe evidencia concluyente sobre el beneficio del uso de BB en profilaxis primaria en presencia de várices pequeñas sin signos de riesgo e insuficiencia hepática inicial o en clase Child-Pugh A.
- Pacientes con várices pequeñas y signos endoscópicos de alto riesgo (puntos rojos) o con insuficiencia hepática avanzada en clase Child-Pugh B y C deben beneficiarse de utilizar BB.
- La profilaxis primaria en presencia de várices esofágicas grandes en pacientes sin contraindicaciones deberá iniciarse con BB.
- El tratamiento combinado de BB más ligadura de várices esofágicas, es la mejor opción en la actualidad para la profilaxis secundaria del sangrado variceal. Retomando el precepto de que la hipertensión portal pre hepática suele debutar clínicamente con hemorragia digestiva alta, (previo al diagnóstico) se requiere de la realización de un estudio endoscópico inicial, esto con la finalidad de confirmar la sospecha clínica y proporcionar medidas terapéuticas correspondientes de acuerdo a los hallazgos: la ligadura de várices esofágicas y la escleroterapia se consideran los métodos de elección en el tratamiento y la prevención de nuevas hemorragias de origen variceal. <sup>23</sup>

Sin embargo, de acuerdo a las indicaciones de la American Society for Gastrointestinal Endoscopy, se necesita para realizar endoscopia alta, contar con un mínimo de 55 a 60 mil plaquetas <sup>24</sup>, por lo que secundario al hiperesplenismo con el que suelen cursar los pacientes con hipertensión portal pre hepática, el paciente cursará con trombocitopenia que pudiera postergar la realización del estudio endoscópico y precisará de transfusiones y otras medidas intrahospitalarias, prolongándose así su estancia hospitalaria, generando un impacto socioeconómico importante.

## JUSTIFICACIÓN

Sabemos que el cuadro clínico típico de un paciente con hipertensión portal pre hepática, es el de una esplenomegalia silenciosa que evoluciona durante varios años, asociada a citopenias más o menos graves, especialmente trombocitopenia, por el hiperesplenismo que se desarrolla secundariamente al aumento de presión en el sistema porta.

La trombocitopenia, como se mencionó en el planteamiento del problema, puede ser un problema importante con respecto a las indicaciones para realización de intervenciones quirúrgicas, incluyendo endoscopias.

Recordemos que el mayor riesgo para los niños con hipertensión portal pre hepática es el sangrado gastrointestinal causado por ruptura de várices esofágicas, el riesgo de hemorragia, está relacionado con el aspecto endoscópico de las várices.

Con lo anterior, se explica la necesidad de buscar estrategias terapéuticas alternativas a las transfusiones, que favorezcan en estos pacientes niveles adecuados de plaquetas para la realización de los procedimientos quirúrgicos que requiera, puesto que la prevención de las recaídas de sangrado en los niños depende de las derivaciones quirúrgicas, la escleroterapia por inyección, o la ligadura de várices, que se indican después de un primer episodio de sangrado GI.

25

¿Por qué proponer el propranolol? Se ha demostrado que un bloqueador no selectivo (propranolol) mejora los recuentos de plaquetas en pacientes con cirrosis e hiperesplenismo. Se ha postulado que el propranolol mejora los recuentos de plaquetas al reducir la congestión esplénica a través de la vasoconstricción arterial esplácnica.

Se realizó un estudio en la India en 2014, en donde objetivo fue evaluar si un ensayo prospectivo de bloqueadores b no selectivos normaliza los recuentos de plaquetas y hacía posible una biopsia hepática posterior en niños con enfermedad hepática con hiperesplenismo.

Sus resultados y conclusiones, fueron alentadores: de un total de 51 pacientes, 32 (62.7%) niños respondieron a la terapia con propranolol y sus recuentos de plaquetas promedios aumentaron de  $57.5 \pm 13.09, 103$  a  $140.7 \pm 43.39 103 / \text{mm}^3$ ,  $p = 0.0001$ . Se concluyó que el propranolol corrige la trombocitopenia y hace posible la biopsia hepática en casi dos tercios de los casos al reducir el secuestro esplénico a través de la vasoconstricción de la arteria esplénica.<sup>26</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática?

## **OBJETIVOS**

### **Principal**

Conocer la asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática.

### **Específicos**

- Describir las características clínica y demográficas de los niños con hipertensión portal pre hepática.
- Conocer las características de los niños con hipertensión portal pre hepática conforme al uso o no de beta bloqueador.
- Conocer la asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia.
- Establecer sí el uso de beta bloqueador predice menor grado de trombocitopenia.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El uso de beta bloqueador se asocia con trombocitopenia leve en niños con hipertensión portal pre hepática.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### TIPO DE ESTUDIO

Tipo de intervención: **Analítico**

Temporalidad: **Retrospectivo**

Tipo de observación: **Transversal**

Tipo de diseño: **Encuesta transversal**

### UBICACIÓN TEMPORO ESPACIAL

Servicio de Gastroenterología pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN La Raza.

### PERÍODO DE ESTUDIO

Niños atendidos de enero de 2014 a mayo de 2019 con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión:

1. Niños menores de 16 años.
2. Ambos géneros
3. Diagnóstico de hipertensión portal pre hepática.

Criterios de no inclusión

1. Niños con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática que no cuenten con expediente completo.

## Criterios de eliminación

1. Niños que no cuenten con expediente clínico en archivo.

## TAMAÑO DE MUESTRA

La estimación del tamaño de muestra se realizó para una proporción, considerando lo encontrado por Celinska y colaboradores, quienes estudiaron a 37 niños con hipertensión portal, de los cuales el 40.5% cursaron con hipertensión portal pre hepática (n=15). El tamaño de muestra se calculó mediante la siguiente fórmula:

Tamaño de la muestra  $n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z_{21-\alpha/2}^2 \cdot (N-1) + p(1-p))]$

$$n = deff \times \frac{N\hat{p}\hat{q}}{\frac{d^2}{1.96^2} (N-1) + \hat{p}\hat{q}}$$

Dónde:

$n$  = Tamaño de la muestra

$deff$  = Efecto de diseño

$N$  = Tamaño de la población

$\hat{p}$  = Proporción estimada

$\hat{q} = 1 - \hat{p}$

$d$  = Precisión absoluta deseada o nivel absoluto de precisión

## Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

---

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)( $N$ ):	37
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población ( $p$ ):	40% $\pm$ 5
Límites de confianza como % de 100(absoluto $\pm$ %)( $d$ ):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

### Tamaño muestral ( $n$ ) para Varios Niveles de Confianza

---

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	34
80%	31
90%	33
97%	35
99%	36
99.9%	36
99.99%	37

---

Resultados de OpenEpi, versión 3.

El tamaño de muestra calculado para el estudio es de 34 niños con hipertensión portal pre hepática con intervalo de confianza del 95%, ajustando con la proporción esperada de pérdidas del 20%, se requirieron **41 niños** con hipertensión portal pre hepática para el estudio.

**Método de muestreo:** consecutivo no probabilístico.

## RECLUTAMIENTO

- Se obtuvo el listado de pacientes en formato 430-6 del archivo de consulta programada subsecuente de Gastroenterología pediátrica y del archivo de notas de alta hospitalaria de gastroenterología pediátrica.
- Se revisaron los expedientes en archivo clínico de niños menores a 16 años con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática.
- Los datos recolectados se concentraron en hoja diseñada por investigador, en la cual se asignó un número a cada niño, sin tomar nombre o número de afiliación, se mantuvo confidencialidad de datos de participantes.
- El concentrado de datos de participantes se realizó y resguardó por investigador principal.
- Se capturaron los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y el análisis se realizó en el programa SPSS 23.

## PLAN DE ANÁLISIS

Se calculó la prevalencia global de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática. Para variables cuantitativas de distribución normal, la medida de resumen a calcular fue la media y la desviación estándar como medida de dispersión y la diferencia estadística se calculó mediante t de Student. Para variables cuantitativas de libre distribución la medida de resumen a calcular fue la mediana y el rango intercuartil como medida de dispersión. La diferencia entre los grupos se realizó mediante cálculo de U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas las medidas de resumen a calcular fueron frecuencias y porcentajes, la diferencia entre grupos se calculó mediante  $\chi^2$  de Pearson, prueba exacta de Fisher o asociación lineal por lineal. La fuerza de asociación entre las variables de estudio con el grado de trombocitopenia se calculó mediante razón de momios para prevalencia. Para establecer si el uso de beta bloqueador predice menor grado de trombocitopenia se exploró mediante regresión logística binaria múltiple.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Se llevó a cabo el estudio de acuerdo con los principios científicos y éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki en 1964 con sus últimas modificaciones en 2013, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país (Capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos, no implicando riesgo para el paciente por lo que es Categoría I.

Investigación sin riesgo, y se mantuvo confidencialidad de la información y de los pacientes. El estudio se sometió a valoración por el Comité de investigación, de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

### **RECURSOS**

#### **Recursos humanos:**

- a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Miriam Sosa Arce, médico adscrito a servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- b) Tesista Dra. Miriam del Carmen López Reynoso residente de 2do año de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

#### **Recursos materiales:**

Los expedientes clínicos son los documentos legales que se generan al estar hospitalizados o llevar seguimiento por la consulta externa los niños atendidos en la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de estos se obtuvo la información requerida, por lo tanto, no se generó mayor gasto para la institución.

### **FINANCIAMIENTO**

Este estudio no requirió financiamiento, los estudios para integrarse el diagnóstico (paraclínicos, colonoscopia con toma de biopsias y estudio histopatológico) ya fueron realizados y reportados en el expediente clínico.

### **FACTIBILIDAD**

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en el Servicio de Gastroenterología Pediátrica y expedientes en el archivo clínico.

## **DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

- a) El proyecto se presenta como tesis de postgrado para obtener el diploma de subespecialista de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
- b) Se presentará en congresos relacionados de la subespecialidad.
- c) Se solicitará la publicación del estudio en una revista indexada.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 41 niños con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática, predominó el sexo masculino en un 53.7% (n=22), la mediana de edad al momento de diagnóstico fue de 48 meses con rango intercuartil de 24 a 64.5 meses. La media de edad actual fue de 119.7 meses ( $\pm 41.88$ ). La prevalencia global de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática fue de 70.3% (n=29). El tiempo de seguimiento en nuestro servicio correspondió a una media de 71.73 meses ( $\pm 40.95$ ). De los 41 pacientes, el 41.5% (n=17) tenía el antecedente de cateterismo umbilical. En cuanto a la etiología, la cavernomatosis de la vena porta fue la causa predominante en un 85.4% (n=35), seguido de trombosis de la vena porta o esplénica en un 12.2% (n=5) y la onfalitis en un 2.4% (n=1).

Tabla 1. Características generales de los niños con hipertensión portal pre hepática. (n=41)

Variables	
Sexo masculino <sup>a</sup>	22 (53.7)
Edad al diagnóstico (meses) <sup>b</sup>	48 (24-64.5)
Edad actual (meses) <sup>c</sup>	119.7 ( $\pm 41.88$ )
Tiempo de seguimiento (meses) <sup>c</sup>	71.73 ( $\pm 40.95$ )
Antecedente de cateterismo umbilical <sup>a</sup>	17 (41.5)
Etiología de HTP pre hepática <sup>a</sup>	
• Cavernomatosis de la vena porta	35 (85.4)
• Trombosis de vena portal, esplénica	5 (12.2)
• Onfalitis	1 (2.4)
Estado nutricional conforme a percentiles IMC/edad <sup>a</sup>	
• Normo peso (P 5 a <85)	34 (82.9)
• Bajo peso (P $\leq$ 5)	3 (7.3)
• Sobrepeso (P $\geq$ 85 a < 94)	2 (4.9)
• Obesidad (P $\geq$ 95)	2 (4.9)
Esplenomegalia clínica <sup>a</sup>	40 (97.6)
Exámenes de laboratorio actuales <sup>a</sup>	
• Anemia (Hb < - 2 DE/edad)	7 (17.1)
• Trombocitopenia (<150000 plaquetas/ $\mu$ l)	29 (70.3)
Ultrasonido abdominal convencional y Doppler <sup>a</sup>	24 (58.5)

**Abreviaturas:** DE, desviación estándar; Hb, hemoglobina; HTP, hipertensión portal; IMC, índice de masa corporal, P, percentil.

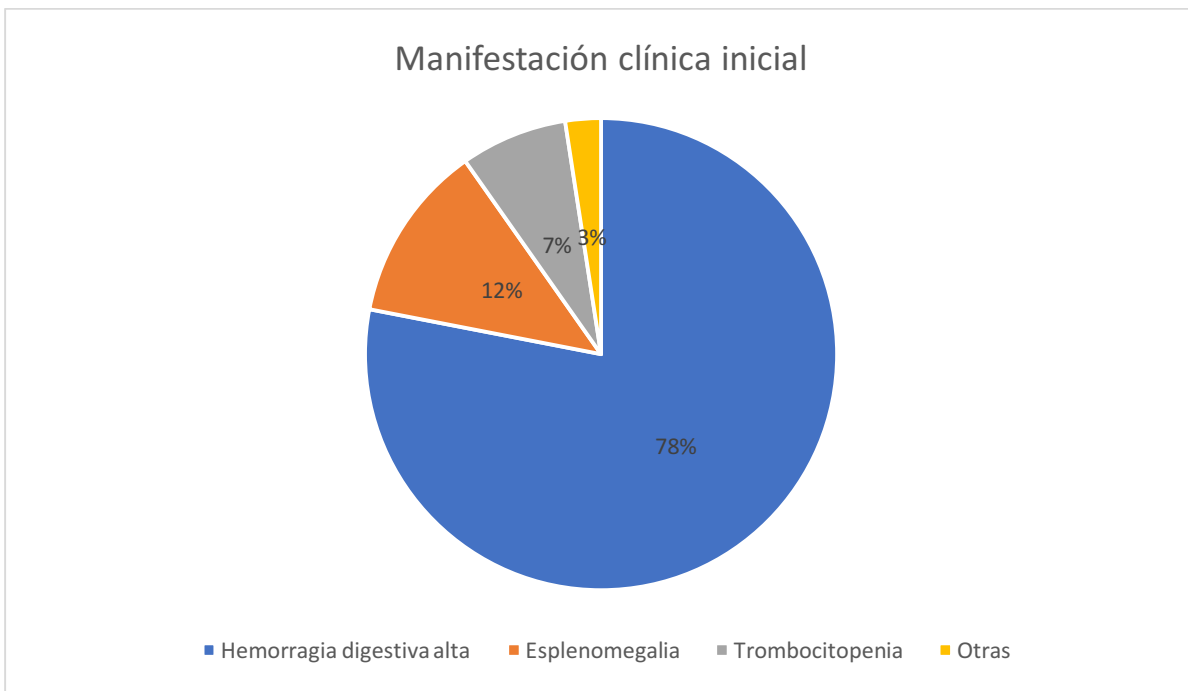
<sup>a</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes.

<sup>b</sup> Los valores son presentados como mediana y rango Inter cuartil.

<sup>c</sup> Los valores son presentados como media y desviación estándar.



La hemorragia digestiva alta fue la manifestación clínica inicial más frecuente en un 78% (n=35), seguida de esplenomegalia en un 12.2% (n=5), trombocitopenia en 7.4% (n=3) y otras manifestaciones en un 2.4% (n=1), como se describe en el gráfico 1. Se evaluó el estado nutricional conforme a percentiles IMC/edad prevaleciendo en la población el normopeso en un 82.9% (n= 34), seguido de bajo peso con un 7.3% (n= 3) y finalizaron con 4.9% (n=2) y 4.9% (n=2) respectivamente sobrepeso y obesidad. La esplenomegalia clínica estuvo presente en un 97.6% (n=40). Los exámenes de laboratorio actuales arrojan que un 17.1% de la población estudiada presentó anemia y un 70.3% (n=29) trombocitopenia, así mismo, sólo en 58.5% (n=24) se encontró en el expediente el resultado del ultrasonido abdominal convencional y doppler al momento del estudio. (Tabla 1).



Gráfica 1. Manifestación clínica inicial en los niños con hipertensión portal pre hepática

Al comparar los grupos de niños con HTP pre hepática, conforme al empleo o no de beta bloqueador, solo se encontró diferencia entre los grupos para la presencia de trombocitopenia moderada a severa VS plaquetas normales a trombocitopenia leve (p=.045) (Tabla 1.5).

**Tabla 1.5 Características generales de los niños con hipertensión portal pre hepática conforme al empleo de beta bloqueador (n=41)**

Variables	Beta bloqueador		Valor de p
	Sí n = 29	No n = 12	
Sexo masculino <sup>a</sup>	15 (51.7)	7 (58.3)	.699
Edad al diagnóstico (meses) <sup>b</sup>	48 (27-70.5)	33 (18.75-57)	.262
Edad actual (meses) <sup>c</sup>	121.17 (+43.73)	116.33 (+38.54)	.741
Tiempo de seguimiento (meses) <sup>c</sup>			
Antecedente de cateterismo umbilical <sup>d</sup>	11 (37.9)	6 (50)	.507
Etiología de HTP pre hepática <sup>e</sup>			
• Cavernomatosis de la vena porta	25 (86.2)	10 (83.3)	
• Trombosis de vena porta y esplénica	3 (10.3)	2 (16.7)	.970
• Onfalitis	1 (3.4)	0	
Manifestación clínica inicial <sup>e</sup>			
• Hemorragia digestiva alta	23 (79.3)	9 (75)	
• Esplenomegalia	3 (10.3)	2 (16.7)	.629
• Trombocitopenia	2 (6.9)	1 (8.3)	
• Otra	1 (3.4)	0	
Estado nutricional conforme a percentiles IMC/edad <sup>e</sup>	23 (79.3)	11 (9.17)	
• Normo peso (P 5 a <85)	2 (6.9)	1 (8.3)	.222
• Bajo peso (P ≤ 5)	2 (6.9)	0	
• Sobrepeso (P ≥ 85 a < 94)	2 (6.9)	0	
• Obesidad (P ≥ 95)			
Esplenomegalia clínica <sup>d</sup>	28 (96.6)	12 (100)	1.0
Exámenes de laboratorio actuales			
• Anemia (Hb < - 2 DE/edad) <sup>d</sup>	4 (13.8)	3 (25)	.398
• Trombocitopenia <sup>d</sup>			
a. Sin trombocitopenia (> 150,000 plaquetas/μl) a trombocitopenia leve (100,000 a 150,000 plaquetas/μl)	20 (69)	4 (33.3)	.045
b. Moderada (50,000 a <100,000 plaquetas/μl) a severa (< 50,000 plaquetas/μl)	9 (31)	8 (66.7)	
Várices esofágicas por endoscopia <sup>d</sup>			
▪ Pequeñas	20 (69)	11 (91.7)	.231
▪ Grandes	9 (31)	1 (8.3)	
Várices gástricas <sup>a</sup>			
• Sin várices	11 (37.9)	4 (33.3)	
• Tipo I	8 (27.6)	4 (33.3)	.713
• Tipo II	10 (34.5)	4 (33.3)	

**Abreviaturas:** DE, desviación estándar; Hb, hemoglobina; HTP, hipertensión portal; IMC, índice de masa corporal, P, percentil.

<sup>a</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba  $\chi^2$  de Pearson.

<sup>b</sup> Los valores son presentados como mediana y rango intercuartil, prueba U Mann-Whitney.

<sup>c</sup> Los valores son presentados como media y desviación estándar, prueba t Student.

<sup>d</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba  $\chi^2$  de Fisher.

<sup>e</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba  $\chi^2$  Asociación lineal por lineal.

En el gráfico 2 observamos un mayor número de niños sin trombocitopenia o con trombocitopenia leve asociada con el uso de beta bloqueador a diferencia de aquellos que no tuvieron antecedente de empleo de beta bloqueador.

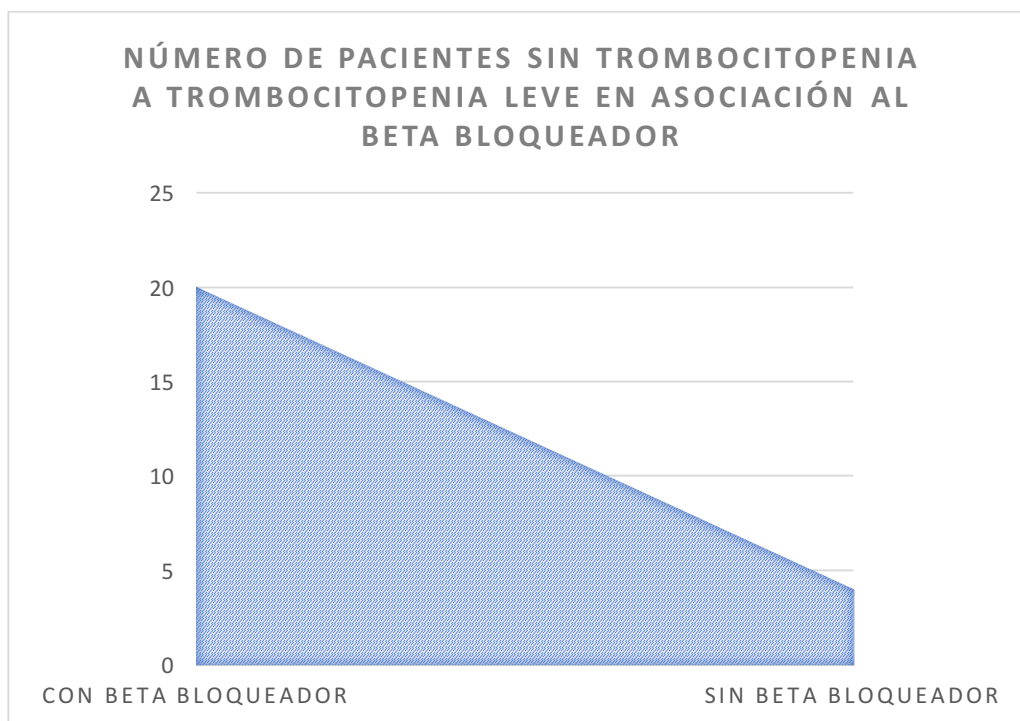


Gráfico 2. Trombocitopenia y efecto de beta bloqueador en niños con hipertensión portal pre hepática. A la izquierda encontramos el número de niños que usaron beta bloqueador (n=20) y a la derecha aquellos que no usaron (n=4):

Al analizar las comorbilidades y tratamientos empleados en los niños con HTP pre hepática, conforme al empleo o no de beta bloqueador, se encontró diferencia entre los grupos para la presencia de comorbilidades ( $p=.014$ ). No se encontró diferencia entre los grupos para el resto de variables de estudio. En cuanto a las comorbilidades asociadas, las más frecuentes fueron la presencia de cardiopatía congénitas y alergia a medicamentos en ambos grupos. (Tabla 2).

**Tabla 2. Comorbilidades y tratamiento en los niños con hipertensión portal pre hepática conforme al empleo de beta bloqueador. (n=41)**

Variables	Beta bloqueador		Valor de p
	Sí n = 29	No n = 12	
<b>Comorbilidades<sup>a</sup></b>	12 (41.4)	10 (83.3)	<b>.014</b>
<b>Tipo de comorbilidades</b>			
• Deficiencia de factor VII	0	1 (8.3)	
• Deficiencia de factor V	1 (3.4)	0	
• Alergia a medicamentos	3 (10.3)	2 (16.7)	
• Síndrome antifosfolípidos	1 (3.4)	0	
• Cardiopatías congénitas	2 (6.9)	3 (25)	
• Antecedente choque anafiláctico	1 (3.4)	0	
• Hipertensión arterial sistémica	1 (3.4)	1 (8.3)	
• Sx Klipper Trenauney Weber	1 (3.4)	0	
• Alergia alimentaria	1 (3.4)	0	
• Hidrocefalia	0	1 (8.3)	
• Asma	0	1 (8.3)	
• Pólipos juveniles	1 (3.4)	0	
• NEM 1	1 (8.3)	0	
<b>Ligadura de várices<sup>a</sup></b>	15 (51.7)	8 (66.7)	.380
<b>Escleroterapia de várices<sup>d</sup></b>	3 (10.3)	3 (25)	.334
<b>Esplenectomía<sup>d</sup></b>	1 (3.4)	2 (16.7)	.200
<b>Derivación porto sistémica<sup>d</sup></b>	1 (3.4)	1 (8.3)	.505

**Abreviaturas:** NEM 1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1; Sx, síndrome.

<sup>a</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba  $\chi^2$  de Pearson.

<sup>d</sup> Los valores son presentados como frecuencia y porcentajes, prueba  $\chi^2$  de Fisher.

Al realizar el análisis bivariado, únicamente resultó como factor de protección para presentar trombocitopenia moderada a severa, el antecedente de uso de beta bloqueador RMP= .225 (IC 95% .054, .945). No se encontró asociación con el resto de las variables de estudio. (Tabla 3).

**Tabla 3. Asociación entre el grado de trombocitopenia y las variables de estudio en niños con hipertensión portal pre hepática. (n=41)**

Variables	Plaquetas		RMP	IC 95%
	Normal (> 150,000 plaquetas/ $\mu$ l) a trombocitopenia leve 100,000 a 150,000 plaquetas/ $\mu$ l/ n = 24	Trombocitopenia moderada a Severa (< 100,000 plaquetas/ $\mu$ l) n = 17		
Sexo masculino <sup>a</sup>	10 (41.7)	12 (70.6)	3.36	.896, 12.6
Edad al diagnóstico (meses) <sup>a</sup>				
▪ < 72	21 (87.5)	11 (64.7)	.262	.055, 1.254
▪ $\geq$ 72	3 (12.5)	6 (35.3)		
Edad actual (meses) <sup>a</sup>				
▪ < 72	5 (20.8)	1 (5.9)	4.211	.445, 39.85
▪ $\geq$ 72	19 (79.2)	16 (94.1)		
Antecedente de cateterismo umbilical <sup>a</sup>	13 (54.2)	4 (23.5)	.260	.066, 1.033
Comorbilidades	12 (50)	10 (58.8)	1.429	.408, 5.0
Estado nutricional conforme a percentiles IMC/edad <sup>e</sup>				
• Normo peso (P 5 a <85)	19 (79.2)	15 (88.2)	.507	.086, 2.98
• Bajo peso (P $\leq$ 5), sobrepeso (P $\geq$ 85 a < 94) y obesidad (P $\geq$ 95)	5 (20.8)	2 (11.8)		
Esplenomegalia clínica <sup>a</sup>	23 (95.8)	17 (100)	-	NS
Exámenes de laboratorio actuales <sup>a</sup>				
• Anemia (Hb < - 2 DE/edad)	3 (12.5)	4 (23.5)	2.154	.414, 11.20
Várices esofágicas por endoscopia <sup>a</sup>				
▪ Pequeñas	14 (58.3)	17 (100)	0	NS
▪ Grandes	10 (41.7)	0		
Beta bloqueador <sup>a</sup>	20 (83.3)	9 (52.9)	<b>.225</b>	<b>.054, .945</b>
Várices gástricas <sup>a</sup>	15 (62.5)	11 (64.7)	1.100	.302, 4.009
Ligadura de várices <sup>a</sup>	13 (54.2)	10 (58.8)	1.209	.344, 4.245
Escleroterapia de várices <sup>a</sup>	5 (20.8)	1 (5.9)	.238	.025, 2.248
Esplenectomía <sup>a</sup>	3 (12.5)	0	0	NS
Derivación porto sistémica <sup>a</sup>	1 (4.2)	1 (5.9)	1.437	.084, 24.71

**Abreviaturas:** Hb, hemoglobina; HTP, hipertensión portal; IC 95%, intervalo de confianza al 95%; IMC, índice de masa corporal; NS, no significativo; RMP, razón de momios p

En el análisis de regresión logística binario múltiple, se encontró que la trombocitopenia moderada a severa, se explica en 37.3% por no usar de beta bloqueador independientemente del cateterismo umbilical, ligadura y escleroterapia de várices (RMP=.079; IC 95% .010, .605). (Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados del modelo de regresión logística binaria para la presencia de trombocitopenia moderada a severa en niños con hipertensión portal pre hepática (n=41).**

Modelo	Factor asociado	B	ET	RMP	IC 95%	p valor
1	Beta bloqueador	-1.49	.732	<b>.225</b>	<b>.054, .945</b>	.042
						<b>R<sup>2</sup>= .138</b>
2	Cateterismo umbilical	-1.89	.869	<b>.150</b>	<b>.027, .825</b>	.029
	Beta bloqueador	-2.05	.899	<b>.128</b>	<b>.022, .747</b>	.022
						<b>R<sup>2</sup>= .302</b>
3	Escleroterapia de várices	.2.17	1.44	.114	.007, 1.922	.132
	Cateterismo umbilical	-1.81	.907	.163	.028, .966	<b>.046</b>
	Beta bloqueador	-2.54	1.03	<b>.079</b>	<b>.010, .605</b>	<b>.015</b>
						<b>R<sup>2</sup>= .373</b>
4	Ligadura de várices	.783	.016	1.10	.238, 5.129	.898
	Escleroterapia de várices	-2.15	1.45	.116	.007, 1.99	.138
	Cateterismo umbilical	-1.83	.927	.160	.026, .982	.048
	Beta bloqueador	<b>-2.53</b>	1.04	<b>.079</b>	<b>.007, 1.99</b>	<b>.015</b>
						<b>R<sup>2</sup>= .373</b>

**Abreviaturas:** B, beta; ET, error estandarizado; RMP, razón de momios para prevalencia; IC 95%, intervalo de confianza para 95%.

## **DISCUSIÓN:**

En este estudio, evaluamos la asociación entre el antecedente de uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal pre hepática.

En cuanto a las características generales de los pacientes, encontramos predominio del sexo masculino, lo cual corresponde con lo encontrado en otros estudios sobre hipertension portal pre hepatica, en 2013 Bertocchini y colaboradores incluyeron en su estudio a 89 pacientes con dicho diagnóstico: el 61.79% correspondía a niños (n=55) y 38.20% (n=34) niñas, dicha población con una media de edad actual de 10.34 años, similar a la de nuestro estudio de 9.97 años.

En comparativa a lo encontrado en México, en el estudio publicado en el 2014 por Zárate Mondragón y colaboradores, se reportó también predominio en el sexo masculino, sin embargo, encontramos discrepancia en cuanto a la mediana de edad al momento del diagnóstico: en nuestro estudio fue menor con 48 meses respecto a los 107 meses reportados por Zárate; así mismo en el 2008 Poddar et al. y Donatone describieron que las manifestaciones de la hipertensión portal pre hepática se presentan a una edad inicial de 4.6 años que convertida en meses corresponde a 54 meses, siendo más acorde con lo encontrado en nuestro estudio respecto al de Zárate Mondragón y colaboradores.

El tiempo de seguimiento por nuestro servicio fue una media de 71.73 meses ( $\pm 40.95$ ), es decir, poco más de 5 años, para lo cual no hay comparativa en otros estudios por no encontrar referencia en los mismos de esta medición.

En nuestro estudio respecto a la etiología, la cavernomatosis de la vena porta fue la causa predominante en un 85.4% (n=35), seguido de trombosis de la vena porta o esplénica en un 12.2% (n=5) y la onfalitis en un 2.4% (n=1) esto siendo similar a lo reportado en el estudio nacional de Zarate Mondragón y en la literatura internacional en el artículo de Abramowsky y colaboradores en 2003 donde se refiere como causas más comunes a la cavernomatosos portal, trombosis portal o

portomesentérica debida a infecciones o enfermedades trombofílicas, cateterizaciones umbilicales y fístulas arteriovenosas o síndromes de malformación vascular, a menudo asociados con anomalías congénitas del corazón; este último aspecto también teniendo correlación con nuestro estudio ya que dentro de las comorbilidades encontradas las cardiopatías congénitas fueron las más frecuentes.

Núñez y colaboradores en el 2017, también refieren a la cavernomatosis portal como la principal causa pre hepática de hipertensión portal en la edad pediátrica, este estudio además hace referencia a los síntomas iniciales de la enfermedad presentando a la hemorragia digestiva alta como el motivo principal de consulta o de referencia, teniendo esto similitud con lo encontrado en nuestro estudio ya que la hemorragia digestiva alta fue la manifestación clínica inicial más frecuente en un 78% (n=35).

Solo el protocolo mexicano de Zárate Mondragón hace referencia a la somatometría de los pacientes con HTP pre hepática donde reportan peso medio de 17 kg y altura media de 102 cm, por lo tanto, no existen estudios donde se valore el estado nutricional, nuestros datos son los primeros reportados en la literatura y pueden ser tomados como referencia para estudios posteriores.

Como parte del abordaje diagnóstico, a todos nuestros pacientes se les realizó ultrasonido abdominal convencional o doppler, sin embargo, en nuestro estudio se reportó que un 58.5% de los niños contaban con alguno o ambos en el momento del estudio, esto se explica ya que al tomar información del expediente clínico impreso o electrónico, algunos no contaban con dicha información y por lo tanto no fue reportada.

Respecto al uso del beta bloqueador y su relación con el conteo plaquetario, se realizó un estudio en la India en 2014, en donde objetivo fue evaluar si un ensayo prospectivo de bloqueadores B no selectivos normalizaba los recuentos de plaquetas y hacía posible una biopsia hepática posterior en niños con enfermedad hepática con hiperesplenismo.



Sus resultados fueron que cerca del 63% de los pacientes que incluyeron en su protocolo respondieron a la terapia con propranolol (dosis estandarizada, tiempo de uso de 6 meses con toma de plaquetas previas a su uso, así como posterior a la ingesta) y sus recuentos de plaquetas aumentaron en promedio de 57 000 (trombocitopenia moderada) a 140 000 (trombocitopenia leve).

Nuestro estudio reveló que el uso de propranolol es factor protector para la presencia de trombocitopenia moderada o severa, por lo tanto, nuestros hallazgos son consistente con nuestra hipótesis de trabajo.

## **CONCLUSIONES:**

La mayoría de los niños al momento del estudio, cursaron con algún grado de trombocitopenia.

Con nuestro estudio se demuestra que el uso de beta bloqueador no selectivo (propranolol) en niños con diagnóstico de hipertensión portal pre hepática tiene relación con el número de plaquetas: su uso es factor protector trombocitopenia moderada a severa, y su no uso se relaciona con dichos niveles plaquetarios (menores a 100 000).

Al realizar el análisis de regresión logística binario múltiple ajustado en los diferentes modelos, solo se encontró que la variable con más influencia para protección de presentar trombocitopenia moderada a severa en los niños con HTP pre hepática, es el uso de beta bloqueador.

Se requieren más estudios para valorar si el uso de beta bloqueador se asocia con otras variables: disminución del número de intervenciones de endoscopia como ligadura o escleroterapia o no necesidad de procedimientos quirúrgicos como derivaciones porto sistémicas y/o esplenectomías.

**Anexo 1:**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

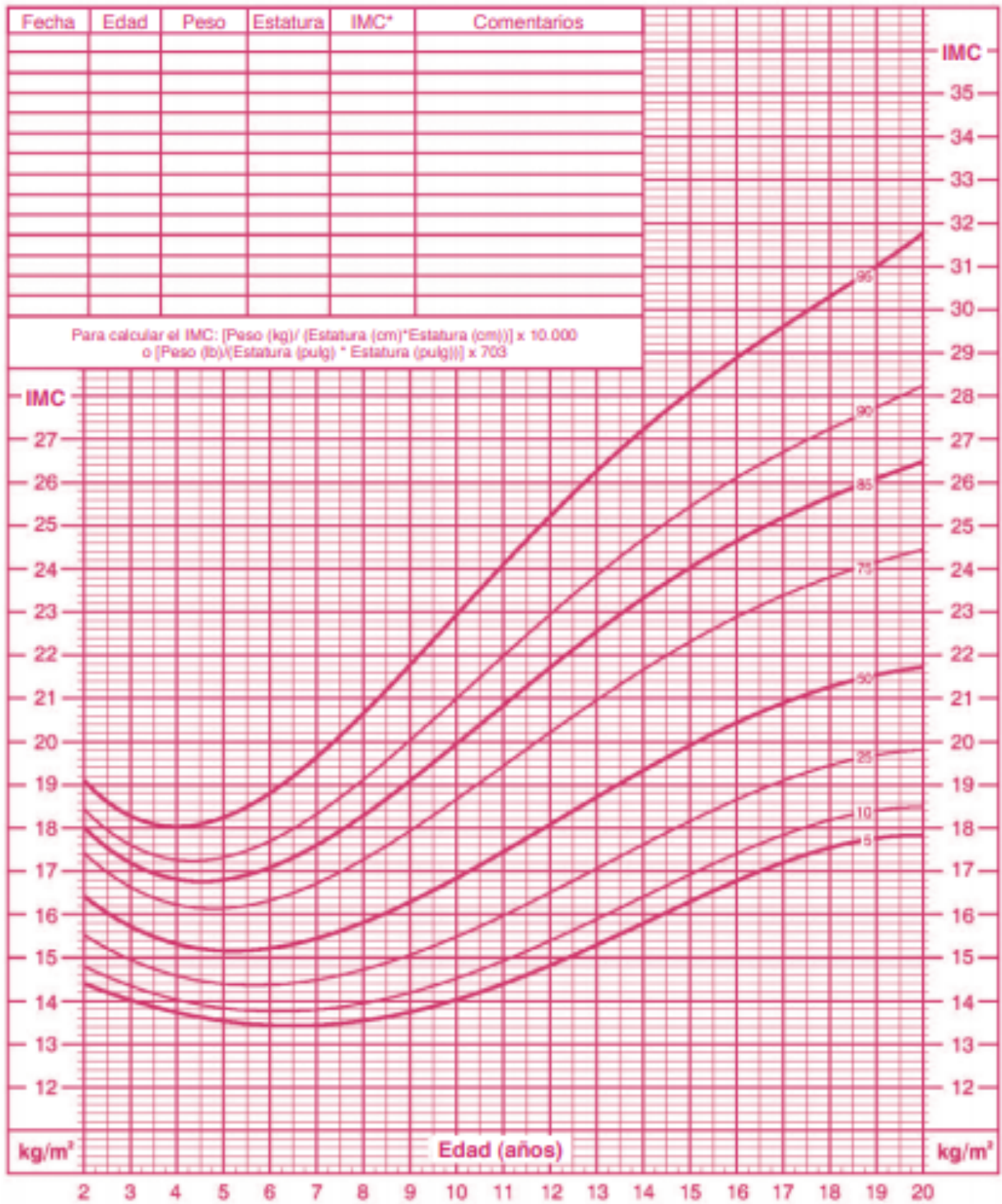
No. de paciente: \_\_\_\_\_

***Asociación entre el uso de beta bloqueador y el grado de trombocitopenia en niños con hipertensión portal prehepática***

<b>Género:</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Fecha de nacimiento:</b>	
<b>Edad al momento del diagnóstico:</b>			<b>Edad actual:</b>	
<b>Etiología de HPH</b>			<b>Manifestación clínica previo al diagnóstico</b>	
<b>Peso:</b>		<b>Talla:</b>		<b>IMC/edad:</b>
<b>Antecedente de cateterismo umbilical:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>Comorbilidades:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>Esplenomegalia:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>Anemia:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>ECO Doppler color:</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>Esplenectomía</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>Derivación PS</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>Especificar:</b>
<b>TROMBOCITOPENIA</b>				
<b>SI</b>		<b>Grado leve</b>	<b>Grado moderado</b>	<b>Grado severa</b>
<b>NO</b>				
<b>ENDOSCOPIA</b>				
<b>Grado de varices:</b>		<b>Pequeñas</b>	<b>Medianas</b>	<b>Grandes</b>
<b>PROCEDIMIENTO ENDOSCOPICO EMPLEADO</b>				
<b>Ligadura:</b> SI _____ NO _____		<b>Número de procedimientos:</b>	<b>Escleroterapia:</b> SI ____ NO ____	<b>Número de procedimientos:</b>
<b>BETA BLOQUEADOR</b>				
<b>SI</b>		<b>Nombre:</b>	<b>Tiempo de uso:</b>	<b>Causa de no uso:</b>
<b>NO</b>				

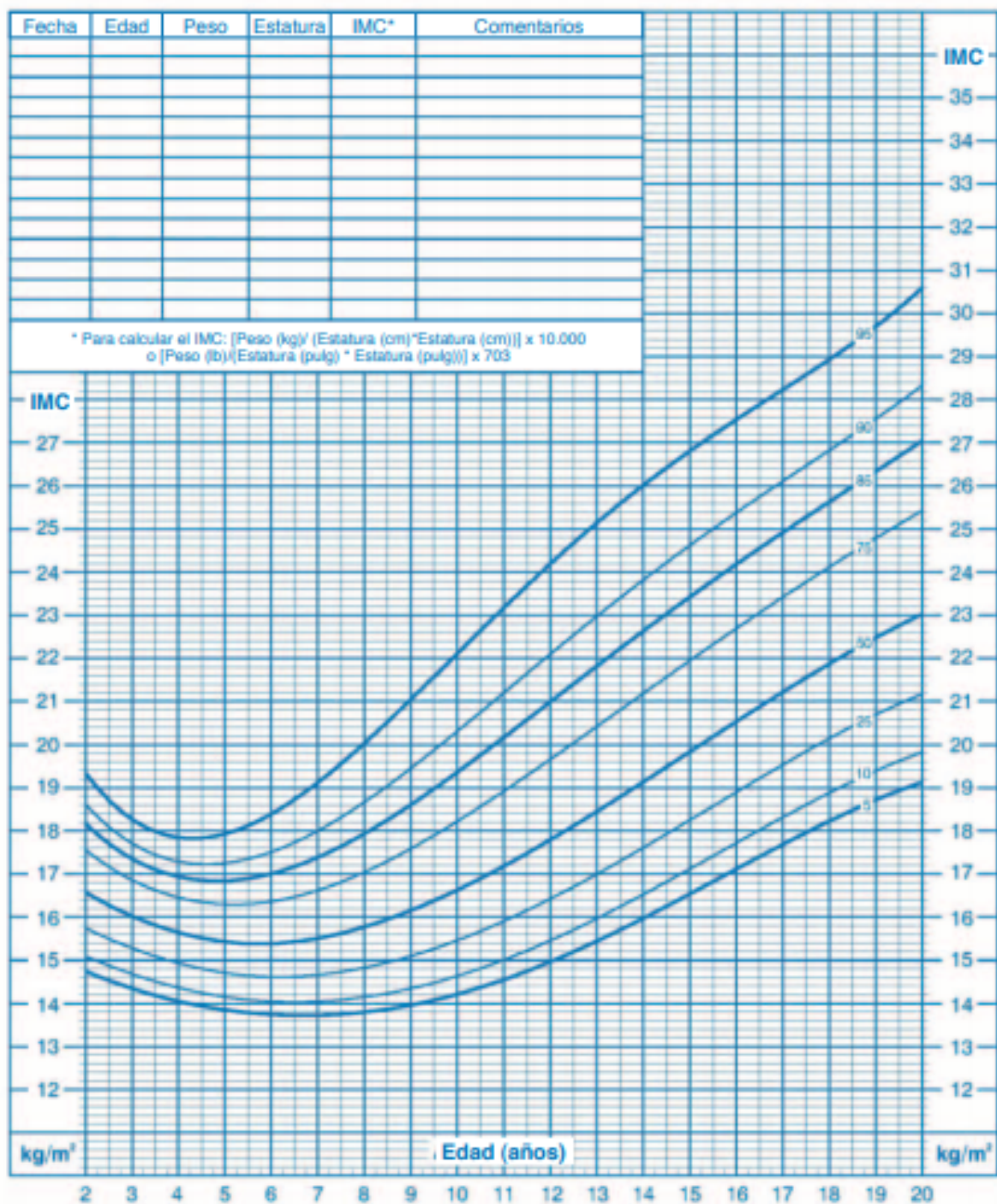
Anexo 2: Tablas de IMC/edad de la CDC para población pediátrica

Gráfica de percentiles IMC/edad para niñas de 2 a 20 años.



Anexo 3: Tablas de IMC de la CDC para población pediátrica

Gráfica de percentiles IMC/edad de niños de 2 a 20 años.



## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>11</sup> Costaguta A. Et al, Hipertensión portal en pediatría I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (3): 239-242
- <sup>2</sup> Gugig, R. Et al, Management of portal hypertension in children. *World J Gastroenterol* 2012 March 21; 18 (11): 1176-1184
- <sup>3</sup> Liangpunsakul, S. Et al, Predictors and Implications of Severe Hypersplenism in Patients with Cirrhosis. *The american journal of the medical sciences* 2003; 326 (3): 111-116
- <sup>4</sup> Giannini E. G. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol* 2006; 23 (1): 1055–1065
- <sup>5</sup> Costaguta A. Et al, Hipertensión portal en pediatría I: Aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (3): 239-242
- <sup>6</sup> Flores-Calderón J, et al, Guidelines for the diagnosis and treatment of extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) in children. *Annals of hepatology* 2013; 12 (1): s3-s24
- <sup>7</sup> Kilambi, R. Et al, Portal hypertension and hypersplenism in extrahepatic portal venous obstruction: Are they related? *Indian Journal of Gastroenterology* 2018
- <sup>8</sup> Celinska-Cedro, D. Et al, Endoscopic Ligation of Esophageal Varices for Prophylaxis of First Bleeding in Children and Adolescents With Portal Hypertension: Preliminary Results of a Prospective Study. *Journal of Pediatric Surgery* 2003; 38, (7): pp 1008-1011
- <sup>9</sup> Poddar U. Et al, Etiological spectrum of esophageal varices due to portal hypertension in Indian children: Is it different from the West? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23 (1):1354–1357
- <sup>10</sup> F. Zárate Mondragón, J.O. Et al, Clinical, radiologic, and endoscopic characteristics upon diagnosis of patients with prehepatic portal hypertension at the Instituto Nacional de Pediatría from 2001 to 2011. *Revista de Gastroenterología de México* 2014; 79 (4): 244-249
- <sup>11</sup> Abramowsky, C. Et al, Pathology of Noncirrhotic Portal Hypertension: Clinicopathologic Study in Pediatric Patients. *Pediatric and Developmental Pathology* 2003; 6 (1): 421– 426
- <sup>12</sup> Núñez, C. Et al, Marcadores no invasivos para predecir varices esofágicas y riesgo de sangrado en niños con cavernomatosis de la porta. *Revista GEN (Gastroenterología Nacional)* 2017; 71 (3): 104-109



- 
- <sup>13</sup> Duché, M. Et al, Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *Journal of Hepatology* 2016; 16 (1): 1-36
- <sup>14</sup> Villanueva, C. Et al,  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2019; 18 (1): 1-12
- <sup>15</sup> Hidalgo Marrero, Y. Et al, Hipertensión portal prehepática en los niños. *Revista Cubana de Pediatría* 2010; 82 (4): 76-88
- <sup>16</sup> Grammatikopoulos T, et al. Portal hipertensión and its management in children. *Arch Dis Child* 2017; 0:1–6.
- <sup>17</sup> Orban, A.M. Et al, The Effect of a Combined Treatment with Propranolol and Isosorbide-5-Mononitrate on Doppler Ultrasound Parameters in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension. *Romanian Journal of Gastroenterology* 2005; 14 (2): 123-127
- <sup>18</sup> Sakai, K. Et al, Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 2002; 37 (1): 112–118
- <sup>19</sup> Pimenta JR. Et al, Evaluation of primary prophylaxis with propranolol and elastic band ligation in variceal bleeding in cirrhotic children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2016; 53 (4): 257-261
- <sup>20</sup> El-Shabrawi, M. Et al, Propranolol Safety Profile in Children. *Current Drug Safety* 2011; 6 (1): 259-266
- <sup>21</sup> Ling, S. Et al, Advances in the Evaluation and Management of Children with Portal Hypertension. *Semin Liver Dis* 2012; 32 (1): 288–297
- <sup>22</sup> Narváez-Rivera R. M. Et al, Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013; 78 (2): 92-113
- <sup>23</sup> Jeanniard-Malet, O. Et al, Survey on Clinical Practice of Primary Prophylaxis in Portal Hypertension in Children. *JPGN* 2017; 64: 524–527
- <sup>24</sup> Appropriate Use of Gastrointestinal Endoscopy. *American Society For Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 52 (6): 831- 837
- <sup>25</sup> Lykavieris, P. Et al, Risk of gastrointestinal bleeding during adolescence and early adulthood in children with portal vein obstruction, *The journal of pediatrics*, 2000; 136 (6): 805-808

---

<sup>26</sup> Poddar, U. Et al, b-Blocker therapy ameliorates hypersplenism due to portal hypertension in children. Hepatol Int 2014