



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

“HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES
CON LA MUTACION
METILTETRAHIDROFOLATO
REDUCTASA (MTHFR) C677T DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2021 A
FEBRERO 2022”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. María José García Tevera



TUTORES:

Dra. Lizette Velázquez Marmolejo

Q.F.B Israel Parra Ortega



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Ciudad de México, 03 junio 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**“HIPERHOMOCISTEINEMIA EN PACIENTES CON LA MUTACION
METILTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR) C677T DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ DE ENERO 2021 A FEBRERO 2022”**

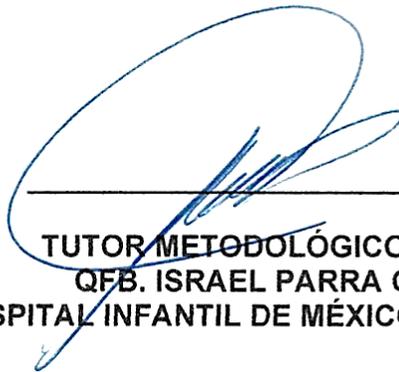


TUTOR ACADÉMICO DE TESIS

DRA LIZETTE VELÁZQUEZ MARMOLEJO

M. A DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS

QFB. ISRAEL PARRA ORTEGA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DR. SARBELIO MORENO

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

A todos mis pacientes que me han permitido aprender a través de ellos, verlos luchar y recuperarse es la sensación más gratificante, lo que reafirma mi amor y compromiso.

A mi madre María Eugenia Tevera, que, con su amor, paciencia y dedicación, formó una mujer fuerte y perseverante. Todo te lo debo a ti.

A mi padre Julio Cesar García, quién fue un padre amoroso y dedicado.

Agradezco a toda mi familia que a pesar de la distancia siempre estuvieron para ayudarme y darme la oportunidad de demostrar que con esfuerzo y dedicación todo es posible.

A mi asesora Dra. Lizette Velázquez

ÍNDICE

• Antecedentes.....	5
• Marco teórico.....	6
• Planteamiento del problema.....	11
• Justificación.....	11
• Pregunta de investigación.....	11
• Justificación.....	11
• Hipótesis.....	12
• Objetivos.....	12
• Métodos.....	13
• Plan de análisis estadístico.....	13
• Descripción de variables.....	14
• Resultados.....	15
• Discusión.....	16
• Conclusiones.....	18
• Cronograma de actividades.....	19
• Referencias bibliográficas.....	20
• Limitación del estudio.....	22

ANTECEDENTES

La trombofilia es un estado en el cual condiciones genéticas o adquiridas se asocian con un aumento de la actividad de la coagulación y con esto desarrollo de eventos tromboembólicos. Salwa Khan y colaboradores definen como trombofilia a la predisposición de formar de manera inapropiada coágulos, más comúnmente por la interacción de factores hereditarios y adquiridos.³

Las trombofilias hereditarias suponen un grupo de enfermedades que predisponen al desarrollo de trombosis. Se estima una incidencia anual de trombosis venosa profunda 1 en 100000 niños, y 1 por cada 100 adultos. Actualmente se ha incrementado la morbilidad y mortalidad en la población por trombofilias por lo que se consideran un problema universal; ya que dependen igualmente de factores de riesgos adquiridos en función de las características geográficas, raciales y culturales.³

En 1956, Jordan y Nadorff describieron a una familia con tendencia a enfermedad trombótica, donde alrededor de 40 pacientes con trombosis venosa y una historia familiar de trombosis venosa en pacientes jóvenes, la etiología de esta familia no fue definida, la primera trombofilia heredada que fue identificada fue la deficiencia de antitrombina en 1965, pero solo un pequeño grupo de pacientes tenían trombosis, 20 años después se agregaron dos factores de riesgo los niveles de proteína C y S, que fueron asociados con una historia familiar de trombosis. Y no fue hasta 1983 donde se documentó al primer infante con purpura fulminans por una deficiencia homocigota de proteína C.

En el año 1962, Gerritsen y Carson describieron un error en el metabolismo de la homocisteína, donde los pacientes presentaban homocisteinuria, retraso mental, ectopia lentis, alteraciones del crecimiento y tendencia a las trombosis arteriales y venosas, que la caracterizaba principalmente por niveles de homocisteína elevados.⁴

En 1964 Mudd y colaboradores en Estados Unidos hallaron la asociación entre la deficiencia de cistationina b sintasa y eventos tromboembólicos. McCully en 1969 tuvo la teoría de los valores elevados de homocisteína plasmática podrían ser causa

directa de arterioesclerosis. Posteriormente en 1972, nuevamente Mudd y cols., hallaron casos de homocisteinuria relacionado con una alteración de MTHFR y defectos en el metabolismo de vitamina B12. Fue 1976 donde Wilcken encontró relación del daño coronario y alteración del metabolismo de homocisteína, éste fue el primer estudio sobre la prevalencia de homocisteína.⁴

MARCO TEÓRICO

DEFINICIONES:

Trombofilia: Desorden del mecanismo hemostático donde se existe una predisposición anormal a la trombosis, puede ser hereditaria o adquirida.

Homocisteína: Aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina.

Hiperhomocisteinemia: Es una alteración metabólica que se caracteriza por tener un nivel elevado de este aminoácido en el plasma.

La incidencia de trombosis en la población pediátrica no es tan frecuente como en adultos, se estima que es de 0.07 casos por cada 100 000 niños, y esta se incrementa en pacientes hospitalizados. Se han descrito diversos mecanismos desencadenantes de eventos trombóticos, pero aún se continua manejando el concepto que fue propuesto por Virchow hace más de 150 años que es una triada que involucra un daño endotelial, estasis sanguínea y un estado de hipercoagulabilidad.

La mayoría de los infantes que desarrollan trombosis presentan uno o varios factores de riesgo, el principal factor de riesgo que se ha reconocido es la presencia de un catéter venoso central, que corresponde casi al 90% de los casos en el periodo neonatal y un 60% en la población pediátrica; existen otros factores de riesgo como: Infecciones (sepsis), enfermedades reumatológicas, cáncer o uso de quimioterapia, la obesidad, un estado de postración, entre otras. Se han reconocido

algunas alteraciones hereditarias que son de vital importancia para el desarrollo de trombosis, conocidas como trombofilias hereditarias.¹⁴

Las principales causas de trombofilia primaria son deficiencias de antitrombina, de proteína C y S, resistencia a la proteína C activada con o sin factor V Leiden, mutación G20210 A del gen de la protrombina, de misma forma existen mutaciones genéticas que alteran el metabolismo de la homocisteína. En cualquiera de estas mutaciones la presencia de homocigosidad incrementa el riesgo trombótico, además al encontrar el diagnóstico molecular, este se debe asociar a características clínicas del paciente que complementaran el diagnóstico y pronóstico de la trombofilia.¹⁵

La elevación de la homocisteína se ha asociado al riesgo de trombosis venosa en un 27%. Los polimorfismos más frecuentes del gen MTHFR son C677T y A1298C, encontrándose comúnmente en el 61% de la población, sin embargo, no todos los pacientes presentan hiperhomocisteinemia asociada. Por lo que para evaluar un riesgo protrombótico se debería evaluar en conjunto la presencia de polimorfismos de MTHFR C677T y A1298C más hiperhomocisteinemia.⁵

Epidemiología:

En el estudio realizado por Parra y colaboradores en el 2007 en el cual se incluyeron 70 pacientes adultos de nacionalidad mexicana se encontró que solo dos pacientes con la mutación de la MTHFR C677T tuvieron niveles de homocisteína elevada siendo un 2.85% de su población.¹²

En 2006 Bermúdez y colaboradores describieron la homocisteína basal en la población adulta de Colombia tienen un valor promedio de 10.5 $\mu\text{mol/L}$ con una desviación estándar de 2,86 $\mu\text{mol/L}$.¹

Un estudio realizado por Dávila Rodríguez en 2011, En niños mexicanos, mostró que los niveles de homocisteína en niños mexicanos son más altos que en otras

poblaciones comparado con niños de Estados Unidos, Europa y América Latina con un rango de 8,05-11,51 $\mu\text{mol/L}$, (media de 9.78 $\mu\text{mol/L}$).⁷

En 2009, Sánchez y colaboradores, realizó un estudio sobre el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína en ayuno como factor de riesgo tromboembólico en la infancia, en 163 niños alemanes con una media de edad de 6,4 años, con sintomatología tromboembólica como primer evento y 255 controles sanos y se llegó la conclusión de que la hiperhomocisteinemia por encima de los valores de corte específicos de la edad es un factor de riesgo de eventos tromboembólicos.⁸

Fisiopatología:

La homocisteína no se obtiene a través de la dieta, sino a través del metabolismo de la metionina; procedente de la dieta o de la degradación de las proteínas propias del organismo, se transforma dentro de las células a homocisteína mediante tres reacciones sucesivas.

El metabolismo de la homocisteína tiene dos rutas metabólicas; la transulfuración y la remetilación. Durante la transulfuración, la homocisteína se transforma a cisteína mediante dos reacciones dependientes de la vitamina B6. La primera de estas reacciones es catalizada por la enzima cistationina β -sintasa, donde se condensa con una molécula de serina para formar cistationina. En la segunda reacción la enzima cistationina γ -liasa cataliza la escisión de la cistationina para dejar formados cisteína y α -oxobutirato.⁸

En la ruta de la remetilación, la homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes en las que participan respectivamente las enzimas 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-metiltransferasa y la betaína-homocisteína metil-transferasa. La primera enzima requiere de 5-metiltetrahidrofolato como fuente de grupos metilo y de metilcobalamina como cofactor. La segunda enzima se encuentra en el hígado y riñón, esta emplea betaína como fuente de grupos metilo. Estas reacciones permiten mantener de forma

constante la concentración plasmática de metionina. El 50% de la homocisteína es convertida a metionina mediante remetilación. La transferencia del grupo metilo de 5-metiltehidrofolato a la homocisteína por la MTHFR es requerido durante el metabolismo de la homocisteína, por lo que cualquier alteración en la actividad de esta enzima llevara a la acumulación de homocisteína.¹⁶

La homocisteína posee un efecto citotóxico directo sobre el endotelio, cuando la homocisteína se encuentra en el plasma se autooxida formando especies de superóxido y peróxido de hidrógeno, siendo el peróxido de hidrógeno el principal causante del daño endotelial. Este promueve la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Este daño provocado al endotelio altera la función antitrombótica normal del endotelio, potenciando la actividad del factor VII y factor V, disminuyendo la activación de la proteína C. Este daño constante disminuye la producción de óxido nítrico, este se combina con la homocisteína en presencia de oxígeno para formar S-Nitro-Homocisteína, que inhibe la formación de peróxido, y es un potente vasodilatador, cuando los niveles de homocisteína son muy elevados disminuyen la síntesis de óxido nítrico. Estos efectos causados por la homocisteína, facilita la producción de trombina, llevándonos a un estado protrombótico.¹⁰

Diagnóstico:

El 70% de la homocisteína circulante en plasma se encuentra unida a la albúmina por puentes disulfuro y 30% restante en forma de disulfuros de bajo peso molecular. La medición de los niveles de homocisteína que mide la homocisteína libre, la unida a proteínas y la forma dímerica, fue introducida en 1980. Existen varios métodos, pero la mayoría usa el mismo principio, el plasma debe ser tratado con un agente reductor que convierte todas las formas de homocisteína en la forma reducida, el agente reductor más utilizado es el ditioeritrol, ditiotreitrol y mercaptoetanol. La homocisteína oxidada es reducida por la tris 2-carboxietilfofina resultando en homocisteína libre que reacciona con el co-sustrato, S-adenosil-metionina catalizada por la homocisteína metiltransferasa formando metionina y S-adenosilhomocisteína (SAH). La SAH es hidrolizada a adenosina y homocisteína

por la SAH-hidrolasa. La adenosina formada por la hidrólisis de la SAH sufre acción de la adenosina deaminasa (ADA) y es inmediatamente transformada en inosina y amonía, siendo consumida por la glutamato deshidrogenasa, en presencia de 2-oxiglutarato, la oxidación de NADH y NAD, y consecuente reducción óptica de la densidad óptica de 340 nm es proporcional a la concentración de homocisteína. ⁶

Para la determinación de niveles de homocisteína se debe usar plasma ó suero, la sangre debe ser recolectada con EDTA o heparina, centrifugar, separar el plasma y conservar entre 2 y 4 °C, después de recolectada se debe centrifugar en un periodo máximo de una hora. Después de la separación del plasma la homocisteína es estable por 4 semanas entre 0 y 8 °C. y hasta 3 meses a -20 °C. Los pacientes que utilizan medicamentos como óxido nítrico, metotrexato, carbamazepina, anticonvulsivantes pueden presentar niveles elevados por la interferencia del metabolismo.

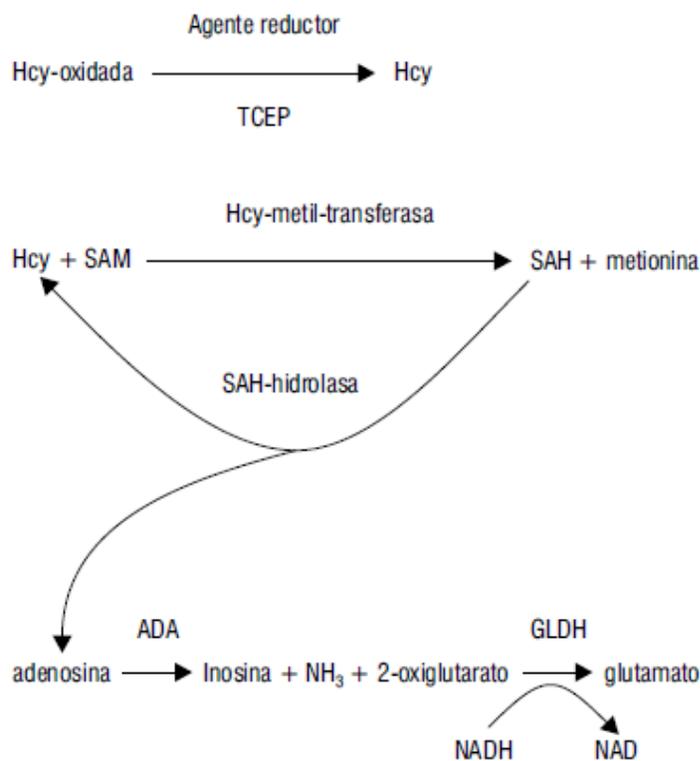


Imagen 1

La concentración normal de homocisteína tiene variaciones en distintas poblaciones a nivel mundial. Estas variaciones son imputables a múltiples factores, tales como género, edad, estado nutricional, características poblacionales⁸

Según la CDC y lo descrito por el manual de procedimientos de laboratorio Abbott Axsym System, la concentración normal de homocisteína varía entre 4.6 y 8.1 $\mu\text{mol/l}$ para sujetos menores de 30 años sin distinción de género.⁴

Pero lo encontrado en otra literatura los niveles normales de homocisteína en el plasma tiene un rango de 5-15 mmol/l , arriba de 15 mmol/l se considera hiperhomocisteinemia. Kang y colaboradores, clasificaron la hiperhomocisteinemia en moderada si se encontraba en un rango de 15-30 mmol/L , intermedia de 30-100 mmol/L y severa más de 100 mmol/l .⁹

Planteamiento del problema

Si bien la mutación de la MTHFR es un polimorfismo prevalente en la población no se puede atribuir significancia clínica para el desarrollo de trombosis sin correlacionar los niveles de homocisteína. Se describirá cuantos pacientes tienen esta relación de la mutación de la MTHFR C667T y niveles de homocisteína elevados.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con la mutación MTHFR C677T heterocigota y MTHFR C677T homocigota en pacientes de 0-18 años del Hospital infantil de México de enero 2021 a febrero 2022?

Justificación

La hiperhomocisteinemia se ha considerado un factor de riesgo para trombosis secundario al daño endotelial que causa tener niveles elevados de esta proteína. Actualmente se conoce que existen mutaciones de genes que codifican las enzimas que alteran el metabolismo de la homocisteína provocando su acumulación. El primer polimorfismo identificado fue el cambio de citosina por timina en el nucleótido 677 del gen, generando una variante termolábil disminuyendo la actividad de la

MTHFR hasta menos del 50% disminuyendo los niveles de 5-metiltetrahidrofolato en plasma y aumento de la homocisteína. Existen pocos estudios reportados que relacionen la presencia de esta mutación con niveles elevados de homocisteína, el último reportado fue el realizado Dávila–Rodríguez en la población infantil de Monterrey en el 2010. ⁷

Hipótesis:

La presencia de la mutación de MTHFR C677T en variedad homocigota mutada o heterocigota no es un factor de riesgo independiente para trombosis, solo si se relaciona con niveles elevados de homocisteína aumenta el riesgo de presentar un evento trombótico. Pero la hiperhomocisteinemia en la población infantil mexicana es poco frecuente.

Objetivos

Objetivo General:

Describir la relación entre los niveles séricos de homocisteína en aquellos pacientes con la mutación de la MTHFR C677T.

Objetivos específicos:

- Conocer la incidencia hiperhomocisteinemia en pacientes con trombosis.
- Describir la incidencia de pacientes con mutaciones de la MTHFR que presentaron evento de trombosis.
- Identificar la influencia del genotipo de la mutación para MTHFR C677T en el desarrollo de homocisteinemia.
- Identificar el genotipo de cada mutación y diferenciar si es homocigota o heterocigota.

Métodos:

Se realizó un análisis retrospectivo incluyendo la información del expediente clínico de pacientes de 0 a 17 años de edad, a quienes se les hizo abordaje de

trombofilias primarias y se les tomó una muestra de sangre periférica anticoagulada con EDTA para extraer del ácido desoxirribonucleico, en el hospital infantil de México de enero 2021 a febrero 2022.

Tipo de estudio: observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Población: pacientes entre 0 a 17 años a quienes se le realizó abordaje de trombofilias, específicamente la mutación de MTHFR C677T, se dividió en pacientes homocigotos normales, homocigotos mutados y pacientes heterocigotos, en el período comprendido de enero 2021 a febrero 2022 en el hospital infantil de México Federico Gómez.

Muestreo: Consecutivo, no probabilístico

Muestra: Estuvo conformada por 33 pacientes a quienes se confirmó la presencia de mutación de la MTHFR C677T en variedad heterocigota y homocigotos mutados.

Criterios de inclusión y exclusión fueron:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 17 años de edad.
- Hombre o mujer
- Pacientes en quienes se haya realizado abordaje de trombofilias con resultado de mutación MTHFR C677T homocigota mutada o heterocigota.
- Pacientes a quienes se les halla tomado niveles de homocisteína sérica.
- Cualquier grupo étnico

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes que hayan presentado trombosis y tengan un resultado homocigoto normal para mutación de MTHFR C677T,

Descripción de variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de Variable	Escala de medición
Sexo	Definida en base en características fenotípicas sexuales	Cualitativa nominal	1: Masculino 2: Femenino
Mutación MTHFR	Polimorfismo genético detectado en una muestra de sangre periférica	Cualitativa nominal	1: heterocigoto 2: homocigoto
Niveles de homocisteína sérica	Cantidad de homocisteína en suero por equipo automatizado	Cuantitativa Continua	uMol/L
Trombosis	Presencia de trombosis detectado por ultrasonido Doppler	Cualitativa nominal	1:si 2:no

Resultados

Se revisaron 50 expedientes de pacientes, a quienes se les realizó abordaje de trombofilias de enero 2021 a febrero 2022 en el hospital infantil de México Federico Gómez, el 64% del sexo masculino y 36% del sexo femenino.

De todos los 50 expedientes revisados 16 pacientes tenían la mutación de MTHFR C677T homocigotos mutados, 17 con la mutación heterocigota y 17 pacientes sin la mutación por lo que fueron excluidos de este estudio, quedándonos con un total de 33 pacientes.

Un 49% con mutación homocigota y 51% con mutación heterocigota de la MTHFR C677T, del total solo al 27% se les cuantificaron los niveles de homocisteína sérica. De los cuales el 6% con homocisteína mayor a 15 $\mu\text{Mol/L}$, un paciente con 17 $\mu\text{Mol/L}$ y otro con 15.22 $\mu\text{Mol/L}$.

Del total de pacientes el 36.3% presentó evento trombótico, de estos el 66% fueron mujeres.

El 27% contaban con algún factor de riesgo asociado, 5 pacientes con presencia de catéter venoso central, 2 pacientes con sepsis y 1 paciente con síndrome antifosfolípidos.

De los eventos trombóticos el 75% fueron trombosis venosas y el 25% eventos vascular cerebral tipo isquémico.

De los pacientes con eventos trombóticos 58% fueron homocigotos mutados y 42% heterocigotos de la MTHFR C677T, y de estos pacientes el 16% con niveles de homocisteína mayor a 15 $\mu\text{Mol/L}$.

La media de los valores de la población estudiada fue de 6.88 $\mu\text{Mol/L}$, y se encontró que el nivel más alto fue en un paciente del sexo masculino con mutación heterocigota con una enfermedad renal crónica.

Sexo	Enfermedad de base	Sitio de trombosis	Método diagnóstico	MTHFR C677T	Homocisteína Umol/L
M	Enfermedad renal crónica	Vena cava superior.	Angio Tac	Heterocigota	17
F	Ninguna	EVC isquémico	RM	Heterocigota	4.33
F	Sepsis	Arterial brazo derecho	Clínico	Homocigota	6.6
F	Enfermedad de. Moya-moya	EVC isquémico	RM	Homocigota	3.92
F	Enfermedad renal crónica	Vena cava superior.	Angio Tac	Heterocigota	9.69
F	Ninguna	EVC isquémico	RM	Homocigota	15.22

M: Masculino F: Femenino MTHFR: Metiltetrahidrofolato reductasa

Discusión:

En este estudio nos concentramos en buscar niveles de homocisteína incrementados en aquellos pacientes con la mutación MTHFR C677T que hace a esta enzima termolábil, haciendo que tenga una menor capacidad en la transferencia de un grupo metilo para la remetilación de la homocisteína para su conversión a metionina; con ende la acumulación de este aminoácido llevando a los pacientes a un estado protrombótico. Y la presencia sola de la mutación es un factor de riesgo débil para trombosis, como menciona un estudio realizado por Bezemer y colaboradores, que encontró que no existe una relación estadísticamente significativa entre la mutación de la MTHFR C677T y trombosis.²

Ya que esta mutación es considerado como un polimorfismo en la población hispana, sería más redituable medir niveles de homocisteína sérica, como mencionan Parra y colaboradores, ya que esta proteína es un marcador independiente del riesgo trombótico.¹³ Igual Den Heijer y colegas demostraron que una hiperhomocisteinemia moderada es un factor para presentar un evento trombótico y encontraron un riesgo significativamente incrementado con concentraciones elevadas de este aminoácido en plasma, y concentraciones mayores a 22 $\mu\text{Mol/L}$ incrementa 4 veces el riesgo.¹⁰

La concentración sérica más elevada que se halló fue de 17 $\mu\text{Mol/L}$, en un paciente con mutación heterocigota, con enfermedad renal crónica, el cual se pudo afectar su cuantificación por enfermedad de base.

Los niveles de homocisteína pueden verse afectados por varios factores, un estado nutricional inadecuado puede causar hiperhomocisteinemia como con deficiencia de vitaminas B6, B12 o de folato, algunas alteraciones del metabolismo de la cistina, que se puede alterar por algunos medicamentos.

La homocisteína se incrementa con elevación de la creatinina por lo que se puede encontrar incrementada en una falla renal crónica, y los niveles plasmáticos del aminoácido disminuirán posterior de la hemodiálisis, 4 de nuestros pacientes se encontraban en hemodiálisis por lo que no se pudo cuantificar sus niveles séricos de homocisteína.

Secundario a que la homocisteína sérica puede alterarse por otras causas, lo idóneo sería tomar una homocisteína basal y posterior a una carga de metionina como sugieren Bermúdez y colaboradores; para mejorar la identificación de personas en riesgo de desarrollar un evento trombótico, es necesario una aproximación de sus niveles basales y posterior cuantificar a la carga con metionina, junto con búsqueda intencionada de los polimorfismos.¹

Llama la atención que del número de pacientes a quienes se les hizo abordaje de trombofilias, 8 se inició abordaje por degeneración cavernomatosa de la vena porta, y de estos 7 tienen la presencia de la mutación de MTHFR C677T, a quienes no se

les cuantifico la homocisteína sería, por lo que sería conveniente hacer más estudios sobre la relación de esta mutación y alteraciones hepáticas.

Conclusión:

La presencia de la mutación de MTHFR C677T ya sea heterocigota u homocigota por sí sola no se considera como un factor de riesgo para eventos trombóticos, depende, en cambio, de factores de riesgos adquiridos en función de las características geográficas, raciales y culturales.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para eventos trombóticos por el daño endotelial que provoca, por lo que sería importante una cuantificación basal en todos los pacientes con riesgos de eventos trombóticos, por lo que sería de mayor beneficio cuantificar los niveles de homocisteína antes de la búsqueda de la mutación MTHFR C677T, ya que no se encontró una relación directa de la presencia de la mutación con hiperhomocisteinemia.

Al medir la homocisteína sérica es importante verificar una toma correcta, que el paciente cumpla ayuno de 12 horas, así como verificar patologías de base, y estado nutricional, ya que estos factores pueden modificar los niveles de este aminoácido.

Los eventos de trombosis son más dependientes de otros factores de riesgo como la presencia de catéter venoso central, que de la existencia de la mutación de la MTHFR C677T.

Cronograma de actividades:

	Agosto- septiembre 2021	Octubre- noviembre 2021	Diciembre 2021	Enero- febrero 2022	Marzo- Abril 2022	Mayo 2022
	xx	xx	xx	xx		
Captura y codificación de datos	xx	xx	xx	xx		
Análisis estadístico					xx	
Informe de resultados						xx

Referencias:

1. Bermúdez, M. B. (2006). Homocisteína y polimorfismos de cistationina b sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. . *colombia medicA* , 46-52.
2. Bezemer- Irene, D.-c. L.-R. (2007). No Association Between the Common MTHFR C677 and Venous Thrombosis. *American Medical Association*, 497-501.
3. Carlos, M.-M. (2010). Trombofilia primaria en México: experiencia de una institución. *Revista Médica del Hospital General de México*, 225-230.
4. Castaño, A. (2002). TROMBOFILIA: UNA HISTORIA PARA VOLVER A CONTAR . *revista colombiana de cancerologia* , 35-45.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory Procedure Total Homocysteine (tHcy). (2008). *NHANES 2003-2004*, 2-14.
6. col., C. y. (2003). El valor diagnóstico de la homocisteína. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 32-42.
7. Davila-Rodriguez MI, T.-D. I.-H. (2011). Total homocysteine levels in healthy children from the Monterrey metropolitan area,. *Med Rep.*, 135.
8. Gonzalez-Devia, J. (2013). Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev. Costarr. Cardiol.*, 15-22.9
9. Grover-Páez, F. &.-A.-M.-T.-P.-M. (2014). Homocistina, polimorfismos MTHFR C677T, A1298C y variables clinico bioquimicas en poblacion mexicana. *Acta bioquimica clinica latinoamerica* , 23-31.
10. N-Welch, G. (1998). HOMOCYSTEINE AND ATHEROTHROMBOSIS. *The New England Journal of Medicine*, 1042-1050.
11. Parra-Ortega I, M. -A.-V.-H. (2015). Variaciones de los alelos 677 C>T y 1298 A>C en el gen que codifica para la enzima 5-10 Metitetrahidrofolato reductasa y su efecto en la concentracion de la homocisteina en mestizos mexicanos . *revista de hematología México* , 115-120.
12. Parra-Ortega Israel, E. G. (2007). la mutacion 677 C<T en la 5.10 metiltrehidrofolato reductasa y el aumento de homocisteina en pacientes mexicanos con unestado de trombofilia. *Medicina interna Mexico* , 15-17.

13. Parra-Ortega, I. (2007). la mutacion 677 C>T en la 5,10 metiltehidrofolato reductasa y el aumento de homocisteina en pacientes mexicanos con estado de trombofilia. *Medicina Interna de México* , 15-18.
14. Raffini, L. (2008). Thrombophilia in Children: Who to Test, How, why? *American Society of Hematology*, 228-235.
15. Rodrigues Campos, L. -S. (2014). Trombosis en niños - ¿quién, cuándo y cómo investigar? *residencia pediatrica* , 10-13.
16. Salas-Pinto. (2000). la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular . *medicina integral* , 179-185.

Limitación y ventajas del estudio:

En este estudio se reconocen las limitaciones de una muestra es pequeña, solo puede considerarse como un estudio con valor descriptivo. Los niveles de homocisteina no es un estudio de laboratorio que se realiza en nuestra institución por lo que dificultó la obtención de resultados. Además esta prueba puede ser alterada por otros factores externos.

Consideraciones éticas.

Este es un estudio retrospectivo con base a la revisión de expedientes clínico se considera sin riesgo , por lo que no fue necesario consentimiento informado para la participación de los pacientes y/o sus padres .