BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre del Protocolo de Tesis

Incidencia de los polimorfismos ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC en el gen NOD2 en pacientes pediátricos con apendicitis aguda del Hospital Universitario de Puebla

Protocolo deTesis para Obtener el Diploma de Especialidad en
Pediatría

Presenta

Dra. Herandy Karen Peralta Galicia
Director

Dra. Wendy Argelia García Suastegui
Asesor

Dr. Aquilino Márquez Toledo

H. Puebla de Z. 05 Feb 2021

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

Nombre de la Tesis

Incidencia de los polimorfismos ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC en el gen NOD2 en pacientes pediátricos con apendicitis aguda del Hospital Universitario de Puebla

Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en

Presenta

Dra. Herandy Karen Peralta Galicia

Director

Dra. Wendy Argelia García Suastegui

Asesor

Dr. Aquilino Márquez Toledo

H. Puebla de Z. 05 Feb 2021

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Antecedentes generales
    a. Definición
    b. Epidemiología
    c. Factores de riesgo
    d. Manifestaciones clínicas
    e. Diagnóstico
    f. Tratamiento
4. Antecedentes específicos
5. Planteamiento del problema
6. Justificación
7. Objetivos
    a. Objetivo general
    b. Objetivo específico
8. Material y métodos
    a. Tipo y diseño
    b. Universo o población de estudio
    c. Muestra de estudio
    d. Tamaño de muestra
    e. Grupo de estudio
    f. Forma de selección
    g. Criterios de selección
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Bioetica
13. Anexos

    Bioética
14. Bibliografía

RESUMEN

Introducción: La apendicitis aguda es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes en la edad pediátrica que conlleva un proceso inflamatorio y una resolución quirúrgica.

Objetivos: Determinar la incidencia de los polimorfismos ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC en el gen NOD2 y analizar la existencia de biomarcadores de susceptibilidad.

Material y métodos: Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, observacional. Se realizó la toma de muestras y recopilación de información del 01 de febrero del 2019 al 01 de diciembre del 2019. **Criterios inclusión:** 30 pacientes pediátricos masculinos o femeninos con diagnóstico de apendicitis aguda.

Resultados: La mayor incidencia de apendicitis aguda se registró en el sexo masculino. Con mayor número de casos de apendicitis aguda no complicada en el género masculino.Encontrándose la misma prevalencia en el género femenino, siendo mayor el número de casos de apendicitis aguda no complicada.

Discusión: En un estudio previo se demostró expresión disminuida del gen NOD1, durante el desarrollo de nuestra investigación no se encontró incidencia en pacientes recién nacidos de pretérmino o término. Se tuvo como resultado por banco genético y mediante análisis in silico la secuencia de los tres polimorfismos relacionados con procesos inflamatorios gastrointestinales para su comparación con los polimorfismos obtenidos en los pacientes con procesos apendiculares agudos ya confirmados. La falta de exclusión entre la asociación de apendicitis con estos polimorfismos impulsó la atención sobre estos polimorfismos y la búsqueda de su incidencia. Nuestra investigación utilizó los polimorfismos descritos en este estudio, sin contar con estudios que aborden esta entidad patológica por correlación genética e inicidencia en población pediatrica.

Conclusiones: Durante el proceso de identificación de bandaje para el polimorfismo ARG702TRP, existieron fallas técnicas propias del desarrollo del bandaje genético, siendo necesario extender el tiempo de investigación para el desarrollo de la técnica y mejoría de los resultados. Se reportaron presencia de bandas homocigotos silvestres en la búsqueda del primer polimorfismo ARG702TRP. Se observa bandaje incompleto, siendo necesario mayor cantidad de ADN durante el siguiente experimento. Es necesario continuar con la observación del bandaje de los siguientes polimorfismos para determinar la inicidencia de cada uno de ellos por separado y al final concluir sobre lo obtenido durante el resto del análisis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales son frecuentes en la edad pediátrica, adquieren mayor relevancia aquellas que requieren un tratamiento quirúrgico.

Dentro de ellas, la apendicitis aguda, que a pesar de ser la causa más común de abdomen agudo en la población pediátrica queda pendiente profundizar en el conocimiento genético sobre la enfermedad.

En la población pediátrica representa la causa más común de cirugía y debe mencionarse que en menores de 4 años existe un alto índice de perforaciones apendiculares que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, situación condicionada por la presentación clínica inespecífica, que conlleva a un bajo índice de sospecha y a un alto porcentaje de complicaciones en dicho grupo etario, lo que se ha confirmado con otras publicaciones, debido a la falta de especificidad en pacientes de menor edad.

ANTECEDENTES GENERALES

El apéndice vermiforme, una porción del intestino grueso que antes era considera vestigio y que hoy continúan en estudio posibles funciones que podría desempeñar, es también punto de partida para un proceso de inflamación, conocido como apendicitis, el cual se inicia con una obstrucción de su luz por diferentes circunstancias como los fecalitos, parásitos, hiperplasia linfoide o incluso un proceso inflamatorio intrínseco, lo anterior conlleva a una congestión venosa y eventualmente a un compromiso arterial de la pared apendicular que lleva a invasión bacteriana provocando infección local de la submucosa con formación de abscesos y que en conjunto con la inadecuada irrigación llevan a la necrosis y perforación.

La resolución en su mayoría de los casos es por medio del procedimiento quirúrgico conocido como apendicetomía, que realizada de forma temprana evita la perforación con extensión del proceso inflamatorio e infeccioso eliminando complicaciones como la peritonitis generalizada o sepsis abdominal.

Se dice que uno de cada 15 a 20 mexicanos presentará apendicitis aguda en algún momento de su vida. La sospecha y diagnóstico de apendicitis aguda se basa predominantemente en la clínica. En muchos casos, principalmente durante la fase prodrómica, las manifestaciones clínicas pueden ser vagas e inciertas e incluso similar a otras patologías. La falla en realizar un diagnóstico temprano eleva la mortalidad y la morbilidad de la enfermedad así como el riesgo de complicaciones.

A pesar de ser la causa más común de abdomen agudo entre la población general y pediátrica, cuya resolución en la mayoría de los casos es quirúrgica, y ser también una de las cirugías más frecuentes en todo el mundo es necesario profundizar sobro el proceso de la enfermedad.

La investigación sobre los factores de riesgo y sobre todo predisponentes continúa en estudio, aunque se conoce bien el desarrollo de una respuesta inflamatoria y su asociación con cierto tipo de dieta y regiones geográficas, la susceptibilidad genética en esta patología es casi de total desconocimiento, ya que hasta el momento la bibliografía que hace referencia a esta condición, lo hace de una forma muy superficial, enfocándose en reporte de casos sobre pacientes gemelos y el desarrollo de apendicitis o bien la incidencia de esta patología en pacientes con el antecedente familiar de apendicetomía, en quienes suele ser más común.

La alta incidencia de esta patología en la edad pediátrica y su poco estudio en torno a los patrones genéticos lo vuelve un tema relevante y de sumo interés para la investigación.

Anatómicamente, el apéndice vermiforme, tiene 6 a 8 centímetros de longitud en promedio y un diámetro de 0.5 a 1 centímetro, es flexible y se sitúa en la fosa iliaca derecha, aunque puede tener una situación anatómica variable ésta es la más común, su fondo corresponde al ángulo diedro que esta fosa forma con la pared anterior del abdomen, siendo su dirección, oblicua, hacia abajo, adentro y adelante. Sin embargo, algunas veces su disposición es más arriba, dispuesto transversalmente en la región lumbar (situación alta del ciego). En otras ocasiones se encuentra por dentro del Psoas e invade la cavidad de la pelvis menor (situación baja del ciego).

Se encuentra fijo por el peritoneo, que lo rodea en toda su extensión, por su continuidad con el colon ascendente, así como por la conexión que tiene el intestino delgado, el mesocolon ascendente lo fija a la pared posterior del abdomen. Muchas veces el mesoapéndice se une aI ligamento ancho en la mujer por medio de un pliegue peritoneal, que recibe el nombre de repliegue apendiculo-ovarico.

Además histológicamente se definen las siguientes capas:

Muscular. Tanto el apéndice como el ciego, presentan dos capas de fibras musculares, una externa, de fibras longitudinales y otra interna de fibras circulares.

Submucosa. Está formada por tejido conjuntivo y fibras elásticas y es idéntica a la submucosa del intestino. La mucosa del apéndice alcanza su máximo espesor en el vértice de este órgano.

Mucosa. En el apéndice tiene dos caracteres de la mucosa cecal está cubierta de un epitelio cilíndrico que contiene en su interior cerrados relativamente abundantes.

En cuanto a su irrigación, el ciego y el apéndice reciben ramas arteriales de la ileocecal, rama inferior de la cólica derecha. La ileocecal emite un ramo que se distribuye en la cara anterior del ciego y otra la cara posterior. La arteria apendicular nace el tronco ileocecal, corre por detrás de íleon y se introduce en el mesoapéndice, para terminar en su vértice. Las venas se originan de los capilares y forman troncos que van de la vena mesentérica superior. La vena apendicular recibe una rama procedente del ciego, otra derivada del íleon, formando un tronco que va a la mesentérica superior.

Los linfáticos del apéndice siguen igual trayecto que los vasos apendiculares y desembocan en los ganglios apendiculares. Su inervación procede del plexo solar, tienen disposición idéntica en todo el intestino grueso.

Sobre su función se sabe que embriológicamente proviene del ciego y aunque anteriormente se le consideraba como una porción vestigial sin una función definida, nuevas investigaciones lo reconocen como una estructura funcional y activa que podría desarrollar funciones linfáticas, exocrinas, endocrinas o incluso neuromusculares. Secreta de 1 a 2 ml, de un líquido que contiene, calcio, fosfatos y probablemente algunas enzimas. Tiene contracciones intermitentes, irregulares, con las que expulsa su contenido al ciego.

En la apendicitis aguda patología gastrointestinal que implica la inflamación del apéndice vermiforme y cuya resolución es quirúrgica en la mayoría de las veces, también se reconocen:

Factores de riesgo.
Se trata de una enfermedad del mundo occidental, el menor consumo de fibra dietética presumiblemente predispone a la obstrucción apendicular. La incidencia va creciendo progresivamente de acuerdo a la edad, desde el período neonatal hasta la adolescencia, y alcanza el pico máximo entre los 12 y 18 años. Es más común en hombres que en mujeres y se ha descrito un riesgo familiar aumentado.

Fisiopatología.
El evento principal en el inicio de esta enfermedad es la obstrucción del apéndice, lo que conduce al aumento de la presión luminal. La causa de la obstrucción puede ser por fecalito, causa común en pacientes mayores o por hiperplasia linfoide secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal o infecciones intestinales (más comunes en la infancia y en adultos jóvenes).

Las infecciones intestinales asociadas pueden tener agente viral (adenovirus, citomegalovirus) o bacteriano (especies de Yersinia, especies de micobacterias, Actynomices) también se han documentado hongos (especies Hystoplasma), parásitos (especies esquistosomas, oxiuros, Strongyloides stercoralis), neoplasias y bandas fibrosas. En aproximadamente 25% a 30% de pacientes no se encuentra causa de la obstrucción.

El sobrecrecimiento bacteriano también se desarrolla secundario a la obstrucción y posteriormente estasis, lo que conduce al reclutamiento de células blancas de la sangre y la formación de pus provocando el aumento de la presión luminal. Si la obstrucción apendicular persiste entonces la elevación de la presión llega a comprimir las venas y arterias apendiculares, lo que lleva a la obstrucción del drenaje y de la irrigación. Como consecuencia, inicia la isquemia de la pared apendicular, resultando en una pérdida de la integridad epitelial y permitiendo la invasión bacteriana de la pared, la arteria apendicular puede trombosarse. La isquemia puede llevar a la necrosis y esta a su vez a la perforación.

Con la ruptura, el contenido fecal entra en la cavidad abdominal y produce irritación peritoneal. La perforación puede quedar confinada rápidamente por el epiplón y / o intestino delgado y desarrollar un absceso apendicular. Si el material purulento no es contenido dentro de un absceso, su diseminación produce peritonitis que de no tratarse tempranamente pueden desarrollar abscesos pélvicos, intramesentericos y / o subfrénicos, además de conducir a la diseminación hematógena de bacterias y la infección de la vena portal o abscesos hepáticos.

Actualmente, la apendicitis aguda se clasifica en:

Apendicitis no complicada (o simple). Apéndice inflamado, en ausencia de la gangrena, perforación o absceso al rededor del apéndice.

Apendicitis complicada (o perforada). Apéndice perforado o gangrenoso, o bien, la presencia de absceso periapendicular o peritonitis generalizada.

Existe otra clasificación, de acuerdo a los hallazgos histopatológicos:

A. Apendicitis aguda catarral: Macroscópicamente se observa edema de vasos, pero más comúnmente sin hallazgos y microscópicamente, los neutrófilos se muestran dentro de la mucosa, ulceraciones de la mucosa pueden ser detectados, con o sin neutrófilos.
B. Apendicitis aguda flemonosa: Macroscópicamente, el apéndice se desarrolla con lumen dilatado, pared engrosada, capa serosa oscura y exudados serosos y fibrinosos. Microscópicamente, la infiltración neutrofílica de la mucosa, submucosa y muscularis propia. Otros hallazgos comunes son extensa ulceración, abscesos intramurales y trombosis vascular.
C. Apendicitis aguda gangrenosa: Macroscópicamente, la pared apendicular es friable, púrpura, verde o negro. Microscópicamente, inflamación transmural con áreas de necrosis y extensa ulceración de la mucosa.

Diagnóstico.
La sintomatología depende de múltiples factores principalmente de la edad y horas de evolución del cuadro, en edad pediátrica, la clínica sugestiva se vuelve aún más inespecífica conforme es menor la edad del paciente.

1. Sintomatología y examen físico

La sintomatología clásica de dolor periumbilical o epigastrio que luego se localiza en la fosa ilíaca derecha, acompañado de náuseas, anorexia y/o vómitos, sólo se presenta en un tercio de los casos y especialmente en los niños mayores, en un estudio aleatorio se encontró que el 44% de las apendicitis presentaban 6 o más signos atípicos. Sólo el 2% de las apendicitis se presenta en menores de 3 años, y en ellos, la presentación clínica, la mayoría de las veces, es atípica por lo que el diagnóstico es tardío.

Los síntomas que tienen mayor sensibilidad son nauseas, anorexia, vómitos y el dolor localizado en CID. Los signos que tienen mayor especificidad son la sensibilidad y la resistencia muscular a la palpación en el CID, signo del psoas, signo del obturador, signo de Rovsing y signo de rebote.

2. Exámenes de Laboratorio

Hemograma

El diagnóstico se realiza con base en la historia y el examen físico, sin embargo debido a que más del 44% de los pacientes se presenta con síntomas y signos atípicos es conveniente solicitar exámenes de laboratorio para apoyar el diagnóstico.

En el proceso inflamatorio que se inicia, los leucocitos son los primeros en aumentar a expensas de los neutrófilos, esto se refleja en un recuento alto a las pocas horas de iniciada la sintomatología. Después de las 48 horas puede haber un secuestro celular en el tejido inflamado disminuyendo los leucocitos circulantes, lo que explicaría que en algunos casos existe una leucopenia relativa.

Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína no glicosilada sintetizada por los hepatocitos en respuesta a procesos inflamatorios, infecciosos o de daño tisular.

El valor considerado normal no debe superar los 6 mg/dl. Se ha demostrado que la PCR aumenta significativamente después de las 24 horas de iniciado los síntomas, independientemente de la rapidez del proceso infla

3. Exámenes Radiológicos

Radiografía de abdomen simple

La radiografía de abdomen simple es un examen económico y rápido. Se pueden encontrar signos radiológicos con alta sensibilidad pero poco específicos como la dilatación del colon ascendente, un nivel localizado en el cuadrante inferior derecho, escoliosis con concavidad hacia la derecha, borramiento de la silueta del psoas y niveles hidroaéreos múltiples en las peritonitis.

La presencia de un fecalito, tiene un 100% de especificidad, pero se visualiza en menos de un 10% de los casos.

4. Ecografía abdominal

La ecografía abdomino pélvica ha demostrado ser útil para confirmar el diagnóstico y para investigar otras patologías especialmente las ginecológicas. La visualización de un apéndice con signos inflamatorios, con líquido en su interior, no compresible y con un diámetro mayor de 6 mm., son signos con una alta especificidad. Además la presencia de un apendicolito, un aumento de la ecogenicidad de la grasa pericecal, adenopatías mesentéricas y la presencia de líquido libre, apoyan el diagnóstico especialmente en los casos que no se logra visualizar el apéndice. La ecografía es más útil en pacientes con poca grasa abdominal, en la edad pediátrica y en mujeres.

5. Tomografía abdominal

La TAC abdominal tiene un alto grado de precisión con una sensibilidad mayor del 95% y una especificidad entre un 95 y un 99%. Los signos más relevantes son un diámetro apendicular mayor de 6 mm., el engrosamiento de la pared, la presencia de un apendicolito, alteración de la grasa pericecal, presencia de líquido libre y linfadenopatías, engrosamiento de la pared del intestino vecino y la presencia de aire o colecciones. Sin embargo su uso debe ser restringido sólo a los casos donde las dudas persisten después de utilizar los medios diagnósticos antes descritos, ya que es un examen que no está disponible en forma rápida, su costo es alto y tiene una alta dosis de radiación ionizante.

6. Sistemas de puntuación

Los sistemas de puntuación de diagnóstico múltiple han sido desarrollados con el objetivo de proporcionar probabilidades clínicos de tener apendicitis aguda. Estas puntuaciones suelen incorporar características clínicas de la historia, examen físico y los parámetros de laboratorio. Los ejemplos más populares y validados incluyen la puntuación de Alvarado modificada, nuevas clasificaciones como RIPASA, creada en el 2010 y en los pacientes pediátricos las escalas más usadas PAS y Lintula.

Cuadro I. Escala de Alvarado modificada.

Escala de Alvarado modificada	
Signos	Puntos
Dolor migratorio en la fosa iliaca derecha	1
Anorexia	1
Náusea/vómito	1
Hipersensibilidad en fosa iliaca derecha	2
Síntomas	
Rebote en fosa iliaca derecha	1
Elevación de la temperatura > 38 °C	1
Signos extras:	1
Rovsing, tos, hipersensibilidad rectal	
Laboratorio	
Leucocitosis de 10,000-18,000 cel/mm³	2

Cuadro II. Escala RIPASA.

Escala RIPASA	
Datos	Puntos
Hombre	1
Mujer	0.5
< 39.9 años	1
> 40 años	0.5
Extranjero NRIC[1]	1
Síntomas	
Dolor en fosa iliaca derecha	0.5
Náusea/vómito	1
Dolor migratorio	0.5
Anorexia	1
Síntomas < 48 h	1
Síntomas > 48 h	0.5
Signos	
Hipersensibilidad en fosa iliaca derecha	1
Resistencia muscular voluntaria	2
Rebote	1
Rovsing	2
Fiebre > 37° < 39 °C	1
Laboratorio	
Leucocitosis	1
Examen general de orina negativo	1

[1]INRIC: Carta de identidad de registro nacional

Escalas usadas en paciente pediátrico

Cuadro 1. Puntaje para apendicitis en niños (PAS)

	Característica	Puntaje
1	Migración del dolor	1
2	Anorexia	1
3	Náusea-vómito	1
4	Dolor en el cuadrante inferior derecho	2
5	Dolor en el cuadrante inferior derecho al toser-saltar-percutir	2
6	Elevación de la temperatura	1
7	Leucocitosis (≥ 10 000/ µL)	1
8	Desviación a la izquierda de la cuenta leucocitaria	1

Cuadro 2. Puntaje de Lintula

	Características	Puntaje
1	Género masculino	2
2	Intensidad del dolor grave	2
3	Migración del dolor	4
4	Vómito	2
5	Dolor en el cuadrante inferior derecho	4
6	Fiebre (≥ 37.5 °C)	3
7	Resistencia	4
8	Ruidos intestinales (ausente, metálico, aumentados)	4
9	Signo de rebote	7

Tratamiento.
La primera vez que se utilizó el término de apendicitis en 1886 fue por Reginald Fitz quien además de hacer la descripción de esta patología también desde ese momento habló sobre la necesidad de un tratamiento quirúrgico temprano, que sería apoyado más adelante por diferentes médicos, entre ellos, Charles McBurney quien en 1889 hizo las aportaciones más notables sobre el tratamiento por laparatomía temprana.

Es importante saber que cuando se habla de apendicitis aguda se debe tener en cuenta que el incremento en el tiempo de evolución entre el inicio de la sintomatología y el tratamiento quirúrgico, es un factor de riesgo para presentar ruptura apendicular y otras complicaciones.

El tratamiento quirúrgico es la apendicectomía que al comporar la técnica abierta con la laparoscópica se sabe que esta última puede reducir las complicaciones postoperatorias de infección de pared y el íleo paralítico en niños.

En cuanto al tratamiento conservador, algunos autores han abogado por el manejo médico de la apendicitis aguda no complicada con antibióticoterapia. Los esquemas más comúnmente utilizados

son cefalosporinas de tercera generación y metronidazol por un total de 10 días. Sin embargo hasta el 15% de los pacientes presenta recurrencia en un año y hasta 5% como apendicitis complicada. En la actualidad el manejo conservador deberá reservarse únicamente a pacientes con alto riesgo operatorio o con múltiples comorbilidades y bajo estrecha vigilancia.

La profilaxis con antibióticos es efectiva en la prevención de las complicaciones postoperatorias en los pacientes apendicectomizados, ya sea con una administración preoperatoria, transoperatoria o postoperatoria y se podría considerar una práctica habitual en las apendicetomías de urgencia. Se sugiere profilaxis antibiótica preoperatorio con cefoxitina intravenosa en el momento de la inducción anestésica, otra alternativa es cefazolina y en caso de alergia o no contar con estos medicamentos se utilizará amikacina.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Después de conocer las implicaciones más importantes de esta enfermedad, se debe hacer consideración sobre los factores predisponentes como lo son ambientales, nutricionales, geográficos y nada despreciable la posible carga genética que existe sin embargo aún no se cuenta con estudios que lo comprueben, únicamente se ha descrito la probable predisposición genética.

Si bien se sabe que el proceso fisiopatológico concluye en la obstrucción ésta puede originarse a causa de un proceso inflamatorio por bacterias, virus y parásitos o bien por el propio efecto mecánico que éstos ejercen u otros ya mencionados, que al comprometer la irrigación de igual forma inician un proceso inflamatorio. Destacando en la fisiopatología de la enfermedad el factor heredable de ciertos genes a nivel inflamatorio y que ya se han estudiado en otras enfermedades, como son el gen NOD2 y CARD15, donde siendo específicos, se les ha encontrado relación con el origen de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El gen NOD2 relacionado con enfermedades gastrointestinales desde el 2001 cuando el Doctor Gabriel Nuñez determinó la susceptibilidad de desarrollar enfermedad de Crohn en pacientes con mutaciones de dicho gen, el cual codifica para un receptor intracelular, necesario en la respuesta inmune innata y detecta una amplia gama de señales de peligro provenientes de bacterias, virus y parásitos. Su función inicia al activar al factor nuclear kappa B (NF-kB) y proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), las cuales son vías para inducir la expresión de citocinas inflamatorias y péptidos antimicrobiana, que coordinan la eliminación de patógenos y posterior restauración de la homeostasis tisular. Sin embargo, la desregulación en la señalización de NOD2 puede causar inmunopatología y puede generar una propensión a infecciones, enfermedades inflamatorias y cáncer.

Se trata de un gen esencial para la inmunidad innata antimicrobiana y la homeostasis tisular pero requiere una estrecha regulación para evitar patología. La etiología y la patogénesis de la apendicitis aguda no es completamente clara ya que implica una interacción compleja de factores como genética, inmunología, medio ambiente e infección, lo cual significa que pueden ser varías las vías que deben encontrarse en homeostasis para una función adecuada.

Ahora bien, los polimorfismos del ADN son responsables de la gran variabilidad existente entre los individuos de una misma especie. La diversidad del genoma entre especies es obvia, mientras que la variabilidad del genoma dentro de una misma especie hace que cada individuo sea único e irrepetible. Esta diversidad también es la responsable de fenómenos a gran escala como la evolución de las especies y de otros de trascendencia menor, como lo podrían ser los cambios a nivel de un gen codificante para un receptor intracelular hablando del caso particular del gen NOD2 y cuyos cambios han demostrado tener asociación con el origen de enfermedades gastrointestinales.

Los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma (regiones que codifican para una proteína), recibiendo el nombre de “polimorfismos génicos”. También podemos encontrarlos en las regiones no codificantes (regiones que no codifican para ningún producto génico, pero que pueden tener una función reguladora o simplemente estructural); entonces reciben el nombre de “polimorfismos genéticos”.

Algunos polimorfismos del gen NOD2 estudiados en otras patologías han confirmado susceptibilidad hacia enfermedades, específicamente en el caso de la enfermedad de Crohn.

Hay evidencia del rol que juega la respuesta inflamatoria en el inicio de la apendicitis aguda y los factores genéticos podrían desempeñar un papel etiológico importante. De lograrse la identificación de polimorfismos genéticos de susceptibilidad a la enfermedad se lograría un progreso significativo en la comprensión de la patogénesis y encontrándonos en la era de la secuenciación del genoma humano con una patología como la apendicitis aguda en donde su epidemiología dinámica se hace evidente sobre todo en la población pediátrica sería difícil atribuir completamente su origen a un simple proceso obstructivo, ya que al participar múltiples factores sobre todo aquellos que nos hablan de una evolución de población entonces se vuelve imprescindible el inicio de investigaciones que estudien esta relación y su incidencia.

PLANTEAMIENTIO DEL PROBLEMA

La apendicetomía es actualmente el procedimiento quirúrgico de urgencia más común en el mundo, el riesgo calculado de presentar apendicitis a lo largo de la vida es de 8.6% para hombres y de 6.7% para mujeres. Presenta una incidencia de 1.5 a 1.9 casos por cada 1000 habitantes y la población mayormente afectada se encuentra entre los 15 y los 35 años.

En México el diagnóstico de apendicitis aguda es generalmente establecido por la historia clínica y la exploración física, sin embargo puede ser respaldado por estudios de laboratorio e imagen.

El diagnóstico incorrecto o tardío aumenta el riesgo de complicaciones como infección de herida quirúrgica (8 a 15%), perforación (5-40%), abscesos (2-6%), sepsis y muerte (0.5-5%).

En la población pediátrica su incidencia muestra un aumento después de los 10 años, con presentaciones clínicas muy poco sugestivas antes de los 3 años de edad, incrementando el riesgo de complicaciones.

El riesgo de presentar apendicitis aguda durante la infancia no es despreciable, los actuales cambios en los hábitos higiénico dietéticos incluso geográficos y la falta de un estudio a profundidad sobre la fisiopatología, nos hacen preguntarnos sobre la susceptibilidad genética que puede existir hacia esta patología y que al igual que en muchas otras enfermedades gastrointestinales puede estar presente. Lo que nos lleva a investigar sobre biomarcadores genéticos de susceptibilidad, por lo que nuestra pregunta de investigación es ¿los biomarcadores genéticos tienen una mayor incidencia en pacientes pediátricos con apendicitis aguda?

USTIFICACIÓN

La Apendicitis Aguda tiene una enorme repercusión en la población infantil. No sólo tiene un alto riesgo para la salud de quien la padece sino que también provoca un prolongado ausentismo escolar, ocupa gran volumen de recursos médicos hospitalarios y genera alto estrés familiar, entre muchas otras consecuencias.

En la población pediátrica existe una evolución en la historia de la enfermedad que no ha recibido una explicación del todo, ya que la incidencia de esta patología es casi inexistente en pacientes neonatales y su aumento tiene un pico posterior a los 10 años de edad que a su vez viene marcado por un predominio masculino; además de hablar sobre los cambios hormonales y modificaciones en la dieta que ocurren conforme la edad incrementa, e incluso ya mencionados, los cambios étnicos y geográficos resulta imposible no pensar en la asociación entre la susceptibilidad genética y esta patología, ya que aunado a esto, existe el proceso inflamatorio cuyo origen es parte primordial en la fisiopatología de la enfermedad y que en conjunto, forma un eslabón más que puede ser dependiente de la variabilidad genética.

La información que se genere permitirá estimar uno de los factores de riesgo involucrados en el padecimiento, además de ayudarnos a mejorar nuestro conocimiento sobre la patogénesis de la enfermedad.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Los polimorfismos genéticos arg702trp, gly908arg y leu1007incc en el gen NOD2 tendrán frecuencias mayores en pacientes pediátricos diagnosticados con apendicitis aguda en comparación con la población pediátrica sana.

OBJETIVOS

Generales:

Determinar la incidencia de las variantes polimórficas ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC en el gen NOD2 como biomarcadores de susceptibilidad en pacientes pediátricos del hospital universitario de Puebla diagnosticados con apendicitis y compararla con la incidencia de estos polimorfismos en población sana.

Objetivos específicos:

- Determinar la incidencia de los polimorfismos ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC en el gen NOD2 de pacientes pediátricos con apendicitis

- Analizar a existencia de biomarcadores de susceptibilidad de pacientes pediátricos a padecer apendicitis aguda.

MATERIAL Y METODOS

Lugar y población:

Hospital Universitario de Puebla

Tiempo:

Del 01 Febrero del 2019 al 01 de diciembre del 2019.

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, observacional.

Población Universal: Pacientes pediátricos.

Población Fuente: Pacientes Pediátricos con apendicitis aguda.

Población Blancos: Pacientes con reporte patológico confirmatorio de apendicitis aguda.

Tamaño de muestra. Se estimó el tamaño mínimo maestral tomando en cuenta reportes epidemiológicos previos en los que estiman una asociación entre un biomarcador de susceptibilidad con un padecimiento con un mínimo de 30 muestras. En este estudio transversal las muestras fueron tomadas a lo largo del año 2019.

Descripción general del estudio. La primer fase consistió en la identificación de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, posterior a la autorización y firma de consentimiento informado, se hizo un cuestionario sobre hábitos dietéticos y antecedentes familiares y se procedió a la toma de muestra de sangre aproximadamente de 1 a 3ml, en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), se rotuló y se procedió a su almacenamiento en refrigeración entre -4 a -6 grados, en los laboratorios del HUP. Posterior a conocer los hallazgos transquirúgicos se procedió a seleccionar a aquellos pacientes con hallazgos transquirúgicos de apendicitis complicada. Después del almacenamiento las muestras fueron trasladadas hacia los laboratorios de toxicología de la BUAP donde se procedió a la extracción del ADN mediante técnica de centrifugación y posteriormente por método de reacción en cadena de polimerasa se inició el análisis de los polimorfismos de ADN.

Determinación de las variantes alélicas. El ADN genómico se obtuvo a partir de muestras sanguíneas por el método de precipitación con fenol-cloroformo. Se utilizó la técnica de análisis por PCR-RFLP para determinar los polimorfismos genéticos.

Análisis estadísticos. Se investigó si las frecuencias de los alelos **ARG702TRP, GLY908ARG Y LEU1007INCC EN EL GEN NOD2** están en equilibrio de Hardy Weinberg. Se utilizó regresiones logísticas para investigar la asociación entre los 3 polimorfismos de riesgo y el padecimiento. A la variante silvestre se le adjudica un valor=0, al heterocigota=1 y al homocigota de riesgo=2. Las diferencias estadísticas serán consideradas significativas cuando $p<0.5$.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- 30 pacientes pediátricos masculinos o femeninos con diagnóstico de apendicitis aguda.

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal.

Criterios de eliminación

- Pacientes cuyos hallazgos transquirúgicos sean de apendicitis aguda no complicada.

Infraestructura disponible:

En el Instituto de Ciencias se cuenta con congeladores para la preservación de las muestras, así como equipo de PCR de punto final, de electroforesis, campanas de flujo laminar, centrífugas, balanzas de precisión, etc. Así como con un acervo de biblioteca especializado. En el Hospital Universitario se cuenta con instalaciones y con refrigeradores y personal capacitado para la toma y preservación de muestras.

DEFINICION DE VARIABLES

Edad: Tiempo transcurrido de una persona desde el nacimiento.

Género: Categoría biológica y genética establecida por caracteres físicos.

Tiempo de estancia intrahospitalaria: Permanencia del paciente en hospitalización desde el día de su ingreso hasta el día de alta.

Genética: Parte de la biología que estudia los genes y los mecanismos que regulan la transmisión de los caracteres hereditarios.

Apendicitis aguda: Es la inflamación del apéndice vermiforme, que puede dividirse en complicada y no complicada.

Polimorfismos: Los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma (regiones que codifican para una proteína), recibiendo el nombre de “polimorfismos génicos”.

NOD2: Codifica para un receptor intracelular, necesario en la respuesta inmune innata, detecta una amplia gama de señales de peligro provenientes de bacterias, virus y parásitos.

OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINCIÓN OPERACIONAL	ESCALA	INDICADOR
Edad	Recién nacido Lactante menor	Tiempo de vida transcurrido de una persona desde el nacimiento.	Edad cronológica de un ser humano que comprende desde el nacimiento del individuo.	*De 16 años hasta 40 años. *Del nacimiento a los 7 días de vida. *De los 28 días de vida a los 2 años.	Cuantitativa/ Porcentaje
Género	Masculino Femenino	Categoría biológica y genética que establece caracteres físicos	Declaración asignada por parte del paciente.	Masculino (M) Femenino (F)	Cualitativa/ Porcentaje
Tiempo de estancia intrahospitalaria		Permanencia del paciente en hospitalización desde su ingreso hasta su alta	Hora de ingreso en hoja de hospitalización y hora de egreso en nota de evolución.	Número de días	Cuantitativa
Polimorfismos		Cambios en el ADN de una sola base	Registro de inicidencia de polimorfismos		Cuantitativa
NOD2			NOD2 registro de los polimorfimos de este gen	ARG702TRP GLY908ARG LEU1007INCC	Cuantitativa

ASPECTOS ÉTICOS Y BIOÉTICOS

Para realizar este estudio se respetó el principio de confidencialidad. Cada participante permaneció anónimo al igual que su información.

Este estudio no pone en peligro la vida, es un estudio mínimamente invasivo.

Se procedió a firmar el consentimiento informado por parte de la madre participante y a su vez representante del lactante como autorización de la realización de la toma de muestra de sangre en cordón y muestra de leche materna.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se desarrollará una base de datos en Microsoft Office Excel, en las que se incluirán las variables de operalización. Se emplearan medidas estadísticas porcentuales para determinar incidencias, niveles y posteriormente correlacionar.

RECURSOS

HUMANOS

- Médicos pediatras
- Médicos cirujanos generales
- Doctor en toxicología
- Biólogos
- Médicos residentes de Pediatría

MATERIALES

- Se utilizarán hojas blancas, lápiz, pluma, cuestionarios sobre hábitos alimenticios e IMC, consentimientos informados. Tubos de biometría hemática.

Equipo de procesamiento PCR.

Análisis in silico del polimorfismo Arg702 Trp

A continuación se muestran los resultados obtenidos de las PCR *in silico* del polimorfismo Arg702Trp (R702W), los primers forward y reverse (iniciadores) utilizados se alinearon por blast en el banco de genes y se muestran en color amarillo, los sitios de corte de la enzima de restricción Msp I se observan en verde y el sitio polimórfico en rojo, la mutación se encuentra en uno de los sitios de corte de la enzima de restricción lo que provoca la perdida del sitio en el alelo mutante al realizar el PCR-RFLP

ttcagatcacagcagccttcctggcagggctgttgtccggggagcactggggcctgctggctga
gtgccagacatctgagaaggccctgctccggcgccaggcctgtgcccgctggtgtctggcccgc
agcctccgcaagcacttccactccatcccgccagctgcaccggggtgaggccaagagcgtgcatg
ccatgccccggggttcatctggctcatccggagcctgtacgagatgcaggaggagcggctggctcg
gaaggctgcacgtggcctgaatgttgggcacctcaagttgacattttgcagtgtggg

Homocigo Silvestre (Wild type): 352 (una banda)
Heterozigo (Heterozygous): 352+227+125 (tres bandas)
Homocigo mutante (Mutant): 227+125 (dos bandas)

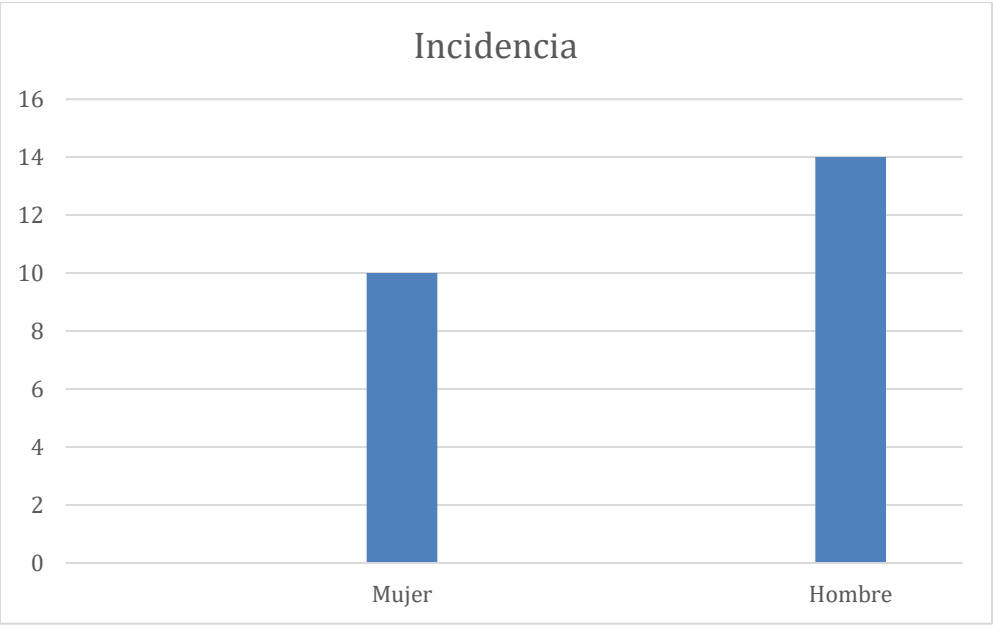
Análisis *in silico* del polimorfismo Leu 1007 fsinsC CTT **>** CCT Leu **>** Pro

A continuación se muestran los resultados obtenidos de las PCR *in silico* del polimorfismo Leu1007fsinsC (T **>** C), los primers forward y reverse (iniciadores) utilizados se alinearon por blast en el banco de genes y se muestran en color amarillo, el sitio de corte de la enzima de restricción BspL I (NlaIV, BmiI, PspN4I), (GGNNCC) se genera por la mutación (cambio de T por C) se observan en verde y el sitio polimórfico en rojo.

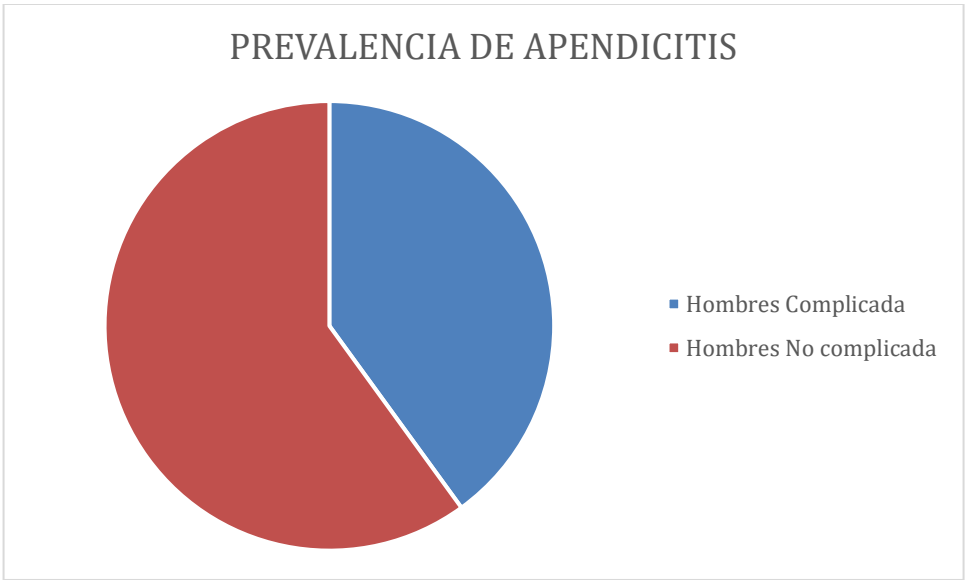
Cctgcagtctctttaactggacagtttcaagaggaaaaccaagaatccttgaagctcaccattg
tatcttcttttccaggttgtccaataactgcatcacctacctaggggcagaagccctcctgcag
gccctgaaaggaatgacaccatcctggaagtctggtaag

RESULTADOS

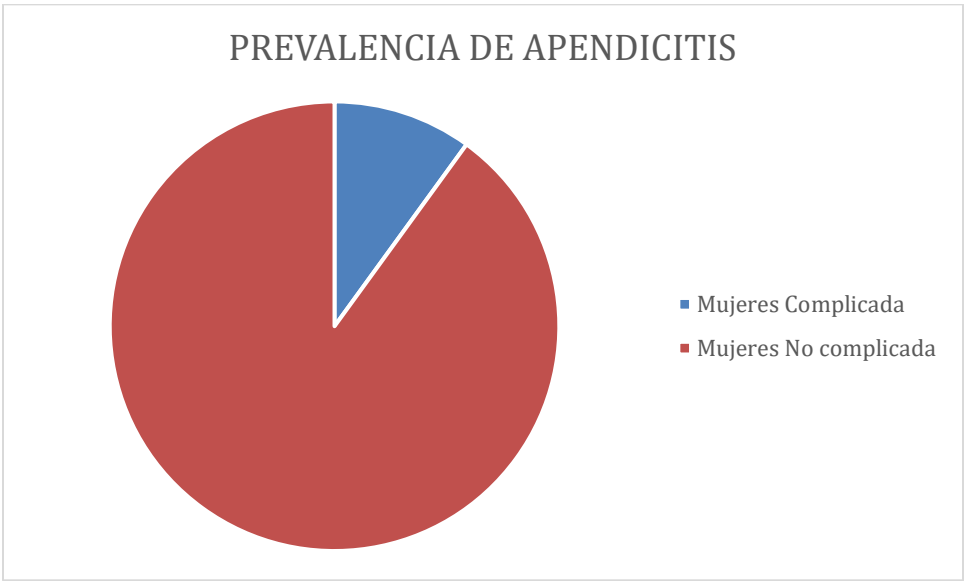
De acuerdo a la recopilación de información, se obtuvo como resultados



La mayor incidencia de apendicitis aguda se registró en el sexo masculino.



Con mayor número de casos de apendicitis aguda no complicada en el género masculino.



Encontrándose la misma prevalencia en el género femenino, siendo mayor el número de casos de apendicitis aguda no complicada.

DISCUSIÓN

En 2018, Yang Chen y cols, realizaron una investigación sobre el importante rol de la expresión de NOD1 y NOD2 en la infección neonatal, demostrándose que la expresión de NOD1 estaba disminuida en recién nacidos prematuros y a término en comparación con los adultos, durante el desarrollo de nuestra investigación no se encontró incidencia en pacientes recién nacidos de pretérmino o término.

En la investigación de Yazdanyar y Nordestgaars, en Copenague, Dinamarca se concluye que los polimorfismos NOD2 ⁄CARD15 no son principales factores de riesgo de enfermedades gastrointestinales comunes; sin embargo, no podemos excluir completamente la asociación con apendicitis, fisura anal, fístula y absceso, y cáncer gastrointestinal, nuestra investigación se desarrolló de acuerdo a los polimorfismos relacionados con procesos inflamatorios gastrointestinales ARG702TRP, GLY908ARG y LEU1007INCC, del gen NOD2. Se tuvo como resultado por banco genético y mediante análisis in silico la secuencia de los tres polimorfismos para su comparación con los polimorfismos obtenidos en los pacientes con procesos apendiculares agudos ya confirmados. La falta de exclusión entre la asociación de apendicitis con estos polimorfismos impulsó la atención sobre estos polimorfismos y la búsqueda de su incidencia.

En 2008, Luciana Rigoli y cols, estudiaron los polimorfimos del gen NOD2/CARD15, R702W, G908R, L1007finsC para determinar el riesgo de Enfermedad de Crohn, en una población del sur de Italia con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, encontrándose el polimorfismo R702W más frecuentemente (9.8%), concluyendo un riesgo aumentado de padecer Enfermedad de Crohn en pacientes con este polimorfismo. Nuestra investigación utilizó los polimorfismos descritos en este estudio, sin contar con estudios que aborden esta entidad patológico por correlación genética e inicidencia en población pediatrica.

CONCLUSIONES

Durante el proceso de identificación de bandaje para el polimorfismo ARG702TRP, existieron fallas técnicas propias del desarrollo del bandaje genético, siendo necesario externder el tiempo de investigación para el desarrollo de la técnica y mejoría de los resultados.

Se reportaron presencia de bandas homocigotos silvestres en la búsqueda del primer polimorfismo ARG702TRP. Se observa bandaje incompleto, siendo necesario mayor cantidad de ADN durante el siguiente experimento.

Es necesario continuar con la observación del bandaje de los siguientes polimorfismos para determinar la inicidencia de cada uno de ellos por separado y al final concluir sobre lo obtenido durante el resto del análisis.

BIBLIOGRAFÍA

Yasunori Ogura, Denise K. Bonen, Naohiro Inohara, Dan L. Nicolae, Felicia F. Chen, Richard Ramos, Heidi Britton, Thomas Moran, Reda Karaliuskas, Richard H. Duerrk, Jean-Paul Achkar, Steven R. Brant, Theodore M. Bayless, Barbara S. KirschnerI, Stephen B. Hanauer, Gabriel Nuñez & Judy H. Cho. ***A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease***. Letters to nature.

VERDUGO, R. & OLAVE, E. ***Caracteristicas anatomicas y biometricas del apendice vermiforme en ninos chilenos operados porapendicitis aguda***. Int. J. Morphol., 28(2):615-622, 2010.

Dr.Gerardo Flores-Nava, Dra. María de Lourdes Jamaica-Balderas, Dr. Rodolfo Ángel Landa-García,Dra. Sara Parraguirre-Martínez, Dr.Antonio Lavalle-Villalobos. ***Apendicitis en la etapa pediátrica: correlación clínico-patológica***. Medigraphic 2005

José Luis Cuervoa*.* ***Apendicitis aguda.*** Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2014;56(252):15-31 / *Artículo especial*

Pierluigi Marzuillo, Claudio Germani, Baruch S Krauss, Egidio Barbi**.** ***Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner*****.** Springer.

Ricardo Rassi1,2, Florencia Muse1, Eduardo Cuestas. ***APENDICITIS AGUDA EN NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS: UN DILEMA DIAGNÓSTICO.*** http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.23661

Dennis L. Stevens***. Toll receptors, ( )CD14, MD-2 and NOD2: their role in health and acute and chronic infectious diseases***. Lippincott Williams & Wilkins. 2002

Mauro Podda, Hospital de San Francisco, Nuoro, Italia, Nicola Cillara, Hospital de la Trinidad Santísima, Cagliari, Italia, Salomone Di Saverio, Addenbrooke ' s. **Appendicitis.** *Elsevier.*

R. Caruso, T. Mathes, E. C. Martens, N. Kamada, A. Nusrat, N. Inohara1, G. Núñez. ***A specific gene-microbe interaction drives the development of Crohn's disease–like colitis in mice.*** SCIENCE IMMUNOLOGY. https//doi.10.1126/sciimmunol.aaw4341

SANDRA TORRADES. ***Diversidad del genoma humano: los polimorfismos***. OFFARM

Shawn D. St Peter, MD. ***Appendicitis.*** Ashcraft's Pediatric Surgery. Chapter 43. Ed. 2010

Tratamiento de la Apendicitis Aguda. Guía de práctica clínica. Catalogo maestro. IMSS 049-08.

Naohiro Inohara and Gabriel Nuñez. ***The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defenseagainst pathogens.*** Nature Publishing Group. 2001.

Naohiro Inohara, Yasunori Ogura, Felicia F. Chen, Akihiro Muto, Gabriel Nuñez. ***Human Nod1 Confers Responsiveness to Bacterial Lipopolysaccharides***. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 2001.

Heim VJ, Stafford CA and Nachbur U (2019) ***NOD Signaling and Cell Death.*** Front. Cell Dev. Biol. 7:208. doi: 10.3389/fcell.2019.00208

Sarai Quiroz-Cruza, Berenice Posada-Reyesa, Thalia Alatorre-Garcíaa, Carlos Manuel Del Real-Calzadab, Xóchitl García-Samperc, Alejandro Escobar-Gutiérrezd, Carlos Arturo Vázquez-Chacónd, José Armando Martínez-Guarnerosd, Mayra Cruz-Riverae, Gilberto Vaughanf and Salvador Fonseca-Coronado. ***Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population***. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2020, 32:10–16.

Martínez-Torres RJ and Chamaillard M (2019) ***The Ubiquitin Code of NODs Signaling Pathways in Health and Disease.*** Front. Immunol. 10:2648. doi: 10.3389/fimmu.2019.02648

Mikhail V. Pashenkov, Yulia A. Dagil, Boris V. Pinegin ***.NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases***. El servier 2018. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.036

José Luis Cuervoa***. Apendicitis aguda.*** Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2014;56(252):15-31 / *Artículo especial*

Pierluigi Marzuillo, Claudio Germani, Baruch S Krauss, Egidio Barbi**. *Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner*.** Springer.

Ricardo Rassi1,2, Florencia Muse1, Eduardo Cuestas. ***APENDICITIS AGUDA EN NIÑOS MENORES DE 4 AÑOS: UN DILEMA DIAGNÓSTICO.*** http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v76.n3.23661

Dennis L. Stevens***. Toll receptors, CD14, MD-2 and NOD2: their role in health and acute and chronic infectious diseases***. Lippincott Williams & Wilkins. 2002

Mauro Podda, Hospital de San Francisco, Nuoro, Italia, Nicola Cillara, Hospital de la Trinidad Santísima, Cagliari, Italia, Salomone Di Saverio, Addenbrooke ' s. **Appendicitis.** *Elsevier.*

R. Caruso, T. Mathes, E. C. Martens, N. Kamada, A. Nusrat, N. Inohara1, G. Núñez. ***A specific gene-microbe interaction drives the development of Crohn's disease–like colitis in mice.*** SCIENCE IMMUNOLOGY. https//doi.10.1126/sciimmunol.aaw4341

SANDRA TORRADES. ***Diversidad del genoma humano: los polimorfismos***. OFFARM

Shawn D. St Peter, MD. ***Appendicitis.*** Ashcraft's Pediatric Surgery. Chapter 43. Ed. 2010

Tratamiento de la Apendicitis Aguda. Guía de práctica clínica. Catalogo maestro. IMSS 049-08.

Naohiro Inohara and Gabriel Nuñez. ***The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defenseagainst pathogens.*** Nature Publishing Group. 2001.

Naohiro Inohara, Yasunori Ogura, Felicia F. Chen, Akihiro Muto, Gabriel Nuñez. ***Human Nod1 Confers Responsiveness to Bacterial Lipopolysaccharides***. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 2001.

Heim VJ, Stafford CA and Nachbur U (2019) ***NOD Signaling and Cell Death.*** Front. Cell Dev. Biol. 7:208. doi: 10.3389/fcell.2019.00208

Sarai Quiroz-Cruza, Berenice Posada-Reyesa, Thalia Alatorre-Garcíaa, Carlos Manuel Del Real-Calzadab, Xóchitl García-Samperc, Alejandro Escobar-Gutiérrezd, Carlos Arturo Vázquez-Chacónd, José Armando Martínez-Guarnerosd, Mayra Cruz-Riverae, Gilberto Vaughanf and Salvador Fonseca-Coronado. ***Genetic polymorphisms present in IL10, IL23R, NOD2, and ATG16L1 associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in Mexican population***. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2020, 32:10–16.

Martínez-Torres RJ and Chamaillard M (2019) ***The Ubiquitin Code of NODs Signaling Pathways in Health and Disease.*** Front. Immunol. 10:2648. doi: 10.3389/fimmu.2019.02648

Mikhail V. Pashenkov, Yulia A. Dagil, Boris V. Pinegin ***.NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases***. El servier 2018. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.036

ANEXOS

Hospital Universitario de Puebla

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MÉDICA

Título del protocolo: **"Incidencia de los polimorfismos genéticos arg702trp, gly908arg y leu1007incc en el gen NOD2 de pacientes pediátricos con apendicitis aguda del Hospital Universitario de Puebla."**

Investigador principal: Dra. Wendy Argelia García Suastegui

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Universitario de Puebla

Nombre del paciente:

Nombre del tutor o padre:

CUESTIONARIO
PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

"Incidencia de los polimorfismos genéticos arg702trp, gly908arg y leu1007incc en el gen NOD2 de pacientes pediátricos con apendicitis aguda del Hospital Universitario de Puebla."

Fecha: _____

Nombre: _____ Fecha de nacimiento: _____

Nombre del padre o tutor: _____

Edad: _____ Estatura: _____ Peso: _____

Lugar de nacimiento: _____ Lugar de residencia: _____ Teléfono_____

¿Sus padres son mexicanos por nacimiento? _____

¿En qué estado de la republica nacieron?:

Padre: _____ Madre: _____

¿Sus abuelos son mexicanos por nacimiento?: _____ ¿En qué estado de la republica nacieron?

Abuelo paterno: _____ Abuelo materno: _____

Abuela paterna: _____ Abuela materna: _____