



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
Posgrado en Reumatología Pediátrica
Instituto Mexicano Del Seguro Social

**Perfil trombofílico en pacientes con Vasculitis
por IgA**

TESIS

Que para obtener el título de:
REUMATOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

Irery Anali Villalpando Del Angel

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez

Ciudad Universitaria, Cd Mx. Febrero 2019.



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.

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2018-1302-062

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

IRERY ANALI VILLALPANDO DEL ANGEL

"Perfil trombofilico en pacientes con Vasculitis por IgA"

DIRECTOR DE TESIS

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 11 de febrero de 2019

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

1.- Tesista: Irery Anali Villalpando del Angel, residente de segundo año del posgrado de Reumatología Pediátrica. Unidad de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono 3310234671, correo electrónico: iava_angel2@hotmail.com

2.- Directora de tesis y asesora clínica: Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez, Médico Pediatra Reumatólogo, adscrito al servicio de Reumatología Pediátrica. Profesora titular en el posgrado de Reumatología Pediátrica. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono 33 3617 0060, extensión 32627, correo electrónico: araceliarellanov@gmail.com

3.- Asesor metodológico: Dr. en C. José Alberto Tlacuilo Parra. Médico Reumatólogo, Jefe de la División en Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono 33 3617 0060 extensión 33664, correo electrónico: jose.tlacuilo@imss.gob.mx

4.- Investigadora asociada: Dra. en Genética Humana. Ana Rebeca Jaloma Cruz. Licenciatura en Investigación Biomédica Básica. Investigadora Nacional Nivel I, SNI Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara, Jalisco México. Teléfono 33 3617 0060 extensión 31929, correo electrónico: arjaloma@gmail.com

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

Servicio de Reumatología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara Jalisco, México.

ABREVIATURAS

- IgAV: Vasculitis por IgA.
- PHS: Púrpura de Henoch-Schönlein.
- ACR: Colegio Americano de Reumatología.
- EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo.
- PRINTO: Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica.
- PReS: Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica.
- IgA: Inmunoglobulina A.
- IgA1: Inmunoglobulina A1.
- IgM: Inmunoglobulina M.
- IgG: Inmunoglobulina G.
- FIXa: Factor IX activado.
- FXa: Factor X activado.
- FT: Factor tisular.
- TP: Tiempo de protrombina tiempo de tromboplastina.
- TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado.
- MTHFR: Metiltenetetrahidrofolato reductasa.
- FV: Factor V de Leiden.
- ECA I: Enzima convertidora de angiotensina I.
- PAI: Inhibidor activador de plasminógeno
- PCR: Reacción en cadena de polimerasa.
- PCR1: Proteína C reactiva.
- EDTA: Ácido etilendiaminotetracético.

INDICE

1. Identificación de autores.....	3
2. Lugar donde se realizara el estudio	3
3. Abreviaturas.....	4
4. Resumen estructurado	6
5. Marco teórico	11
Vasculitis por IgA	11
Criterios de clasificación y nomenclatura	12
Etiología y patogénesis	14
Vasculitis por IgA y hemostasia	15
Vasculitis por IgA y polimorfismos en genes de trombofilia.....	17
Perfil trombofílico	18
6. Antecedentes	21
7. Planteamiento del problema	24
8. Justificación	24
Trascendencia	24
Magnitud	24
Vulnerabilidad	25
Factibilidad	25
9. Pregunta de investigación	25
10. Objetivos	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
11. Hipótesis	26
12. Material y métodos	27
Diseño de estudio	27
Universo de estudio	27
Tamaño de la muestra	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de NO inclusión	27
13. Variables	28
Variable independiente	28
Variables dependientes	28
Variables intervinientes	28
14. Operacionalización de las variables	29
15. Descripción del estudio	31
16. Análisis estadístico	32
17. Aspectos éticos	32
18. Recursos e infraestructura	34
19. Resultados	35
Características sociodemográficas	35
Prevalencia de Vasculitis por IgA	35
Características clínicas	36
Prevalencia de factores de coagulación y proteínas anticoagulantes	37
Prevalencia de polimorfismos asociados a trombofilia	38
20. Discusión	40
Implicaciones y limitaciones.....	42
21. Conclusiones.....	43
22. Bibliografía	44
23. Anexo 1: Carta de consentimiento informado	47
24. Anexo 2: Hoja de recolección	49
25. Registro	50

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Perfil trombofílico en pacientes con Vasculitis por IgA.

Antecedentes: La púrpura de Henoch Schönlein antiguamente púrpura anafilactoide, actualmente llamada Vasculitis por IgA (IgAV), es la vasculitis más común en la infancia, con afección predominantemente de pequeños vasos. Si bien se desconoce su causa, se sabe que la inmunoglobulina A (IgA) juega un papel fundamental en la fisiopatología. En México, se reporta una incidencia anual aproximada de 13 a 22 casos por cada 100,000 niños. Su presentación clínica se caracteriza por púrpura no trombocitopénica, artritis, artralgia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, glomerulonefritis y en algunas ocasiones a trombosis. Los hematomas, la hematuria, la hematemesis y la melena, entre otras alteraciones presentes en la IgAV, pueden sugerir alteraciones en la coagulación, ya que los inmunocomplejos pueden causar daño endotelial y desencadenar alteraciones hemostáticas, especialmente en la fase aguda de la enfermedad y en pacientes con alteraciones renales y/o gastrointestinales. Estos hallazgos son importantes para el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y constituyen una diana terapéutica específica. El sistema de la coagulación está regulado por anticoagulantes naturales presentes a nivel del endotelio vascular, para evitar la excesiva cantidad de trombina, entre los más importantes se encuentran Antitrombina, proteína C y proteína S. El déficit congénito o adquirido de los sistemas anticoagulantes naturales, favorece el desarrollo de trombosis, teorizando la participación de alteraciones en la coagulación que pudieran predisponer la enfermedad. La afección renal es la complicación más grave a largo plazo, por lo que se deben tomar medidas encaminadas al diagnóstico temprano y manejo oportuno, con métodos eficaces de escrutinio, que permitan identificar los factores de riesgo asociados a complicaciones, para mejorar la calidad de vida y disminuir el costo de atención en salud.

El único reporte de evaluación del perfil trombofílico en pacientes con vasculitis por IgA, se realizó en población árabe y judía, e incluyó [MTHFR (C677T), FV (G1691A) y protrombina (G20210A)], sin considerar los polimorfismos MTHFR 1298, enzima

convertidora de angiotensina I (ECA I), inhibidor activador de plasminógeno (PAI); los cuales están asociados a trombofilia. Este estudio implementará la búsqueda de estos polimorfismos y su prevalencia, en los pacientes pediátricos mexicanos con IgAV.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones en el perfil trombofílico en los pacientes con Vasculitis por IgA?

Objetivo general: Determinar la prevalencia de polimorfismos en los siguientes genes: gen Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Factor V Leiden, gen de Protrombina, gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina I y gen del inhibidor del activador de plasminógeno, en los pacientes con Vasculitis por IgA.

Objetivos específicos:

- Determinar las características clínicas y sociodemográficas de la población con vasculitis por IgA.
- Determinar la prevalencia de alteraciones en los niveles séricos de las proteínas C, S, ATIII, Factor VII, Factor XII en pacientes con vasculitis por IgA.
- Determinar la presencia de las variantes C677T y A198C del gen Metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- Determinar la presencia de la variante Factor V Leiden ó F5 G1691A.
- Determinar la presencia de la variante del gen de protrombina F2 G20210A.
- Determinar la presencia del polimorfismo de inserción/delección (I/D) en intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I).
- Determinar la presencia del polimorfismo 5G/4G del gen del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-I).

Hipótesis: No requiere hipótesis por tratarse de un estudio transversal.

Material y métodos:

- **Diseño de estudio:** Transversal. Muestreo no probabilístico, en un periodo comprendido entre el 16 Agosto de 2018 al 16 de Enero de 2019.
- **Universo de estudio:** Pacientes con Vasculitis por IgA. Casos consecutivos.
- **Tamaño de la muestra:** Por conveniencia y temporalidad.

- **Muestreo:** Muestreo no probabilístico, de casos consecutivos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de 0 a 15 años 11 meses con criterios de Clasificación con IgAV de acuerdo a EULAR/PRINTO/PReS 2008.
- Pacientes que acudan al Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, derechohabientes vigentes.
- Pacientes con Vasculitis por IgA cuyos padres o tutores acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes cuyos padres o tutores NO acepten la participación en el estudio.
- Pacientes con IgAV y diagnóstico previo de deficiencias en el modelo celular de la coagulación, distintas a la medición del presente estudio.
- Pacientes con IgAV con anticoagulación farmacológica.
- Pacientes con infección severa o choque séptico.
- Pacientes con diagnóstico previo/concomitante de neoplasias, fracturas o uso de anticonceptivos orales.
- Pacientes sin reporte de resultados en tiempo y forma.

Variables:

- **Variable independiente:** Vasculitis por IgA.
- **Variable dependiente:** Polimorfismo de C677T y A198C del gen Metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Factor V Leiden ó F5 G1691A, polimorfismo del gen de Protrombina F2 G20210A, polimorfismo de ins/del (I/D) en intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I), polimorfismo 5G/4G del gen del inhibidor del factor activador de plasminógeno (PAI-I), proteína C, proteína S, Antitrombina III, factor VII, factor XIII.
- **Variables intervinientes:** Edad, sexo, peso, talla, IMC, síntomas abdominales, síntomas neurológicos, dolor articular, orquitis, cuenta de plaquetas.

Descripción general del estudio: Previa autorización del protocolo por parte de los Comités Locales de Ética e Investigación, la Dra. Irery Anali Villalpando Del Angel, invitó a los padres o tutores de los niños con diagnóstico de IgAV a participar en la investigación explicándoles el objetivo, así como los riesgos de la misma y les solicitó la firma del consentimiento bajo información (Anexo 1). Una vez aceptando el estudio, el investigador llenó la hoja de recolección de datos (Anexo 2). Posteriormente bajo asepsia y antisepsia, se realizó extracción de muestras sanguíneas mediante venopunción, con recolección de dos tubos con citrato de sodio al 3.2% (tubo azul) con 3 ml de sangre por tubo: uno para la valoración de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada (TP, TTPa), proteína C, proteína S, antitrombina III; el segundo para obtención de factor VII y factor XIII de la coagulación. Se tomó un tubo de 4 ml con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetracético) (tubo morado), para la realización de citometría hemática con recuento plaquetario y obtención de DNA genómico (Prueba de Miller), para obtener el perfil de marcadores protrombóticos en polimorfismos, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se asignó un código alfanumérico a cada muestra, para conservar el anonimato del paciente.

Análisis estadístico: Los datos de la hoja de recolección, se analizaron en el programa Excel y SPSS 22. Las variables cualitativas se describirán en frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas con mediana y rango, de acuerdo a la curva de distribución de los datos.

Aspectos éticos: El protocolo fue sometido a revisión por los Comités Locales de Ética e investigación en salud, de la UMAE HP CMNO. La presente investigación se consideró con riesgo mínimo, de acuerdo a la descripción en el título II, capítulo I, artículo 17, en su II apartado, con referencia a la extracción sanguínea. Este estudio se basó en los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, de la Asociación Médica Mundial. Se respetó la confidencialidad de la información y el anonimato de los pacientes.

Recursos e infraestructura: Esta investigación no contó con ningún financiamiento, ya que los estudios llevados a cabo en el proyecto, se realizaron en el Laboratorio de Hematología de la U.M.A.E. Hospital de Pediatría, C.M.N.O; los costos derivados de papelería, fueron solventados por los investigadores del proyecto.

Experiencia del grupo: La Directora de tesis/asesora clínica, cuenta con más de 15 años de experiencia en el área de Reumatología Pediátrica. El asesor metodológico, cuenta con Doctorado en Ciencias Médicas y es Investigador Nacional. La investigadora asociada, cuenta con Doctorado en Genética Humana y es Investigadora Nacional.

Tiempo en que se desarrollará el estudio: Del 16 Agosto de 2018 al 16 de Enero de 2019.

MARCO TEORICO

Vasculitis por IgA

La púrpura de Henoch Schönlein, antiguamente purpura anafilactoide, actualmente llamada Vasculitis por IgA (IgAV), es la vasculitis más común en la infancia.¹ Afecta predominantemente pequeños vasos.² Si bien se desconoce su causa, se sabe que la inmunoglobulina A (IgA) juega un papel fundamental en la fisiopatología.³ Está caracterizada por púrpura no trombocitopénica, artritis, artralgia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal, glomerulonefritis y en algunas ocasiones trombosis.⁴ Algunos autores asocian la IgAV con alteraciones hematológicas, especialmente en la fase aguda de la enfermedad y en pacientes con alteraciones renales y/o gastrointestinales, siendo estos hallazgos importantes para el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como una diana terapéutica específica.⁵

Las primeras descripciones históricas de la enfermedad datan de 1802, cuando William Heberden publicó el caso de un niño de 5 años con edema, artralgias, hematuria, dolor abdominal acompañado de melena y pápulas en los miembros inferiores.⁶ En 1837 el médico alemán Johan Choleau, describió la asociación entre artralgia y púrpura; descrita en 1874 por Eduard Henoch, encontrando asociación entre exantema purpurino, dolor abdominal y proteinuria. El término púrpura anafilactoide, introducido por Gairdner en 1948, actualmente está en desuso.¹ En 1977, Henriksson y colaboradores, describieron el descenso del factor de la coagulación XIII (FXIII) durante la fase aguda de la enfermedad.^{7,8}

La IgAV, tiene una incidencia y prevalencia variables respecto a cada población estudiada. Es predominantemente una enfermedad de la infancia entre los 3 a 15 años de edad, más común en los niños que en las niñas con una relación 1.5:1 y rara en menores de 2 años de edad. La incidencia en niños hispanoamericanos es de 86 por 100,000 y en niños con estrato socioeconómico bajo, de 69 por 100,000.¹ En México se reporta una incidencia anual de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100,000 niños. Generalmente la incidencia disminuye con la edad y aumenta durante el otoño e invierno.³

Criterios de clasificación y nomenclatura

Los primeros criterios de clasificación para la enfermedad antes llamada Púrpura de Henoch Schönlein, fueron descritos por el American College of Rheumatology (ACR) en 1990, con una sensibilidad del 87.1% y una especificidad de 87.7%. Para ser considerados positivos, se requería la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Púrpura palpable sin trombocitopenia.
- Paciente de 20 años o menos, al inicio de la enfermedad.
- Dolor abdominal difuso o diagnóstico de isquemia intestinal.
- Biopsia con granulocitos en las paredes de pequeñas arterias o vénulas.

Estos criterios presentaban varias desventajas, como la baja especificidad y sensibilidad, además de la edad, ya que esta patología es casi exclusiva de la infancia. En el año 2006, la Paediatric Rheumatology European Society (PRES) y la European League Against Rheumatism (EULAR), publicaron modificaciones respecto a la antigua clasificación, indicando púrpura palpable como criterio obligatorio y la presencia de al menos uno de los siguientes:

- Dolor abdominal difuso.
- Biopsia que muestre depósito predominante de IgA.
- Artritis o artralgia aguda en cualquier articulación y afectación renal (hematuria y/o proteinuria).⁹

Estos criterios entraron en desuso en el año 2009, al validarse los que actualmente se encuentran en vigencia para población pediátrica con púrpura de Henoch Schönlein, propuestos por PRES, EULAR y Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Tabla 1.

Tabla 1. Criterios PHS EULAR/PRINTO/PRES. Clasificación definición. Adaptado de Ann Rheum Dis 2010; 69: 798 - 806.¹⁰

Criterios	Definición	S	E
Púrpura (Criterio mandatorio)	Púrpura (comúnmente palpable y confluyente) o petequias, de predominio en las extremidades inferiores. *No relacionado a trombocitopenia.	89 %	86%
1.Dolor abdominal	Dolor abdominal agudo tipo cólico, valorado con historia clínica y exploración física. Puede incluir intususcepción y sangrado gastrointestinal.	61%	64%
2.Histopatología	Típicamente vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA o glomerulonefritis proliferativa con predominio de depósitos de IgA.	93%	89%
3.Artritis o artralgias	Artritis aguda definida como articulación inflamada o dolor articular con limitación de la movilidad. Artralgia aguda definida como dolor articular sin inflamación o limitación de la movilidad.	78%	42%
4.Involucro renal	Proteinuria > 0.3 g/ 24 h o > 30 mmol/mg en albúmina/ creatinina de orina en muestra matutina. Hematuria o conteo de células rojas: >5 células rojas en el sedimento urinario o ≥2+ en tira reactiva.	33%	70%
PHS EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 clasificación definición: κ 0.90 (95% CI 0.84 a 0.96)	- Púrpura o petequias (mandatorio) con predominio en extremidades inferiores y al menos uno de los cuatro siguientes criterios: - Dolor abdominal - Histopatología - Artritis o artralgias - Involucro renal	100%	87%

*Para púrpura con distribución atípica, se requiere la demostración de depósitos de IgA en biopsia;
S: sensibilidad; E: especificidad; PRES: Paediatric Rheumatology European Society; EULAR: European League Against Rheumatism. PRINTO: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; PHS: Púrpura de Henoch Schönlein.

En 2012, una nueva definición fue propuesta como parte del sistema de nomenclatura de las vasculitis sistémicas, llevado a cabo en el Consenso Internacional realizado en Chapel Hill, denominando a la Púrpura de Henoch Schönlein como vasculitis por IgA (IgAV), definida como vasculitis con depósitos inmunes IgA1 con afección predominante de pequeños vasos (capilares, vénulas, o arteriolas), que involucra piel y tracto gastrointestinal y frecuentemente causa artritis. La glomerulonefritis es indistinguible de la nefropatía por IgA.²

Etiología y patogénesis.

A pesar que la patogénesis de la PHS no se encuentra completamente entendida hasta ahora, existe información en la cual se asocia a predisposición genética, inmunoglobulinas (especialmente inmunoglobulina A1 [IgA1]), complemento, citocinas, quimiocinas, coagulación anormal y anticuerpos.^{11,3}

En los pacientes con IgAV, los complejos inmunes IgA se depositan predominantemente en los pequeños vasos, generando la clínica característica de petequias y púrpura palpable.⁶

La exposición a un antígeno, generalmente secundario a una infección, medicamentos u otros factores ambientales, puede desencadenar la formación de anticuerpos e inmunocomplejos. Los detonantes más estudiados son los gérmenes, de los cuales el estreptococo hemolítico es uno de los más frecuentemente implicados. Otros reportes incluyen vacunación, infecciones virales (Varicela, Rubeola, Epstein Barr, Hepatitis A y B, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter ssp*, *Bartonella henselae* y *Helicobacter pylori*).^{1,6}

Los complejos de IgA se forman y depositan en la piel, intestino y glomérulos, provocando una respuesta inflamatoria localizada. La vasculitis leucocitoclástica se desarrollará posteriormente, con la necrosis de los vasos de pequeño calibre. Normalmente la IgA se encuentra en suero y secreciones mucosas; tiene dos isotipos: IgA1 y IgA2. En la mucosa la IgA predominante es la IgA2, con un 60% en forma polimérica, mientras que en suero es IgA1 y el 90% monomérica.

En la IgAV, los complejos se forman con IgA1 polimérica. Una forma anormal de la IgA1 conocida como Gal-d IgA1 ha sido identificada altamente en la nefritis por IgAV. Los genes que controlan la glucosilación de IgA1 permanecen desconocidos.^{1,6}

Los mecanismos fisiopatogénicos de la IgAV, aún no están completamente dilucidados, por lo que existen 4 hipótesis que son las más aceptadas:

- *Hipótesis del mimetismo molecular*: Los microorganismos patógenos, pueden compartir epítopes con los pequeños vasos sanguíneos humanos. Al invadir estos patógenos el cuerpo, se desencadenaría por reacción cruzada, una respuesta inflamatoria humoral y celular en los pequeños vasos.
- *Hipótesis de activación "bystander"*: Los patógenos al generar inflamación inespecífica y daño celular, pondrían al descubierto, antígenos que habitualmente no están expuestos al sistema inmunológico.
- *Hipótesis de la autoalteración*: Los agentes infecciosos interactúan con las proteínas de los vasos, generando nuevos antígenos que activarían la reacción inflamatoria.
- *Hipótesis de los superantígenos*: Algunas bacterias y virus se transforman en superantígenos, sin la necesidad de procesamiento y presentación por células, interactuando directamente con las células T.¹²

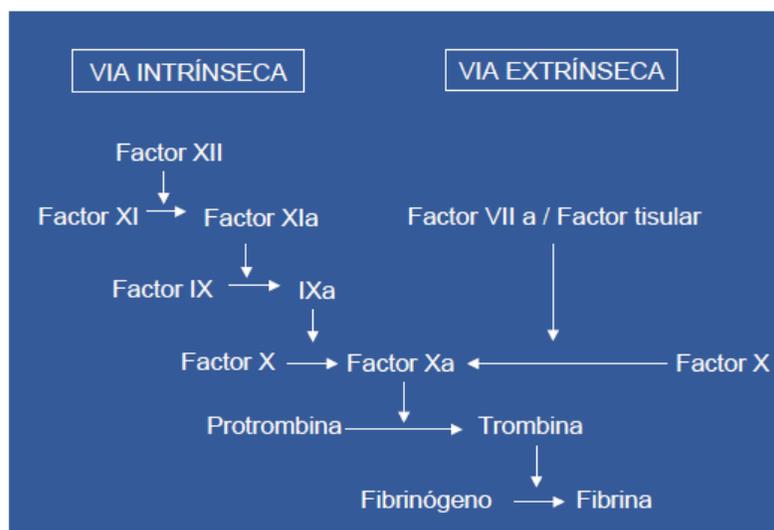
Vasculitis por IgA y hemostasia.

Los trastornos de la coagulación y su activación, también están asociados con el desarrollo de Vasculitis IgA, ya que los inmunocomplejos pueden causar daño endotelial y desencadenar alteraciones hemostáticas. Los hematomas, hematuria, hematemesis y melena, entre otras alteraciones presentes en la IgAV, pueden sugerir alteraciones en la coagulación.¹³ Recordemos que la hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha denominado hemostasia primaria, aquella en la que participan fundamentalmente las plaquetas y hemostasia

secundaria, a la fase de coagulación sanguínea, cuya activación excesiva, puede resultar en trombosis, con oclusión de la luz del vaso.¹⁴

Según el modelo clásico, existen dos vías de activación de la coagulación, la intrínseca y la extrínseca, iniciadas por el factor XII y el complejo factor tisular (FT)/factor VII respectivamente (como se muestra en la Figura 1), que convergen en una vía común a nivel del factor X activo (Xa). El complejo protrombinasa (factor Xa, Ca⁺⁺ y factor Va) a nivel de superficies fosfolipídicas, favorece la generación de trombina y fibrina; la trombina generada, activa al factor XIII (factor estabilizador de la trombina), necesario para la formación de un coágulo de fibrina resistente. El factor XIII es una transglutamina que se enlaza con monómeros de fibrina para formar el coágulo estable e insoluble de fibrina. La molécula está constituida por una sub unidad α y una subunidad β . El factor XIII circula en el plasma en forma tetramérica ($\alpha_2\beta_2$).⁷ Este “Modelo clásico de la coagulación”, es útil para explicar las pruebas de laboratorio de monitorización de la hemostasia, como el tiempo de protrombina (TP) para la vía extrínseca y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) para la vía intrínseca. Sin embargo, actualmente se sabe que éstas vías no operan de forma independiente, utilizándose actualmente el modelo celular de la coagulación.¹⁵

Figura 1. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación. (Tomado de Paramo JA, Rev Med Univ Navarra 2009; 53: 19 - 23.)¹⁴



El modelo actual de la coagulación, sugiere que ésta se produce en tres etapas interrelacionadas: fase de iniciación, amplificación y propagación. La primera fase tiene lugar en los fibroblastos o monocitos, con producción de factores Xa, IXa y pequeñas cantidades de trombina. En la amplificación, las plaquetas son activadas por la trombina y la acumulación de factores/cofactores, permitiendo múltiples reacciones enzimáticas. En la fase de propagación, las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie de la plaqueta, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina, favoreciendo la formación de fibrina para la posterior constitución de un coágulo estable.¹⁶ El sistema de la coagulación está regulado por anticoagulantes naturales para evitar la excesiva cantidad de trombina, presentes a nivel del endotelio vascular; entre los más importantes se encuentran la antitrombina, la proteína C y la proteína S. El déficit congénito o adquirido de los sistemas anticoagulantes naturales, favorece el desarrollo de trombosis.¹⁴

Vasculitis por IgA y polimorfismos en genes de trombofilia

En los últimos 50 años se ha observado una asociación entre la IgAV y la predisposición a la trombosis (trombofilia), relacionada frecuentemente a la alteración en los anticoagulantes naturales. Durante la última década se han investigado las variaciones genéticas que pudieran constituir un factor de riesgo para desarrollar la IgAV. Estas variaciones genéticas son llamadas mutación si se encuentra en menos del 1% de la población y polimorfismo en más el 1% que significa literalmente “muchas formas”. En términos científicos se define como la existencia simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado. Los polimorfismos pueden encontrarse en las regiones codificantes del genoma (regiones que codifican para una proteína), recibiendo el nombre de polimorfismos genéticos. También podemos encontrarlos en las regiones no codificantes que pueden tener una función reguladora o estructural. Así pues, el polimorfismo es el responsable de la gran variabilidad existente entre los individuos de una misma especie y el análisis de polimorfismos puede ser utilizado para detectar la predisposición de presentar una enfermedad.¹⁷

La trombofilia puede ser primaria o secundaria. Las causas genéticas incluyen Antitrombina III, proteína C, proteína S, factor V Leiden, protrombina alelo 20210A, mutaciones en MTHFR, factor VIII e inhibidor del activador de plasminógeno. Las causas secundarias incluyen neoplasias, uso de anticonceptivos orales, inmovilización, síndrome antifosfolípido y cirugías.¹⁸

Perfil trombofilico

1. *La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)* participa en el metabolismo de la homocisteína, se han descrito dos mutaciones (C677T y A1298C) a nivel del gen que codifica esta enzima, con predisposición a eventos de trombosis.¹⁹ La variante termolabil del exón 4 gen MTHFR de 677C→T resulta de la sustitución de citocina por tiamina; mientras que la sustitución de adenosina por citocinas en el nucleótido 1298 del exon 7 resulta en la variante MTHFR A1298C.²⁰ La variación en homocigotos (TT) es del 19.7-34.8%, mientras que para heterocigotos (CT) es del 4.2%. Es decir, la frecuencia alélica de 677T es del 30-60% y varía en diferentes zonas de México; esto refleja la heterogeneidad étnica de la población, donde el grado de mestizaje es variable.²¹
2. *El factor V*, es el cofactor del factor Xa, que actúa sobre la Protrombina para transformarla en Trombina (fase exponencial de la producción de Trombina). La mutación FV Leiden, ocurre en el exón 10 del gen del factor V (1691 G>A), con la sustitución en la proteína Arginina 506 por Glutamina, lo cual ocasiona una resistencia a la acción de la proteína C activada. El riesgo trombótico en pacientes heterocigotos, es 6.4 veces mayor que en la población general. Hay una incidencia elevada de trombosis de 40% a 80%, en pacientes homocigotos.²²
3. *La mutación G20210A de la protrombina*, es un cambio de guanina por adenosina, en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina, representando una elevación de esta misma. En promedio, hay una elevación de protrombina de 30% en heterocigotos y 70% en homocigotos y esto, provoca

aumento en la generación de trombina.²² La protrombina es un precursor de la proteinasa trombina, con funciones procoagulantes, anticoagulantes y antifibrinolíticas. El gen de la protrombina se localiza en el cromosoma 11, posición 11p11-q12; está organizado en 14 exones y 13 intrones.²³

4. *La enzima convertidora de angiotensina-1*, es una metalopeptidasa dependiente de zinc y cloro como cofactores, que se encuentra predominantemente en las células del endotelio vascular y juega un rol importante en la homeostasis circulatoria, ya que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, con inactivación de bradiquinina. La angiotensina II es un potente vasopresor, que se relaciona directamente con el control de retención del sodio y agua, además de actuar como mediador de efectos proinflamatorios vasculares, al estimular la expresión de moléculas de adhesión como la E-selectina, la VCAM-1 e ICAM-1 y de otras moléculas proinflamatorias. El gen de la ECA humana, se localiza en el cromosoma 17. El polimorfismo de dicho gen, presenta una inserción (I) o deleción (D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 (ECA-1 I/D int16), con la particularidad de que dicho polimorfismo, explica un 47% de la variabilidad fenotípica de la ECA plasmática. Concretamente, el alelo D se asocia a niveles plasmáticos de ECA aumentados, lo que predispone a problemas de hipertensión y enfermedad coronaria. El genotipo DD ha demostrado generar niveles más elevados que el I/D o el I/I, estudios recientes sugieren que el genotipo DD puede estar asociado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria. Una elevada producción de inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y un incremento en la agregabilidad de las plaquetas puede explicar el alto riesgo de trombosis coronaria en sujetos con altos niveles de ECA.²⁴
5. *El Inhibidor del activador de plasminogeno (PAI-1)* es una glucoproteína monomérica producida por el hígado y células endoteliales, perteneciente a la superfamilia inhibidora de serina proteasa, considerada el principal inhibidor de la fibrinólisis, que protege el coágulo de una lisis prematura. Una alteración en PAI-1 causa alteraciones directas en la fibrinólisis

incrementando el riesgo de eventos tromboticos. El gen que codifica PAI-1 está localizado en el cromosoma 7 y contiene 9 exones y 8 intrones. El polimorfismo 5G/4G, está definido por la inserción/delección del nucleótido guanina (G) localizado en la región promotora (PAI-1 5G/4G) teniendo una secuencia de 4 o 5 nucleótidos de guanina, observándose aumento de la funcionalidad de PAI-1, favoreciendo los eventos trombóticos. Los individuos homocigotos para el alelo 4G (4G/4G), presentan concentraciones de PAI-1 más elevadas que los sujetos homocigotos para el alelo 5G (5G/5G). Las concentraciones en individuos heterocigotos 4G/5G7 son intermedias.^{25,26}

ANTECEDENTES

Diversas publicaciones han reportado alteraciones trombofílicas, en pacientes con IgAV. Kamitsuji, en 1987, reportó que la actividad de la Vasculitis por IgA, puede estar relacionada con una disminución rápida del factor XIII, particularmente en los pacientes con afección abdominal severa. El mecanismo por el cual disminuye el factor XIII no está aclarado.⁷ Estos hallazgos hematológicos pueden ser útiles como marcadores pronósticos o diagnósticos, porque la disminución ocurre antes de la erupción cutánea clásica y por lo tanto podría permitir el diagnóstico precoz de PHS. Sin embargo, no existe información respecto a la especificidad diagnóstica de la caída del factor XIII. También se ha observado que el factor XIII disminuye antes de la recurrencia de PHS, pero se desconoce si este fenómeno es secundario o una verdadera asociación causal.¹

Los niveles de antígeno de Factor de von Willebrand (vWf: Ag) en plasma, se han encontrado elevados en pacientes con PHS, además de encontrarse relacionados con gravedad clínica, como consecuencia del daño endotelial por los complejos inmunes. Estos datos sugieren que el Factor de von Willebrand, está relacionado con la inflamación vascular, el daño endotelial y la activación del sistema de coagulación, lo que sugiere una línea de investigación para dilucidar parte de la patogénesis de la IgAV.^{5,11}

En 15 de los 17 pacientes con PHS estudiados por el alemán Brendel-Müller en 2001, las concentraciones de Dímero D en plasma se encontraron elevadas hasta 10 veces por encima del límite normal, probablemente secundario a hiperfibrinólisis asociada al daño endotelial provocado por la enfermedad, sin llegar a cumplir criterios para coagulación intravascular diseminada.²⁷

Como se ha demostrado en el modelo celular de la coagulación actual, las plaquetas juegan un papel fundamental en este proceso. En 2017 Shi y colaboradores estudiaron la asociación del volumen plaquetario (MPV) alterado y la actividad de la PHS. El MPV refleja el tamaño de las plaquetas y correlacionó con la función con activación de las mismas. Este estudio llevado a cabo en China incluyó 97 niños con PHS según los criterios EULAR/PRES y 120 controles sanos, reportando una

disminución significativamente menor en los pacientes enfermos que en los controles sanos (8.1 ± 0.86 fL vs 9.4 ± 0.81 fL, $p < 0.0001$), además de MPV más bajo en la fase aguda, que en la de convalecencia (7.8 ± 0.86 fL vs 8.3 ± 0.77 fL, $p = 0.002$). El porqué de los niveles bajos de MPV en pacientes con PHS no está claro hasta el momento, pero es posible que se deba a un incremento de factores proinflamatorios en la PHS, lo que incrementa el aumento en la producción de las plaquetas, disminuyendo el tamaño por consumo.²⁸

Por otro lado, el aumento de la tendencia a la hemorragia puede sugerir alteración de la función plaquetaria. Para examinar la función cualitativa de las plaquetas en niños con PHS, en 2001 Culic y colaboradores de la clínica pediátrica del Hospital Universitario Split de Croacia, analizaron la función plaquetaria en 24 niños con PHS de acuerdo a los criterios ACR 1990, encontrando una inadecuada función de las plaquetas, sugiriendo un inmunomediador del endotelio que alteraba la excreción de adenosin difosfato, esencial para iniciar la agregación plaquetaria.¹³

Algunos reportes de casos, han observado asociación entre la aparición de IgAV y un incremento del estado protrombótico. Topaloglu describió un adolescente de 15 años con Vasculitis por IgA y trombosis venosa de la iliaca y femoral izquierdas, encontrándose aumento de Factor VII, así como de niveles de homocisteína, sin documentarse familiares afectados, concluyendo que la activación del sistema fibrinolítico y la hipercoagulabilidad causadas por el daño endotelial, pudieran ser parte de la patogénesis de la PHS, así como del pronóstico de la enfermedad, ya que se eleva el riesgo de alteraciones renales y gastrointestinales.⁴

Bajo la hipótesis de que existe una predilección a la hipercoagulabilidad que predisponga la PHS, en Junio de 2006, Efren Dagan realizó y publicó un estudio en el Hospital de Rambam Medical Center (Haifa, Israel) para evaluar el perfil trombofílico, que incluyó 52 pacientes con Púrpura de Henoch Schönlein (32 masculinos y 20 femeninos; 30 árabes y 22 judíos; media de edad 6.7 ± 2.4) y un grupo control de 104 individuos sanos, entre 1986 y 2001. Los criterios de clasificación utilizados, fueron los propuestos por Michel en 1992, los cuales se consideran positivos, en caso de contar con tres o más de los siguientes: 1) púrpura

palpable predominante en extremidades inferiores; 2) angina intestinal, 3) sangrado gastrointestinal; 4) hematuria (micro o macroscópica); 5) edad menor de 20 años y 6) no historia previa de medicación antes de la enfermedad. Se evaluó la presencia de los polimorfismos más comunes de MTHFR (C677T), FV (G1691A) y Protrombina (G20210A), mediante amplificación de PCR del DNA genómico. Las frecuencias de las mutaciones los genes en MTHFR, Protrombina y FV en los pacientes con PHS y los controles no tuvieron diferencias significativas. Los autores concluyen que estas mutaciones en los genes protrombóticos, no constituyen un factor de riesgo para PHS. Como dato agregado, se encontró que a la presencia homocigota de la variante termolábil C677T de MTHFR, se asoció a hematuria.²⁹

A pesar de que la IgAV es la vasculitis más frecuente en la infancia, actualmente no se conoce a ciencia cierta, su fisiopatología. Se ha teorizado la participación de alteraciones en la coagulación que pudieran predisponer la enfermedad, por lo que en este estudio se implementará la búsqueda de polimorfismos asociados a trombofilia y su prevalencia en los pacientes con IgAV en población Mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vasculitis por IgA es la vasculitis más frecuente, a pesar de ello aún se desconoce su fisiopatología, por ello el tratamiento es en base a lo reportado en la observación. Actualmente se cree que parte de la fisiopatología de ésta enfermedad puede estar asociada a alteraciones en la coagulación. Hasta el momento sin existir estudios en población mexicana que afirmen o nieguen esta idea. Por lo que este estudio es el primero en su tipo dentro de la población mestizo mexicana.

JUSTIFICACIÓN

Trascendencia

El presente estudio puede cambiar el abordaje diagnóstico/terapéutico de los pacientes con vasculitis por IgA que acuden al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Ya que hasta el momento no existen registros en México y/o Latinoamérica que aborden los polimorfismos del perfil trombofílico y la purpura de Henoch Schönlein. Por lo tanto, es novedoso contar con estudios que apoyen o desapruében el uso de estos polimorfismos en población mestizo mexicana.

Magnitud

La PHS es la vasculitis más frecuente en la infancia. En México, con una incidencia anual aproximadamente de 13 a 22 casos por cada 100,000 niños. Hasta el momento se desconoce su etiopatogenia, algunos autores asocian la IgAV con alteraciones hematológicas especialmente en la fase aguda de la enfermedad y pacientes con alteraciones renales y/o gastrointestinales, siendo estos hallazgos importantes para el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, así como una diana terapéutica específica. Se deben tomar medidas encaminadas a prevenir que este problema se siga presentando con tal magnitud además de que se deben encontrar métodos de escrutinio para poder intervenir en grupos de alto riesgo, con lo que se mejoraría tanto la calidad de vida del paciente y disminuirá los costos en atención a la salud del sector salud. En esta unidad se atienden aproximadamente

20 pacientes de los cuales hasta el 50% pueden desarrollar complicaciones asociadas.

Vulnerabilidad

Al tratarse de un estudio transversal se tomó una sola muestra, con pacientes que se encuentran en diferentes estadios de la enfermedad, reportando en la literatura que los hallazgos más significativos se encuentran en la fase aguda de la patología. Además, el tamaño de la muestra, no es suficientemente significativa como para su aplicabilidad más allá de la población hospitalaria.

Factibilidad

El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, al ser un centro de referencia del país, recibe pacientes de 8 estados de la república (Baja California Norte, Baja California Sur, Sonora, Sinaloa, Guanajuato, Michoacán, Nayarit y Colima) además del estado de Jalisco. Aproximadamente 20 pacientes por año acuden derivados de otros centros o de manera espontánea, además de contar con la infraestructura y personal capacitado para llevar acabo el estudio ya que la directora de tesis y asesora clínica es Reumatólogo pediatra, el asesor metodológico es Reumatólogo con Doctorado en Ciencias y la colaboradora de tesis cuenta con Doctorado en Genética Humana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones en el perfil trombofílico en los pacientes con Vasculitis por IgA?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la prevalencia de polimorfismos en los siguientes genes: gen Metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Factor V Leiden, gen de Protrombina, gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina I y gen del inhibidor del activador de plasminógeno, en los pacientes con Vasculitis por IgA.

Objetivos específicos

- Determinar las características clínicas y sociodemográficas de la población con vasculitis por IgA.
- Determinar la prevalencia de alteraciones en los niveles séricos de las proteínas C, S, ATIII, Factor VII, Factor XIII en pacientes con vasculitis por IgA.
- Determinar la presencia de las variantes C677T y A198C del gen metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- Determinar la presencia de la variante Factor V Leiden ó F5 G1691A.
- Determinar la presencia de la variante del gen de protrombina F2 G20210A.
- Determinar la presencia del polimorfismo de inserción/delación (I/D) en intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I).
- Determinar la presencia del polimorfismo 5G/4G del gen del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-I).

HIPOTESIS

No requiere hipótesis por tratarse de un estudio transversal.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio: Transversal, muestreo no probabilístico en un periodo de 6 meses entre el 16 Agosto de 2018 al 16 de Enero de 2019.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos de 0 a 15 años 11 meses, con diagnóstico de Vasculitis IgA según los criterios (EULAR/PRINTO/PReS) del consenso de Ankara 2008, en casos consecutivos.

Tamaño de la muestra: por conveniencia en tamaño y temporalidad

Muestreo: Muestreo no probabilístico, de casos consecutivos

Criterios de inclusión

- Pacientes de 0 a 15 años 11 meses con criterios de Clasificación con IgAV de acuerdo a EULAR/PRINTO/PReS 2008.
- Pacientes que acudan al Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, derechohabientes vigentes.
- Pacientes con Vasculitis por IgA cuyos padres o tutores acepten participar en el estudio previa firma de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

- Pacientes cuyos padres o tutores NO acepten la participación en el estudio.
- Pacientes con IgAV con anticoagulación farmacológica.
- Paciente con IgAV y diagnóstico previo de deficiencias en el modelo celular de la coagulación, distintas a la medición del presente estudio.
- Pacientes con infección severa o choque séptico.
- Pacientes diagnóstico previo/concomitante de neoplasias, fracturas o uso de anticonceptivos orales.
- Pacientes sin reporte de resultados en tiempo y forma.

VARIABLES

- **Variable independiente:** Vasculitis IgA
- **Variables dependientes:** Polimorfismos de metiltenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) genes C677T y 1298, factor V de Leiden (FV) gen G1691A, gen de protrombina G20210A, enzima convertidora de angiotensina I (ECA I), inhibidor activador de plasminogeno (PAI), proteína C, proteína S, antitrombina III, factor VII, factor XIII.
- **Variables intervinientes:** Edad, sexo, peso, talla, síntomas abdominales, síntomas neurológicos, dolor articular, orquitis, cuenta de plaquetas.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTE				
Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicador	Prueba estadística
Vasculitis por IgA (IgAV)/ Purpura de Henoch-Schönlein (PHS)	Vasculitis de pequeño calibre caracterizada por purpura palpable predominantemente en extremidades inferiores, no asociada a trombocitopenia.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes

VARIABLES DEPENDIENTES				
Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicador	Prueba estadística
Variantes C677T del gen metiltenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	Variación a nivel del gen que codifica esta enzima con predisposición a eventos de trombosis	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Variantes A198C del gen metiltenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR)	Variación a nivel del gen que codifica esta enzima con predisposición a eventos de trombosis	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Factor V Leiden ó F5 G1691A	Variación del cofactor del factor Xa, por sustitución en la proteína de arginina 506 por glutamina.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Polimorfismo de Protrombina gen G20210A.	Variación por un cambio de Guanina por adenosina en el nucleótido 20120 del gen de la protombina.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Polimorfismo de ins/del (I/D) en intrón 16 del gen de la ECA-I.	Variación que presenta una inserción (I) o deleción (D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 (ECA-1 I/D int16).	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Polimorfismo 5G/4G del gen del PAI-I.	Glucoproteína monomérica producida por el hígado y células endoteliales.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes

Proteína C	Proteína dependiente de la vitamina K, activada por el complejo trombina/trombomodulina. inhibe los factores VIIIa y Va	Cualitativa nominal	Normal o anormal	Frecuencias y porcentajes
Proteína S	Proteína que se sintetiza en hígado, endotelio y megacariocitos. Es cofactor de la proteína C.	Cualitativa nominal	Normal o anormal	Frecuencias y porcentajes
Antitrombina III	Anticoagulante natural de síntesis hepática, regula la formación de fibrina inhibiendo la trombina y los factores IXa, Xa y XIa.	Cualitativa nominal	Normal o anormal	Frecuencias y porcentajes
Factor VII	Proteína, cuya función es iniciar la cascada de la coagulación.	Cualitativa nominal	Normal o anormal	Frecuencias y porcentajes
Factor XIII	Trasnglutamina que se enlaza con monómeros de fibrina para formar el coagulo estable e insoluble de fibrina	Cualitativa nominal	Normal o anormal	Frecuencias y porcentajes

VARIABLES INTERVINIENTES				
Variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Indicador	Prueba estadística
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Años	Media y DS
Género	Rango de características físicas, mentales y de conducta relacionados con, y la diferenciación entre la masculinidad y la feminidad	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Frecuencias y porcentajes
Talla	Medida de la estatura del cuerpo desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.	Cuantitativa continua	Centímetros	Media y DS
Peso	Masa o cantidad de peso de un individuo.	Cuantitativa continua	Kilogramos	Media y DS.
Cuenta plaquetaria	Número de plaquetas.	Cuantitativa continua	Cel/ mm ³	Media y DS
Evento trombótico	Desarrollo de coagulo en una arteria o una vena.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes

Síntomas abdominales	Datos referidos por el paciente como de origen gastrointestinal, secundarios a IgAV.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Síntomas neurológicos	Datos referidos por el paciente como de origen de sistema nervioso secundarios a IgAV.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Numero de articulaciones inflamadas	Tumor, inflamación, rubor y calor articular. Cuantificando número de articulaciones afectadas.	Cualitativa continua	1,2,3,4,5, etc.	Media y DS
Orquitis	Dolor, inflamación o evidencia de hemorragia a nivel testicular asociado a IgAV (PHS).	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes
Nefropatía por IgAV	EULAR/PRINTO/Pres: Proteinuria >0.3 g/24, cociente alb/creat >30 mmol/mg, hematuria o cilindros de hematíes: >5/campo o ≥2+ en tira reactiva.	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Frecuencias y porcentajes

Descripción general del estudio: Previa autorización del protocolo por parte de los Comités Locales de Ética e Investigación, la Dra. Irery Anali Villalpando Del Angel invitó a los padres o tutores de los niños con diagnóstico de IgAV a participar en la investigación explicándoles el objetivo, así como riesgos de la misma y les solicitó la firma del consentimiento bajo información (Anexo 1), una vez aceptando el estudio se llenó la hoja de recolección de datos elaborado por el investigador. Posteriormente bajo asepsia y antisepsia se realizó extracción de muestras sanguíneas mediante venopunción con recolección de dos tubos con citrato de sodio 3.2% (tubo azul) con 3 ml de sangre por tubo: uno para la valoración de tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada (TP, TTPa), proteína C, proteína S, antitrombina III; el segundo para obtención de factor VII y factor XIII de la coagulación. Se tomó un tubo de 4 ml con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetracético) (tubo morado) para la realización de citometría hemática con recuento plaquetario y obtención de DNA genómico (Prueba de Miller) para obtener el perfil de marcadores protrombóticos por medio de polimorfismos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Se asignó un código alfanumérico a cada muestra para conservar el anonimato del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de la hoja de recolección se analizaron en el programa Excel y SPSS 22; las variables cualitativas se describieron en frecuencias y porcentajes mientras que las variables cuantitativas con mediana y rango de acuerdo a la curva de distribución de los datos.

ASPECTOS ÉTICOS

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. En la presente investigación no se violó la integridad de las personas y ninguno de los artículos de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. La presente investigación se consideró con riesgo mínimo de acuerdo a la descripción en el Título II, Capítulo I, Artículo 17 en su II apartado con referencia a la extracción sanguínea. Este estudio se basó en los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Asociación Médica Mundial.

Se respetó la confidencialidad de la información y el anonimato de los pacientes. Los resultados únicamente serán con fines de la presente investigación. El protocolo fue sometido a revisión por los Comités Locales de Ética e Investigación en salud de la UMAE HP CMNO.

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

1. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
3. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala.

4. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
5. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso.
6. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

Artículo 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17. 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.

II.- Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideren: Pesar al sujeto, termografía, colección de excretas y secreciones externas, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo 450 ml en dos meses, excepto durante el embarazo, entre otros.

Artículo 18. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

Artículo 19. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21. Para que el consentimiento informado se considere existente, el sujeto de investigación, o en su caso, su representante legal deberá recibir una explicación clara y completa.

Artículo 23. En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito.

Recursos e infraestructura: Esta investigación no contó con ningún financiamiento, ya que los estudios llevados a cabo en el proyecto se realizan en el laboratorio de Hemostasia y Trombosis del Laboratorio de Hematología en la U.M.A.E. Hospital de Pediatría, C.M.N.O; los costos derivados de papelería serán solventados por los investigadores del proyecto.

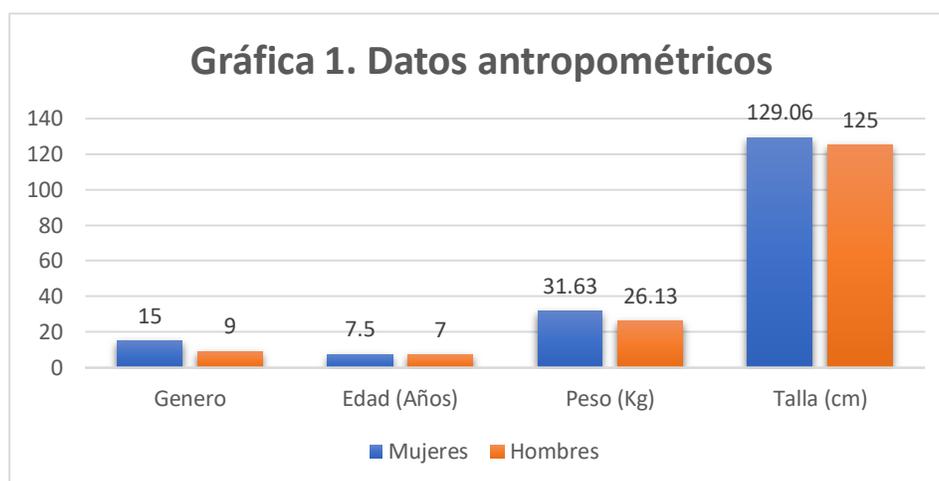
Experiencia del grupo: La Directora de tesis/ Asesora clínica cuenta con más de 15 años de experiencia en el área de Reumatología Pediátrica. El asesor metodológico cuenta con Doctorado en Ciencias Médicas. La investigadora asociada, cuenta con Doctorado en Genética Humana y es Investigadora Nacional.

Tiempo en que se desarrollará el estudio: Del 16 Agosto de 2018 al 16 de Enero de 2019.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Durante el periodo de estudio 29 pacientes cumplían con criterios de clasificación EULAR/PRINTO/PReS 2010 para Vasculitis por IgA. De estos, no se incluyeron 5 por no acudir a seguimiento, así como no contar con resultados de laboratorio en tiempo y forma, por lo que se estudiaron 24 pacientes, de los cuales 15 fueron mujeres (62.5 %) y 9 fueron hombres (37.5%), con una edad media de 7.33 años \pm 2.63 DE, peso promedio de 29.57 Kg \pm 11.68 DE y talla media de 124.54 cm \pm 13.76 DE. Los promedios de los datos sociodemográficos de acuerdo a género se muestran en la gráfica 1.



Prevalencia de Vasculitis por IgA.

La mayor incidencia de Vasculitis por IgA, se encontró en los años 2017 y 2018, con 9 (37.5%) y 8 (33.33%) nuevos diagnósticos respectivamente.

El paciente con mayor tiempo de seguimiento fue diagnosticado en Diciembre de 2005. La temporada con mayor número de casos, fueron los meses de Noviembre y Diciembre con 4 pacientes (16.66%) y 6 pacientes (25%). La media del tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la fecha de la toma de la muestra, fue de 10.5 meses, con un rango de 0 a 132 meses.

Características clínicas

En los pacientes estudiados el síntoma más frecuente fue artritis, encontrándose en 11 pacientes (45.83%), con una edad promedio de 7.07 años, 6 mujeres (61.53%) y 5 hombres (45.45%). La afección de 2 articulaciones fue más prevalente, encontrándose en 8 pacientes (61.53%), seguida de afección monoarticular en 4 pacientes (30.76%) y por último, artritis en 4 articulaciones en un solo caso (7.69%). Los sitios de afección articular más frecuentes fueron ambos tobillos en 6 pacientes (54.54%), seguido de artritis en tobillo derecho con 3 pacientes (23.07%) y por último artritis de ambas rodillas, rodilla izquierda y tobillos más codos, en cada caso (9.09%).

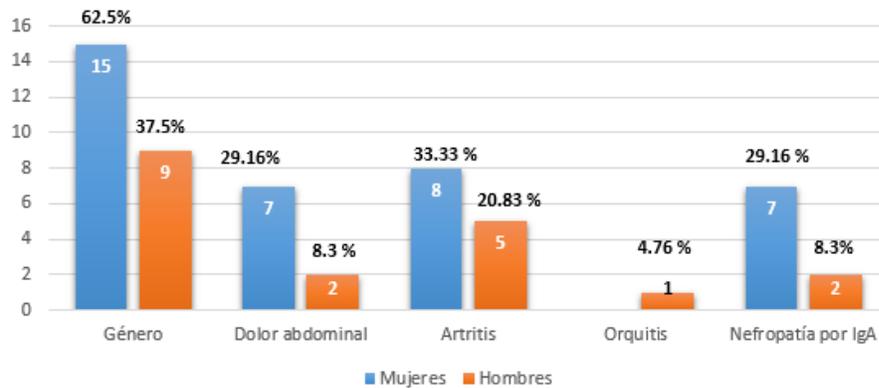
Nueve pacientes (37.50%) cursaron con dolor abdominal, 2 hombres (22.22%) y 7 mujeres (77.77%), con una media de edad de 7.55 años. Cuatro pacientes (44.44%) presentaron dolor abdominal y vómito, el resto (55.55%) únicamente dolor abdominal. En todos los casos el dolor remitió con tratamiento conservador, sin requerir intervención quirúrgica.

La nefropatía por IgA se observó en 9 pacientes (37.50%), 7 mujeres (77.77%) y 2 hombres (22.22%), con una edad promedio de 9.11 años \pm 2.75 DE. Cuatro pacientes (44.44%), cursaron con proteinuria mas hematuria persistente, únicamente proteinuria en 3 pacientes (33.33%) y hematuria aislada en 1 paciente (11.11%). Uno de los pacientes (11.11%) diagnosticado en Abril del 2013, requirió biopsia encontrándose nefritis clase IV, recibiendo tratamiento con esteroide e inmunomodulador.

Un paciente de 5 años de edad presento orquitis, manifestada clínicamente con dolor escrotal, requiriendo intervención quirúrgica con orquiectomía y orquidopexia contralateral.

Ninguno paciente presentó eventos trombóticos o neurológicos. En la gráfica 2 se muestran los datos clínicos distribuidos por género.

Gráfica 2. Signos y síntomas

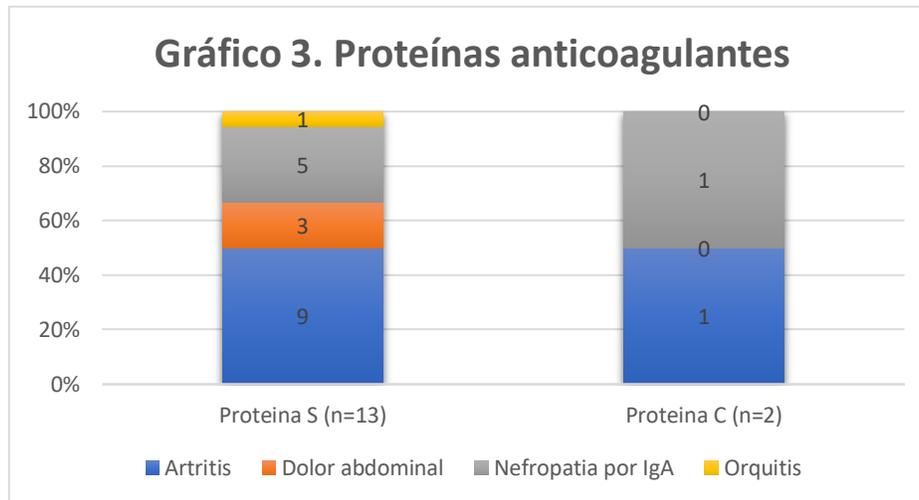


Prevalencia de alteraciones en factores de coagulación y proteínas anticoagulantes

En el conteo plaquetario, cuatro pacientes (16.66%) presentaron trombocitosis mayor a 450 cel/ mm³, con un promedio de 477.7 ± 23.24 cel/ mm³. Tres del sexo masculino (75%). La edad media de estos pacientes fue de 5.75 años, uno de ellos cursó con dolor escrotal, uno con artritis y los dos restantes, dolor abdominal.

La proteína S se encontró deficiente en 13 pacientes (54.16%), nueve mujeres (69.23%) y 4 hombres (30.76%), con un valor promedio de 50.12% ± 3.43 DE, y una mediana de 49.53%, lo que representa un riesgo aumentado de trombosis en estos pacientes. Además, se observó a la proteína S disminuida junto con dolor abdominal en 3 pacientes (23.07%), artritis en 9 (69.23%), nefropatía en 5 (20.83%) y orquitis en 1 (7.69%). Respecto a la proteína C de la coagulación, se encontró con valores anormales en 2 pacientes (8.33%), las cuales fueron mujeres, encontrándose valores disminuidos en 60.76% y 69.16%, con 8 y 9 años respectivamente, quienes mostraron concomitantemente deficiencia de proteína S, además una presentó artritis y la otra nefropatía. En la gráfica 3 se observan estos datos.

El Factor VII, factor XIII y antitrombina III fueron normales en los 24 pacientes estudiados.



Prevalencia de polimorfismos asociados a trombofilia.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de polimorfismos en los siguientes genes: gen Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Factor V Leiden, gen de Protrombina, gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina I y gen del inhibidor del activador de Plasminógeno, en los pacientes con Vasculitis por IgA. Sin embargo, por cuestiones técnicas no fue posible el procesamiento del polimorfismo 5G/4G del gen del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-I), la variante A198C del gen metiltenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la variante del gen de protrombina G20210A.

La variante homocigota FV G1691A, se encontró en el 100% de los pacientes.

Respecto a la variante C677T del gen MTHFR, no se realizó la medición a uno de los pacientes, ya que la muestra no fue adecuada, se encontró la presencia homocigota mutante en 4 pacientes (16.6%), 2 hombres y 2 mujeres, con una edad promedio de 6.25 años, peso medio de 23.17 Kg y una media del tiempo de evolución de 17.7 meses. Dos de estos pacientes cursaron con artritis y se observó dolor abdominal, orquitis y nefropatía por IgA en el 25% de los pacientes con esta variante genética.

El polimorfismo de inserción/delección (I/D) en el intrón 16 del gen de la ECA-I en su variedad mutante homocigota se encontró en 6 pacientes (25%), 4 mujeres

(66.66%) y 2 hombres (33.33%), con una edad media de 7.66 años y un tiempo de evolución promedio de 6.8 meses. Los pacientes presentaron artritis en 33.33% (2 pacientes), dolor abdominal 5 pacientes (83.33%) y nefropatía por IgA 2 pacientes (33.33%).

Los niveles de Proteína C y S se encontraron deficientes, en pacientes con variaciones mutacionales C677T del gen MTHFR y el polimorfismo de inserción/delación (I/D) en intrón 16 del gen de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I), ambos en sus variantes homocigotas protrombóticas, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Polimorfismos

	Proteína S	Proteína C	Variante C677T del gen MTHFR	Polimorfismo (I/D) en intrón 16 del gen ECA-I
Datos antropométricos				
Hombres (%)	4 (16.66)	0	2 (8.33)	2 (8.33)
Mujeres (%)	9 (37.5)	2 (8.33)	2 (8.33)	4 (16.66)
Edad (Años)	7.69	8.5	6.25	7.66
Talla (cm)	131.23	133.5	117	128.83
Peso (Kg)	30.55	28	23.17	36.53
Signos y síntomas				
Tiempo de evolución (meses)	21.07	12.5	17.7	6.8
Dolor Abdominal (%)	3 (12.5)	0	1 (4.16)	2 (8.33)
Artritis (%)	9 (37.5)	1 (4.16)	2 (8.33)	5 (20.83)
Orquitis (%)	1 (4.1)	0	1 (4.16)	0
Nefropatía por IgA (%)	5 (20.86)	1 (4.16)	1 (4.16)	2 (8.33)
Trastornos de la coagulación				
Proteína S (%)	13 (54.16)	2 (8.33)	3 (12.5)	5 (20.83)
Proteína C (%)	2 (8.33)	2 (8.33)	0	0
Variantes C677T del gen MTHFR	3 (12.5)	0	4 (16.66)	1 (4.16)
Polimorfismo I/D en intrón 16 del gen ECA-I	5 (20.83)	0	1 (4.16)	6 (25)
Medidas de variación				
Promedio	50.12 ± 3.43	64.96 ± 5.93		
Rango	Min 35.35 Max 124.7	Min 60.76 Max 69.16		
Mediana	49.53	64.96		

DISCUSIÓN

El propósito del presente estudio, fue determinar la prevalencia de factores de riesgo trobofilico y alteraciones en las proteínas implicadas en la coagulación, en pacientes mestizo mexicanos con IgAV, ya que estas variantes y alteraciones, han sido propuestas por diversos autores, como factores asociados al daño vascular y predisponentes al desarrollo de nefropatía y así mismo, varios investigadores han intentado establecer la relación entre un estado procoagulable y otras de las manifestaciones clínicas que se presentan en estos pacientes.^{1, 4, 14, 29}

El estudio incluyo un total de 24 pacientes. En México Cáceres-Mosquera en el 2006, reportaron una incidencia anual de aproximadamente 13 a 22 casos por cada 100,000 niños³, en nuestro estudio el año con mayor número de casos nuevos por año fue de 8 pacientes en el 2018, quizá secundario a que nuestro hospital, es un centro de referencia de tercer nivel de atención y muchos de estos pacientes reciben manejo medico en hospitales generales. La mayor parte de la población de estudio correspondió al sexo femenino, a diferencia de estudios previos como en de Cáceres-Mosquera³, quienes reportan una relación 1.5 de varones por cada mujer con esta patología. En concordancia con la literatura la manifestación clínica más frecuente en nuestra población, fue la presencia de artritis, seguida de manifestaciones abdominales y nefropatía por IgA.¹

Páramo y colaboradores en 2009, han documentado asociación entre la aparición de la IgAV y un incremento en el estado protombótico por la deficiencia congénita o adquirida, de anticoagulantes naturales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina III.¹⁴ En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes contaron con niveles bajos de proteína S. Estos pacientes presentaron también artritis, nefropatía, afección abdominal y orquitis. Este hallazgo podría sustentar la posibilidad de que la deficiencia de este anticoagulante natural, favoreciera la aparición de IgAV, premisa que en este estudio no puede ser confirmada, ya que no contamos con un grupo control de pacientes sanos que apoye este hallazgo. La proteína C se encontró deficiente en 2 pacientes, confiriéndoles posiblemente un riesgo

aumentado de coagulopatía, dato que solo puede ser confirmado con la determinación de la prueba en un mayor número de pacientes.

En 1977, Henriksson y colaboradores, describieron el descenso del factor de la coagulación XIII (FXIII) durante la fase aguda de la enfermedad.^{7,8} Esta alteración, no fue documentada en este estudio, reportándose todas las cuantificaciones normales.

Topaloglu describió un adolescente de 15 años con Vasculitis por IgA y trombosis venosa de la iliaca y femoral izquierda, con aumento en los niveles de factor VII y niveles altos de homocisteína.⁴ En los resultados de nuestra investigación no se encontraron alteraciones en los niveles de factor VII de la coagulación, además de que por logística del mismo no se realizó medición de homocisteína.

Existen pocos estudios que evalúan un perfil trombofilico genético en pacientes con IgAV. En Junio de 2006, Efren Dagan en Israel realizo un estudio en el que incluyó 52 pacientes con Púrpura de Henoch Schönlein (32 masculinos y 20 femeninos; 30 árabes y 22 judíos; media de edad 6.7 ± 2.4) y un grupo control de 104 individuos sanos, entre 1986 y 2001. El estudio no encontró diferencias significativas en la frecuencia de las mutaciones en los genes C677T MTHFR, G20210A protrombina y FV GA691A, entre los pacientes con PHS y el grupo control. Los autores concluyen que la presencia de estas mutaciones en genes protrombóticos, no constituyen un factor de riesgo para PHS.²⁹

En nuestro estudio, la presencia de la variante homocigota del Factor V Leiden ó F5 G1691A, se encontró en el 100% de los pacientes de este estudio. Rubio-Jurado y colaboradores en 2007 establecieron que el riesgo trombótico en pacientes heterocigotos para esta mutación, es 6.4 veces mayor que en la población general, con una incidencia elevada de trombosis que va del 40% al 80%, en pacientes homocigotos.²² Por lo que la presencia de esta alteración homocigota en todos nuestros pacientes, puede significar un riesgo aumentado de padecer IgAV, pero debe confirmarse con la determinación de la misma, en un grupo control.

Respecto la variante C677T del gen MTHFR se encontró la alteración homocigota mutante en 4 pacientes en los que se observó dolor abdominal, orquitis y nefropatía

por IgA. Baptista-González reportó en 2009, esta variante en el 19.7-34.8% de la población mexicana, variando de acuerdo a la zona geográfica, reflejando la heterogeneidad étnica, dependiente de la variabilidad del mestizaje.²¹ En nuestro estudio, el número de pacientes con esta variable genética, se encuentra dentro de los rangos esperados para la población general.

En nuestro estudio se determinó también el polimorfismo de inserción/delección (I/D) en el intrón 16 del gen de ECA-I en su variedad mutante homocigota en 6 pacientes, que manifestaron artritis, dolor abdominal y nefropatía por IgA. En 1990 Rigat y colaboradores encontraron que el alelo D, se asocia a niveles plasmáticos de ECA aumentados, lo que predispone a hipertensión y enfermedad coronaria. Esto, aunado a una elevada producción de PAI-1 y un incremento en la agregabilidad de las plaquetas, puede explicar el desarrollo trombos y está asociado fuertemente a predominio de trombosis coronaria.²⁴ En nuestro estudio no se midió PAI-1, ni pruebas de agregación plaquetaria y además no se encontró alteración en los niveles de plaquetas junto con el polimorfismo I/D del intrón 16 del gen de ECA-1.

La naturaleza transversal, descriptiva, sin un grupo control de niños sanos en el presente estudio, impide dar un valor predictivo a las alteraciones encontradas en el perfil trombofilico de nuestros pacientes. Así mismo la realización en un centro hospitalario de tercer nivel, limita el número de la muestra obtenida. No obstante, sienta las bases del conocimiento en las alteraciones de factores asociados a la coagulación y genéticas, en el perfil trombofilico de pacientes mestizo mexicanos con IgAV. Deberán realizarse estudios prospectivos, comparativos y de seguimiento a largo plazo, con una muestra mayor de pacientes como un perfil trombofilico genético y bioquímico ampliado, para establecer estas alteraciones y su posible asociación con daño renal y otras manifestaciones clínicas, así como su severidad, en pacientes con IgAV, favoreciendo con ello un tratamiento oportuno, dirigido a posibles dianas terapéuticas distintas, que disminuyan la morbilidad y mejoren el pronóstico de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- Los pacientes que presentaron alteraciones en los factores de la coagulación, anticoagulantes naturales y perfil trombofilico, presentaron mayor número de signos y síntomas clínicos respecto a los pacientes con PHS que no presentaron alteraciones hematológicas.
- Deberán realizarse estudios prospectivos, comparativos y de seguimiento a largo plazo, con una muestra mayor de pacientes como un perfil trombofilico genético y bioquímico ampliado, para establecer estas alteraciones y su posible asociación con daño renal y otras manifestaciones clínicas, así como su severidad, en pacientes con IgAV.
- Favoreciendo con ello un tratamiento oportuno, dirigido a posibles dianas terapéuticas distintas, que disminuyan la morbilidad y mejoren el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th ed. USA: Elsevier; 2016.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1 - 11.
3. Cáceres-Mosquera J, Fuentes-Velasco Y, Romero-Navarro B, Valverde-Rosas S, García-Roca P, Gomezchico-Velasco R, et al. Purpura de Henoch-Schönlein. Reporte de 105 pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63: 314 – 320.
4. Topaloglu R, Bayrakci US, Gil Barbaros, Orhon D, Bakkaloglu A. Henoch-Schönlein purpura with high factor VIII levels and deep venous thrombosis: an association or coincidence? *Rheumatol Int* 2008; 28: 935 - 937.
5. De Mattia D, Penza R, Giordano P, Del Vecchio GC, Aceto G, Altomare M, et al. Von Willebrand factor and factor XIII in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 603 – 605.
6. Mazas MC. Púrpura de Schönlein Henoch: ¿Qué hay de nuevo? *Rev. Argent. Dermatol* 2011; 1: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000100003&lng=es. (acceso 03 enero 2018).
7. Kamitsuji H, Tani K, Yasui M, Taniguchi A, Taira K, Tsukada S, et al. Activity of blood coagulation Factor XIII as a prognostic indicator in patients with Henoch-Schönlein purpura efficacy of Factor XIII substitution. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 519-523.
8. Henriksson P, Hedner U, Nilsson IM. Factor XIII (fibrin stabilizing factor) in Henoch-Schönlein's purpura. *Acta Pediatr Scand* 1977; 66 273-277.
9. Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin J. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936-941.
10. Ozen S, Pistorio A, Lusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
11. Park SJ, Suh JS, Lee JH, Kim SH, Han KH, Shin JI. Advances in our understanding of the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura and the implications for improving its diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 12: 1223-1238.
12. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Gershwin E, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. *Autoimmunol Rev* 2008; 3: 179- 843.
13. Culic S, Jakl R, Metlicic V, Paukovic-Sekulic B, Resic B, Culic V. Platelet function analysis in children with Schönlein-Henoch syndrome. *Arch Med Res* 2001; 32: 268 - 272.

14. Paramo JA, Panizo E, Pegenaute R, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53: 19 - 23.
15. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all thrombin for? *J Thromb Haemostas* 2003; 1: 1504 - 1514.
16. Monroe DM, Key NS. The tissue factor – factor VIIa complex: procoagulant activity, regulación and multitasking. *J Thromb Haemost.* 2007, 5: 97 – 105.
17. Torrades S. Diversidad del genoma humano: los polimorfismos. *Genética* 2002; 21: 122 – 126.
18. Concetta M, Napoli F, La Rosa D, Caruso A, Lagaña N, Orlando L. Recurrent thrombosis: a case of hereditary thromboembolism. *Am J Case Rep* 2017; 18: 1157 - 1159.
19. Parra-Ortega I, López-Martínez B, González-Ávila I, Rodríguez-Castillejos C, Jonguitud-Díaz V, Luna-Gaspar A, Sánchez-Huerta JL, Vilchis-Ordoñez A. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en la enzima 5-10 metilentetrahidrofolato reductasa en pacientes pediátricos con trombosis. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 2009; 66: 229-32.
20. Castro R, Rivera I, Ravasco P, Jakobs C, Blom HJ, Camilo ME. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T and 1298A-C mutations are genetic determinants of elevated homocysteine. *Q J Med.* 2003; 96: 297-303.
21. Baptista-Gonzalez H. Coexistencia de las mutaciones C677T y A1298C en el gen MTHFR y eventos tromboticos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 582-583.
22. Rubio-Jurado B, Salazar-Páramo M, Medrano-Muñoz F, González-Ojeda A. Trombofilia, autoinmunidad y tromboprofilaxis perioperatoria. *Cir Cir* 2007; 75: 313-21.
23. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996; 88: 3698-703.
24. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol O y Soubrier FI. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990; 86: 1343-46.
25. Liguori R, Quaranta S, Di Fiore R, Elce A, Castaldo G, Amanto F. A novel polymorphism in the PAI-1 gene promoter enhances gene expression. A novel pro-thrombotic risk factor? *Thromb Res* 2014; 134: 1229-1233.
26. Isordia-Salas I, Leños-Miranda A, Sainz I, Reyes-Maldonado E, Borrayo-Sanchez G. Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62: 365-72.
27. Brendel-Müller K, Hahn A, Schneppenheim R, Santer R. Laboratory signs of activated coagulation are common in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1084 – 1088.

28. Shi X, Li W, Mo L, Li X, Luo Y, Qin L, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch Schönlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem* 2017; 17: 1 - 17.
29. Dagan E, Brik R, Broza Y, Gershoni-Baruch R. Henoch–Schonlein purpura: polymorphisms in thrombophilia genes. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1117–1121.

ANEXO 1: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSETIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

Nombre del estudio: “PERFIL TROMBOFÍLICO EN PACIENTES CON VASCULITIS POR IGA”

Nombre del paciente: _____

Número de afiliación: _____ Teléfono: _____

Guadalajara, Jalisco, México a _____ de _____ de _____

Institución: **HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE.**

Antes de que acepte incluir a su hijo(a) en este estudio, usted debe leer esta forma, la cual se llama carta de consentimiento informado y explica el estudio a realizar. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si desea participar o no en este estudio. Debe saber que las pruebas que se realizarán en este estudio son procedimientos llevados a cabo en este hospital por personal capacitado para ello y no tendrá ningún costo extra para usted. Debe usted hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio, también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes, durante y después del estudio.

La Vasculitis por Inmunoglobulina A o Púrpura de Henoch Schönlein, es la enfermedad que inflama los vasos sanguíneos más frecuente en los niños. Con el objetivo de saber el número de casos presentes en el Hospital de Pediatría, así como las variantes en la sangre de los pacientes con esta enfermedad se les tomará una muestra de sangre a los niños con el padecimiento, atendidos del 01 de Julio al 31 de Octubre del 2018. Se me ha invitado a que participe en este estudio de investigación, ya que mi hijo(a) padece de Vasculitis por Inmunoglobulina A o Púrpura de Henoch Schönlein.

Entiendo que a mi hijo(a) se le va a realizar una exploración del cuerpo y después a limpiar con un algodón con alcohol el lugar donde se le realizará un piquete en la vena, para tomar 10 ml de sangre, la cual se vaciará en unos tubos, que posteriormente se llevarán al laboratorio para la medición de rasgos de la sangre, que pueden ser heredados por los padres, los cuales pueden estar relacionados con la enfermedad que padece mi hijo. Al terminar el estudio, los sobrantes de sangre con y sin alteraciones, serán procesados y guardados en un banco de muestras de sangre.

Todas las pruebas y cuidados médicos que son parte de este estudio, serán proporcionados **sin ningún costo**. Mi hijo(a) y otros pacientes, no se verán beneficiados inmediatamente; pero al terminar el estudio, el beneficio será que de acuerdo a los resultados se podrá ayudar a saber por qué se da esta enfermedad en los niños y poder elegir un medicamento especial para la enfermedad de acuerdo a las alteraciones específicas de la sangre. De igual forma, entiendo que someteré a mi hijo a una investigación científica, por lo que no puede garantizarse ningún resultado final.

Se me han explicado los posibles riesgos y molestias que se podrían presentar al realizar el piquete para sacar sangre, los cuales pueden ser: dolor, un poco de sangrado en el momento del piquete, morete o una baja probabilidad de infección en la piel donde se tomó la muestra.

Si mi hijo (a) es mayor de 7 años de edad, reconozco que a mi hijo ha sido informado del piquete para la toma de sangre, se le han aclarado sus dudas y ha aceptado, por lo que por este mismo consentimiento hago fe del consentimiento de mi hijo.

La información que se obtenga de la participación de mi hijo (a) en el estudio, se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada, ya que las muestras de sangre serán etiquetadas con números y letras específicos. En caso de presentar alguna variante la muestra será almacenada en un banco de muestras sanguíneas por un promedio de 10 años,

una vez ingresada la muestra ya no será posible ser ligada al nombre de su hijo. Los resultados, pueden ser publicados en congresos o revistas con propósitos científicos, sin que los datos personales sean revelados.

Si tengo preguntas acerca de éste estudio o de cómo se está llevando a cabo, me puedo poner en contacto con la Dra. Araceli Arellano Valdez al teléfono 3314102076; o con la Dra. Irery Anali Villalpando Del Angel al celular: 3310234671.

Es mi decisión que mi hijo(a) forme parte de este estudio. Puedo elegir no participar o salirme del estudio. Elegir no participar o abandonar el estudio, no tendrá repercusiones en la atención y tratamiento médico de mi hijo(a) en el futuro.

He leído o me han leído este consentimiento informado, donde dice por qué y cómo se realizará esta investigación. He tenido tiempo para revisar esta información y se me ha dado la oportunidad para hacer preguntas acerca de mis dudas. He recibido respuestas que aclaran mis preguntas. Si no participo o si me salgo del estudio, no perderé ningún beneficio. Mi participación en este estudio es completamente voluntaria. Marcaré con una X la decisión tomada:

<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra de sangre a mi hijo (a).
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se tome muestra de sangre a mi hijo (a), pero solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se tome la muestra de sangre a mi hijo (a) para este estudio y se almacene en banco de muestras sanguíneas (Genoteca).
<input type="checkbox"/>	Sí autorizo que se tome muestra de sangre a mi hijo(a), para este y futuros estudios, siempre y cuando sean autorizados por un comité de investigación.

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la Dra. Araceli Arellano Valdez al teléfono 3314102076; o con la Dra. Irery Anali Villalpando Del Angel al celular: 3310234671.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética en investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS: Av. Belisario Domínguez No. 735. Esq. Salvador Quevedo y Zubieta. Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36683000.



ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
HOSPITAL DE PEDIATRIA

“Perfil trombofílico en pacientes con Vasculitis por IgA”

Nombre: _____
 NSS: _____ F.N: _____
 Edad: _____ Género: _____ Peso: _____ Talla: _____
 Fecha de diagnóstico: _____ Fecha de captura de datos: _____
 Fecha de toma de muestra: _____

POLIMORFISMO	ANORMAL (PRESENTE)	NORMAL (AUSENTE)
Variante C677T del gen MTHFR homocigoto		
Variante A198C del gen MTHFR homocigoto		
Factor V Leiden ó F5 G1691A heterocigoto		
Polimorfismo del gen de protrombina F2 G20210A heterocigoto		
Polimorfismo de I/D en intrón 16 del gen de ECA-I homocigoto		
Polimorfismo 5G/4G del gen PAI-I homocigoto		

VARIANTE	VALOR	ANORMAL	NORMAL
Proteína C			
Proteína S			
Antitrombina III			
Factor VII			
Factor XIII			

SINTOMAS				
TROMBOSIS	Venosa	Arterial	♂ ORQUITIS	
SÍNTOMAS ABDOMINALES	Dolor abdominal	Hemorragia gastrointestinal	Complicaciones quirúrgicas	Otras (especifique):
SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	Encefalitis aséptica	Vasculitis de SNC	Hemorragia de SNC	
ALTERACIONES RENALES	Hematuria microscópica	Hematuria macroscópica	Proteinuria:	Otras:
ARTICULACIONES				



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA **Lunes, 20 de agosto de 2018.**

DRA. CARMEN ARACELI ARELLANO VALDEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Perfil trombofílico en pacientes con Vasculitis por IgA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-1302-062

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL