



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

**“DETERMINACION DE LAS MUTACIONES R122H Y N29I DEL GEN
PRSS1 Y LA MUTACION N34S DEL GEN *SPINK1* EN NIÑOS CON
PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE O PANCREATITIS CRONICA
ATENDIDOS EN HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL DE OCCIDENTE”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

PRESENTA:

ADJANY GEOVANNA BERNAL VILLASEÑOR

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. JOSÉ DE JESÚS VARGAS LARES

Guadalajara, Jalisco. Febrero de 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD

2019-1310-048

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

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

ADJANY GEOVANNA BERNAL VILLASEÑOR

"DETERMINACIÓN DE LAS MUTACIONES R122H Y N29I DEL GEN PRSS1 Y LA MUTACIÓN N34S DEL GEN SPINK1 EN NIÑOS CON PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE O PANCREATITIS CRÓNICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE"

DIRECTOR DE TESIS

DRA. JOSÉ DE JESÚS VARGAS LARES

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN



ALUMNA

Dra. Adjany Geovanna Bernal Villaseñor
Residente de Gastroenterología y nutrición pediátrica
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia
CP 44340, Guadalajara Jalisco
Matrícula: 98178093
Teléfono 4431948546
Correo electrónico: dra.adjany.bernal@gmail.com

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José de Jesús Vargas Lares
MNF Pediatra
UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia
CP 44.40, Guadalajara, Jalisco
Matrícula 991416042
Teléfono: 33 36 68 30 00
Correo electrónico: j_jesus_vg_ls@hotmail.com

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dra. en C. Silvia Esperanza Flores Martínez
Investigador Titular B
División de Medicina Molecular
Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Sierra Mojada No. 800. Colonia Independencia
CP 44340, Guadalajara Jalisco
Matrícula 9298185
Teléfono: 36170060, Ext. 31975
Correo electrónico: silvia.floresma@imss.gob.mx

COLABORADORES

Dr. Juan Carlos Barrera de León

MNF Pediatra.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735. Col. Independencia

CP 44.40, Guadalajara, Jalisco

Matrícula 10147039

Teléfono: 33 36 68 30 00

Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com

Dr. en C. José Sánchez Corona

Investigador Titular D

División de Medicina Molecular

Centro de Investigación Biomédica de Occidente

Sierra Mojada No. 800. Colonia Independencia

CP 44340, Guadalajara Jalisco

Matrícula 3280861

Teléfono: 36189410

Correo electrónico: jose.sanchezco@imss.gob.mx

Q.F.B. Víctor Eduardo García Arias

División de Medicina Molecular

Centro de Investigación Biomédica de Occidente

Sierra Mojada No. 800, Col. Independencia

CP 44340, Guadalajara Jalisco

Matrícula 991411262

Teléfono: 36170060, Ext. 31975

Correo electrónico: eduardo8888@hotmail.com

ÍNDICE

❖ Listado de abreviaturas	7
❖ Resumen	8
❖ Marco teórico	10
Aspectos genéticos de la pancreatitis	17
Antecedentes	21
❖ Justificación	23
❖ Planteamiento del problema	26
Pregunta de investigación	26
❖ Objetivos	27
Objetivo general	27
Objetivos específicos	27
❖ Material y métodos	28
Tipo y diseño	28
Universo de estudio	28
Cálculo muestral	28
Criterios de selección	28
Variables del estudio	29
Definición de variables	29
Lugar donde se realizó el estudio	30
Desarrollo de estudio o procedimientos	30
Identificación de mutaciones	32
Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	37
❖ Aspectos éticos	38
❖ Recursos, financiamiento y factibilidad	39
Humanos	39
Materiales	39
Financiamiento o recursos financieros	39
Infraestructura	40

Factibilidad	40
❖ Resultados	41
❖ Discusión	47
❖ Conclusiones	51
❖ Cronograma de actividades	52
❖ Referencias bibliográficas	53
❖ Anexos	55
Cuadro de operacionalización de variables	55
Hoja de recolección de datos	59
Consentimiento bajo información	61
Carta de asentimiento	64
Carta de confidencialidad	65
Carta de aceptación SIRELCIS	66

LISTADO DE ABREVIATURAS

CPRM: Colangio pancreato resonancia magnética.

CR: Cociente de riesgo.

CFTR: Gen que codifica para el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

CTRC: Gen que codifica para la quimotripsina C.

HbA1c: Hemoglobina glucosilada.

INSPPIRE: Grupo de estudio internacional de pancreatitis pediátrica: en busca de una cura.

IP: Insuficiencia pancreática.

PA: Pancreatitis aguda.

PAR: Pancreatitis aguda recurrente.

PC: Pancreatitis crónica.

PAI: Pancreatitis Autoinmune.

PH: Pancreatitis hereditaria.

PRSS1: Gen que codifica para el tripsinógeno catiónico.

RI: Resistencia a la insulina.

RR: Riesgo relativo.

SPINK1: Gen que codifica para el inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo1.

RESUMEN

En la actualidad la pancreatitis es la séptima causa de atención en consulta de gastroenterología pediátrica. Dentro de las causas comúnmente asociadas a pancreatitis en población pediátrica se encuentra la pancreatitis hereditaria. Múltiples defectos genéticos que afectan la acción de las enzimas digestivas en el páncreas se han visto implicados. Los pacientes tienden a presentarse a una edad temprana y tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar adenocarcinoma de páncreas. En los casos de pancreatitis aguda recurrente y crónica, se debe de realizar el tamizaje de mutaciones en los genes *PRSS1* y *SPINK1*. Las indicaciones clínicas para realizar el tamizaje de mutaciones en genes candidatos de pancreatitis hereditaria, incluyen pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica o aguda inexplicada. Está descrito que los niños con mutaciones en el gen *PRSS1* o el gen *SPINK1* tenían más probabilidades de presentar pancreatitis crónica en comparación con pancreatitis aguda recurrente ($p < 0.0001$ y $p < 0.05$, respectivamente). La motivación para probar estos factores de riesgo genéticos a menudo surge para encontrar una explicación para la pancreatitis en un niño o adulto joven sin factores de riesgo aparentes o para evaluar el riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas (70% en pancreatitis asociada a la presencia de mutación en el gen *PRSS1* hereditaria vs 1% -2% en pancreatitis esporádica)

Objetivo: Determinar la frecuencia de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y de la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos actualmente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Metodología: Se realizó un estudio transversal descriptivo en donde se incluyeron pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica en seguimiento en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la UMAE-Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, atendidos en el periodo de enero del 2016 a diciembre 2019, se evaluó la presencia o ausencia de mutaciones genéticas en las variantes R122H y N29I del gen *PRSS1* y N34S del gen *SPINK1*, caracterizándose la población por datos sociodemográficos y clínicos.

Resultados: Se evaluaron un total de 14 pacientes, 6 pacientes con pancreatitis aguda recurrente y 8 pacientes con pancreatitis crónica. Dentro del estudio se evaluó la presencia de las variantes R122H y N29I del gen *PRSS1* en 11 pacientes así como la presencia de la variante N34S del gen *SPINK1* en 14 pacientes. La frecuencia de la mutación de N29I (alelo I) fue del 60% en el grupo de pancreatitis crónica y no se encontró en pacientes con pancreatitis aguda recurrente, mientras que la mutación R122H (alelo H) no se encontró en ninguno de los pacientes con pancreatitis. La frecuencia de la mutación de N34S (alelo S) fue de 16.7% en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y no se encontró en pacientes con pancreatitis crónica

Conclusiones: La frecuencia encontrada de mutaciones en el gen *PRSS1* fue mayor a la encontrada en el gen *SPINK1*. Los pacientes con mutación en el gen *PRSS1* tienen un riesgo incrementado de desarrollar pancreatitis crónica. Los pacientes que tienen mutación en el gen *SPINK1* tienen más posibilidad de desarrollar el primer episodio de pancreatitis en edades tempranas. La mutación en el gen *PRSS1* condiciona un mayor riesgo de presentar insuficiencia pancreática endócrina o exocrina durante el curso de la enfermedad. En los pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica en quienes no se ha logrado identificar una etiología, es fundamental la determinación de mutaciones genéticas.

MARCO TEÓRICO

La pancreatitis es una enfermedad caracterizada por edema localizado en el páncreas e inflamación sistémica, considerada una enfermedad potencialmente mortal con consecuencias a largo plazo para la mayoría de los pacientes.^(1,2)

Independientemente de la causa, la fisiopatología de la pancreatitis comienza con la lesión de células acinares, liberación de proteasas y otras enzimas destruyéndose las células y otros tejidos, produciendo edema pancreático e inflamación local que lleva a liberación de mediadores inflamatorios y grandes cantidades de tripsina que conducen a síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y necrosis pancreática.⁽¹⁾

Se reconocen dos formas principales de pancreatitis: aguda y crónica. La pancreatitis aguda (PA) es un proceso reversible, mientras que la pancreatitis crónica (PC) es irreversible. Un pequeño número de pacientes tiene episodios recurrentes de pancreatitis aguda y están en riesgo de desarrollar pancreatitis crónica.⁽²⁾

La pancreatitis aguda recurrente es más común en los hispanos, comparada con la pancreatitis crónica que es más común en los no hispanos. Cuarenta y ocho por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente frente al 73% de los pacientes con pancreatitis crónica tenían al menos un gen de mutación en los genes relacionados con pancreatitis.⁽³⁾

Se estima que del 9-35% de los niños con pancreatitis aguda (PA) sufren episodios recurrentes.⁽³⁾ Y hasta el 30% de los casos permanece sin diagnóstico etiológico claro después de realizar una historia clínica exhaustiva y estudios de laboratorio y gabinete adecuados.⁽⁴⁾

Algunos casos están asociados con más de un factor etiológico, y cuando la etiología no se conoce (aproximadamente un tercio de los casos) se clasifican como idiopáticos.^(3,5)

La carga económica de la enfermedad fue mayor en la pancreatitis crónica en comparación con la pancreatitis aguda recurrente (más visitas a urgencias, hospitalizaciones, días escolares perdidos, intervenciones médicas, endoscópicas y quirúrgicas).⁽³⁾

En 2015 en estados unidos se realizó un estudio multicéntrico en donde se observó que en niños diagnosticados previamente con pancreatitis aguda, aguda recurrente y crónica idiopática, el 33%, el 45,4% y el 54,4%, respectivamente, se asociaron con una etiología genética por lo que se considera a la pancreatitis hereditaria como una de las principales causas de pancreatitis en la infancia.⁽⁵⁾

La vía para el diagnóstico de pancreatitis hereditaria (PH) a menudo es prolongada, y muchos pacientes se han caracterizado como idiopáticos antes de la detección y el diagnóstico de PH. En ausencia de una mutación detectada, la PH también se puede considerar si los antecedentes familiares sugieren una condición hereditaria.⁽⁵⁾

La pancreatitis hereditaria se describió por primera vez en 1952. Múltiples defectos genéticos que afectan la acción de las enzimas digestivas en el páncreas se han visto implicados. Los pacientes tienden a presentarse a una edad temprana (antes de la segunda década de vida) y tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar adenocarcinoma de páncreas.⁽⁵⁾

El diagnóstico de pancreatitis en pediatría se realiza con los criterios del estudio INSPPIRE que incluyen lo siguiente:⁽³⁻⁸⁾

Pancreatitis aguda	Requiere al menos 2 de 3 criterios: <ol style="list-style-type: none">1. Dolor abdominal sugestivo de, o compatible con pancreatitis aguda (es decir, dolor abdominal de inicio agudo, especialmente en la región epigástrica)2. Actividad de amilasa sérica y / o lipasa al menos 3 veces mayor que
--------------------	--

	<p>el límite superior de la normalidad (unidades internacionales / litro)</p> <p>3. Hallazgos de imagen característicos de, o compatibles con pancreatitis aguda. *</p> <p>Requiere al menos 2 episodios distintos de pancreatitis aguda, junto con:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resolución completa del dolor (intervalo ≥ 1 mes sin dolor entre los episodios). <p>O</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Completa normalización de los niveles de enzimas pancreáticas séricas (amilasa y lipasa), antes del episodio posterior al episodio de pancreatitis aguda, junto con la resolución completa de los síntomas de dolor, independientemente de un intervalo de tiempo específico entre los episodios.
<p>Pancreatitis crónica</p>	<p>Requiere al menos 1 de los siguientes 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor abdominal consistente con el origen pancreático y hallazgos de imagen sugestivos de daño pancreático crónico. ** 2. Evidencia de insuficiencia pancreática exocrina y hallazgos de imagen sugestivos de daño pancreático crónico. **

*Hallazgos de imagen sugestivos de daño pancreático agudo

** Hallazgos de imagen sugestivos de daño pancreático crónico

3. Evidencia de insuficiencia pancreática endocrina y hallazgos de imagen sugestivos de daño pancreático crónico. **

O

1. Muestra de biopsia quirúrgica o pancreática que demuestra características histopatológicas compatibles con PC

- Edema en páncreas, necrosis pancreática o peri pancreática, inflamación peri pancreática, colecciones líquidas abdominales, hemorragia pancreática, absceso en páncreas, pseudoquiste pancreático

- Cambios ductales: contorno irregular del conducto pancreático principal; defectos de llenado intraductal; cálculos, estenosis o dilatación.

- Cambios parenquimatosos: agrandamiento generalizado o focal, contorno irregular (arquitectura lobular acentuada), cavidades, calcificaciones, eco textura heterogénea.

Los episodios agudizados de pancreatitis deben ser clasificados también de acuerdo a su severidad. En una revisión de Abu-El Hajja et al del año 2017 se proponen las siguientes definiciones de gravedad en pancreatitis aguda pediátrica basadas en los estudios publicados previamente en niños y adultos: leve, moderadamente severa y severa. Siendo la pancreatitis leve la de mayor frecuencia de presentación.⁽⁶⁾

Dentro de las complicaciones asociadas a pancreatitis las complicaciones locales pueden incluir colecciones intraabdominales o necrosis. Las complicaciones sistémicas incluyen exacerbación de comorbilidades preexistentes tales como enfermedad pulmonar y/o renal.⁽⁶⁾

Episodio leve	No se encuentra asociado a ningún tipo de falla orgánica, complicaciones locales o sistémicas y usualmente resuelve dentro de la primera semana posterior a la presentación.
Episodio moderadamente severo	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de falla o disfunción orgánica transitoria (no mayor 48 horas) o desarrollo de complicaciones locales o sistémicas.
Episodio severo	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de disfunción orgánica que persiste por más de 48 horas, que puede ser única o múltiple

Las etiologías conocidas de la pancreatitis aguda recurrente y crónica son:

- Causas biliares: macrolitiasis, microlitiasis, lodo biliar.

- Anormalidades pancreatobiliares congénitas: unión pancreatobiliar anómala, quiste de colédoco, páncreas anular, páncreas divisum.
- Inflamación duodenal: enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, infección.
- Metabólicas: hipercalcemia, hipertrigliceridemia.
- Duplicación intestinal: gástrico, duodenal.
- Autoinmune: localizado al páncreas o en enfermedad sistémica.
- Genéticas: Pancreatitis hereditaria.⁽²⁾

Los estudios de imagen que se llevan a cabo para diagnosticar pancreatitis incluyen ecografía abdominal transcutánea, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, tomografía computarizada, resonancia magnética nuclear o colangiopancreatografía por resonancia magnética y ecografía endoscópica.⁽⁹⁾ El ultrasonido endoscópico es una modalidad segura, técnicamente viable y eficaz para la evaluación de la etiología en niños con PAR.⁽¹⁰⁾

La anatomía de los conductos biliares y pancreáticos se puede determinar mediante el uso de colangio-pancreato resonancia magnética que también puede identificar el páncreas anular o los quistes pancreáticos congénitos. La utilidad de la CPRE es para confirmar y posiblemente tratar anomalías ductales. ⁽²⁾

Es importante también investigar datos de insuficiencia pancreática ya sea endocrina o exocrina. ⁽²⁾

Las pruebas de función pancreática pueden identificar la insuficiencia pancreática tanto endócrina como exocrina y apoyar el diagnóstico de PC. ⁽²⁾

En los últimos años, la elastasa fecal se ha utilizado para detectar la insuficiencia pancreática exocrina la cual es una prueba fácil de llevar a cabo y se puede realizar incluso si los pacientes toman suplementos de enzimas pancreáticas. Como todas las pruebas indirectas, la elastasa fecal tiene poca sensibilidad para detectar una insuficiencia pancreática leve a moderada. ⁽²⁾

La Insuficiencia pancreática exocrina se debe diagnosticar con resultado de elastasa-1 fecal 200 mcg / g de heces; o coeficiente de absorción de grasa en la dieta <90% en una recolección de grasa fecal de 72 horas. Ninguna de las dos pruebas debe

realizarse durante un episodio de pancreatitis aguda, ya que los resultados pueden ser temporalmente bajos. ⁽⁵⁻⁸⁾

Los pacientes con pancreatitis crónica también pueden desarrollar insuficiencia pancreática endocrina. La diabetes mellitus manifiesta generalmente ocurre solo tarde en el curso de la enfermedad. En una serie nacional de 200 pacientes con pancreatitis hereditaria en Francia, la diabetes mellitus finalmente se desarrolló en el 26 por ciento y se presentó a una edad promedio de 38 años. ⁽⁵⁾

La diabetes se desarrolla tarde en el curso de la PC, y los niños rara vez, si acaso, presentan síntomas de diabetes. ⁽²⁾

El dolor abdominal relacionado con la pancreatitis fue una queja frecuente en el 81% de los niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica lo que lo hace un punto importante en el tratamiento. ⁽³⁾

El dolor puede resultar de la obstrucción de los conductos pancreáticos por fibrosis o cálculos, la inflamación del parénquima o la inflamación perineural. En raras ocasiones, los pacientes presentan síntomas de malabsorción, como pérdida de peso, heces grasas o diarrea. ⁽²⁾

Dado que el dolor abdominal es el síntoma más debilitante en pacientes con PC la mayoría de las terapias se centran en aliviar el mismo. ^(2,11)

Al principio, el paracetamol puede ser efectivo, pero la terapia generalmente avanza hacia los narcóticos. Los suplementos de enzimas pancreáticas y la terapia antioxidante (selenio, ácido ascórbico, b -caroteno, a -tocoferol y metionina) se prescriben con frecuencia como ensayos terapéuticos. ⁽²⁾

La evidencia creciente ha demostrado que el desarrollo progresivo de la fibrosis y la subsiguiente pérdida de tejido pancreático normal y la permeabilidad y secreción ductal, junto con la inflamación crónica que afecta a los nervios intrapancreáticos contribuyen al dolor. ⁽¹¹⁾

Una estrategia escalonada se ha vuelto cada vez más popular para el tratamiento de pacientes sintomáticos con PC. Esta estrategia comienza con el tratamiento

endoscópico y avanza a la cirugía si los tratamientos endoscópicos no tienen éxito o son insuficientes para resolver los síntomas o prevenir los ataques de pancreatitis. ⁽¹²⁾

La pancreatectomía total con autotrasplante de islotes es una opción de tratamiento para pacientes con pancreatitis crónica que puede brindar alivio del dolor y mejoras en la calidad de vida. Se trata de una operación duradera que proporciona mejoras en la calidad de vida y alivio del dolor que persiste hasta cinco años después de la operación. Los pacientes con pancreatitis genética tienen resultados superiores en términos de calidad de vida y alivio del dolor después de la cirugía. ⁽¹³⁾

Aspectos genéticos de la pancreatitis

En los casos de pancreatitis aguda recurrente y crónica, se debe de realizar el tamizaje de mutaciones en los genes *PRSS1* y *SPINK1*. Aunque la secuenciación completa del gen *CFTR* esté disponible, este abordaje no es necesario para todos los pacientes ya que es complicado diferenciar si los episodios de pancreatitis son secundarios a la presencia de una mutación genética o son parte del rubro de complicaciones de la enfermedad. ⁽²⁾

Las indicaciones clínicas para realizar el tamizaje de mutaciones en genes candidatos de pancreatitis hereditaria, incluyen pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica o aguda inexplicada. ⁽¹⁴⁾

Las pruebas genéticas para pancreatitis hereditaria (mutaciones de *PRSS1*, *SPIK1* y *CFTR*) se consideran médicamente necesarias en niños de 18 años y menores, con un diagnóstico confirmado de pancreatitis aguda o crónica, y para quienes las pruebas diagnósticas invasivas adicionales se considerarán innecesarias si el resultado de la prueba genética es positivo. ⁽¹⁵⁾

Debido a que algunos de los genes que se han identificado que aumentan el riesgo de pancreatitis crónica tienen posibles interacciones con la tripsina, su abordaje se ha considerado para respaldar modelos dependientes de tripsina. Como ejemplo, se ha

descrito que polimorfismos presentes en los genes *SPINK1* y *CFTR* en casos con pancreatitis crónica no hereditaria y de origen alcohólico, se asocian con un aumento de la activación del tripsinógeno. Además, muchos de estos genes tienen funciones adicionales que pueden explicar su papel como factor de riesgo. ⁽¹⁶⁾

En el análisis genómico de una serie de 41 niños polacos con pancreatitis hereditaria, Oracz et al. detectó mutación en el gen *PRSS1* en el 80.5% de los casos (34% con la variante R122H; 27% con R122C; 12% con N29I; 7% con E79K). Rebours et al. también realizó un análisis genómico de una cohorte de 200 casos en franceses con pancreatitis hereditaria en donde se detectó mutación en el gen *PRSS1* en el 68% (53% con la variante R122H y 8% con N29I) y mutación en el gen *SPINK1* en el 13% de los casos. Una encuesta japonesa de 271 pacientes en 100 familias con pancreatitis hereditaria mostró una prevalencia de mutación de *PRSS1* del 41.1% y una prevalencia de mutación *SPINK1* de 35.6%. La disminución de la proporción de casos mutados en *PRSS1* en comparación con la cohorte occidental podría reflejar diferentes antecedentes genómicos entre los grupos étnicos.

La pancreatitis hereditaria se clasifica como uno de los factores de mayor riesgo para cáncer pancreático. ^(17,23)

Los genes que más comúnmente se asocian con pancreatitis hereditaria son:

PRSS1. Gen que codifica para la serina proteasa 1 o también conocida como tripsinógeno catiónico. Varias de las mutaciones en el gen *PRSS1* se han identificado en hasta el 80 por ciento de las familias con pancreatitis hereditaria. De ellas, las más frecuentemente asociadas a pancreatitis son las mutaciones R122H y N29I. ⁽¹⁴⁾ Sin embargo, el mecanismo por el cual las mutaciones en el gen *PRSS1* conducen a pancreatitis sigue bajo investigación. Las teorías predominantes son que su presencia determina un aumento en la auto activación del tripsinógeno a la tripsina o también que condicionan una resistencia incrementada a la inactivación de la tripsina dentro de la célula acinar. Los pacientes que debutan en la infancia con pancreatitis aguda recurrente y que posteriormente progresan a pancreatitis crónica tienen una alta probabilidad de presentar deficiencia exocrina y endocrina.⁽²⁾ Las mutaciones del gen

PRSS1 asociadas con pancreatitis hereditaria se transmiten con un patrón de herencia autosómico dominante (con 80% de penetrancia) y casi nunca se detectan en la población general. ⁽¹⁶⁾

Se han encontrado mediante el uso de herramientas bioinformáticas dos nuevas mutaciones que afectan la estabilidad y la función del gen *PRSS1*, las cuales involucran un cambio de aminoácido, la mutación M1R que representa la sustitución de metionina por arginina en la posición 1 de la proteína y la mutación L4P que representa el cambio leucina por prolina en la posición 4 de la proteína. Esto es importante ya que el análisis *in silico* de estas dos nuevas mutaciones reveló que podrían servir como nuevos biomarcadores para el pronóstico de pancreatitis hereditaria, así como facilitar el desarrollo de nuevos elementos terapéuticos para enfermedades asociadas. ⁽¹⁸⁾

SPINK1. Gen que codifica para el inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1 (SPINK1). La proteína SPINK1 se produce en células acinares y actúa como una defensa para la activación prematura del tripsinógeno, puede estar involucrada en procesos celulares básicos como la regulación de la muerte celular, la autofagia, el crecimiento y la inflamación. ^(2,16) Se sabe que la proteína SPINK1 es un potente inhibidor de la actividad de la tripsina y se cree que es uno de los principales mecanismos implicados en la protección del páncreas de la auto digestión; por lo tanto, la presencia de una mutación en el gen *SPINK1* puede provocar ataques de pancreatitis y progresión a pancreatitis crónica y cáncer. ⁽¹⁹⁾ Los pacientes que presentan mutaciones en el gen *SPINK1* en estado homocigoto o heterocigoto compuesto tienen un mayor riesgo que los pacientes que tienen mutaciones en estado heterocigoto. Las mutaciones *SPINK1* se consideran modificadores de la enfermedad porque la mayoría de los pacientes que tienen estas mutaciones, incluso cuando las presentan en estado homocigoto, no desarrollan pancreatitis aguda, pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica. Se cree que el mecanismo de mayor riesgo asociado con las mutaciones del gen *SPINK1* está relacionado con la disminución de la capacidad para inactivar la tripsina. ⁽²⁾ Se ha descrito que la mutación N34S del gen *SPINK1* representa un factor de riesgo etiológico para el desarrollo de pancreatitis aguda en pacientes

pediátricos mexicanos. Pacientes portadores de la mutación N34S pueden presentar pancreatitis a edades muy tempranas. ⁽¹⁹⁾

CFTR. Gen que codifica para el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Al igual que con las mutaciones del gen *SPINK1*, las mutaciones *CFTR* se consideran modificadores de la enfermedad. Las mutaciones que se presentan en estado heterocigoto, heterocigoto compuesto y homocigoto aumentan el riesgo de pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica. El aumento del riesgo es menor para los pacientes que tienen mutaciones en estado heterocigoto que para los pacientes que presentan dos alelos afectados (homocigotos). En general, uno o ambos alelos afectados dan como resultado una proteína CFTR con alguna disfunción. Estos pacientes carecen de otras características clínicas de la fibrosis quística o tienen una enfermedad leve en otros órganos y son pancreáticos suficientes en la presentación, aunque algunos desarrollarán insuficiencia pancreática con el tiempo. ⁽²⁾

CTRC. Gen que codifica para la enzima digestiva quimotripsina C. Debido a que el gen *CTRC* puede inactivar la tripsina *in vitro*, se ha sugerido que este gen actúa para proteger las células acinares de la activación inadecuada del tripsinógeno. ⁽¹⁴⁾ Las mutaciones en el gen *CTRC* son modificadores de la enfermedad y son más comunes entre pacientes con pancreatitis crónica (12%) en comparación con la población general. ⁽²⁾ Se ha determinado que la edad mediana al diagnóstico de pancreatitis hereditaria varía de 5 años a 19 años, con progresión a pancreatitis crónica generalmente dentro de las primeras 2 décadas de vida. ⁽⁵⁾

Se ha descrito que los niños con mutaciones en el gen *PRSS1* o el gen *SPINK1* tenían más probabilidades de presentar pancreatitis crónica en comparación con pancreatitis aguda recurrente ($p < 0.0001$ y $p < 0.05$, respectivamente). ⁽³⁾

Se ha descrito un riesgo de desarrollar cáncer pancreático asociado a diferentes etiologías, entre ellas la pancreatitis hereditaria con un riesgo incrementado de adenocarcinoma hasta de 40% a los 70 años. ⁽²⁰⁾ En un estudio recientemente publicado realizado en Japón se reportó que los pacientes con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo relativo de PC de 50, y las proporciones de pacientes que desarrollan PC debido a pancreatitis hereditaria son 10%, 18.7% y 53.5% en pacientes de 50, 60 y

75 años, respectivamente.⁽²¹⁾ Los pacientes que presentan cuadros recurrentes de pancreatitis con inicio antes de los 30 años tienen aún más predisposición a desarrollar pseudotumores pancreáticos (por la fibrosis crónica) así como adenocarcinoma pancreático por la lesión crónica.⁽²²⁾

La motivación para probar estos factores de riesgo genéticos a menudo surge para encontrar una explicación para la pancreatitis en un niño o adulto joven sin factores de riesgo aparentes o para evaluar el riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas (70% en pancreatitis asociada a la presencia de mutación en el gen *PRSS1* hereditaria vs 1% - 2% en pancreatitis esporádica) ⁽¹⁶⁾

Antecedentes

En Francia se realizó un estudio en el año 2009, en donde se reportó una prevalencia de pancreatitis hereditaria en 0.3/100 000 habitantes. Estudiaron 200 pacientes adultos con pancreatitis crónica y encontraron que 7 presentaron mutación en el gen *SPINK1* y 135 (68%) mutación en el gen *PRSS1*, de estos 105 eran portadores de la mutación R122H y 16 de la mutación N29I. La penetrancia de la mutación fue del 93%. ⁽²³⁾

En un estudio internacional multicéntrico de tipo observacional realizado en Estados Unidos de septiembre 2012 a febrero del 2015, se encontró que las pancreatitis asociadas a mutaciones genéticas son las causas más comunes de pancreatitis aguda recurrente y crónica y que muy frecuentemente se encuentran asociadas a factores de riesgo coexistentes. En este estudio la distribución de género fue similar entre los grupos (57% mujeres). Cuarenta y nueve de los 102 pacientes con pancreatitis aguda recurrente (48%) y 86 de 118 pacientes con pancreatitis crónica (73%) presentaron al menos una mutación genética ($p = 0,0002$). La presencia de mutación en el gen *CFTR* fue la causa más común de pancreatitis aguda recurrente (34%), y en el gen *PRSS1* de pancreatitis crónica (46%). Los niños con mutaciones en el gen *PRSS1* o el gen *SPINK1* tenían más probabilidades de presentar pancreatitis crónica o pancreatitis aguda recurrente ($p < 0,0001$ y $p = 0,039$ respectivamente). Dieciséis niños con pancreatitis aguda recurrente y 14 niños con pancreatitis crónica fueron diagnosticados con pancreatitis autoinmune (PAI). Solo un niño con parálisis cerebral tenía IgG4 elevada, compatible con el tipo PAI. ⁽³⁾

En el año 2015 se realizó un estudio en Italia en donde se incluyeron 68 pacientes pediátricos en un periodo de 2 años; 24 pacientes con pancreatitis aguda, 22 pacientes con pancreatitis aguda recurrente y 22 con pancreatitis crónica, así como 25 controles, y encontraron 25 pacientes con mutación en el gen *SPINK1*, 4 pacientes con mutaciones en el gen *CFTR* y 1 paciente con mutación de ambos genes.⁽⁷⁾

En un estudio publicado en el año 2017 del Departamento de Pediatría en el Hospital Runjuin de la Facultad de Medicina de la Universidad de Shanghai Jiao Tong realizado en un período de 7 años, se evaluaron 69 pacientes, 55 con pancreatitis crónica y 14 con pancreatitis aguda recurrente. Mediante secuenciación de nueva generación y utilizando un panel expandido de 10 genes candidatos para pancreatitis (*PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC*, *CASR*, *CTSB*, *KRT8*, *CLDN2*, *CPA1* y *ATP8B1*), encontraron que 45 pacientes (65%) presentaron mutaciones en uno o más de los genes analizados, y 13 pacientes (19%) tuvieron más de un gen afectado.⁽²³⁾

En México se cuenta con un estudio realizado en población adulta en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el año 2014, en donde se reportó que los sujetos mexicanos con pancreatitis crónica o pancreatitis aguda recurrente idiopáticas presentan mutaciones en los genes *PRSS1* y *SPINK1* como se informó en otras poblaciones. De los 19 pacientes estudiados, 3 presentaron mutaciones en el gen *SPINK1* y 2 mutaciones en el gen *PRSS1*.⁽²⁴⁾

En Centro Médico Nacional de Occidente se publicó un estudio en el año 2012, en el cual se incluyeron 92 pacientes pediátricos con pancreatitis (58 con pancreatitis aguda y 34 con pancreatitis aguda recurrente) y 144 controles sanos. Se reportó la presencia de mutaciones en 4 de los 92 pacientes con pancreatitis y en ninguno de los controles. De ellos, uno presentó la mutación N29I del gen *PRSS1* y 3 la mutación N34S del gen *SPINK1*, encontrando que los pacientes con la mutación N34S del gen *SPINK1* presentaban mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Aun cuando la mutación R122H del gen *PRSS1* se considera la más común y se conoce como una causa de pancreatitis hereditaria ninguno de los pacientes de nuestro centro portaba la mutación R122H. ⁽¹⁹⁾

JUSTIFICACION

Actualmente la pancreatitis crónica está considerada como el séptimo diagnóstico de enfermedad digestiva más común en pacientes hospitalizados,

Los pacientes pediátricos son ideales para estudiar las mutaciones e interacciones genéticas en la pancreatitis, y el inicio más temprano de la enfermedad se asocia con ciertas mutaciones genéticas.

La presencia de mutaciones tanto en el gen *PRSS1* como en el gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aumenta la posibilidad de que estas mutaciones genéticas sean factores de riesgo importantes para la progresión de pancreatitis aguda recurrente a pancreatitis crónica en la población pediátrica.

La carga socioeconómica de la enfermedad es significativa dada la presencia de dolor, las visitas de atención médica y el número de pruebas de diagnóstico realizadas.

Debido a que la opinión actual sostiene que la pancreatitis aguda recurrente avanza a pancreatitis crónica, un manejo efectivo tiene el potencial de detener esta progresión.

El cuidado de los pacientes afectados debe ser individualizado, con énfasis en el diagnóstico temprano y la participación multidisciplinaria para desarrollar una estrategia de tratamiento integral.

Se estima que del 9-35% de los niños con pancreatitis aguda (PA) sufren episodios recurrentes. ⁽³⁾ Se estima que hasta el 30% de los casos permanece sin diagnóstico etiológico claro después de realizar una historia clínica exhaustiva y estudios de laboratorio y gabinete adecuados.

Los estudios que describen la asociación entre mutaciones en genes candidatos y pancreatitis en niños son pocos, y existe información muy limitada acerca de la frecuencia de estas mutaciones en la población pediátrica mexicana.

El único estudio en niños mexicanos se realizó también en este centro el cual incluyó pacientes con pancreatitis aguda y aguda recurrente hospitalizados del año 2000-2008 el cual mostró la presencia de mutaciones en 4 de 58 pacientes (3 con mutación en el gen *SPINK1* y 1 en el gen *PRSS1*) y en ninguno de los controles sanos. En nuestra

investigación se incluirán los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica que no habían sido incluidos en el estudio previo, lo cual es de fundamental importancia ante la presencia del incremento en la incidencia de la enfermedad.

Nuestro trabajo se orientó en analizar la frecuencia de las mutaciones , así como otros factores de riesgo y complicaciones observadas en la historia natural de la pancreatitis en pacientes pediátricos y sus secuelas, lo que nos permitió desarrollar un enfoque estandarizado para la evaluación de niños con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica permitiendo así un mejor manejo con prevención de las complicaciones.

Otras de las mutaciones frecuentemente asociadas son las del gen *SPINK1*, las cuales son comunes en la población general y probablemente actúen como modificadores de la enfermedad, reduciendo el umbral de pancreatitis causada por otros factores genéticos o ambientales ya que menos del 1% de la población con mutaciones en este gen desarrollan pancreatitis. Particularmente se ha descrito que la mutación N34S está presente en pacientes con pancreatitis a edades muy tempranas, lo cual puede representar un factor de riesgo etiológico para el desarrollo de pancreatitis aguda en pacientes pediátricos mexicanos.

En la UMAE-Hospital de Pediatría sólo se encuentra disponible el estudio de mutaciones en los genes más frecuentemente implicados: las mutaciones R122H y N29I en el gen *PRSS1* y la mutación N34S en gen *SPINK1*.

En la UMAE-Hospital de Pediatría ya se han realizado estudios en los cuales se buscaron mutaciones genéticas en pacientes con pancreatitis captados en nuestro hospital, tal es el caso del elaborado por Sánchez Ramírez CA y cols en el 2006 en el cual se describen las mutaciones genéticas más frecuentemente encontradas en niños con pancreatitis aguda y aguda recurrente el transcurso de 8 años (2000-2008).

Por lo tanto, se demostró que es factible la realización de este estudio por tratarse de una Unidad Médica de Alta Especialidad en donde, además de ser centro de referencia para pacientes con esta patología, se cuenta con la capacidad tanto en recursos humanos y materiales para la elaboración de este trabajo de investigación los cuales se encuentran de acuerdo con las políticas y objetivos de asegurar siempre el bienestar del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En 2015, en niños diagnosticados previamente con pancreatitis aguda, crónica aguda y crónica idiopática, el 33%, el 45.4% y el 54.4%, respectivamente, se asociaron con una etiología genética, por lo que se considera a la pancreatitis hereditaria como una de las principales causas de pancreatitis en la infancia.

En la UMAE Hospital de Pediatría del Centro médico Nacional de Occidente, se atienden actualmente cerca de 30 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica, en los cuales más del 50% no se ha logrado identificar la etiología, por lo que la identificación de mutaciones implicadas en el desarrollo de pancreatitis hereditaria permite disminuir el número de casos clasificados como idiopáticos. Por lo que surgió la siguiente pregunta:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y de la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la frecuencia de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y de la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos actualmente en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y perfil somatométrico en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
2. Identificar la distribución genómica R122H y N29I del gen *PRSS1* y la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
3. Establecer la frecuencia de alelos y genotipos de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y de la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
4. Evaluar la severidad del episodio de pancreatitis al momento del debut de la enfermedad y su relación con mutaciones genéticas en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.
5. Describir el número de eventos de pancreatitis presentados al momento de la inclusión en el estudio y si hay relación con mutaciones genéticas en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

MATERIAL Y METODOS

Tipo y diseño: Estudio transversal descriptivo.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente o crónica en seguimiento en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la UMAE-Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, atendidos durante el año 2016 al año 2019.

Cálculo muestral: 24 pacientes. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para una proporción considerando la prevalencia de mutaciones pancreáticas en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y crónica en población pediátrica hispana y anglosajona residentes de Estados Unidos siendo del 48% para la primera y 73% para la segunda de acuerdo a lo publicado en el estudio INSPPIRE. No fue posible realizar cálculo de muestra en población hispana ya que no se cuenta con prevalencia en este grupo poblacional. Se consideró un Z_{α} de 0.84 tomando en cuenta un poder del 85% y un valor α del 0.05. Se consideró una precisión del 10%.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores a 1 año hasta 15 años 11 meses.
2. En seguimiento por el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica
3. Diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente y/o crónica, de acuerdo a los criterios del estudio INSPPIRE.
4. Consentimiento bajo información firmado por alguno de los padres o tutores.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes pediátricos que no quisieron participar en el estudio o que sus tutores no autoricen la participación a través de un consentimiento informado.
2. Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda.
3. Pacientes con pancreatitis aguda recurrente o crónica de etiología biliar.

Variables del estudio

Variable dependiente: Severidad de los cuadros de pancreatitis, número de cuadros.

Variable independiente: Presencia de las mutaciones R122H y N29I en el gen *PRSS1* y la mutación N34S en el gen *SPINK1*.

Variables intervinientes: Edad, sexo, peso, índice de masa corporal, talla.

Definición de variables

Dependientes:

Definición conceptual: severidad de los episodios de pancreatitis. Naturaleza: cualitativa.

Escala de medición; Ordinal. Indicador: Leve, moderadamente severo, severo.

Definición conceptual: severidad pancreatitis por tomografía. Naturaleza: cualitativa.

Escala de medición; Ordinal. Indicador: Leve (A, B, C), Severa (D y E).

Definición conceptual: Número de episodios de pancreatitis. Naturaleza: cuantitativa.

Escala de medición: discreta. Indicador: numérico.

Independientes:

Definición conceptual: mutación R122H en el gen *PRSS1*. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente.

Definición conceptual: mutación N29I en el gen *PRSS1*. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente

Definición conceptual: mutación N34S en el gen *SPINK1*. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Presente o ausente

Intervinientes:

Definición conceptual: Edad. Naturaleza: Cuantitativa. Escala de medición: discreta. Indicador: numérico en años.

Definición conceptual: Género. Naturaleza: cualitativa. Escala de medición: Nominal. Indicador: Femenino/ Masculino.

Definición conceptual: Talla. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: Continua. Indicador: Numérico en metros.

Definición conceptual: índice de masa corporal. Naturaleza: cuantitativa. Escala de medición: continua. Indicador: numérico en kg/m².

Lugar donde se realizó el estudio

Servicio de Gastroenterología. Unidad Médica de Alta Especialidad-Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La identificación de mutaciones se llevó a cabo en el Laboratorio de Genética Molecular, de la División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Desarrollo del estudio

Se seleccionaron todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se les invitó a la participación del estudio ya sea durante hospitalización, consulta de seguimiento o vía telefónica y a quienes aceptaron se les solicitó firma para el consentimiento informado y carta de asentimiento en caso de los niños mayores de 8 años.

1. Se realizó revisión de expediente electrónico y/o físico de Agosto 2019 a Enero 2020 de todos los pacientes con pancreatitis aguda recurrente o crónica en seguimiento por el servicio de gastroenterología del Hospital de Pediatría del CMNO y se les invitó a participar en el estudio, ya sea por vía telefónica o durante hospitalización o consulta de seguimiento.

2. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron a todos los pacientes que cumplían criterios de pancreatitis aguda recurrente (presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios a lo largo de la vida, con normalización de enzimas pancreáticas entre los episodios, en un paciente sin pancreatitis crónica o pseudoquistes pancreáticos) o pancreatitis crónica (dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos ductales y/o parenquimatosos como calcificación, atrofia, dilatación ductal) o insuficiencia exocrina mediante elastasa fecal <200 y/o esteatorrea e imagen característica. Se reportó la severidad de acuerdo a clasificación tomográfica de Baltazar y clínica de acuerdo a las últimas guías NASPGHAN 2017 de la información tomada de los expedientes físicos y/o electrónicos.

3. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y aceptaron la participación del estudio, se les asignó un día para realizar una visita hospitalaria donde se firmó

consentimiento informado para su participación o en el caso de pacientes hospitalizados o que acudieron a consulta se les solicitó en ese momento. Se consignó mediante hoja de recolección de datos realizada por el investigador los datos sociodemográficos: edad, sexo, lugar de residencia, así como los antecedentes heredofamiliares, personales.

Durante su visita, consulta u hospitalización se realizó antropometría. Se tomó el peso en kilogramos mediante balanza electrónica seca 220 y estatura corporal en metros/Talla. Los niños se midieron en estadiómetro telescópico de la báscula electrónica previamente referida. Para determinar la estatura, el sujeto se situó en posición antropométrica con la cabeza orientada según el plano de Frankfort. Sin zapatos, posteriormente se colocó en la base dura y horizontal de la báscula electrónica, con la punta de los pies levemente separados y los talones juntos. La cabeza, los hombros, las nalgas y los talones se mantuvieron en contacto con el plano vertical. Luego mediante la escuadra en el vértice de la cabeza se obtuvo la medición. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), utilizando la fórmula clásica de Quetelet: $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$. El estado nutricional se evaluó utilizando las tablas de crecimiento de la OMS de altura para la edad y el IMC para la edad para clasificar sobrepeso a partir del percentil 85 del IMC y obesidad a partir del percentil 95.

Puntuación Z: se obtuvo de la diferencia del valor observado de un indicador y el valor promedio estándar de un patrón de referencia sobre la desviación estándar de ese promedio. El patrón de referencia utilizado fue de la OMS.

4. Posteriormente se realizaron determinaciones séricas por medio del personal de laboratorio clínico de la UMAE-Hospital de Pediatría en turno matutino y vespertino. Se realizaron las pruebas mediante las especificaciones que rigen dicho laboratorio. Para valoración de homeostasis de la glucosa la determinación de glucosa en ayuno se realizó mediante punción venosa periférica previo ayuno de 8-10 horas, con los pacientes en reposo y se determinó glucemia en suero, la cual se refiere en mg/dl.

Se realizó la captura de la información del paciente en la hoja de recolección de datos, para lo cual se interrogó de manera directa y dirigida en la visita del paciente y/o se recogieron datos mediante una revisión del expediente físico y expediente electrónico.

Se registraron en la hoja de recolección de datos los antecedentes heredofamiliares de enfermedades pancreáticas, número de episodios de pancreatitis, fecha y severidad de los mismos, presencia o no de síntomas acompañantes así como el abordaje de estudio hasta el momento realizado en los pacientes en donde se corroboró que se incluía el abordaje de causas anatómicas con colangiorresonancia, tomografía abdominal y/o ultrasonido abdominal, abordaje de complicaciones con evaluación de la función pancreática endócrina y exocrina, y los datos de las mutaciones genéticas R122H, N291 del gen *PRSS1* y la mutación N34S del gen *SPINK1*.

Identificación de Mutaciones

La identificación de las mutaciones génicas se realizó bajo las siguientes etapas:

a) Obtención de muestra de sangre para la extracción de ADN. A los pacientes que se incluyeron en el estudio se les tomó una muestra de sangre venosa (5mL) en un tubo con tapón lila con anticoagulante EDTA. La muestra de sangre fue colectada por personal de enfermería en caso de que el paciente estuviera en el área de urgencias, o por personal del laboratorio cuando la muestra se solicitó a manera de ordinario. La muestra se obtuvo por punción venosa periférica o por acceso venoso central, si era el caso.

b) Extracción de ADN. El ADN se extrajo a partir de los leucocitos obtenidos de las muestras de sangre utilizando el método DTAB/CTAB modificado. La verificación de la integridad del ADN extraído se llevó a cabo mediante electroforesis en geles de agarosa al 1% teñidos con Sybr Green y la determinación de la concentración y pureza del ADN se realizó mediante espectrofotometría.

c) Genotipificación

La genotipificación de las mutaciones se llevó a cabo mediante dos enfoques:

PCR-RFLPs (del inglés: Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphisms). Para ello, se procedió a la amplificación de las regiones génicas de interés mediante PCR, y posteriormente a la identificación de los cambios en la secuencia mediante digestión con enzimas de restricción (RFLPs).

PCR alelo específica. Para ello se procedió a la amplificación de la región génica de interés mediante PCR utilizando un iniciador específico para el alelo mutado y un iniciador específico para el alelo silvestre.

Mutación R122H. Para identificar la mutación R122H en el gen *PRSS1* se amplificó por PCR un fragmento de 555 pb, el cual se sometió a digestión con la enzima *Pml I* para la identificación de genotipos. Dado que el fragmento de 555 pb presenta un sitio constitutivo de corte para la enzima *Pml I*, entonces en presencia del alelo silvestre se observan dos fragmentos (uno de 327 pb y otro de 228 pb) (Figura 1), mientras que en presencia de la mutación el fragmento de 228 pb generaría dos fragmentos adicionales de 208 pb y 20 pb.

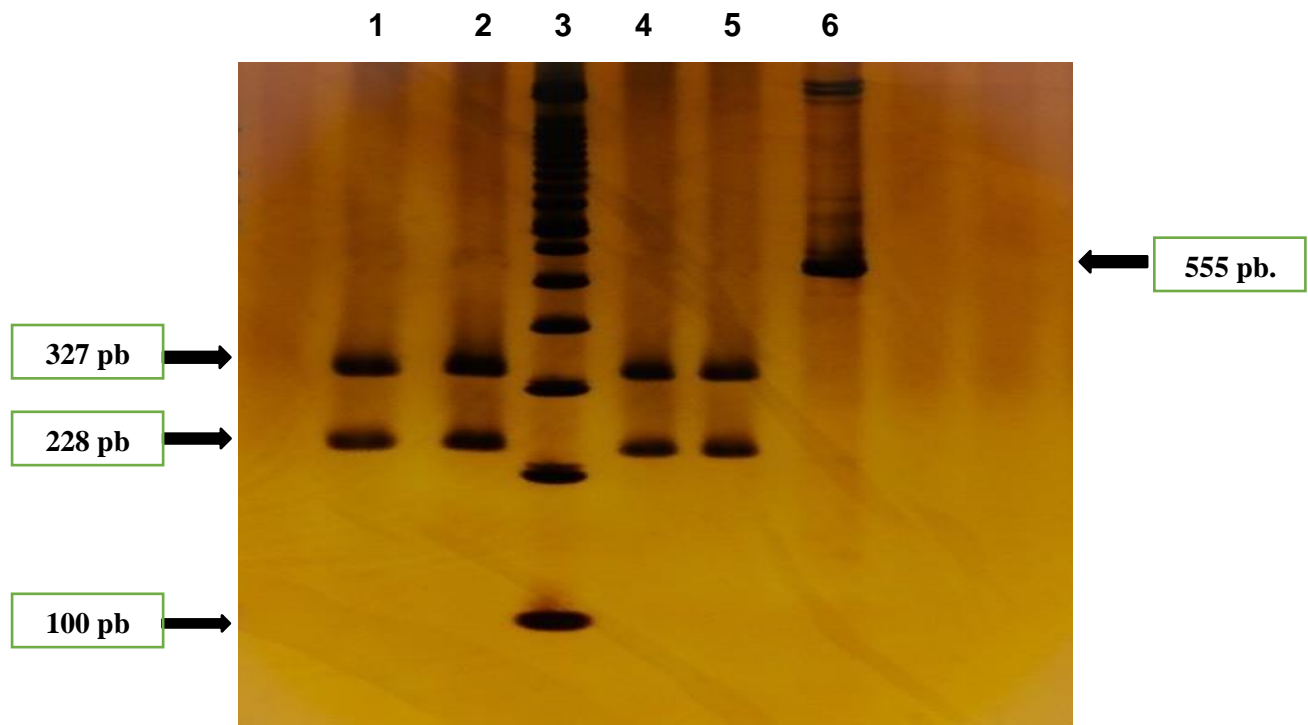


Figura 1. Identificación de los dos fragmentos obtenidos por la digestión con la enzima *Pml I*. Electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% teñido con nitrato de plata. En el carril 3 se muestra el marcador de peso molecular (escalera de ADN de 100 pb). En los carriles 1, 2, 4 y 5 se muestran los dos fragmentos producto de la digestión con la enzima de restricción: 327 pb y 228 pb, lo que representa la presencia del alelo silvestre en estado homocigoto. En el carril 6 se muestra un fragmento de 555 pb no digerido.

Mutación N29I. Para la identificación de la mutación N29I en el gen *PRSS1* se realizó PCR alelo específica. De esta forma, en presencia del alelo silvestre se observa una banda de 1018 pb, mientras que en presencia del alelo mutado se observa una banda de 476 pb (Figura 2).

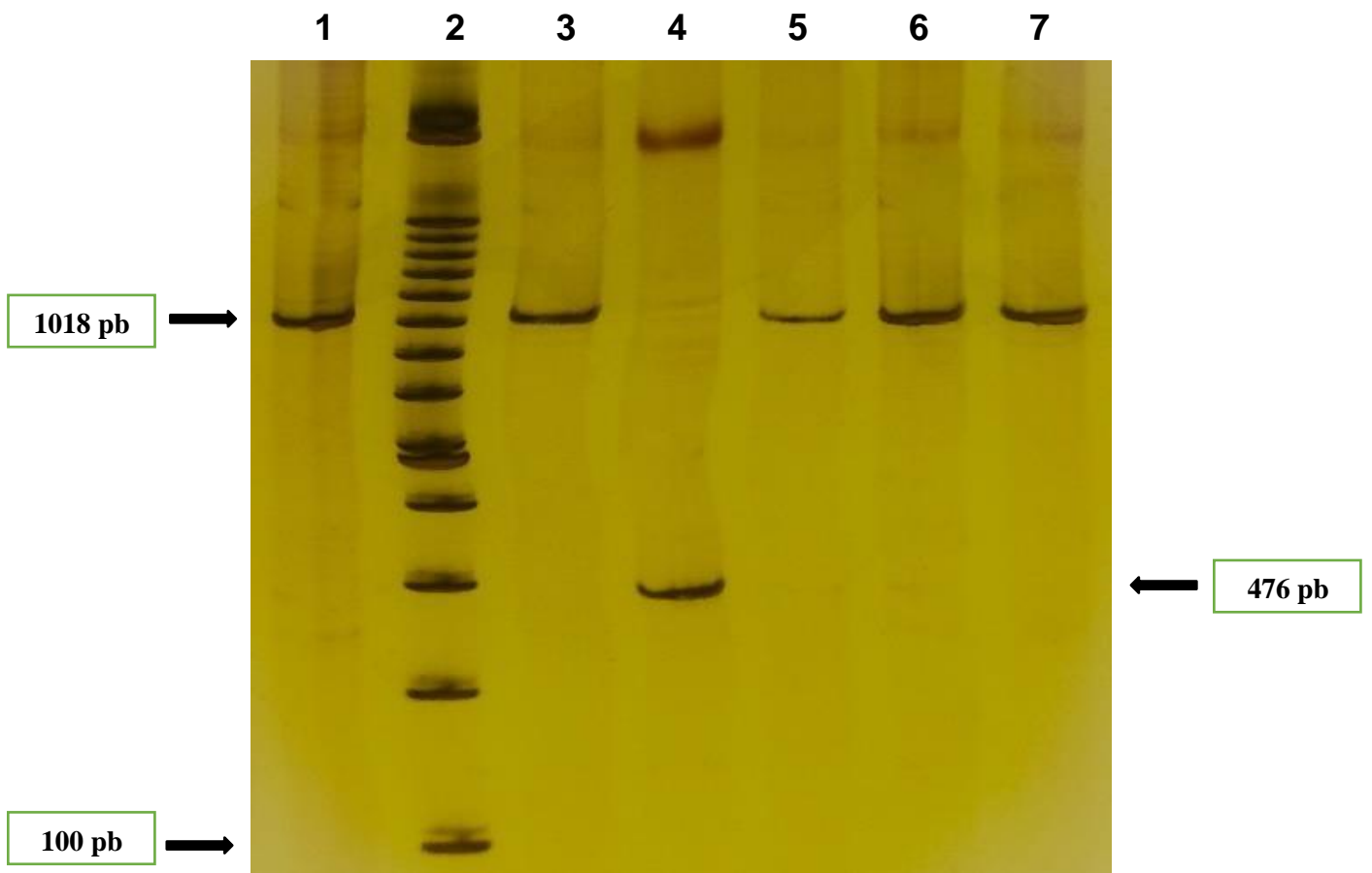


Figura 2. Identificación de la mutación N29I en el gen *PRSS1* por PCR alelo específica. Gel de poliacrilamida al 6% teñido con nitrato de plata. En el carril 2 se muestra el marcador de peso molecular (escalera de ADN de 100 pb), en el carril 4 se observa una muestra que presenta el alelo mutado en estado homocigoto: presencia de una sola banda de 476 pb (alelo mutado). En el resto de los carriles se observa una banda de 1018 pb indicando la presencia de solo el alelo silvestre.

Mutación N34S. Para identificar la mutación N34S en el gen *SPINK1* se amplificó por PCR un fragmento de 308 pb del exón 3, el cual se digirió con la enzima *Tsp R1* para la identificación de genotipos. Así, el producto amplificado al ser digerido con la enzima, en caso de que la mutación esté presente, se generan dos fragmentos uno de 123 pb y otro de 185 pb, mientras que en presencia del alelo silvestre el fragmento amplificado no es hidrolizado por lo que se conserva el fragmento de 308 pb (Figura 3).

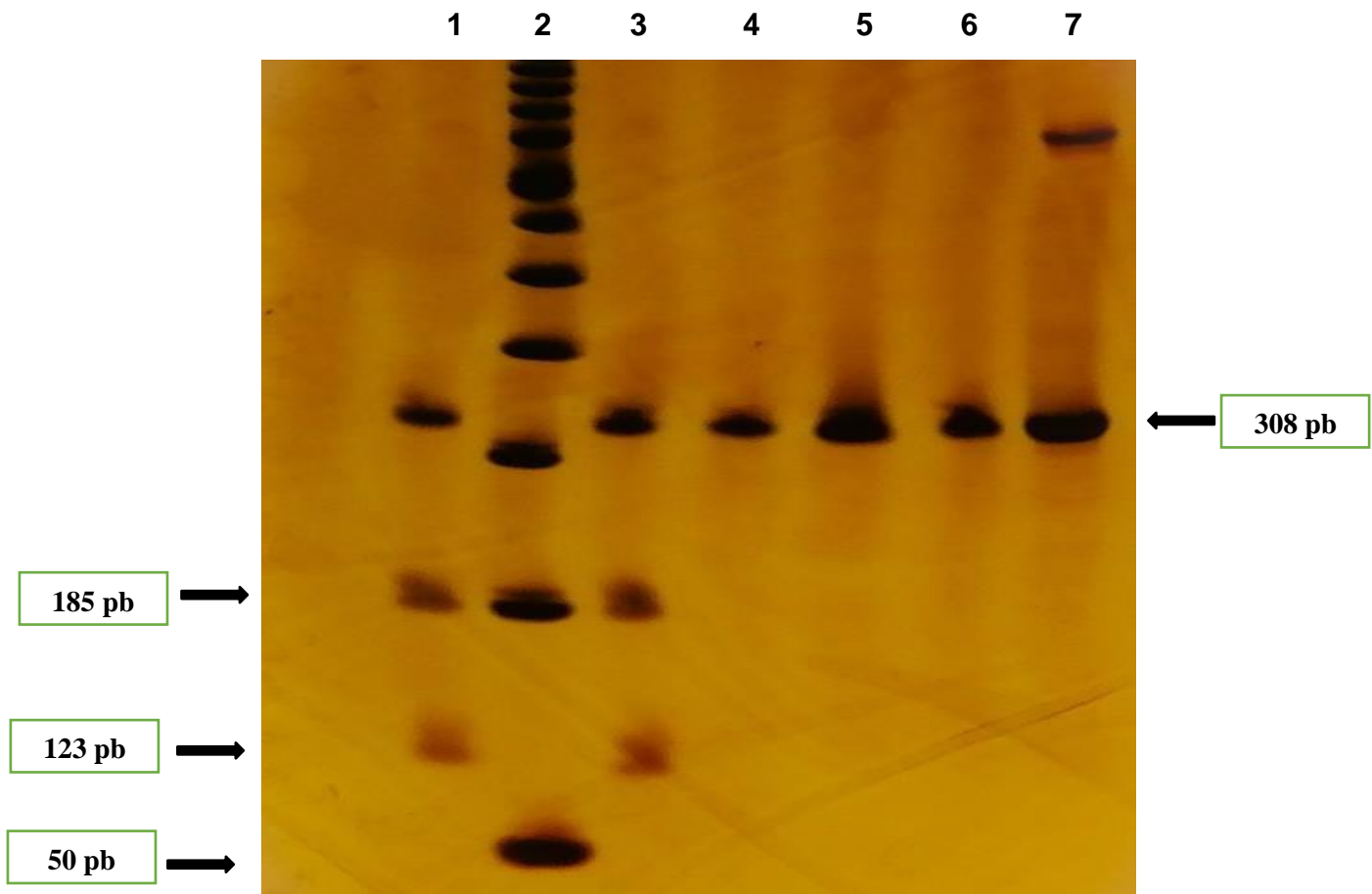


Figura 3. Identificación de la mutación N34S en el gen *SPINK1* por RFLP. Verificación de los dos fragmentos obtenidos por la digestión con la enzima *Tsp R1* en gel de poliacrilamida al 6% teñido con nitrato de plata. En el carril 2 se muestra el marcador de peso molecular (escalera de ADN de 50 pb). En los carriles 1 y 3 se observan muestras de ADN con la mutación N34S en estado heterocigoto, ya que se observan los dos fragmentos producto de la digestión (185 y 123 pb) y el fragmento que corresponde al alelo silvestre (308 pb). En los carriles 4-7 solo se observa la banda de 308 pb lo que significa la presencia en estado homocigoto del alelo silvestre.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

El llenado de la hoja de datos fue a través de interrogatorio directo, o por revisión de expediente físico o electrónico. Por último, se procedió a vaciar los datos de relevancia en el listado de Excel para elaboración de la base de datos y poder posteriormente se realizó el análisis de los resultados del estudio. Para el análisis descriptivo para variables cuantitativas se utilizaron medias y desviación estándar en caso de curva simétrica o medianas y rango en caso de curva no simétrica. Análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó a través de frecuencias y porcentajes. Los datos fueron capturados en una base de datos construida en Excel versión 2018 para Windows. Los datos recabados fueron convertidos para su análisis al paquete estadístico: Statistical Package for Social Sciences para Windows (SPSS versión 23.0). Para la elaboración de gráficos y la presentación de los resultados se empleó el programa Power Point.

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se realizó de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General en Salud en materia de investigación, título segundo, capítulo I, artículos 13, 14 y 17, donde se establece que los estudios que emplean riesgo a través de procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnósticos o rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, colección de excretas y extracción de sangre por punción venosa, de acuerdo a su naturaleza se consideran de riesgo mínimo, sin embargo, dado que se trató de una investigación relacionada al genoma humano se requirió consentimiento informado por parte de los familiares responsables del menor, así como asegurar el asentimiento de los pacientes mayores de 8 años. Se realizó el ejercicio de comprensión simple que se corroboró entregando a tres personas diferentes de la población del área de consulta externa para corroborar la comprensión del mismo. El beneficio que se obtuvo al realizar este proyecto se basa en la posibilidad de una aproximación diagnóstica más adecuada lo cual nos permite un mejor control tanto de la enfermedad como de sus posibles complicaciones y vigilancia a largo plazo, misma que se proporcionará en el Hospital de Pediatría del CMNO.

En esta investigación se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe de Belmont y el Código de Reglamentos Federales de México. El protocolo fue sometido a revisión por el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y el Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) de la UMAE Hospital de Gineco obstetricia, Centro Médico de Occidente del IMSS. Aceptado en Agosto 2019 con Número de Registro Institucional R-2019-1310-048.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Humanos

Alumna: Dra. Adjany Geovanna Bernal Villaseñor. Residente de la Especialidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Investigadores responsables: Dr. José de Jesús Vargas Lares, Médico Adscrito al área de hospitalización, UMAE-Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Dra. en C. Silvia Esperanza Flores Martínez, Investigador Titular B, Jefa de la División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, SNI Nivel II CONACYT.

Investigadores Asociados: Dr. Juan Carlos Barrera de León, Doctor en Ciencias Médicas, Pediatra Neonatólogo, Investigador Asociado B, SNI Nivel I CONACYT, Jefe de División de Educación en Salud, UMAE-Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente. Dr. en C. José Sánchez Corona, Investigador Titular D, Director del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, SNI Nivel III CONACYT.

Médicos gastroenterólogos pediatras adscritos al servicio, médico radiólogo, personal de enfermería, de laboratorio, técnicos de rayos X.

Materiales

Computadora, impresora, memoria USB, papel, plumas. El equipo de laboratorio y diagnóstico con que cuenta el hospital es moderno y se realizaron en él todos los exámenes que se requirieron en este proyecto.

En la División de Medicina Molecular se contó con material, reactivos y el equipo de laboratorio necesarios para la identificación de mutaciones.

Financiamiento o recursos financieros

Esta investigación no cuenta con ningún financiamiento, ya que los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes son de rutina para su atención en el servicio de gastroenterología y fueron procesados en la unidad hospitalaria, así mismo los costes derivados de papelería y software fueron solventados por el director de la tesis. En la División de Medicina Molecular se contó con material, reactivos y el equipo de laboratorio necesarios para la identificación de mutaciones.

La captura de los datos de los pacientes se llevó a cabo por el médico residente de

Gastroenterología Pediátrica que es la tesista, y junto con el investigador responsable se encargaron de realizar el análisis estadístico y el procesamiento de los datos. La co-directora de tesis se encargó de la interpretación de los resultados de la genotipificación y de establecer las frecuencias alélicas y genotípicas de las mutaciones motivo de estudio. La redacción del documento final estuvo a cargo del médico residente de gastroenterología quien es la tesista y la revisión, edición y adecuación del formato del documento final estuvieron a cargo de los investigadores asociados y de los investigadores responsables.

Infraestructura

14 camas censables en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica. Se contó con el equipo de laboratorio necesario para la identificación de las mutaciones motivo de estudio.

Factibilidad

El estudio fue factible ya que en la UMAE-Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente se cuenta con subespecialistas en gastroenterología pediátrica con experiencia en el manejo de pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica y en la División de Medicina Molecular se contaba con investigadores con experiencia en el desarrollo de proyectos de investigación cuyos objetivos son la identificación de mutaciones y marcadores genéticos de susceptibilidad mediante el diseño e implementación de diferentes abordajes metodológicos. El equipo de laboratorio y diagnóstico con que se cuenta en la UMAE-Hospital de Pediatría es moderno, de vanguardia y el personal es experimentado en el manejo de pacientes pediátricos con patología pancreática. En la División de Medicina Molecular se cuenta con material, reactivos y equipo de laboratorio de vanguardia necesarios para la identificación de mutaciones. Por lo cual se contó con todos los elementos tanto materiales como de recursos humanos para poder realizar el estudio.

RESULTADOS

De agosto 2019 a enero del año 2020 se incluyeron 14 pacientes pediátricos con pancreatitis, 6 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente (PAR) y 8 pacientes con pancreatitis crónica sustentado en datos clínicos, bioquímicos y de imagen que cumplieron los criterios de inclusión considerados para nuestro estudio.

Características de los pacientes

La mediana de edad al diagnóstico fue de 7.5 años para pancreatitis aguda recurrente y de 9.5 años para pancreatitis crónica, el género predominante fue el femenino en el grupo de pancreatitis aguda recurrente, y de similar distribución en pancreatitis crónica. El grupo etario al diagnóstico fue predominante para la etapa escolar en el grupo de pancreatitis aguda recurrente y de similar distribución en etapa preescolar y escolar en el grupo de pancreatitis crónica. Solo los pacientes del grupo de pancreatitis crónica tuvieron historia familiar para cáncer de cabeza de páncreas y pancreatitis crónica. Sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los valores evaluados (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características socio-demográficas de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente o crónica.

Variable	PAR n=6	PC n=8	Total n=14	Valor p
Edad al diagnóstico				0.592*
Mediana (rango)	7.5 (5-15)	9.5 (5-13)	8.5 (5-15)	
Género	n (%)	n (%)	n (%)	0.533**
Femenino	4 (66.6)	4 (50.0)	8 (57.2)	
Masculino	2 (33.4)	4 (50.0)	6 (42.8)	
Grupo etario actual				0.733**
Lactante	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Preescolar	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Escolar	2 (33.4)	2 (25.0)	4 (28.5)	
Adolescente	4 (66.6)	6 (75.0)	10 (71.5)	
Historia familiar				0.186**
Presente	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (14.2)	
Ausente	6 (100)	6 (75.0)	12 (85.7)	

* U de Mann Whitney

** Chi cuadrada

El estado nutricional en la última evaluación de los pacientes (Cuadro 2), con base en el índice de masa corporal y patrón de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encontró que 57.2% (n=8) de los pacientes se encontraban en estado eutrófico, mientras que el 21.5% (n=3) en obesidad, el 14.2% (n=2) en sobrepeso y el 7.1% (n=1) en desnutrición. No encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con PAR y PC.

Cuadro 2. Estado nutricional en la última evaluación de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y crónica.

Variable	PAR n=6 n (%)	PC n=8 n (%)	Total n=14 n (%)	Valor p
Estado nutricional				0.664*
Obesidad	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.5)	
Sobrepeso	1 (16.7)	1 (12.5)	2 (14.2)	
Eutrófico	3 (50.0)	5 (62.5)	8 (57.2)	
Desnutrición	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	

* Chi cuadrada

El 50% de los niños con pancreatitis aguda recurrente han tenido 3 episodios, seguidos de un 33.3% con 5 episodios y por último un 16.7% con 2 episodios. Del grupo de pancreatitis crónica el 50% ha tenido 2 episodios y el 12.5% entre 3, 4, 5 y 7 episodios. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Número de episodios de acuerdo al tipo de pancreatitis

Variable	PAR n=6 n (%)	PC n=8 n (%)	Total n=14 n (%)	Valor de p
Número de episodios				0.573*
2	1 (16.7)	4 (50.0)	5 (35.8)	
3	3 (50.0)	1 (12.5)	4 (28.6)	
4	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	
5	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (14.3)	
6	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	
7	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (7.1)	

* Chi cuadrada

De acuerdo a la nueva clasificación reportada en una revisión de Abu-El Hajja et al del año 2017 en el 78.5% (n=11) el episodio de debut fue considerado leve, en el 21.4% (n=3) moderadamente severo y en ninguno de los pacientes se consideró severo (Cuadro 4).

Cuadro 4. Severidad del episodio de debut en los pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis aguda crónica.

Variable	PAR n=6 n (%)	PC n=8 n (%)	Total n=14 n (%)
Severidad del episodio debut			
Leve	4 (66.7)	7 (87.5)	11 (78.5)
Moderadamente Severo	2 (33.3)	1 (12.5)	3 (21.4)
Severo	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Distribución de mutaciones

La distribución de genotipos de acuerdo a la forma de presentación de la pancreatitis se muestra en los cuadros 5 y 6. Es importante mencionar que no fue posible evaluar las mutaciones del gen *PRSS1* en 3 de los 14 pacientes, debido a que la muestra sanguínea fue insuficiente para poder obtener una muestra de ADN en cantidad suficiente y de buena calidad.

Cuadro 5. Distribución de genotipos de las mutaciones en el gen *PRSS1* de acuerdo a la forma de presentación de la pancreatitis.

Gen <i>PRSS1</i>		PAR n=6 n (%)	PC n=5 n (%)	Total n=11 n (%)
Mutación	Genotipos			
R122H	R/R	6 (100)	5 (100)	11 (100)
	R/H	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	H/H	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
N29I	N/N	6 (100)	2 (40.0)	8 (72.8)
	N/I	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (18.2)
	I/I	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.0)

Cuadro 6. Distribución de genotipos de la mutación N34S del gen *SPINK1* de acuerdo a la forma de presentación de la pancreatitis.

Gen <i>SPINK1</i>		PAR n=6	PC n=8	Total n=14
Mutación	Genotipos	n (%)	n (%)	n (%)
N34S	N/N	4 (66.6)	8 (100)	12 (85.7)
	N/S	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (14.3)
	S/S	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

La frecuencia de la mutación de N29I (alelo I) fue del 60% en el grupo de pancreatitis crónica y no se encontró en pacientes con pancreatitis aguda recurrente, mientras que la mutación R122H (alelo H) no se encontró en ninguno de los pacientes con pancreatitis (Cuadro 7).

Cuadro 7. Distribución de alelos de las mutaciones del gen *PRSS1* en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica.

Gen <i>PRSS1</i>		PAR 2n=12	PC 2n=10	Total 2n=22
Mutación	Alelos	2n (%)	2n (%)	2n (%)
R122H	R	12 (100.0)	10 (100)	22 (100)
	H	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
N29I	N	12 (100)	4 (4.0)	18 (81.8)
	I	0 (0.0)	6 (60.0)	4 (18.2)

La frecuencia de la mutación de N34S (alelo S) fue de 16.7% en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y no se encontró en pacientes con pancreatitis crónica (Cuadro 8).

Cuadro 8. Distribución de alelos de la mutación N34S del gen *SPINK1* en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica.

Gen <i>SPINK1</i>		PAR 2n=12	PC 2n=16	Total 2n=28
Mutación	Alelos	2n (%)	2n (%)	2n (%)
N34S	N	10 (83.3)	16 (100)	26 (92.8)
	S	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (7.2)

Relación genotipo-fenotipo

La presencia de las mutaciones de acuerdo al número de episodios presentados se muestra en el cuadro 9. Donde no se aprecia diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de mutación y número de episodios de pancreatitis.

Cuadro 9. Número de episodios de acuerdo al tipo de mutación en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o crónica.

Variable	<i>PRSS1</i>		<i>SPINK1</i>	Valor de p
	R122H n=0	N29I n=3	N34S n=2	
Número de episodios	n (%)	n (%)	n (%)	1.00 *
2	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	
3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	
4	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	
5	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	

*Chi cuadrada

Dentro de la evaluación integral de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica fue posible evaluar la función pancreática exocrina sólo en el 78.5% de los pacientes (n=11), de los cuales en un 27.2% (n=3) se encontró insuficiencia pancreática, la cual fue severa en un 18.1% (n=2).

De los tres pacientes portadores de la mutación N29I del gen *PRSS1*, el 66.7% (n=2) presentaron insuficiencia pancreática exocrina severa, resaltando que uno de ellos fue portador de la mutación en estado homocigoto, mientras que el fenotipo leve 9% (n=1) no presentó ninguna de las mutaciones estudiadas; los pacientes portadores de la mutación N34S presentaron fenotipo normal (Cuadro10).

Cuadro 10. Función pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica de acuerdo a la mutación encontrada.

Variable	<i>PRSS1</i>		<i>SPINK1</i>	Sin mutación	Total
	R122H n=0	N29I n=3	N34S n=2	n=6	n=11
Función pancreática exocrina	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Insuficiencia leve	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.6)	1 (9.0)
Insuficiencia severa	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
Normal	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (100)	5 (83.4)	8 (72.8)

En lo referente a la función pancreática endócrina, ésta se logró evaluar sólo en el 78.5% de los pacientes (n=11) de los cuales en un 18.1% (n=2) se encontraron alteraciones.

De los 3 pacientes portadores de la mutación N29I del gen *PRSS1*, el 33.3 (n=1) presentaron diabetes asociada, mientras que el fenotipo de intolerancia a los carbohidratos no presentó ninguna de las mutaciones estudiadas; los pacientes portadores de la mutación N34S presentaron fenotipo normal (Cuadro11).

Cuadro 11. Función pancreática endócrina en pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica de acuerdo a la mutación encontrada.

Variable	<i>PRSS1</i>		<i>SPINK1</i>	Sin mutación	Total
	R122H n=0	N29I n=3	N34S n=2	n=6	n=11
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Función pancreática endócrina					
Diabetes	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.0)
Intolerancia a los carbohidratos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.6)	1 (9.0)
Normal	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (100)	5 (83.4)	9 (82.0)

DISCUSION

La vía para el diagnóstico de pancreatitis hereditaria (PH) a menudo es prolongada, y muchos pacientes se han caracterizado como idiopáticos antes de la detección y el diagnóstico de PH. ⁽⁵⁾

La pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica son entidades que representan una importante carga económica y psicosocial tanto en el paciente como en la familia y en los servicios de salud. ³ En los casos de pancreatitis aguda recurrente y crónica, se debe de realizar el tamizaje de mutaciones en los genes *PRSS1* y *SPINK1*. Aunque la secuenciación completa del gen *CFTR* esté disponible, este abordaje no es necesario para todos los pacientes ya que es complicado diferenciar si los episodios de pancreatitis son secundarios a la presencia de una mutación genética o son parte del rubro de complicaciones de la enfermedad. ⁽²⁾

Las indicaciones clínicas para realizar el tamizaje de mutaciones en genes candidatos de pancreatitis hereditaria, incluyen pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica o aguda inexplicada. ⁽¹⁴⁾

La pancreatitis tiende a presentarse a una edad temprana de los pacientes (antes de la segunda década de vida) y una vez que los pacientes presentan la pancreatitis tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar adenocarcinoma de páncreas. ⁽⁵⁾ En el presente estudio se reportó una mediana de edad al diagnóstico de 7.5 años para el grupo de pancreatitis aguda recurrente y de 9.5 años para el grupo de pancreatitis crónica.

En un estudio internacional multicéntrico de tipo observacional realizado en Estados Unidos de septiembre 2012 a febrero del 2015 la distribución de género fue similar entre los grupos (57% mujeres vs 43% varones), ⁽³⁾ al igual a lo encontrado en nuestro estudio donde el 57.2% de los casos con pancreatitis fueron mujeres y 42.8% de los casos fueron varones.

En México se cuenta con un estudio realizado en población adulta en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el año 2014, en donde se reportó que los sujetos mexicanos con pancreatitis crónica o pancreatitis aguda recurrente idiopáticas presentan mutaciones similares en los genes *PRSS1* y *SPINK1* como se informó en otras poblaciones, ya que encontraron que de los 19 pacientes que estudiaron, 3 presentaron mutaciones en el gen *SPINK1* y 2 pacientes presentaron mutaciones en el gen *PRSS1*,⁽²⁴⁾ contrario a lo encontrado en nuestro estudio en donde 3 pacientes presentaron mutación en el gen *PRSS1* y solo 2 pacientes presentaron mutación en el gen *SPINK1*.

En Centro Médico Nacional de Occidente se publicó un estudio en el año 2012, en el cual se incluyeron 92 pacientes pediátricos con pancreatitis (58 con pancreatitis aguda y 34 con pancreatitis aguda recurrente) y 144 controles sanos. En dicho estudio se reportó la presencia de mutaciones en 4 de los 92 pacientes con pancreatitis (aguda) y en ninguno de los controles. De ellos, uno presentó la mutación N29I del gen *PRSS1* y 3 la mutación N34S del gen *SPINK1*, y encontraron que los pacientes con la mutación N34S del gen *SPINK1* presentaban mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda; aun cuando la mutación R122H del gen *PRSS1* se considera la más común y se conoce como una causa de pancreatitis hereditaria ninguno de los pacientes de dicho estudio portaba la mutación R122H.⁽¹⁹⁾ En el presente estudio se incluyeron 14 pacientes pediátricos con pancreatitis (6 pacientes con pancreatitis aguda recurrente y 8 pacientes con pancreatitis crónica) y encontramos mutaciones en 5 de los 14 pacientes, de los cuales 3 presentaron pancreatitis crónica, lo que apoya la teoría acerca de un incremento en la presencia de mutaciones en genes candidatos de pancreatitis con pancreatitis aguda recurrente y crónica. Llama la atención que, si bien la mutación R122H es la más comúnmente reportada a nivel mundial, tanto en el estudio realizado previamente en pacientes pediátricos del Centro Médico Nacional de Occidente, como en nuestro estudio, no se encontró ningún paciente portador de esta variante.

Se ha descrito que un 48% por ciento de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente frente al 73% de los pacientes con pancreatitis crónica tenían la presencia

de al menos una mutación en los genes candidatos de pancreatitis.⁽³⁾ En 2015 en Estados Unidos se realizó un estudio multicéntrico en donde se observó que en niños diagnosticados previamente con pancreatitis aguda, aguda recurrente y crónica idiopática, el 33%, el 45.4% y el 54.4%, respectivamente, se asociaron con una etiología genética por lo que se considera a la pancreatitis hereditaria como una de las principales causas de pancreatitis en la infancia.⁽⁵⁾ En nuestro estudio encontramos que un 60% (3 de 5 pacientes) con pancreatitis crónica presentaban mutación genética *versus* 33% (2 de 6 pacientes) con pancreatitis aguda recurrente.

En el análisis genómico de una serie de 41 niños polacos con pancreatitis hereditaria, Oracz et al. detectó mutación en el gen *PRSS1* en el 8.5% de los casos (34% mutación R122H; 27% mutación R122C; 12% mutación N29I; 7% mutación E79K). Rebours et al. también realizó un análisis genómico de una cohorte de 200 casos en franceses adultos y pediátricos en donde se detectó mutación en el gen *PRSS1* en el 68% de los casos (53% mutación R122H; 8% mutación N29I) y mutación en el gen *SPINK1* en el 13% de los casos.^(17,23) En nuestro estudio encontramos que el 27% de los pacientes (3 de 11) presentan mutación en el gen *PRSS1*, y los tres fueron portadores de la mutación N29I (100% de los casos), en relación de mutaciones del gen *SPINK1* el 14% (2 de 14) presentaron la mutación N34S.

Se ha descrito que la mutación N34S del gen *SPINK1* representa un factor de riesgo etiológico para el desarrollo de pancreatitis aguda en pacientes pediátricos mexicanos; pacientes portadores de la mutación N34S pueden presentar pancreatitis a edades muy tempranas.⁽¹⁹⁾ En el presente estudio encontramos que los pacientes que presentaron la mutación N34S tuvieron el debut de la enfermedad a edades tempranas. Sin embargo, en nuestra población de estudio fue menor el porcentaje de pacientes portadores de mutación en el gen *SPINK1* con respecto de portadores de mutación del gen *PRSS1*.

Se ha descrito que los pacientes con mutación en el gen *PRSS1* que debutan en la infancia con pancreatitis aguda recurrente y que posteriormente progresan a pancreatitis crónica tienen una alta probabilidad de presentar deficiencia exocrina y endocrina,⁽²⁾ lo cual concuerda con lo encontrado en nuestro estudio en donde uno de los pacientes portadores de la mutación N29I en estado heterocigoto presentó insuficiencia pancreática exocrina severa y diabetes, y otro paciente portador de la mutación N29I en estado homocigoto presentó insuficiencia pancreática exocrina severa.

El presente estudio es el primer estudio a nivel nacional en el cual se incluyeron pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica de etiología no determinada, encontrando la presencia de al menos una mutación genética en el 45.5% de ellos, lo que permite sugerir que todo paciente que cumpla los criterios que se consideraron como de inclusión en este estudio, deben ser estudiados en este rubro.

CONCLUSIONES

Los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y crónica presentaron un estado nutricional adecuado en la mayoría de los casos.

La frecuencia encontrada de mutaciones en el gen *PRSS1* fue mayor a la encontrada en el gen *SPINK1*.

Todos los pacientes con mutación en el gen *PRSS1* desarrollaron pancreatitis crónica.

El número de episodios no se vio afectado por la presencia o ausencia de las mutaciones genéticas estudiadas.

Los pacientes que tuvieron mutación en el gen *SPINK1* desarrollaron el primer episodio de pancreatitis en edades tempranas.

Sin importar la presencia o ausencia de una mutación genética, el predominio de severidad en los episodios, tanto de debut como los subsecuentes, fue leve.

Se encontró que la totalidad de los pacientes con mutación en el gen *PRSS1* presentaron insuficiencia pancreática endócrina, exocrina o ambas durante el curso de la enfermedad.

Los pacientes con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica en quienes no se ha logrado identificar una etiología, es fundamental la determinación de mutaciones genéticas.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Mayo a diciembre 2018	Enero a marzo 2019	Abril a Agosto 2019	Agosto a Noviembre 2019	Agosto 2019 a Enero 2020	Enero a Febrero 2020
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Revisión por el comité						
Recopilación de datos o trabajo de campo						
Codificación, procesamiento y análisis de información						
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Velasco-Benítez,C. Pancreatitis in children. Rev Col Gastroenterol. 2011;34 (6): 48-53.
2. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric Pancreatitis. Pediatr Rev. 2013; 34(2): 79-90
3. Kumar S, Ooi CY, Steven W. Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From Inspire. JAMA Pediatr. 2016; 170 (6): 562-569.
4. Calleros JH. Estudio del paciente con pancreatitis aguda recurrente. Rev Gastroenterol México. 2010; 2 (75): 93-95.
5. Willingham F, Raphael K. Hereditary pancreatitis: current perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2016; 9: 197-207.
6. Abu-El-Haija M et al. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report from the NASPGHAN Pancreas Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017; 6 (6): 984-990.
7. Morinville VD et al. Definitions of Pediatric Pancreatitis and Survey of (International Study Group of Pediatric Pancreatitis: in Search for a Cure). K Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55 (3): 261-265.
8. Vitale DS, Abu El- Haija M. Genetic Testing in Children with Recurrent and Chronic Pancreatitis. J Pediatr 2017; 191: 10-11.
9. Mastoraki A et al. Hereditary pancreatitis: Dilemmas in differential diagnosis and therapeutic approach. J Gastrointest Cancer. 2014; 45 (1): 22-26.
10. Singh SK, Srivastava A, Rai P, Yachha SK, Poddar U. Yield of Endoscopic Ultrasound in Children and Adolescent with Acute Recurrent Pancreatitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018; 66(3): 461-465.
11. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. Dig Dis Sci. 2017; 62 (7):1702-1712.
12. Masamune A et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 2018; 53 (1): 152-160.

13. Morgan KA, Lancaster WP, Owczarski SM, Wang H, Borckardt J, Adams DB. Patient Selection for Total Pancreatectomy with Islet Autotransplantation in the Surgical Management of Chronic Pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2018; 226 (4):446-451.
14. Erin N Fink JAK. Genetic Counseling for Nonsyndromic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin*. 2007; 36: 325-333.
15. Axibund JE. Genetic Testing for Hereditary Pancreatitis. *Emblem Health*. 2018 ; 1: 1-3.
16. Andersen DK et al. Chronic Pancreatitis in de 21st Century- Research Challenges and Opportunities. *Pancreas*. 2016; 45 (10): 1365-1375.
17. Ohmoto A, Yachida S, Morizane C. Genomic Features and Clinical Management of Patients with Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes and Familial Pancreatic Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20: 1-16
18. Mustafa M et al. Novel mutations within *PRSS1* Gene tahal could potentially cause hereditary pancreatitis: Using Comprehensive in silico Approach. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/519926>.
19. Sánchez-Ramírez CA, Flores-Martínez SE, García-Zapién AG, Montero-Cruz SA, Larrosa-Haro A, Sánchez-Corona J. Screening of R122H and N29I mutations in the *PRSS1* gene and N34S mutation in the *SPINK1* gene in Mexican pediatric patients with acute and recurrent pancreatitis. *Pancreas*. 2012;41(5):707–711.
20. Kikuyama M, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kawaguchi S, Terada S, et al. Early diagnosis to improve the poor prognosis of pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(2):1–9.
21. Torphy RJ, Schulick RD. Screening of Patients at Risk for Familial Pancreatic Cancer: What Is Beneficial? *Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;98(1):25–35.
22. Pittman ME, Brosens LAA, Wood LD. Genetic Syndromes with Pancreatic Manifestations. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2016;9(4):705–15
23. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: A national series. *Gut*. 2009;58(1):97–103.
24. Pelaez-Luna M, Robles-Diaz G, Canizales-Quinteros S, Tusié-Luna MT. *PRSS1* and *SPINK1* mutations in idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11788–92

ANEXOS

Anexo. Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICION OPERACIONAL	PRUEBA ESTADISTICA
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Media y DE correlación de Pearson
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencia y porcentajes
Peso	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades.	Media y DE correlación de Pearson
Talla	Cuantitativa	Continua	Metros	Estatura de un individuo desde los pies hasta el techo de la bóveda craneal expresada en unidades	Media y DE correlación de Pearson
IMC	Cuantitativa	Continua	Kilogramos/m ²	Es el índice de peso en relación con la estatura de un individuo.	Media y DE correlación de Pearson
Sobrepeso	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	IMC por arriba de percentil 85	Frecuencias y porcentajes.
Obesidad	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	IMC por arriba de percentil 95	Frecuencias y porcentajes.
Amilasa	Cuantitativa	Continua	UI/L	Enzima producida en páncreas y glándulas salivales que ayuda a digerir los carbohidratos. Valor anormal >110	Mediana y rango intercuartílico
Lipasa	Cuantitativa	Continua	UI/ml	Enzima producida en páncreas que ayuda a digerir las grasas. Valor anormal > 300	Mediana y rango intercuartílico
Esteatorrea	Cualitativa	Ordinal	+	Presencia de secreciones lipídicas en las heces fecales. Leve +	Frecuencia y porcentaje.

				Moderada ++ Severa +++	
Elastasa fecal	Cualitativa	Ordinal	Mg/g	El zimógeno elastasa 1 es un sustrato de las enzimas pancreáticas en heces. -Normal (>200mg/g de heces). -Insuficiencia pancreática leve (<200mg/g de heces) -Insuficiencia pancreática severa (<100mg/g de heces)	Frecuencia y porcentaje.
Pancreatitis aguda recurrente	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios a lo largo de la vida, con normalización de enzimas pancreáticas entre los episodios, en un paciente sin pancreatitis crónica o pseudoquiste pancreático	Frecuencia y porcentaje.
Pancreatitis crónica	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Presencia de dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos ductales y/o parenquimatosos como calcificación, atrofia, dilatación ductal en la imagen o insuficiencia exocrina y una imagen característica	Frecuencia y porcentaje.

Severidad de la pancreatitis en episodios agudizados	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderadamente severo Severo	Episodio leve: No se encuentra asociado a ningún tipo de falla orgánica, complicaciones locales o sistémicas y usualmente se resuelve dentro de la primera semana posterior a la presentación. Episodio moderadamente severo: Desarrollo de falla o disfunción orgánica transitoria (no mayor de 48 horas) o desarrollo de complicaciones locales (coleciones intraabdominales o necrosis) o sistémicas (exacerbación de comorbilidades preexistentes como enfermedad pulmonar y/o renal). Episodio severo: Desarrollo de disfunción orgánica que persiste por más de 48 horas, que puede ser única o múltiple.	Frecuencia y porcentaje.
Severidad de pancreatitis por tomografía	Cualitativa	Ordinal	Leve: Grados A, B,C Severa: Grados D y E	Clasificación de severidad tomográfica de acuerdo a Balthazar: A: Páncreas normal B: Agrandamiento focal o difuso del páncreas. C: Inflamación del páncreas y/o grasa peri pancreática. D: Colección pancreática única	Frecuencia y porcentaje.

				E: Dos o más colecciones peri pancreáticas y/o gas retroperitoneal.	
Necrosis pancreática	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Presencia de imágenes compatibles con necrosis en glándula pancreática	Frecuencia y porcentaje
Calcificaciones pancreáticas	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Presencia de imágenes compatibles con calcificaciones en glándula pancreática	Frecuencia y porcentaje
Mutación genética R122H en gen <i>PRSS1</i>	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Cambio en la secuencia de nucleótidos de un gen	Frecuencia y porcentaje
Mutación genética N29I en gen <i>PRSS1</i>	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Cambio en la secuencia de nucleótidos de un gen	Frecuencia y porcentaje
Mutación genética N34S en gen <i>SPINK1</i>	Cualitativa	Nominal	Presente/ Ausente	Cambio en la secuencia de nucleótidos de un gen	Frecuencia y porcentaje

Anexo . Hoja de recolección de datos



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA**

Título: Determinación de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

Iniciales de identificación: _____ Caso No.: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad (años): ___ meses: ___ Género: _____

Teléfono: _____

Residencia: _____

Somatometría: Peso _____(Kgs) Talla _____(mts)

PE: _____ TE: _____ PT _____ IMC _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Familiar de primer grado (padre, madre, hermanos) con diagnóstico de patología pancreática:

Si _____ No _____ Cual _____

EPISODIOS DE PANCREATITIS

Número de episodios: _____

Edad al diagnóstico de primer episodio de pancreatitis: _____ Etiología: _____

Severidad _____

Usg _____

Tomografía, Clasificación Balthazar: A B C D E

Hallazgos _____

Somatometría: Peso_(Kgs) Talla_(mts)

PE: _____ TE: _____ PT _____ IMC _____

Edad al diagnóstico de segundo episodio de pancreatitis: _____ Etiología: _____

Severidad _____

Usg _____

Tomografía, Clasificación Balthazar: A B C D E

Hallazgos _____

Somatometría: Peso_____ (Kgs) Talla_____ (mts)
PE: _____ TE: _____ PT_____ IMC_____

Edad al diagnóstico de episodios posteriores de pancreatitis: _____

Etiología: _____

Severidad _____

Usg _____

Tomografía, Clasificación Balthazar: A B C D E

Hallazgos _____

Criterios de cronicidad:

-Datos de cronicidad en imagen: Usg () TAC () CRM ()

Resultado: Normal () Anormal ()

Pseudoquiste: _____ Calcificaciones: _____ Especificar localización: _____

Colangiografía: _____

-Función exocrina:

Elastasa fecal: No () Si ()

Fecha de realización: _____ Resultado: Normal (

) Anormal ()

Esteatorrea (coprológico/Sudan): No () Si () Fecha de realización: _____ Resultado: Normal (

) Anormal ()

Especificar: _____

Función endócrina

Glucemia en ayuno

HbA1c (%):

Perfil infeccioso:

TORCH:

VDRL:

Otros:

Paraclínicos :

Mutaciones genéticas:

Anexo. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Determinación de las mutaciones R122H y N29I del gen PRSS1 y la mutación N34S del gen SPINK1 en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Número de registro:	
Lugar y fecha:	Guadalajara, Jalisco 2019
Número de participante	
Teléfono de la participante	
Justificación y objetivo del estudio:	Muchas cosas pueden estar involucradas en la enfermedad crónica del páncreas, algunas de ellas son variaciones en unas partículas llamadas genes, que hay dentro de nuestras células, que nos heredan nuestros padres y que determinan las características de todo nuestro cuerpo, así como la predisposición a algunas enfermedades. Identificar a las partículas que se involucran en las enfermedades del páncreas es importante para hacer investigaciones de nuevos tratamientos, así como de una correcta vigilancia de las enfermedades asociadas a las variaciones en estos genes. Dado que su hijo padece problemas en el páncreas, los estamos invitando a participar en esta investigación cuyo objetivo es estudiar estas partículas ya mencionadas en su hijo y saber si están o no involucradas en su enfermedad.
Procedimientos:	Se me ha informado que la participación de mi hija (o) es voluntaria y consistirá en lo siguiente: 1. Tomar una muestra de sangre de 5 ml (un tubo con tapón morado), que equivale aproximadamente a 1 cucharada de sangre, con la que se analizará si mi hija (o) presenta cambios en tres características que existen dentro de sus células llamadas genes que den más riesgo a la producción de algunas sustancias que causen enfermedad del páncreas, estas muestras se tomarán al momento de los estudios de laboratorio de control para el seguimiento de la enfermedad. La obtención de la muestra de sangre será en la vena de su brazo, como normalmente se hace cuando va al laboratorio. 2. Revisión del expediente clínico donde se tomarán los datos como peso, talla, estado nutricional, resultados de estudios de sangre, así como estudios de rayos X que se hayan tomado antes para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de mi hija (o), siempre guardando la confidencialidad y privacidad de mi hija (o).
Posibles riesgos y molestias:	Se me explicó que la obtención de la muestra de sangre es en una vena del brazo y en ocasiones puede causar alguna molestia como, por ejemplo, dolor al momento del piquete de la aguja y la posibilidad de la formación de un moretón o de una bolita que le cause molestias por unos días.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Estoy enterada (o) que no recibiré remuneración económica ni material por la participación de mi hija (o) en este estudio. Obtendré el beneficio de conocer el resultado de los análisis realizados en la consulta subsecuente de mi hija (o).
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se me informó que se me darán los resultados del estudio de sangre que se tomen en mi hija (o); y si se encuentra algún problema se me dará el consejo médico correspondiente y en mi hija (o) la atención médica y el manejo necesario que se otorgue dentro del IMSS.

Participación o retiro:	Se me explico que la participación de mi hija (o) en este estudio es completamente voluntaria. Nuestra decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Estoy enterada (o) que tengo derecho de retirar a mi hija (o) del estudio si así lo considero, sin embargo, se me notificó que la muestra de sangre una vez analizada se ingresará a un almacén y se perderá la identidad de la misma por lo que ya no se podrá eliminar dicha muestra. En caso de que mi hija (o) sea mayor de 8 años, así como a mí, se le explicó también en que consiste este estudio y se le ha solicitado su asentimiento estando de acuerdo con ello.
Privacidad y confidencialidad:	Se me explicó que toda la información que proporcione será de carácter estrictamente confidencial, es decir, será utilizado únicamente por los investigadores del proyecto. Para proteger la identidad de mi hija (o), los datos del expediente clínico que se tomen, así como de los análisis de sangre se le asignará un número para identificarlos; las muestras de sangre una vez analizadas se ingresarán a donde serán almacenadas, perdiendo la identidad de mi hija (o). También se me explicó que se me proporcionará la información para el bienestar de mi hija (o) (por ejemplo, si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Se me dijo que cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se mencionarán nombres de pacientes, su identidad será protegida y ocultada. También estoy enterada (o) que para poder utilizarlo en otros estudios relacionados, estos deben de estar registrados en los Comités de Investigación y ética correspondientes. Por lo anterior he decidido lo siguiente: <input type="checkbox"/> Sí autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Sí autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros (Si selecciona ésta opción la muestra se resguardará en laboratorio. <input type="checkbox"/> No autorizo que se tome la muestra. <input type="checkbox"/>
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	En el caso de la pancreatitis hereditaria la importancia de conocer a tiempo el diagnóstico es para poder prevenir las complicaciones entre ellas el cáncer de páncreas
Beneficios al término del estudio:	Se me informó que obtendré el beneficio de conocer los resultados de los análisis de sangre realizados en mi hija (o), además de ser necesario, mi hija (o) recibirá el manejo médico oportuno que se otorgue dentro del IMSS. Así mismo estoy enterada (o) del beneficio en general del estudio, esperando que los resultados ayuden a los médicos a conocer algunos factores que se relacionan con las enfermedades del páncreas, apoyando futuras investigaciones para encontrar nuevos tratamientos médicos.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. José de Jesús Vargas Lares. Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727. Correo: j_jesus_vg_ls@hotmail.com
Investigador Asociado:	Dr. Juan Carlos Barrera de León. Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727. Correo: jcbarrer@hotmail.com
Colaboradores:	Dra. Adjany Geovanna Bernal Villaseñor. Médico Residente de la especialidad de Gastroenterología y nutrición pediátrica con Teléfono: (33) 3617 0060 Extensión 31 727. Correo: dra.adjany.bernal@gmail.com

Nombre, firma y teléfono del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, teléfono, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, teléfono, relación y firma

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx
Clave: 2810-009-013

Anexo. Carta de Asentimiento



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA
Carta de Asentimiento en menores de edad (8 a 17 años)**

Nombre del estudio: Determinación de las mutaciones R122H y N29I del gen *PRSS1* y la mutación N34S del gen *SPINK1* en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente

Número de registro institucional _____

¿Por qué van a tomarme estos estudios?: Para saber si tienes variaciones en unas partículas llamadas genes, que hay dentro de nuestras células, que nos heredan nuestros padres y que determinan las características de todo nuestro cuerpo, así como la predisposición a algunas enfermedades.

Hola mi nombre es Adjany Bernal Villaseñor y trabajo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Actualmente estamos realizando un estudio para conocer tus genes y otras características de tu sangre y para ello queremos pedirte que nos apoyes.

Tu participación en el estudio consistiría en que tomáramos muestra de sangre de la vena de uno de tus brazos.

Tu participación en el estudio es voluntaria, es decir, aun cuando tu papá o tu mamá hayan dicho que si puedes participar, si tu no quieres hacerlo puedes decir que no. Es tu decisión si participas o no en el estudio. También es importante que sepas que, si en un momento dado ya no quieres participar en el estudio, no habrá ningún problema, o si no quieres responder alguna pregunta en particular, tampoco habrá problema.

Esta información será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o resultados sin que tú lo autorices, sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio y tus papás.

Si aceptas participar, te pido que pongas una **(X)** en el cuadrado de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre. Si **no** quieres participar déjalo en blanco.

Sí quiero participar

Nombre:

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha:

Anexo 4. Carta de confidencialidad

Guadalajara, Jalisco a _____

El Dr. José de Jesús Vargas Lares (Investigador responsable) del proyecto titulado **“Determinación de las mutaciones R122H y N29I del gen PRSS1 y la mutación N34S del gen SPINK1 en niños con pancreatitis aguda recurrente o pancreatitis crónica atendidos en Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a _____ de _____ 2018, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1310.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 020

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 011 2017082

FECHA Lunes, 26 de agosto de 2019

Dr. José de Jesús Vargas Lares

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "DETERMINACION DE LAS MUTACIONES R122H Y N29I DEL GEN PRSS1 Y LA MUTACION N34S DEL GEN SPINK1 EN NIÑOS CON PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE O PANCREATITIS CRONICA ATENDIDOS EN HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

<p>Número de Registro Institucional</p> <p>R-2019-1310-048</p>
--

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

ATENTAMENTE

Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310

Impresión

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS