



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

**ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN E INTERLEUCINAS CON
RELACIÓN AL ESTADO CLÍNICO Y RADIOGRÁFICO EN PACIENTES CON
PANCREATITIS AGUDA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

PATRICIO ALEJANDRO TAPIA VARGAS

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:

Dr. ROGELIO ZAPATA ARENAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

Dr. JOAQUÍN MORENO MORENO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 2024 AGOSTO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A mis padres, por siempre apoyarme y guiarme durante todos mis años de vida, porque sin ellos yo no habría llegado tan lejos.

Mi abuela y mis hermanos piedras angulares en mi formación y apoyos incondicionales.

A mis tutores Rogelio Zapata Arenas y Joaquín Moreno Moreno que me orientaron y apoyaron durante todo este proceso.

A Mariel mi compañera de vida y mejor amiga, que siempre me da ánimos, me aguanta y me cuida a pesar de todas las adversidades.

A mis amigos de toda la vida que a lo largo de los años hemos crecido y hemos visto como nos volvemos personas mejores juntos.

A todos mis compañeros residentes de MI y otras especialidades que, brindando su conocimiento y amistad, han sido parte fundamental de mi formación.

A todos mis maestros desde el pregrado hasta ahora, ya que cada uno aporta su grano de arena para formar médicos de calidad.

A las Dras. García Latorre Ethel Awilda y Carnalla Cortés Martha, quienes nos apoyaron para conseguir los reactivos y lograr medir los marcadores de inflamación.

Y finalmente a todos los pacientes del majestuoso HGM, que sin ellos no adquiriríamos los conocimientos que siembran los cimientos de especialistas sobresalientes.

ÍNDICE

- I. **RESUMEN ESTRUCTURADO** ¡Error! Marcador no definido.
- 1 **ANTECEDENTES** ¡Error! Marcador no definido.
- 2 **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA** ¡Error! Marcador no definido.
- 3 **JUSTIFICACION** ¡Error! Marcador no definido.
- 4 **HIPÓTESIS** ¡Error! Marcador no definido.
- 5 **OBJETIVOS** ¡Error! Marcador no definido.
- 5.1 **Objetivo general** ¡Error! Marcador no definido.
- 5.2 **Objetivos específicos** ¡Error! Marcador no definido.
- 6 **METODOLOGÍA** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.1 **Tipo y diseño de estudio** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.2 **Población** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.3 **Tamaño de la muestra** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.4 **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.5 **Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.6 **Procedimiento** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.7 **Flujograma** ¡Error! Marcador no definido.
- 6.8 **Análisis estadístico** ¡Error! Marcador no definido.
- 7 **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES** ¡Error! Marcador no definido.
- 8 **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD** ¡Error! Marcador no definido.
- 9 **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS** ¡Error! Marcador no definido.
- 10 **RECURSOS DISPONIBLES** ¡Error! Marcador no definido.
- 11 **RECURSOS NECESARIOS** ¡Error! Marcador no definido.
- 12 **RESULTADOS** ¡Error! Marcador no definido.
- 13 **DISCUSIÓN** ¡Error! Marcador no definido.
- 14 **CONCLUSIONES** ¡Error! Marcador no definido.
- 15 **REFERENCIAS** ¡Error! Marcador no definido.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

16 ANEXOS ¡Error! Marcador no definido.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



1. ABREVIATURAS

DAMPS =Damage associated molecular patterns

PRR = pattern recognition receptors

PA= Pancreatitis Aguda

Il = Interleucina

TNF = Interferon gamma

POP score = Pancreatitis Outcome Prediction score.

BISAP = Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

2. RESUMEN ESTRUCTURADO

ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN E INTERLEUCINAS CON RELACIÓN AL ESTADO CLÍNICO Y RADIOGRÁFICO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

ANTECEDENTES

La Pancreatitis Aguda sigue siendo una de las mayores causas de mortalidad y comorbilidad a nivel mundial. Se han descrito múltiples escalas de severidad clínicas y tomográficas, sin embargo, estas no se han relacionado con diferentes marcadores inflamatorios que se conoce se comportan diferente de acuerdo con el tiempo y gravedad de la enfermedad. Algunas de estos marcadores son factores proinflamatorios y otros sin desinflamatorios.

OBJETIVOS

Determinar la asociación entre escalas clínicas de severidad BISAP y las escalas de severidad tomográfica y su relación con marcadores inflamatorios e interleucinas 1Beta, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33, Interferón Gamma delta, Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa); con las características clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

JUSTIFICACIÓN

Al conocer los valores de dichos marcadores en diferentes momentos de la enfermedad, podemos determinar si existe una relación entre estos y las escalas de severidad clínicas/radiológicas. Con los resultados, se podrá determinar si alguno de los biomarcadores medidos tiene correlación con presentaciones graves de la enfermedad y consecuentemente poder predecir su curso. De existir correlación, obtendremos una nueva herramienta para poder guiar nuestro comportamiento clínico y adecuar las medidas de soporte necesarias para cada paciente desde su diagnóstico y antes de que se expresen las complicaciones.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico, Se incluyeron pacientes que hayan estado hospitalizados por diagnóstico de pancreatitis aguda y aceptado participar en el protocolo titulado “Uso De Biomarcadores E Índice De Severidad Por Tomografía Como Factores Predictores De Severidad En Pancreatitis Aguda De Acuerdo Con La Escala De Bisap” con número de registro: DI/17/108/03/004 , durante el 2017 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Estadística descriptiva con medidas de resumen, Para el análisis bivariado se utilizó prueba de T de student para comparar niveles entre 2 grupo.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



Correlación entre niveles de marcadores séricos y escalas de gravedad, se realizó correlación de Pearsons.

RESULTADOS

Se estudiaron 19 sujetos con diagnóstico de PA de distinta etiología, de los cuáles 10 de ellos (52.6%) correspondían al sexo masculino, la etiología más común fue biliar 21,1%. La comorbilidad más común fue diabetes mellitus tipo 2 el 47.4% había cursado con un evento previo de pancreatitis. Se indentificó una correlación sin significancia estadística entre la escala de Marshall y las factor de necrosis tumoral, interleucina 18, interleucina 12 y CA-125

CONCLUSIONES

Existe una asociación entre las interleucinas inflamatorias y las categorías de mayor severidad medidas por Glasgow y Marshall. La determinación de severidad calculada por la escala de Marshall fue la que tuvo mejor rendimiento en los valores séricos de las citocinas proinflamatorias comparadas con las demás escalas

Palabras clave: Acute Pancreatitis, Biomarkers, Severity score, Correlation.

ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN E INTERLEUCINAS CON RELACIÓN AL ESTADO CLÍNICO Y RADIOGRÁFICO EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

3. ANTECEDENTES

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad del páncreas con múltiples etiologías, presentaciones clínicas y variantes de severidad, en las que todas las presentaciones comparten inflamación, algunas veces regulada y autolimitada, pero en otras desmedida con afecciones a nivel sistémico que pueden desencadenar complicaciones en distintos sistemas del cuerpo (1).

Se calcula que la pancreatitis es la primera causa de hospitalización de índole gastrointestinal en el mundo, con cifras de hasta 34 casos por cada 100,000 en países desarrollados hasta un 80% se autolimita a enfermedad leve, el 20% restante progresarán a enfermedad moderada o grave con complicaciones necróticas y/o fallo multiorgánico. Se ha visto que la mortalidad en la pancreatitis aguda severa (PAS) oscila entre el 20-40% dependiendo de diversos factores (2); generalmente estos pacientes cursan con secuelas, que impactan de manera negativa en la calidad de vida posterior a la resolución del cuadro agudo y a pesar de los avances en el tratamiento, no se ha encontrado alguno que elimine dichas complicaciones crónicas. Por esta razón sigue siendo de vital importancia la prevención de estas complicaciones (3).

Para poder determinar la progresión de la enfermedad es necesario entender la fisiopatología de la pancreatitis y el rol de los marcadores de inflamación involucrados para determinar su traducción a la hora de medirlos, en las diversas etapas de la enfermedad. Posterior al insulto al páncreas inicial, se inicia autólisis de las células acinares pancreáticas por activación temprana de las enzimas en los acinos pancreáticos, lo que genera expresión de los receptores TOLL e inflamomas con lo que se reclutan y activan neutrófilos, y monocitos. Tras esta cascada de procesos inmunológicos, sucede la liberación de múltiples interleucinas inflamatorias, que son la piedra angular de nuestro objetivo de estudio.

Interleucinas

Il-1beta: La interleucina 1beta es bien conocida por sus facultades proinflamatorias, y es una de las principales interleucinas mediadoras de la respuesta inmune. Es producida en su mayoría por los monocitos y macrófagos ante la respuesta de un patrón molecular asociados a los patógenos (PAMS) (4). Al expresarse contribuye de manera principal al reclutamiento de células inflamatorias a nivel local y sistémico, lo que desata la expresión de múltiples enzimas como la fosfolipasa A2, ciclooxigenasa 2 y óxido nítrico. A nivel sistémico esto se traduce en vasodilatación que puede generar hipotensión, fiebre, neutrofilia y trombocitosis (5). En el contexto de pancreatitis aguda, se ha observado, como un excelente predictor de severidad con hasta un 82% asertividad. De igual manera si se miden las concentraciones en las primeras

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



48-72hrs tiene un valor predictivo positivo de hasta 88% para predecir necrosis pancreática. Dentro de los niveles con mejor predicción se determinó un corte de >1 pg/ml.

Il-6: Es conocida como la interleucina inflamatoria por excelencia, con efectos tanto vitales como dañinos cuando esta no se logra regular de manera adecuada. Es secretada por células inflamatorias, de predominio macrófagos y leucocitos. Dentro de las consecuencias de la expresión de interleucinas en el torrente sanguíneo se encuentran aumento de la síntesis de proteínas a nivel hepático, lo que se traduce en aumento de amiloide A, fibrinógeno, proteína c reactiva, disminución en los niveles de albúmina lo que puede generar edema y congestión visceral, al contribuir al transporte del hierro a nivel intestinal, reduce las concentraciones séricas de hierro. En médula espinal produce la maduración de megacariocitos, por lo que expresan mayor cantidad de plaquetas y genera trombocitosis reactiva. A nivel celular, contribuye en la maduración de linfocitos TCD4 y TCD8; así como la producción de anticuerpos por los linfocitos B. En hueso favorece la producción de osteoclastos, que de persistir puede llevar a complicaciones como osteopenia u osteoporosis (6). En el contexto de pancreatitis aguda se ha correlacionado con mayor incidencia de pancreatitis severa al presentar niveles elevados en etapas tempranas de la enfermedad que correlaciona con una progresión más rápida y complicaciones posteriores al cuadro agudo. En un estudio por Hong Zhang et al, lograron correlacionar la presencia de niveles elevados de Il-6 con presencia de edema pulmonar y por lo tanto casos graves de pancreatitis severa por aumento en la permeabilidad capilar secundaria a la expresión de dicha interleucina (7). En un meta-análisis realizado por Elie Aoun et al. Encontraron una sensibilidad de 83.6% y especificidad de 75.6% con una razón de verosimilitud de 3.43 al día 1 de toma de la muestra. Por lo que se concluye que es un excelente candidato para medir y determinar progresión de la severidad(8).

Il-8: La interleucina 8 es un fuerte marcador y regulador de inflamación con amplia actividad a nivel local. Al ser una molécula resistente a proteólisis y temperatura es un excelente marcador local para reclutar reactantes de fase aguda (9). Su uso en pancreatitis severa se ha estudiado en múltiples trabajos de investigación, se ha concluido que tiene una sensibilidad 65.8% y especificidad de 66.5%, con una razón de verosimilitud de 1.96 al día 1 del cuadro de pancreatitis, sin embargo, al medir en el segundo día aumenta la relevancia estadística con área bajo la curva (AOC) de 0.91. Por lo que parece tener un mejor rendimiento una vez que el cuadro ya se haya establecido (8).

Il-10: Es una fuerte interleucina de carácter antiinflamatorio producida por linfocitos TH-2 principalmente, pero no de manera exclusiva, sabemos que existen múltiples células de defensa que regulan su expresión por medio de retroalimentación negativa para que a mayor presencia de células de memoria se inhiban los factores de inflamación locales (10). Su rol en la pancreatitis aguda no está bien determinado, si bien se esperaría que a mayores niveles se esperaría una menor respuesta inflamatoria solo se ha logrado demostrar en modelos

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



animales, sin una reproducción fiel a humanos. Sin embargo, un polimorfismo en el gen rs1800896 ha demostrado una asociación con pancreatitis aguda (11).

Il-12: Es una citocina proinflamatoria que destaca por ser un fuerte inductor de interferón gamma e interleucina 23. Es suprimida de manera parcial por Interleucina 10 y factor de necrosis tumoral (TNF) (12). Es esperado que los pacientes presenten un aumento en dicha interleucina al presentar un episodio de pancreatitis aguda, sin embargo, no se ha estudiado en humanos la relación de esta con la severidad del cuadro de pancreatitis. Por lo que existe el campo de estudio para el mismo (13).

Il-17: La interleucina 17 se añade al grupo de interleucinas proinflamatorias, principalmente secretada por los linfocitos Th17 y Natural Killers. Se ha teorizado que al ser una interleucina proinflamatoria se ha correlacionado con el diagnóstico de pancreatitis y se teoriza que puede tener correlación con la severidad de esta (14).

Il-18: Es una interleucina antiinflamatoria producida principalmente por células mononucleares, generalmente inducidas por interferón alfa, gamma y beta. Así como de reclutamiento y quimiotaxis de neutrófilos, Se han realizado estudios en los que dicha citocina se encuentra elevada en pacientes con pancreatitis aguda, sin embargo no se han realizado mayores análisis sobre su utilidad en la severidad del cuadro (15).

Il-23 y 33: Son citocinas proinflamatorias relativamente nuevas desde su descubrimiento, el rol en diversas patologías aún es tema de estudio, sin embargo, se teoriza que en patologías con características inflamatorias, van a estar más elevadas al tener efectos pleiotrópicos (13,16).

Factores de Riesgo

Al ser una enfermedad con múltiples etiologías se tienen bien identificados los factores de riesgo que predisponen a estas. A continuación, se citan los principales factores de riesgo descritos de acuerdo con cada etiología.

El síndrome metabólico se ha caracterizado como una asociación de múltiples condiciones entre las que se encuentran, hiperglicemia, dislipidemias, hipertensión arterial y obesidad central. Los resultados de los estudios que han tratado de relacionar el síndrome con PA han sido variados (17). Sin embargo, se ha demostrado una prevalencia del 62.8% de síndrome metabólico en los pacientes con PA, por lo que se asume que diversos factores de los elementos que integran dicho síndrome son fundamentales para el desarrollo de los cuadros de pancreatitis severa (18).

La hiperlipidemia está bien descrita como la tercer mayor causa a nivel mundial de pancreatitis severa (19). Existe una relación bien definida entre los niveles por arriba de 1,000mg/dl y la

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



presentación de dicha entidad. Se ha descrito que aproximadamente el 20% de todos los casos de PA son derivados de esta condición. La fisiopatología de esta parece explicarse por un aumento en la viscosidad sanguínea que genera taponamiento en capilares sanguíneos y que condiciona la activación de tripsinógeno a nivel acinar pancreático, lo que desencadena la cascada de daño tisular previamente descrita. De igual manera se ha observado una relación entre esta entidad etiológica y el desarrollo de cuadros más severos de PA (20).

La primera causa a nivel mundial de PA, con el 38% de los casos, se da por la formación de sales en exceso lo que, aunado al sedentarismo, se acumulan en la vía biliar con mayor tropismo a la vesícula biliar, ahí, se acumulan y al no excretarse se conjugan y forman litos que pueden fugar hacia el colédoco y posterior terminar obstruyendo el conducto pancreático y consecuentemente aumentado la presión intra-pancreática, que condiciona activación de las enzimas dentro del parénquima y desencadena el cuadro (21).

La segunda causa más común de PA a nivel mundial es por el exceso en el consumo de alcohol, si bien esta entidad tiende a asociarse predominantemente a pancreatitis crónica, se ha observado que es un factor de riesgo para PA por diversos mecanismos fisiopatológicos que aún se encuentran en estudio (22). Uno de los mecanismos propuestos por Katz et al (23), es que el consumo de este funciona como cofactor al disminuir el umbral para el desencadenamiento de PA por otras etiologías como las previamente mencionadas. Otra teoría implica la afección a nivel de sistema nervioso central a nivel del núcleo motor dorsal del nervio vago, lo que predispone a vómito y desregulación en la actividad del duodeno y la vesícula biliar, lo que podría condicionar reflujo en el conducto pancreático y posterior la presentación del cuadro (22).

Cuadro clínico

La presentación de la pancreatitis aguda tiende a tener diferentes cuadros y síntomas, sin embargo, las guías de Atlanta para el diagnóstico y clasificación de la PA describen que es necesario que se presente con al menos 2 de 3 criterios: I. Dolor abdominal de tipo transfixivo, típicamente en hemicinturón, de inicio súbito. II. Evidencia bioquímica con elevación de amilasa y/o lipasa 3 veces por arriba del límite superior establecido por el laboratorio. III. Imágenes radiológicas compatibles con el cuadro de pancreatitis aguda (24). Tras diagnósticas el cuadro es necesario definir la severidad de este, con la intención de saber qué tipo de manejo requerirá el paciente y su riesgo de complicaciones.

Evaluación de severidad

Para esto existen múltiples escalas de severidad que se han desarrollado a lo largo de los años. Por su utilidad se han dividido en escalas clínicas y radiológicas. LA primera escala elaborada en 1974 fue la de Ranson originalmente valoraba 5 aspectos con posterior adición en 1979 de parámetros incluir la etiología biliar. La mortalidad se eleva con un mayor puntaje;

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



tiene un rendimiento de 0.81, 0.839, 0.556 y 0.803 para severidad, falla orgánica, necrosis y mortalidad; respectivamente (25).

La escala APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score), originalmente creada para pacientes con enfermedades agudas y admitidos a una unidad de cuidados intensivos (UCI) es una escala compleja que requiere de 14 parámetros para calcular, por lo que tiende a ser complejo obtener todos los datos al ingreso del paciente. Posteriormente se decidió adaptar la escala específicamente a pancreatitis aguda y se creó la escala APACHE II, se considera que su utilidad al determinar mortalidad no es lo único ya que de igual manera ayuda a determinar el riesgo de pancreatitis necrotizante con un valor positivo predictivo de 43% pero uno negativo de 86% actualmente sigue teniendo utilidad pronóstica, sin embargo persiste como la escala más difícil de calcular en hospitales poco equipados (26).

Ante las dificultades por la extensión de elementos requeridos en las escalas previamente mencionadas, en el año 2008 se decidió crear una escala que fuera más práctica para valorar el riesgo de mortalidad sin tener que esperar tanto tiempo y con mejor reproducibilidad en centros hospitalarios de primer o segundo nivel. Esta escala llamada The Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) se implementó tomando en cuenta solo 5 elementos, que son Urea, estatus mental, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), edad y presencia de derrame pleural. Se ha valorado su rendimiento como predictor de mortalidad contra las otras escalas con resultados positivos, tomando como punto de corte 3 puntos se obtuvo una sensibilidad del 0.51 y una especificidad de 0.91. Por estas razones se ha establecido como la escala con mejor rendimiento tanto por practicidad como por resultados (27).

Dentro de las escalas radiológicas de severidad, la escala tomografía de Balthazar se ha sido la más utilizada históricamente, sin embargo, la presencia de necrosis es un factor determinante para predecir mortalidad y complicaciones. Si bien la escala la incluía en su estadio más severo. Se observó que esto no era suficiente, por lo que se propuso el índice de severidad tomográfica de pancreatitis aguda en la que se asignan puntos de acuerdo al porcentaje de necrosis y obteniendo una mejor relación entre las imágenes obtenidas y el riesgo de comorbilidades del paciente (28).

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad potencialmente mortal, en la que se ven involucradas múltiples etiologías; todas comparten un daño agudo al parénquima pancreático que predispone a inflamación y consecuentemente expresión de múltiples marcadores inmunológicos. Existen métodos clínicos y radiológicos para determinar la severidad del cuadro clínico. Estas sola no guarda relación con la severidad de la enfermedad por lo que se ha buscado diferentes marcadores que puedan evidenciar la severidad del cuadro y la relación con las esquelas existentes.

El presente estudio pretende generar información acerca de qué escalas ofrecen una mejor relación con el pronóstico del paciente y la severidad de la enfermedad, a través de un análisis cuantitativo de los valores éticos de diferentes marcadores e interleucinas con las categorías de las escalas usadas con mayor frecuencia.

5. JUSTIFICACIÓN

Al conocer los valores de dichos marcadores en diferentes momentos de la enfermedad, podemos determinar si existe una relación entre estos y las escalas de severidad clínicas/ radiológicas. Con los resultados, se podrá determinar si alguno de los biomarcadores medidos tiene correlación con presentaciones graves de la enfermedad y consecuentemente poder predecir su curso. De existir correlación, obtendremos una nueva herramienta para poder guiar nuestro comportamiento clínico y adecuar las medidas de soporte necesarias para cada paciente desde su diagnóstico y antes de que se expresen las complicaciones.

6. HIPÓTESIS

Si las escalas de severidad las escalas de severidad y sus puntajes evidencien un mayor proceso inflamatorio durante la pancreatitis aguda al determinar los marcadores de inflamación y citosinas pro-inflamatorias, observaremos una correlación positiva con el puntaje y las categorías de dichas escalas, asimismo, observaremos un mayor nivel de valores de citosinas en las categorías de mayor severidad.

7. OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la asociación entre escalas clínicas de severidad BISAP y las escalas de severidad tomográfica y su relación con marcadores inflamatorios e interleucinas 1Beta, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33, CA-125, Interferón Gamma delta, Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa); con las características clínicas de los pacientes con pancreatitis aguda en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



Objetivos específicos

- Caracteriza clínicamente los eventos de pancreatitis aguda en sujetos hospitalizados.
- Asociar los niveles serológicos de 1Beta, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33, Ca 125 Interferón Gamma delta, Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa), con las categorías de severidad de las escalas clínicas, en pacientes hospitalizados bajo diagnóstico de pancreatitis aguda por cualquier etiología al momento del ingreso y a las 48 horas de hospitalización.
- Correlacionar los puntajes y riesgos de severidad con los niveles séricos de las interleucinas y citosinas pro inflamatorios.
- Caracterizar niveles serológicos de marcadores de inflamación e interleucinas por gravedad de escala clínica y radiológica.

8. METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y analítico

Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (ANEXO 1).

Población

Se incluyeron pacientes que hayan estado hospitalizados por diagnóstico de pancreatitis aguda y aceptado participar en el protocolo titulado "Uso De Biomarcadores E Índice De Severidad Por Tomografía Como Factores Predictores De Severidad En Pancreatitis Aguda De Acuerdo Con La Escala De Bisap" con número de registro: DI/17/108/03/004 , durante el 2017 en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Tamaño de la muestra

Se realizó por conveniencia y número de reactivos disponibles por el proveedor una búsqueda de los primeros 19 pacientes que ingresaran con el diagnóstico de pancreatitis aguda al servicio de urgencias y que cumplieran los siguientes criterios.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de Inclusión:

Pacientes de 18-65 años, de cualquier género.

Pancreatitis aguda diagnosticada por 2 de 3 criterios (clínica, imagen y/o laboratorio)

Pacientes que cuenten con elementos para calcular escalas de severidad a su ingreso

Criterios de exclusión:

Pacientes inmunocomprometidos

Pacientes que hayan recibido antibiótico los últimos 3 meses o con infección documentada al ingreso

Pacientes embarazadas

Criterios de eliminación:

Pacientes que hayan requerido manejo quirúrgico por cualquier causa durante el internamiento.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



Operacionalización de las variables a evaluar y forma de medirlas

Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Hombre o mujer	Nominal	0= Hombre. 1= Mujer.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento	Edad de los pacientes en años.	Cuantitativa	Años
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Kilogramos	Cuantitativa	Kilogramos
Talla	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza	Metros	Cuantitativa	metros
Índice de masa corporal	Medida de la obesidad calculada en peso/talla en la población de estudio	Índice entre peso en kg/ talla en m ²	Cuantitativa	kg/m ²
Número de comorbilidades	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad	Número de comorbilidades del paciente	Cuantitativa	Número total de comorbilidades

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

	renal crónica, insuficiencia cardíaca, dependencia funcional			
Etiología de pancreatitis aguda	Proceso inflamatorio agudo de páncreas	Diagnóstico principal como motivo de ingreso	Nominal	1 = Biliar 2= Alcohólica 3= Hipertrigliceridemia 4 = Tóxica 5= Urémica 6 = Post CPRE 7= Otras
Antecedente de pancreatitis aguda	Historial médico de pancreatitis aguda previo al internamiento	Presente o ausente	Nominal	0 = No 1 = Sí
Niveles séricos de marcadores de inflamación e interleucinas	Niveles séricos al momento del ingreso hospitalario y a las 48 horas de: 1Beta, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33, Interferón Gamma delta, Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1) y Factor de Necrosis	Niveles séricos de acuerdo con marcadores de inflamación e interleucinas	Cuantitativa	IL-1B: ≤ 5 pg/ml IL-6: > 17 pg/ml IL-8: Medido en pg/ml IL-10: 12 pg/ml IL-12: Medido en Pg/ml IL-17: <1.4 pg/ml IL-18: 2000-3000 pg/ml IL-23: medido en Pg/ml

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

	Tumoral (TNF-alfa).			<p>IL-33: medido en pg/ml</p> <p>Interferón Gamma delta: <8.6pg/ml</p> <p>Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1): 157 pg/ml</p> <p>Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa): 24.47 pg/ml</p>
Escalas clínicas y radiológicas de gravedad de pancreatitis aguda	Puntaje obtenido o gravedad de escalas APACHE, escala de Glasgow, BISAP, POP, Ranson y Baltazar	Puntaje o estratificación de escalas clínicas y radiológica	Cuantitativa Ordinal	<p>APACHE:</p> <p>0-4 puntos 4% mortalidad</p> <p>5-9 puntos 8% de mortalidad</p> <p>10-14 puntos 15% mortalidad</p> <p>15-19 puntos 24% mortalidad</p> <p>20-24 puntos 40% mortalidad</p> <p>25-29 puntos 55% mortalidad</p> <p>30-34 puntos 73% mortalidad</p> <p>>35 puntos 85% mortalidad</p> <p>Glasgow: 0-2 bajo riesgo de PA severa</p> <p>≥ 3 alto riesgo de PA severa</p>

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

				<p>BISAP: 0-2 puntos baja mortalidad ≥ 3 puntos alta mortalidad</p> <p>POP: A mayor valor predispone mayor mortalidad, entre 0.95%-51.3%</p> <p>Ranson: 0-2 mortalidad 0-3%, 3-4 mortalidad 15%, 5-6 mortalidad 40%, 7-11 mortalidad cercana al 100%</p> <p>Baltazar: A: páncreas normal B: Crecimiento pancreático C: Edema peri pancreático D: Colección única E: 2 o más colecciones y/o presencia de gas en parénquima o en edema peri pancreático.</p>
Mortalidad	Fallecimiento secundario a pancreatitis aguda	Presente o ausente	Nominal	0 = No 1 = Sí

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

9. Procedimiento

Se revisaron los datos de los pacientes participantes del protocolo "Uso De Biomarcadores e Índice De Severidad por Tomografía como Factores Predictores De Severidad En Pancreatitis Aguda De Acuerdo Con La Escala De Bisap" con el FOLIO: DI/17/108/03/004,

ACEPTADO POR el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

El cual se realizó durante el año 2017 y se incluyeron a pacientes que hayan ingresado al servicio de urgencias con el diagnóstico de pancreatitis aguda en el año 2017 y que hayan aceptado la participación en dicho estudio, se realizó una base de datos en el programa Microsoft Excel con características sociodemográficas: sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal, número de comorbilidades, etiología de la pancreatitis aguda, antecedentes de pancreatitis aguda, niveles séricos de interleucinas y marcadores de inflamación, escalas clínicas y radiológicas de gravedad de pancreatitis aguda, necrosis pancreática y Mortalidad. Para la recolección de datos y análisis, se empleó el programa estadístico SPSS versión 27.0. Se aclara que para el almacenamiento de datos únicamente los investigadores tuvieron acceso a la información por lo que se considera que fue confidencial.

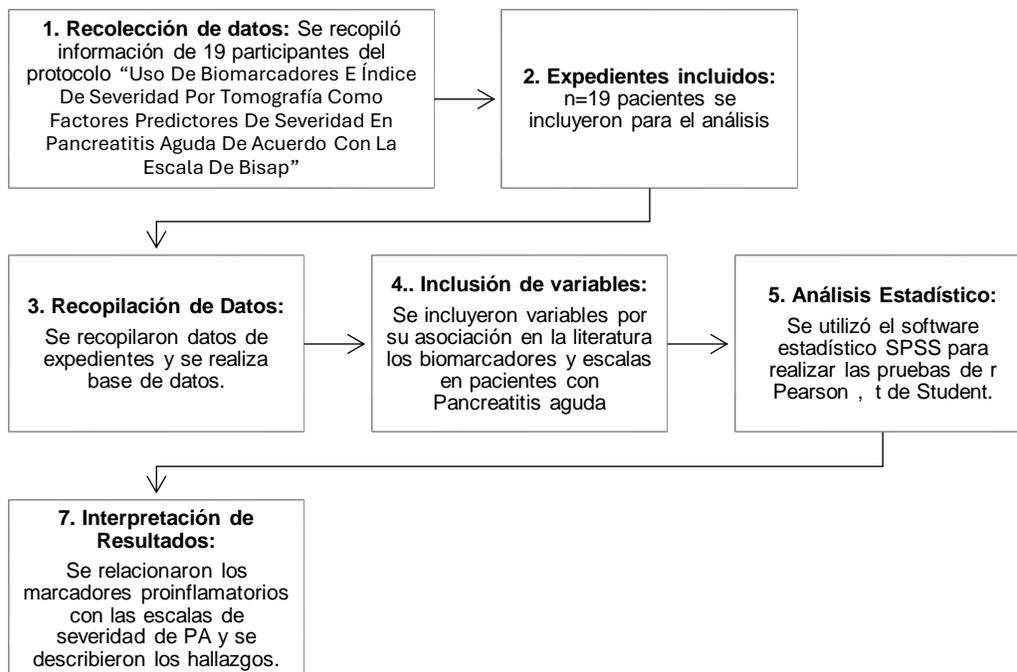
MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



10. Flujograma



11. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS versión 27.0. Para la estadística descriptiva, en cuestión de variables nominales, se empleó frecuencia absoluta y relativa, y para variables numéricas, al tratarse de un estudio donde se analizaron 19 pacientes, se evaluó de forma inicial el tipo de distribución mediante prueba de Shapiro-Wilk, y en caso de libre distribución se empleó mediana y rango intercuartil, y para variables numéricas de distribución normal, se emplearon medias y desviación estándar.

Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de la siguiente forma:

Tipo de análisis	Estadística realizada	Variables
Univariado	Estadística descriptiva con medidas de resumen	Características basales de la población estudiada y valores bioquímicos y de escalas utilizadas

Bivariado	Se utilizó prueba de T de student para comparar niveles entre 2 grupos.	Se compararon los valores bioquímicos, por gravedad baja y alta de escala de Glasgow y Marshall
Correlación entre niveles de marcadores séricos y escalas de gravedad	Correlación de Pearson como prueba paramétrica	Correlación entre niveles de marcadores séricos y escalas de gravedad

Se utilizará punto de significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- | | |
|-------------------------------------|------------------|
| 1. Presentación del protocolo | Enero 2017 |
| 2. Revisión de expedientes clínicos | Enero junio 2016 |
| 3. Análisis de resultados | Julio de 2024 |
| 4. Presentación de resultados | Agosto 2024 |

12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se siguieron los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y la normativa de investigación en salud de México, por lo que la confidencialidad de los datos en el expediente clínico es protegida. Los datos se utilizaron únicamente con fines de investigación y análisis, sin identificar personalmente a los pacientes involucrados. El riesgo de esta investigación de acuerdo Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud corresponde a la categoría I o investigación sin riesgo, ya que se obtuvieron datos de un estudio realizado previamente. El estudio se apegó a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki (29) y sus enmiendas. Para este estudio, no existe conflicto de intereses por parte de los investigadores.

13. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Se esperó obtener información de importancia clínica, para poder determinar nuevos métodos para reducir la mortalidad y comorbilidades secundarias a Pancreatitis Aguda severa en México. Con esto se pueden idear nuevos protocolos al momento de valorar un paciente con pancreatitis aguda desde su ingreso al servicio de urgencias y durante su evolución. Al ser un método diagnóstico que solo requiere una muestra de suero, es práctico y reproducible en

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



distintos centros hospitalarios. Asimismo, se buscará su publicación en una revista nacional y presentación en congreso de medicina interna 2024.

14. RECURSOS DISPONIBLES

El presente proyecto de investigación se realizó en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Los participantes se describen a continuación:

Dr. Rogelio Zapata Arenas Medico Adscrito de Medicina Interna: Investigador asociado y coordinador del proyecto de investigación.

Dr. Joaquín Moreno Moreno Medico Adscrito de Infectología: Investigador asociado y coordinador del proyecto de investigación.

Dr. Patricio Alejandro Tapia Vargas: Médico residente de 4° año de Medicina Interna: Investigador principal.

Dra. Martha Carnalla Cortés: Maestra en Ciencias Químico-biológicas por el INP y Doctora en ciencias por el INSP

15. RECURSOS NECESARIOS

Para el presente estudio se contaba con todos los recursos necesarios ya que se trata de un análisis de los datos obtenidos del protocolo “Uso De Biomarcadores E Índice De Severidad Por Tomografía Como Factores Predictores De Severidad En Pancreatitis Aguda De Acuerdo Con La Escala De BISAP”; siendo necesario para poder realizar este estudio una computadora portátil personal y programa estadístico SPSS, siendo que los cuales los investigadores asociados ya contaban con dicho material.

16. RESULTADOS

Se recabaron datos de 19 participantes del protocolo “Uso De Biomarcadores E Índice De Severidad Por Tomografía Como Factores Predictores De Severidad En Pancreatitis Aguda De Acuerdo Con La Escala De BISAP”. De los cuáles 10 de ellos (52.6%) correspondían al sexo masculino, la etiología más común fue biliar 21,1%, de ellos el 57.9% no se identificó la etiología. La comorbilidad más común fue diabetes mellitus tipo 2; hasta en un 36.8% consumía alcohol de forma regular y el 26,3% usaba tabaco.

Con respecto a las etiologías en el 21.1% se identificó litiasis el 42.1% tenía litiasis al momento del a valoración inicial, y el 47.4% había cursado con un evento previo de pancreatitis. El resto de las características se muestran en la siguiente tabla (Tabla1).

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



Tabla 1. Características clínicas y hábitos de los sujetos con PA

Variable	n= 19 (100%)
Sexo^b	
Mujer	9 (47.36)
Hombre	10(53.74)
Edad en años^a	43.2 (18-79)
Peso en kilogramos^a	76.17 (50-100)
Talla en metros^a	1.65 (1.5-1.76)
IMC kg/m²^a	27.62 (1.46-1.79)
Estado nutricional^b	
Bajo peso con IMC <18.5 kg/m ²	0 (0)
Peso normal con IMC 18.5-24.9 kg/m ²	4 (22.2)
Sobrepeso con IMC 25-29.9 kg/m ²	10 (55.56)
Obesidad con IMC ≥30 kg/m ²	4 (22.2)
Comorbilidades	
Ninguna	12 (66.6)
Diabetes Mellitus tipo 2	3 (16.6)
Hipertensión Arterial Sistémica	0 (0)
Enfermedad Renal Crónica	1 (5.55)
Otros	2 (11.11)

^aLos valores son presentados como mediana y rango intercuartil

^bLos valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa

Considerando el puntaje de las escalas clínicas destaca que; la frecuencia en relativa acumulada, de BISAP leve fue del 94.5%; con respecto al Glasgow se clasificó con base a la frecuencia relativa acumulada como riesgo bajo al 72,2%. Resto de clasificaciones ver tablas y anexo 2. (Tabla 2)

2. Frecuencia de categorías de severidad por escalas clínicas.

Variable	Al ingreso n= 18 (100%)	A las 48hrs N=19 (100%)
IL-1B:	98.8 (3.95-662)	108.18(3.95-638)
II-6:	887.74(36.12-5356)	428.44(23.07-905.69)
IL-8:	143.26(6.67-78.09)	21.97(5.12-145.7)
IL-10:	9.38(2.44-41.65)	9.23(2.57-35.14)
IL-12:	36.5(2.7-189.3)	58.79(2.7-352.8)
IL-17:	39.65(4.27-110.6)	40.72(4.27-122.56)
IL-18:	1614.84(323.7-7291)	1104.89(122.41-3360)
II-23:	91.34(25.53-295.26)	91.7(23.94-438.282)
IL-33:	266.11(20.68-800.17)	241.38(27.83-989.15)
Interferón Gamma delta:	80.56(14.07-386.56)	74.76(6.3-507.47)
Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1):	2086(449.75-8976)	1514.28(200.72-5878)
Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa):	30.37(6.8-168.42)	42.02(8.86-179.68)
Ca-125	22.85(3.6-172.2)	64.38(4.8-255.4)
Escalas^b	N=19 (100%)	
BISAP riesgo bajo	18 (94.7)	
BISAP riesgo alto	1 (6.3)	
APACHE	7.16(2-14)	
Glasgow Riesgo bajo	13(68.4)	
Glasgow Riesgo alto	5(32.6)	
Marshall sin falla orgánica	16(88.8)	

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

Marshall con falla orgánica	2(12.2)
POPscore	10.11(1-20)
RANSON	1.38(0-4)

^aLos valores son presentados como mediana y rango intercuartil

^bLos valores son presentados como frecuencia absoluta y relativa

Al comparar las interleucinas con las escalas de gravedad, encontramos significancia únicamente en la interleucina 8 comparada con la escala de Marshall con valores de 24.36 pg/ml y 1094.5pg/ml con P: 0.002, resto de valores representados en la siguiente tabla. (Tabla 3). Con respecto a la escala de Marshall, la media de los niveles séricos de il-1 en el grupo de riesgo bajo fue menor que la media reportada en el grupo alto (77 ce vs 173 de. Aunque no se logró significancia estadística; Il-18 y factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-12 e Interleucina-17 demostraron resultados aceptables.

Tabla 3: Niveles comparativos entre gravedad de escalas Glasgow y Marshall

Variable	Glasgow Riesgo bajo	Glasgow Riesgo Alto	P
IL-1B:	56.3554 ± 79	171.0840 ± 275.7	0.4
II-6:	1100.7 ± 507.5	334.0 ± 389.9	0.28
IL-8:	193.6 ± 596.7	12.38 ± 4.61	0.5
IL-10:	10.47 ± 11.27	6.52 ± 2.85	0.45
IL-12:	38.0 ± 55.0	6.5 ± 2.8	0.13
IL-17:	30.6 ± 55.0	13.6 ± 14.6	0.44
IL-18:	1725.3 ± 1918.6	1327.6 ± 624.7	0.6
II-23:	90.27 ± 90.1	94.1 ± 95.6	0.93
IL-33:	271.9 ± 276.58	250.9 ± 229.67	0.88
Interferón Gamma delta:	70.81 ± 110.29	105.9 ± 134.6	0.57
Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1):	2494.6 ± 2488.9	1023.6 ± 134.6	0.2

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx

Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa):	31.2 ± 42.0	28.14 ± 13.0	0.87
Ca-125	13.6 ± 12.1	45.1 ± 71.34	0.19
Variable	Marshall Riesgo bajo	Marshall Riesgo Alto	P
IL-1B:	77.6 ± 159.2	173.3 ± 173.8	0.43
IL-6:	798.7 ± 1367.7	1599.9 ± 896.6	0.43
IL-8:	24.36 ± 22.87	1094.5 ± 1532.2	0.002
IL-10:	8.4 ± 9.3	17.4 ± 13.6	0.23
IL-12:	22.5 ± 28.9	98.4 ± 128.7	0.031
IL-17:	28.2 ± 42.4	7.0 ± 3.98	0.5
IL-18:	1692.5 ± 1740.2	993.2 ± 128.4	0.58
IL-23:	80.6 ± 81.3	177.4 ± 135.9	0.15
IL-33:	242.7 ± 233.8	453.2 ± 481.3	0.29
Interferón Gamma delta:	73.7 ± 115.8	135.7 ± 122.7	0.48
Proteína Cofactor de Membrana-1 (MCP-1):	21110.4 ± 2312.7	1883.2 ± 1594.9	0.89
Factor de Necrosis Tumoral (TNF-alfa):	20.6 ± 8.37	108.5 ± 84.8	0.38
Ca-125	13.7 ± 11.2	91.8 ± 113.8	0.5

Valores representados en media y desviación estándar. T de student para muestras independientes

En cuanto a la escala de correlaciones se observa que el coeficiente de correlación no rebasó 0.5 en muchos marcadores con excepción de Factor de necrosis Tumoral alfa en contra la escala de Marshall con ($R = 0.54$ $P 0.019$), por lo que se puede considerar una correlación leve. Destacando que el puntaje de BISAP guarda una correlación negativa estadísticamente siguiente ($R = -0.505$, $P 0.032$) con la proteína MCP-1. El resto de los valores son demostrados en la siguiente tabla (Tabla 4)

TABLA 4. Correlación entre escalas pronósticas y marcadores de inflamación

		Ranson	POPScore	Marshall C	IL-1b	INFG	TNFa	MCP-1	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12	IL-17	IL-18	IL-23	IL-33	Ca-125	
Rho de Spearman	Ranson	Coefficiente de correlación	1,000	,509	,318	,432	,197	,380	-,130	,020	-,107	,032	-,019	-,231	,107	-,090	,002	,439
		Sig. (bilateral)	.	,031	,199	,073	,434	,120	,606	,936	,673	,899	,939	,356	,673	,723	,993	,078
		N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	POPScore	Coefficiente de correlación	,509	1,000	,205	,201	,391	,112	-,300	-,266	-,186	,077	-,226	-,255	,023	,049	,085	,197
		Sig. (bilateral)	,031	.	,415	,424	,109	,659	,226	,286	,459	,763	,367	,308	,929	,848	,738	,450
		N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	Marshall C	Coefficiente de correlación	,318	,205	1,000	,375	,341	,545	,034	,375	,204	,375	,188	-,140	-,034	,375	,170	,335
		Sig. (bilateral)	,199	,415	.	,125	,166	,019	,893	,125	,416	,125	,455	,578	,893	,125	,499	,188
		N	18	18	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

Correlación de Pearson entre escalas pronósticas y marcadores inflamatorios

		BISAP	INFG	TNFa	MCP-1	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12 -d	IL-18	IL-23	IL-33	Ca-125
BISAP	Correlación de Pearson	1	,025	-,114	-,505	-,438	-,033	-,107	,141	-,015	,063	,009	-,101
	Sig. (bilateral)	.	,923	,651	,032	,069	,896	,674	,576	,953	,804	,971	,701
	N	19	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17

Correlación de Pearson entre escala de BISAP y marcadores inflamatorios

		APACHE E	INFG	TNFa	MCP-1	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12 -d	IL-18	IL-23	IL-33	Ca-125
APACHE E	Correlación de Pearson	1	,150	,131	-,099	-,059	,178	-,200	-,208	,415	-,188	-,161	-,125
	Sig. (bilateral)	.	,552	,603	,695	,815	,481	,425	,424	,087	,455	,525	,632
	N	18	18	18	18	18	18	18	17	18	18	18	17

Correlación entre escala de APACHE II y marcadores inflamatorios

17. DISCUSIÓN

Dada la relevancia clínica de los eventos de pancreatitis aguda se han realizado y desarrollado múltiples escalas clínicas para evaluar su severidad y su pronóstico.

Asimismo, se han realizado diferentes estudios que han validado escalas de severidad a través de imagen las cuales se ha demostrado, que no guarda relación con los las escalas clínicas. Por tal motivo es importante desarrollar y fortalecer las escalas existentes mediante estudios cuantitativos que den una mayor certidumbre sobre la evaluación de la severidad de esta enfermedad.

En el presente estudio pretendimos asociar niveles séricos de diferentes citosinas proinflamatorias con las categorías de severidad de diferentes escalas clínicas para fortalecer la asociación entre los procesos inflamatorios y la severidad clínica. Como se ha descrito en múltiples trabajos previos (26), Se ha observado en pacientes con procesos inflamatorios un incremento en las citocinas sana, diversos estudios han descrito la elevación de las diferentes y han propuesto modelos matemáticos predictivos de mortalidad o Pancreatitis Aguda Severa. (27) En nuestro estudio se mantiene la tendencia al medir los valores, ya que en el 100% de nuestros pacientes se ve una elevación de estos independientemente de la etiología, u otros antecedentes.

En nuestro análisis multi variado se correlacionó los niveles séricos de las diferentes citosinas proinflamatorias con las categorías de severidad por escalade Glasgow observando que la interleucina 1, el interferón gamma delta, la interleucina 23 y el antígeno carbohidratos 125 fueron mayores en aquellos sujetos con mayor severidad de pancreatitis, aunque no se logró significancia estadística. Sin embargo, el tamaño del efecto es moderado por lo que se tomarán en cuenta dichos elementos para futuras investigaciones. Estos hallazgos correlacionan con lo demostrado en el estudio por Panek J et al (28), que habla de la elevación de dichas citocinas en pacientes con pancreatitis aguda.

Por otro lado al estudiar la sucesión de las categorías de Marshall, los niveles de séricos de interleucina 1, interferón gamma delta, interleucina 6, interleucina 8, interleucina 10, 12, 23, 33 y CA 125 fueron mayores en la categoría de mayor severidad observándose una mayor congruencia entre los niveles elevados de las diferentes citosinas pro inflamatorias con las categorías de esta escala siendo esto o teniendo mayor concordancia con la hipótesis planteada sin embargo no se alcanzan significancia estadística pero se observó un tamaño defecto moderado. En un estudio realizado por Tanaka T et al (29). Muestran una correlación en pacientes con mayor severidad y aumento de interleucina 6, ellos obtienen la escala de severidad apoyándose de la escala de Marshall, por lo que concuerda con nuestros hallazgos, aunque no necesariamente a expensas de la interleucina 6.

Al estudiar la correlación de los puntajes de la escala de Ranson, POPscore, y APACHE II no se observó una distribución que pudiera relacionar los valores séricos de las citosinas con los puntajes de dichas escalas, observándose que los puntajes de la escala de Ranson guardan una correlación positiva con el valor de interleucina 1, aunque no se logró significancia estadística; el Score Pop no tuvo una buena correlación con los niveles de interleucinas ni en su apartado de R ni con significancia estadística. Por otro lado el puntaje de la escala de Marshall, obtuvo una correlación alta y significativa con el factor de necrosis tumoral, interleucina 18, interleucina 12 y CA-125. Llama la atención que uno de los marcadores que mejor rendimiento tuvo en el estudio sea CA-125, si bien es un marcador que se desarrolla con el aumento de líquido pleural y peritoneal, pero su principal uso es en diversos tipos de cáncer. En un estudio realizado por Pankaj Barali et al (30), comparó la presencia de Ca-125 en

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



pacientes con patologías pancreáticas para determinar si la etiología podría ser de origen maligno o no. El estudio quedó inconcluso, sin embargo habla de presencia de elevación de CA-125 en pacientes con enfermedades pancreáticas benignas lo que correlaciona con nuestro estudio.

A pesar de ser un estudio con el número de pacientes escasos fue posible determinar asociación entre los valores séricos de alguna citosinas pro inflamatorios con las categorías de severidad de diferentes escalas clínicas; sin embargo, estos estudios se verán fortalecidos con un aumento de la población de estudio ya que los tamaños defecto fueron moderados, esto justifica un mayor reclutamiento de pacientes que pueda proporcionar un mejor contraste entre los grupos y obtener significancias estadísticas. Otra limitación del estudio fue que la mayoría de los sujetos presentaban versiones de Pancreatitis, no severas lo cual puede entenderse como un sesgo entre los grupos.

A pesar de lo anterior es estudio tiene como fortaleza el ser prospectivo lo cual permitió ver la publicación de los pacientes disminuyendo el sesgo de selección; asimismo, los tamaños defecto de las variables de interés fueron moderados lo cual refuerza la hipótesis inicial del estudio y justifica un reclutamiento mayor punto.

Otra ventaja es que se abren las puertas para intentar recrear el estudio con marcadores más accesibles en el medio hospitalario, de segundo o incluso primer nivel como lo es el marcado CA-125 y con esto tratar de predecir desenlaces severos en el contexto de pancreatitis severa.

Existe una asociación entre las interleucinas proinflamatorias y las categorías de mayor severidad medidas por Glasgow y Ranson. Sin embargo, la escala que mejor rendimiento tuvo fue la escala de Marshall al tener una mejor correlación con mayor número de interleucinas y presentar una mejor significancia estadística.

18. CONCLUSIONES

Existe una asociación entre las interleucinas inflamatorias y las categorías de mayor severidad medidas por Glasgow y Marshall. La determinación de severidad calculada por la escala de Marshall fue la que tuvo mejor rendimiento en los valores séricos de las citocinas proinflamatorias comparadas con las demás escalas.

19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Venkatesh K, Glenn H, Delaney A, Andersen CR, Sasson SC. Fire in the belly: A scoping review of the immunopathological mechanisms of acute pancreatitis. *Front Immunol* 2023 Jan 11;13:1077414.
- (2) Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet* 2020 Sep 5;396(10252):726–734.
- (3) Lee PJ, Papachristou GI, Speake C, Lacy-Hulbert A. Immune markers of severe acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2024 Sep 1;40(5):389–395.
- (4) Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011 Aug;22(4):189–195.
- (5) Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2010 Apr;6(4):232–241.
- (6) Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014 Sep 4;6(10):a016295.
- (7) Li X, Guo X, Ji H, Niu J, Gao P. Relationships between Metabolic Comorbidities and Occurrence, Severity, and Outcomes in Patients with Acute Pancreatitis: A Narrative Review. *Biomed Res Int* 2019 Oct 7;2019:2645926.
- (8) Deng L, Xue P, Xia Q, Yang X, Wan M. Effect of admission hypertriglyceridemia on the episodes of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008 Jul 28;14(28):4558–4561.
- (9) De Pretis N, De Marchi G, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020 Sep;66(3):238–245.
- (10) de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J* 2018 Jun;6(5):649–655.
- (11) Wang G, Gao C, Wei D, Wang C, Ding S. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009 Mar 28;15(12):1427–1430.
- (12) Hanck C, Whitcomb DC. Alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004 Dec;33(4):751–765.
- (13) Katz M, Carangelo R, Miller LJ, Gorelick F. Effect of ethanol on cholecystokinin-stimulated zymogen conversion in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol* 1996 Jan;270(1 Pt 1):171.

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



(14) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013 Jan;62(1):102–111.

(15) Médica Mundial A. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *An Sist Sanit Navar* 2009;24(2):209–212.

(16) Zhou, H., Liu, A., Zhou, B., Zhao, C., & Jin, G. (2017). Interleukin-10 gene rs1800896 polymorphism increases risk of acute pancreatitis. *Medicine*, 96(48), e9006. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009006>

(17) Trinchieri, G. (2003). Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*, 3(2), 133–146. <https://doi.org/10.1038/nri1001>

(18) Pezilli, R., Miniero, R., Cappelletti, O., & Barakat, B. (1999). Behavior of Serum Interleukin 12 in Human Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 18(3), 247–251. <https://doi.org/10.1097/00006676-199904000-00005>

(19) Janiak, A., Leśniowski, B., Jasińska, A., Pietruczuk, M., & Małeczka-Panas, E. (2015). Interleukin 18 as an early marker or prognostic factor in acute pancreatitis. *Gastroenterology Review*, 4, 203–207. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.50993>

(20) Li, G., Chen, H., Liu, L., Xiao, P., Xie, Y., Geng, X., Zhang, T., Zhang, Y., Lu, T., Tan, H., Li, L., & Sun, B. (2021). Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674803>

(21) Liew, F. Y., Girard, J.-P., & Turnquist, H. R. (2016). Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 16(11), 676–689. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>

(22) Hagjer, S., & Kumar, N. (2018). Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *International Journal of Surgery*, 54, 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.026>

(23) Chatzicostas, C., Roussomoustakaki, M., Vlachonikolis, I. G., Notas, G., Mouzas, I., Samonakis, D., & Kouroumalis, E. A. (2002). Comparison of Ranson, APACHE II and APACHE III Scoring Systems in Acute Pancreatitis. *Pancreas*, 25(4), 331–335. <https://doi.org/10.1097/00006676-200211000-00002>

(24) Gao, W., Yang, H.-X., & Ma, C.-E. (2015). Correction: The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(10), e0142025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142025>

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



- (25) Leppäniemi, A., Tolonen, M., Tarasconi, A., Segovia-Lohse, H., Gamberini, E., Kirkpatrick, A. W., Ball, C. G., Parry, N., Sartelli, M., Wolbrink, D., van Goor, H., Baiocchi, G., Ansaloni, L., Biffi, W., Coccolini, F., di Saverio, S., Kluger, Y., Moore, E., & Catena, F. (2019). 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0247-0>
- (26) Greer, P. J., Lee, P. J., Paragomi, P., Stello, K., Phillips, A., Hart, P., Speake, C., Lacy-Hulbert, A., Whitcomb, D. C., & Papachristou, G. I. (2022). Severe acute pancreatitis exhibits distinct cytokine signatures and trajectories in humans: a prospective observational study. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 323(5), G428–G438. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00100.2022>
- (27) Štimac, D., Fišić, E., Milić, S., Bilić-Zulle, L., & Perić, R. (2006). Prognostic Values of IL-6, IL-8, and IL-10 in Acute Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(3), 209–212. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00007>
- (28) Panek, J., Kuśnierz-Cabala, B., Dolecki, M., & Pietron, J. (2012). Serum Proinflammatory Cytokine Levels and White Blood Cell Differential Count in Patients with Different Degrees of Severity of Acute Alcoholic Pancreatitis. *Polish Journal of Surgery*, 84(5). <https://doi.org/10.2478/v10035-012-0038-8>
- (29) Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10), a016295–a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- (30) Bharali, P., Anirvan, P., Gogoi, M., & Singh, S. P. (2021). CA125 in acute pancreatitis: Prognosticator or red herring? *Pancreatology*, 21(3), 676. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2021.02.015>

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



20. ANEXOS

Anexo 1.



Of. No. DI/03/17/18

Ciudad de México, a 26 de enero de 2017

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Servicio de Medicina Interna
Presente

Estimado Dr. Zapata:

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: "USO DE BIOMARCADORES E ÍNDICE DE SEVERIDAD POR TOMOGRAFÍA COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA DE ACUERDO CON LA ESCALA DE BISAP", con clave de registro **DI/17/108/03/004**, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación



DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

SALA/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06724

T +52 (55) 5004 8842
Cee +52 (55) 2789 2500
Ee 154

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA

No. de Of. CI/17/010

Ciudad de México a 24 de enero de 2017

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Servicio de Medicina Interna
Presente

Estimado Dr. Zapata:

Notificamos a usted la autorización del protocolo titulado: "USO DE BIOMARCADORES E ÍNDICE DE SEVERIDAD POR TOMOGRAFÍA COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA DE ACUERDO CON LA ESCALA DE BISAP".

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

DR. LUIS G. MOLINA FERNÁNDEZ DE LARA
El Presidente del Comité de Investigación

LMFDL/GVS/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06728

T +52 551 9024 3842
Cee +52 551 2789 2000
Ext 1164

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx





No. de Of. CE/17/015

Ciudad de México a 19 de enero de 2017

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Servicio de Medicina Interna
Presente

Estimado Dr. Zapata:

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación aprobó su Protocolo titulado: "USO DE BIOMARCADORES E ÍNDICE DE SEVERIDAD POR TOMOGRAFÍA COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA DE ACUERDO CON LA ESCALA DE BISAP".

La última versión ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de este Hospital el día 17 de enero del presente, para su realización a cargo de usted en el Servicio de Medicina Interna.

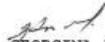
Así mismo, el Consentimiento Informado ha sido revisado y aprobado por ser empleado en este ensayo.

Toda vez que el Protocolo original, sufra modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

Agradeciendo a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emitido este oficio, debiendo presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"


DRA. MA. GEORGINA ANDRADE MORALES
Presidente del Comité de Ética en Investigación

MAGAM/CGA/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

Dc. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc,
México, DF 06720

T: +52 (55) 5004 3643
Cen: +52 (55) 2785 2000
Ext. 384

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



2017. Año del Centenario de la Promulgación de la
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos



DR. EDUARDO LICEAGA

Ciudad de México, a 26 de enero de 2017

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Servicio de Medicina Interna
Presente

Se solicita que cada vez que se incluya un paciente en el protocolo titulado: "USO DE BIOMARCADORES E ÍNDICE DE SEVERIDAD POR TOMOGRAFÍA COMO FACTORES PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA DE ACUERDO CON LA ESCALA DE BISAP", se informe a esta Dirección el nombre y número de expediente del mismo, para interrelacionarlo con la Jefatura de Trabajo Social y a la Unidad Contable de Proyectos.

Sin más por el momento, quedo de usted.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

SAIA/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgm.salud.gob.mx

D. Balmis 148
Colonia Doctores
Tlalpamotlán Cuauhtémoc
México, DF 06714

T +52 55 5074 2842
Cte +52 55 12789 2000
Ext 168

MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



2017. Año del Centenario de la Promulgación de la
Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

Ciudad de México, a 26 de enero de 2017

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
Servicio de Medicina Interna
Presente

Por este conducto me permito informarle a usted que deberá conducir su protocolo de investigación de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas. Por ser el expediente un documento auditable, le comunico que adquiere usted la responsabilidad de incluir en el mismo, la nota de inicio del estudio y anexar copia debidamente firmada de la carta de consentimiento informado de su pacientes y deberá incluir en el expediente clínico la identidad de la persona que brinda la información, así como la que recaba la información. Así mismo que adquiere el compromiso de avisar a esta Dirección de Investigación por escrito, cuándo inicie su protocolo. Así como el enviar los reporte parcial (al cumplir un año de aprobado) y/o final según sea el caso.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

SATA/ada*

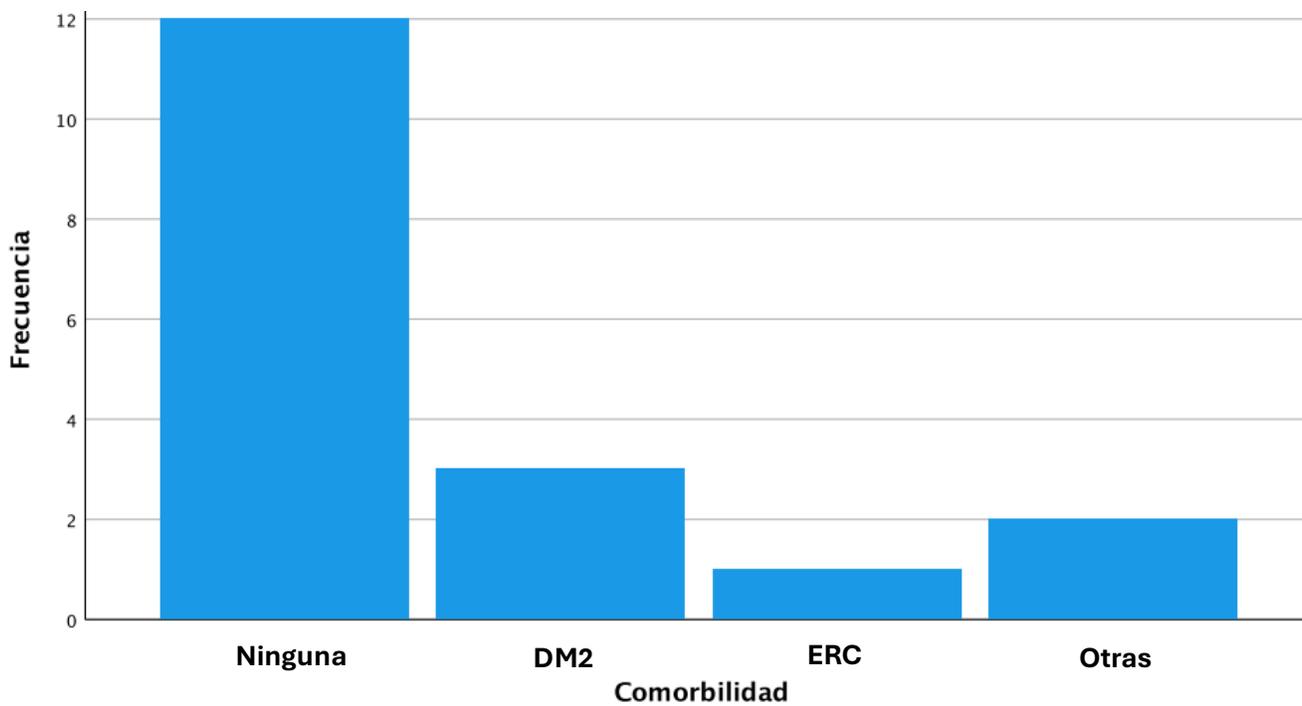
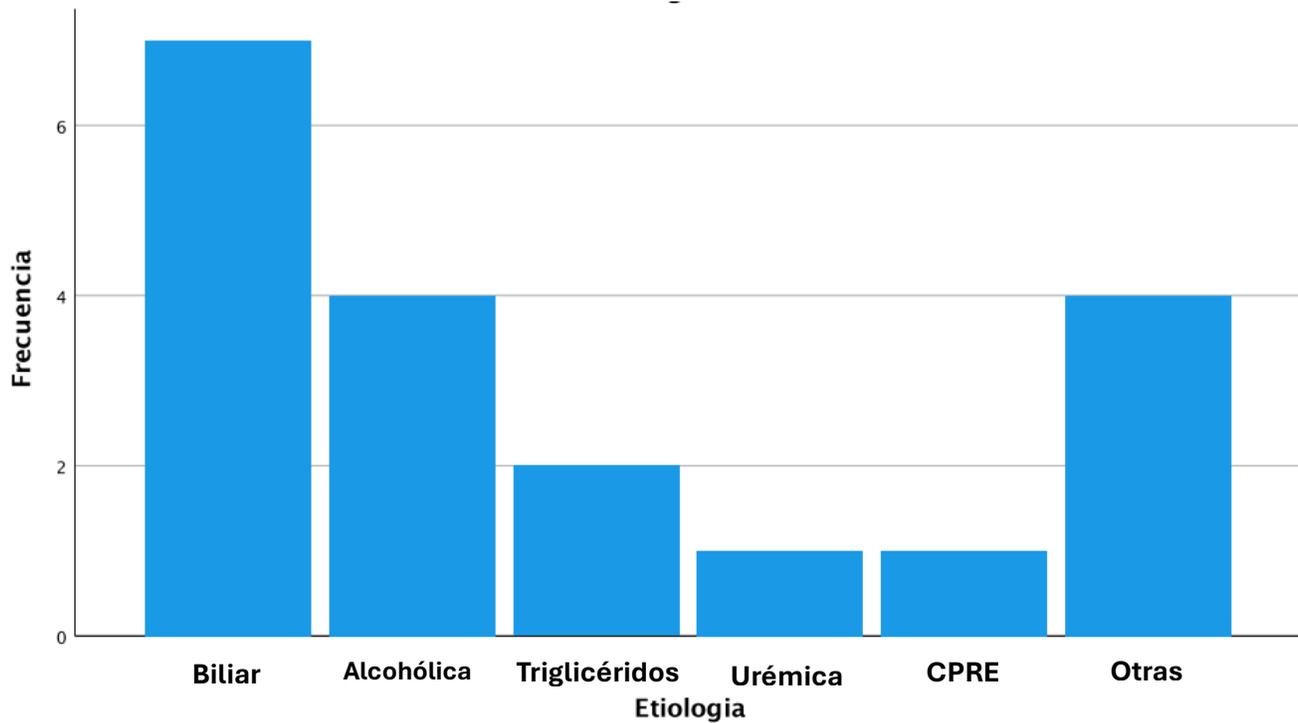
MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx



Anexo 2



MEDICINA INTERNA

Dr. Balmis No. 148 Col. Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Tel. 55 2789 2000/ EXT. 1263 y 1560 www.hgm.salud.gob.mx