



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
Benemérito Hospital General con Especialidades
“Juan María de Salvatierra”

**UTILIDAD DEL BUN COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y
MORTALIDAD TEMPRANA EN PANCREATITIS AGUDA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA

DR. FRANCISCO JAVIER QUERO MEJIA

ASESORES DE TESIS

ASESOR GENERAL: DR. FRANCISCO CARDOZA MACÍAS
ASESOR METODOLÓGICO: DRA. ANDREA SOCORRO ÁLVAREZ
VILLASEÑOR



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.

**Benemérito Hospital General con Especialidades “Juan María de
Salvatierra”**

Tesis de posgrado.

***UTILIDAD DEL BUN COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y
MORTALIDAD TEMPRANA EN PACREATITIS AGUDA.***

Presenta:

Dr. Francisco Javier Quero Mejía.

Dra. Andrea Socorro Álvarez Villaseñor.

Asesor de tesis.

Dr. Francisco Cardoza Macías.

Asesor de tesis.

Dr. Francisco Cardoza Macías.

Jefe de servicio Cirugía general.

Dr. Cesar Fireth Pozo Beltrán.

Subdirector de enseñanza.

Dr. Hernán Vega Callejas.

Subdirector de enseñanza y calidad estatal

Agradecimientos:

A las dos facultades de las que he formado parte; la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí donde inicié mi formación como médico, y a la facultad de medicina de la Universidad nacional Autónoma de México donde continué mis estudios profesionales como especialista en cirugía general.

A las extensiones de estas dos grandes universidades, sus hospitales escuela, donde he logrado transpolar y afinar el conocimiento de la literatura médica que hasta ahora he adquirido y en donde además he adquirido esa tan importante experiencia y juicio que seguiré afinando.

A el gran personal del Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra que me han cobijado y con quienes trabajé en estos 4 años.

Al servicio de cirugía General, y a quienes lo han integrado, en especial al Dr. Cardoza, el Dr. Cruz Falcón y la Dra. Álvarez.

A la gente que integra este gran estado de Baja California Sur y su capital La Paz, por su confianza y hospitalidad.

Dedicatoria:

A Dios la mater y a mi familia, los Quero Mejía, el mejor equipo que he conocido y quienes son responsables de esta grandiosa oportunidad y muchas más ajenas a la profesión.

A mi extensión familiar en el ámbito profesional quienes en estos últimos 4 años han estado pendientes de mi educación profesional, ética y moral; Médicos Adscritos, residentes e internos.

A Ofelia, mi novia, a quien agradezco su gran apoyo este último año.

Índice.

Resumen	6
Abstract	8
Marco teórico	10
Planteamiento	22
Justificación	23
Hipótesis	25
Metodología	25
Objetivos	26
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión y eliminación	27
Descripción del estudio	27
Plan de análisis de datos	28
Operacionalización de las variables	29
Limitaciones del estudio	30
Consideraciones éticas	30
Resultados	30
Discusión	46
Conclusión	50
Bibliografía	51
Anexos	54
Consideraciones Éticas	56
Formato de bioseguridad	62

RESUMEN

Introducción:

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria aguda del páncreas, su incidencia ha aumentado de manera progresiva en los últimos 20 años. La etiología es variable, sin embargo, las principales causas son la asociada a litiasis biliar y la relacionada a la ingesta excesiva de alcohol; juntas representando del 70% al 80% del total de casos. El reconocimiento temprano de los pacientes con PA severa permite su adecuado triage y ubicación en la unidad de cuidados intensivos donde deberán de ser tratados en base a objetivos. Recientemente se ha propuesto al BUN como predictor de mortalidad en pacientes con PA en base a resultados importantes publicados por diversos grupos y entre los que destacan estudios bien estructurados con cohortes de hasta de 13 mil pacientes. El BUN, además, se ha comparado con el sistema de APACHE II encontrándose en algunos estudios valores similares de predicción de severidad.

Objetivo general: evaluar la utilidad del BUN como predictor de severidad y mortalidad temprana en pancreatitis aguda.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo en 78 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, identificados en los expedientes clínicos del Sistema Integrado de Gestión Hospitalaria del hospital, y los censos diarios de los servicios de cirugía general y medicina interna. Se midieron las siguientes

variables: Valores de BUN al ingreso y a las 24 horas, Cr al ingreso a las 24 horas, así como índice de severidad de APACHE II al ingreso y a las 24 horas, necesidad e ingreso a UCI, días de estancia hospitalaria, y costos; tratamiento requerido hasta el momento del egreso, etiología de la pancreatitis, género y los grupos etarios más afectados.

Resultados: la media de edad fue de 45.1 años. No hubo decesos, por lo que no fue posible determinar si el BUN es un predictor temprano de severidad y mortalidad, sin embargo, si hubo una correlación directa entre el APACHE II y el BUN de ingreso y a las 24, horas. ($p=0.000$). La etiología más común fue la biliar (65.4%), en mujeres (57.7%) y atendidos en el servicio de cirugía (75.4%). Se presentó 2 veces más el riesgo de reingreso cuando el manejo no se apegó a las GPC

Conclusiones: A pesar de que se encontró una correlación entre el descenso del BUN y APACHE II de ingreso al compararlo con el tomado a las 24 horas, se requiere de un mayor número de pacientes en un estudio de cohorte prospectivo para lograr determinar si el valor del BUN el ingreso y a las 24 horas representa un adecuado predictor de mortalidad temprana en nuestros pacientes. Es muy importante y posible mejorar la calidad de la atención y brindarla de manera más eficiente a aquellos pacientes que ingresan a nuestro hospital con diagnóstico de PA.

Palabras clave: Pancreatitis Aguda, APACHE II, BUN, severidad, mortalidad, etiología, costos, estancia hospitalaria, epidemiología.

ABSTRACT

Introduction. Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory disease of the pancreas. In the last 20 years the incidence of AP has been rising in a progressive manner. Its etiology is diverse but the two most common causes of AP are related to biliary stone disease and excessive alcohol consumption, together they account 70-80% of the cases. It is very important the early recognition of the severe forms of AP, so the patients involved may be appropriately triaged and located in the appropriate place, intensive care unit, to receive goal directed therapy. Recently the blood urea nitrogen BUN has been proposed as prognostic marker of severity by well-designed studies, one of them with more than 13 thousand patients. The BUN has also been compared the APACHE II score, with some papers reporting similar prognostic values in the early prediction of mortality and early detection of the severe forms of AP.

General Objective: Evaluate utility of early BUN measurement as an early predictor of severity and mortality in patients with AP.

Methods: Observational descriptive study with 78 patients with AP. The patients were identified using the hospital electronic data base (SIGHO) as well as the daily censuses of the department of surgery and internal medicine. Once identified, we search the following values; BUN at arrival and at 24hours, Creatinine (Cr) at arrival and at 24 hours, APACHE II score at arrival and at 24 hours, we will also

search patients who require Intensive unit care, hospital stay and cost, treatment required until discharge, etiology of the AP, genre, and age of the patients.

Results: the median age was 45.1 years. We did not have any deceased, so it was not possible to determine if the BUN was an early predictor of mortality and severity, nevertheless, a direct correlation of BUN and APACHE II score was found, when they both decrease in the first 24 hours. ($p=0.000$). The most common etiology of the disease in the hospital was biliary disease (65.4%), in women (57.7%) and in charge of the general surgery Ward (75.4%), there was a two-fold increase in the risk of re admission when the treatment was not in accordance to local and international guidelines.

Conclusion: Even though we found a direct correlation between the decrease of BUN and APACHE II score at admission and 24 hours, a prospective study with a bigger sample is necessary to determine if the BUN value at admission and at 24 hours represents an accountable predictor of early mortality in our population. Based on epidemiology findings, we determine great areas of opportunity in both; quality improvement and effectiveness of care, in the patients with AP in our hospital.

Key Word Acute pancreatitis, APACHE II, BUN, severity, mortality, etiology, cost, hospital stay, epidemiology.

Marco Teórico.

La pancreatitis aguda (PA) es una enfermedad inflamatoria aguda del páncreas, su incidencia ha aumentado de manera progresiva en los últimos 20 años. La etiología es variable, sin embargo, las principales causas son la asociada a litiasis biliar y la relacionada a la ingesta excesiva de alcohol; juntas representando del 70% al 80% del total de casos, sin embargo, dentro de una gran lista también se incluyen; venenos, fármacos, trauma, alteraciones metabólicas, secuelas de procedimientos como la colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE), isquemia pancreática entre otras (1,2)

La presentación de la PA es variable, y aunque la mayoría de pacientes presentarán una enfermedad leve y auto limitada, hasta un 15% desarrollarán la forma severa de la enfermedad, que se caracteriza por la falla orgánica – única o múltiple – que persiste por más de 48 horas y que comprometerá la vida de manera temprana y tardía.

Algunas teorías sobre el desarrollo de la pancreatitis aguda han postulado como desencadenantes la obstrucción de ductos pancreáticos y efecto tóxico directo de los ácidos biliares sobre células acinares, otras teorías hablan sobre el efecto tóxico del alcohol a través de diversas vías. Sin embargo, se continúa la investigación y búsqueda de insultos adicionales pues los previamente mencionados no explican la totalidad de los casos, además de que aún presentes no son suficientes en un gran número de casos (3).

Sin importar la causa o mecanismo de la obstrucción de ductos pancreáticos, los estudios indican sucede un fenómeno de acumulo retrogrado de productos de la secreción del páncreas exocrino que a su vez impide la exocitosis de gránulos de zimógenos de las células acinares. Estos gránulos no secretados, terminaran por fusionarse con lisosomas en el citosol de las células acinares facilitándose así la conversión de tripsinogeno en tripsina. La tripsina intracelular activada, continuara con la activación del resto de zimógenos enzimáticos que incluyen proteasas y enzimas digestivas que autodigieren los componentes celulares, y células circundantes que terminará por producir inflamación local y en algunos casos sistémica. (3)

La repuesta a el daño celular inducido por proteasas, desencadena una respuesta inflamatoria dentro del parénquima pancreático, o inicialmente localizada y en la cual el parénquima y estroma circundante se infiltra de celular de la línea blanca como neutrófilos y macrófagos, citocinas, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas (IL) entre las que destacan la IL-1, IL-6, IL-8. Esta mezcla de células y mediadores inflamatorios. En las formas moderadamente severas y esta inflamación inicialmente localizada se tornará una repuesta inflamatoria sistémica, con desregulación vascular generalizada, y falla orgánica múltiple (3)

Como ya antes mencionado esta enfermedad presenta mortalidad con una distribución bimodal, con una fase temprana y una tardía. En la fase temprana, la mortalidad asociada se atribuye a un síndrome de falla orgánica múltiple (FOM) desencadenado a su vez por una gran cascada inflamatoria que excede el sitio primario de inflamación pancreática y alcanza la circulación sistémica, y que es

mejor conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La mortalidad observada en la fase tardía, después de dos semanas, es a menudo secundaria a complicaciones relacionadas a las fallas de los distintos sistemas afectados en la etapa temprana, y a procesos sépticos potenciados por una excedida respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS) que sucede en algunos pacientes. (3-5)

El desbalance entre estas fases de SIRS y CARS además, pudiera facilitar la propensión de la translocación de bacterias de la luz intestinal hacia la circulación sistémica, situación que complica el ya complejo cuadro de pancreatitis aguda, en caso de que se presente un foco séptico agregado que terminara por crear un círculo vicioso, mayor inflamación y mayor SIRS. (3)

El reconocimiento temprano de los pacientes con PA severa permite su adecuado triage y ubicación en la unidad de cuidados intensivos donde deberán de ser tratados en base a objetivos. (6)

Uno de los primeros sistemas para identificar a pacientes con PA severas, fue el modelo de Ranson desarrollado en 1970. Este modelo podía calcular el riesgo de mortalidad a partir de parámetros clínicos relativamente sencillos (7). Con excepción del sistema APACHE II (8), en los años siguientes se hicieron múltiples esfuerzos por mejorar la exactitud del modelo de Ranson sin lograr una aceptación generalizada.

En años recientes se ha propuesto al BUN como predictor de mortalidad en pacientes con PA, con resultados importantes publicados por diversos grupos,

entre ellos destacan estudios bien estructurados con cohortes de hasta de 13 mil pacientes (9). El BUN además, se ha comparado con el sistema de APACHE II encontrándose en algunos estudios similares valores de predicción (10).

Diagnóstico de la Enfermedad:

La más reciente definición y clasificación de la pancreatitis aguda y se encuentra descrita en la revisión de la previa clasificación de Atlanta. Esta revisión consensuada internacionalmente fue realizada en el 2012, y define los criterios para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, además de diferenciar dos tipos de pancreatitis aguda; la pancreatitis intersticial edematosa, y la pancreatitis necrosante. De igual manera en la publicación del 2012 se clasifica la severidad de la pancreatitis aguda en tres categorías; leve, moderadamente severa y severa, por último define la morfología de las colecciones pancreáticas y peripancreáticas visualizada por métodos de imagen como consecuencia de complicaciones de la pancreatitis aguda. (11)

El diagnóstico de la pancreatitis aguda requiere la presencia de dos de los siguientes tres criterios: (1) dolor abdominal consistente con pancreatitis aguda (instauración súbita, persistente, severo, epigástrico que a menudo se irradia a la espalda); (2) Un nivel sérico de lipasa o amilasa tres veces mayor que el límite normal de referencia; (3) hallazgos característicos de pancreatitis aguda por tomografía axial computarizada (TAC) con contraste y de manera menos frecuente o común por resonancia magnética (RM) o ultrasonido (USG). (3,11)

El inicio de la pancreatitis aguda, se define en relación al tiempo en que inicio el dolor abdominal y no el tiempo en el que se realiza el ingreso hospitalario. (11)

Como ya fue descrito, la pancreatitis aguda puede subdividirse en dos tipos. La pancreatitis intersticial edematosa y la pancreatitis necrosante. La primera es consecuencia al edema inflamatorio de la glándula, mientras que en la segunda aunada al edema glandular se presenta necrosis del parénquima pancreático, tejido peri pancreática o ambos. La pancreatitis necrotizante ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes. (3,11)

Los últimos dos determinantes de la severidad de la pancreatitis, son la presencia de complicaciones locales y/o complicaciones sistémicas. Las complicaciones locales hacen referencia a la presencia o ausencia de colecciones peri pancreática aguda o necrosis pancreática aguda. Finalmente, las complicaciones sistémicas hacen referencia a la exacerbación de comorbilidades previas desencadenadas por la PA. (12)

Una vez descrito la presencia y tiempo de FO o FOM; las complicaciones sistémicas y las complicaciones locales. Se puede dividir la PA en tres grados de severidad.

PA leve: Se caracteriza por la ausencia de falla orgánica y la ausencia de complicaciones locales o sistémicas.

PA moderadamente severa: aquella con presencia de falla orgánica transitoria o la presencia de complicaciones locales y/o sistémicas.

PA severa; aquella con falla orgánica persistente. Los pacientes con falla orgánica persistente por lo general tienen una o más de una complicación local. (3, 11,12)

La revisión de la guía de Atlanta en 2012 sugiere conveniente revalorar la severidad de la pancreatitis de manera regular, siendo los intervalos propuestos por esta guía; a las 24 horas, 48 horas y 7 días posteriores a la admisión hospitalaria.

Una vez establecido el diagnóstico, deberá de instaurarse de inmediato el tratamiento. Para ello la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) en su última guía de manejo inicial de la PA, publicada febrero del 2018, hace una recomendación 1A (basada metodología GRADE) de manejo hídrico terapéutico dirigido por objetivos; sin hacer una sugerencia de la solución que debiera ser utilizada (Hartman vs Cloruro de Sodio al 0.9%). De acuerdo a estas guías, La terapia hídrica basada en objetivos se define como la reevaluación de la velocidad de infusión hídrica en base a parámetros clínicos y bioquímicos que pudieran ser reflejo de la adecuada perfusión tisular tales como; la frecuencia cardiaca (FC), la tensión arterial media (TAM), la uresis el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el hematocrito entre otros. (13)

Las tasas de infusión sugeridas para el manejo de la PA al ingreso son diversas y las dos principales son de la AGA y la Asociación internacional de pancreatitis (IAP); la AGA sugiere iniciar la infusión a 250-500ml/hr mientras que la Asociación internacional de pancreatología (IAP) sugiere una infusión de 5-10ml/kg/hr. La AGA además hace una recomendación fuerte del tiempo en que debe de administrarse esta rehidratación intensiva y afirma que solo es de beneficio

cuando se instaura en las primeras 12-24 horas pudiendo ser de escaso beneficio pasado este intervalo. (3, 6, 13)

Independientemente de la dosis de líquidos infundidos, se sugiere el ajuste de la infusión en base a los resultados obtenidos por mediciones cada 6 horas; FC, TAM, uresis, BUN, Hematocrito, durante estas primeras 24-48 horas, a diferencia de lo recomendado por la revisión previamente citada de la última revisión de las guías de Atlanta. (13,14).

Pronóstico:

Las escalas de puntuación de gravedad intentan integrar datos clínicos en una única variable numérica con capacidad para predecir el curso de un paciente.

Es necesario enfatizar que los indicadores pronósticos reflejan la evolución esperada para un grupo de pacientes, y su utilidad para tomar decisiones en relación con la atención a un paciente individual es muy limitada. Un sistema predictivo estadístico no debería nunca liberar al médico de su deber de tener en cuenta al paciente en conjunto para sus decisiones.

Una vez establecido el diagnóstico e instaurado el tratamiento inicial se determina el pronóstico del paciente con PA con la finalidad de guiar el manejo y la mejor área de tratamiento en el hospital. Para determinar el pronóstico, se han propuesto una gran cantidad de escalas, la primera de ellas fue introducida por Ranson y colaboradores en 1974. Esta escala predice la severidad de la PA basándose en 11 parámetros 5 de ellos se obtienen al ingreso y los 6 restantes a las 48 horas.

La mortalidad se correlaciona de manera directa con el número de parámetros positivos. Se considera además como una pancreatitis aguda severa aquella con presencia de al menos 3 de los 11 criterios. Una de las principales desventajas de esta escala sin embargo, es su incapacidad de intentar predecir la severidad al momento de la admisión (7).

En un intento por mejorar no solo la exactitud de los criterios de Ranson sino disminuir su complejidad, se han desarrollado múltiples sistemas de puntuación en los últimos 40 años. De entre todas las propuestas, destaca la Acute Physiology and Chronic Health Evaluation o mejor conocida como APACHE II. Fuera de esta ninguna del resto de escalas propuestas han sido aceptadas de manea general. El APACHE II a pesar de ser considerado el sistema de elección para predecir la severidad de la PA, también tiene el inconveniente de ser complejo pues se basa en 12 parámetros fisiológicos, estado de salud previo, y edad además de que no fue desarrollado de manera específica para la valoración de PA. Su principal ventaja es que puede ser utilizada al ingreso y ser repetida a demanda. Esta escala tiene un valor predictivo positivo 43%, y un valor predictivo negativo 89%. Y define una PA severa cuando el puntaje es mayor o igual a 8pts. (8)

Los esfuerzos para encontrar mejores predictores de severidad y mortalidad han continuado, estos nuevos modelos intentan ser más sencillos de aplicar, más rápidos y de acceso universal. Y entre ellos, la medición del nitrógeno ureico en sangre o BUN pudiera ser un predictor temprano de mortalidad con las características deseadas. (9,10)

De acuerdo a una investigación realizada por Bechien U. Wu et al. y en base a una estudio observacional de cohorte con información obtenida en 69 hospitales de los Estados Unidos en el periodo de Enero del 2003 a Diciembre del 2006, y en el que se realizó el análisis de mediciones repetidas para examinar la relación entre tendencias tempranas del BUN y la Hemoglobina (Hb) con respecto a la mortalidad demostró mediante la regresión logística multivariada de la información recabada que los niveles de BUN fueron persistentemente mayores dentro del grupo de no supervivientes al compararlos con los supervivientes dentro de las primeras 48 horas de hospitalización ($P < .0001$). No se encontró esta relación con los niveles de Hb ($P = .33$). y los autores concluyeron que el mejor examen de laboratorio para predecir la mortalidad en las primeras 48 horas es el BUN al ingreso y el BUN a las 24 y 48 horas. En el estudio los niveles de BUN dentro de las primeras 48 horas fueron persistentemente mayores dentro del grupo de no sobrevivientes al compararlo con el grupo de sobrevivientes. Esta relación no se encontró en la medición de la Hb. De los 6 laboratorios evaluados, el BUN concedió la mayor área debajo de la curva tiempo-concentración (AUC) para predecir mortalidad al ingreso (AUN = 0.79), 24 horas (AUC 0.89) y 48 horas (AUC = 0.9), además al combinar el BUN de ingreso con el medido a las 24 horas se produjo una AUC de 0.91 para predecir la mortalidad. Los 6 laboratorios comparados en este estudio fueron; BUN, Hb, calcio, creatinina (Cr), glucosa y Leucocitos. (9)

En año 2011 se publica un segundo estudio con validación internacional que propone al BUN para la valoración temprana de la pancreatitis aguda. El estudio

nuevamente fue dirigido por Bechien U. Wu, et.al, y en este segundo estudio validan la medición seriada del BUN para la predicción de mortalidad además de sugerir un abordaje para el manejo temprano de la PA basado en el la medición seriada del BUN. Este último estudio es el Meta análisis secundario de 3 estudios prospectivos de cohorte de PA los cuales fueron realizados en 3 hospitales distintos de dos países; estados Unidos y Holanda. En estudio además se realizó la regresión logística multivariada ajustada para la edad, sexo y niveles de creatinina con el propósito de determinar el riesgo de mortalidad con respecto al BUN de ingreso y determinar el riesgo de mortalidad con el incremento de BUN a las 24horas. Estas mediciones del BUN al ingreso y las 48 horas fueron comparadas con el sistema de puntuación apache el APACHE y Creatinina sérica. En el análisis del pool, un nivel de BUN 20mg/dL o mayor fue asociado con una razón de momios de 4.6 (95% intervalo de confianza IC, 2.5-8.3) para la mortalidad. Cualquier incremento en el nivel de BUN a las 24hroas fue asociado con una razón de momios de 4.3 (intervalo de confianza del 95% 2.3-7.9) de riesgo de muerte. La exactitud de la medición seriada del BUN (AUC, 0.82-0.91) fue comparable a aquellas correspondientes al puntaje de APACHE II (AUC 0.72 - 0-92) en cada una de las cohortes.

Estos resultados concluyeron la exactitud de la medición temprana del BUN como una herramienta útil para predicción de mortalidad en pacientes con PA. (10).

El BUN al igual que la creatinina, son productos finales del metabolismo del nitrógeno. La urea es el principal metabolito derivado de la proteína dietética y recambio proteico tisular. La creatinina es el producto del catabolismo de la cretina

muscular. Ambas son moléculas relativamente pequeñas (60 y 113 daltones de manera respectiva), que se distribuyen en el agua corporal total. En Europa se analiza toda la molécula de urea, sin embargo en los Estados Unidos y otras partes del mundo solo el componente de nitrógeno de la molécula es medida (el nitrógeno ureico en suero o sangre), por lo tanto, el nitrógeno ureico sangre o BUN corresponde aproximadamente a la mitad ($28/60$ o 0.446) de la urea en sangre. El rango normal del BUN es de $5-20\text{mg/dl}$ o $1.8-7.1\text{mmol}$ de urea por litro. El rango es amplio debido a las variaciones normales en la ingesta de proteína, catabolismo proteico endógeno, estado de hidratación síntesis hepática de urea y excreción renal de urea. (15)

Más del 99% de la urea se sintetiza en el hígado, siendo su principal fuente la proteína ingerida en la dieta. En el intestino, la proteína se convierte a péptidos y aminoácidos, de los cuales más del 90% se absorben y son transportados al hígado. En el hepatocito los aminoácidos son desaminados y transaminados. El excedente de nitrógeno resultante pasa a formar parte del ciclo de la urea. La fracción de proteínas que no son absorbidas en el intestino delgado y la urea reciclada, es convertida a amonio por la flora bacteriana cónica. El amonio difunde hacia el hígado a través de la circulación portal para entrar al ciclo de la urea. (15)

La cantidad producida de urea dependerá por tanto de la cantidad de substratos que lleguen al hígado, y de la función hepática. La urea se incrementa por una ingesta proteica elevada, sangrado gastrointestinal (basándonos en el nivel proteico de la sangre de aproximadamente 7.5 g/dl y una hemoglobina de 15g/dl , un sangrado de 500ml sería equivalente a la ingesta de 100g de proteína),

procesos catabólicos como la fiebre o infecciones o drogas anti anabólicas como las tetraciclinas (excepto la doxiciclina) o los glucocorticoides. La urea se encontrara disminuida por tanto en dietas bajas en proteína, estados de malnutrición, falla del metabolismo hepático o por las raras deficiencias enzimáticas hepáticas congénitas. El paciente promedio con una dieta de 70g de proteína por día producirá entonces unos 12 gr de urea al día. (15)

La urea sintetizada en el hígado entonces se distribuirá en todo el volumen del agua corporal total y una pequeña porción se recicla a través de la circulación entero hepática. Una pequeña parte (menos de 0.5g/día) se pierde por el tracto gastrointestinal, piel y pulmones; y en estados de hiperhidrosis una fracción mayor podrá excretarse por esta vía. Sin embargo el resto, casi 10gr de urea por día, serán excretados por el riñón, en un proceso que inicia con el filtrado glomerular. A flujos urinarios altos (mayores a 2ml/min), 40% de la carga filtrada en el glomérulo se re absorbe, y a flujos urinarios bajos, menores a 2ml/min la reabsorción puede incrementarse al 60%. Los flujos bajos como los ocurridos en una oclusión urinaria baja, permiten mayor tiempo de reabsorción que a menudo se acompañan de aumento en la liberación o concentración de hormona antidiurética (ADH), que incrementa la permeabilidad de la urea en el túbulo colector. Durante la anti diuresis inducida por la ADH la secreción de urea contribuye a la concentración tubular de urea. La acumulación subsecuente de urea en la porción interna de la medula renal, es de suma importancia para el proceso de concentración de la orina. La reabsorción también se incrementa por la contracción de volumen, flujo

renal disminuido como en la insuficiencia cardiaca congestiva y en estados con disminución de la filtración glomerular. (15)

Por lo antes expuesto el BUN ha sido utilizado como marcador de severidad y mortalidad en un variado y diverso número de condiciones entre las que por mencionar algunas se incluyen el infarto agudo al miocardio (16), el sangrado de tubo digestivo alto no varicial (17), y la pancreatitis aguda motivo de esta tesis, y en la cual ahondaremos a continuación.

Planteamiento del problema.

El diagnóstico de pancreatitis aguda, es una de las causas de ingreso al servicio de cirugía, la severidad de estos pacientes en el Benemérito Hospital General con Especialidades “Juan María de Salvatierra” ha sido determinada en base a escalas de puntuación complejas (APACHE II) que no permiten la identificación rápida de pacientes graves, ni la respuesta de estos a los esfuerzos de reanimación.

Se pretendió valorar los niveles de BUN como predictor de mortalidad y severidad comparándolo con el índice de APACHE II. Se intentó además validar el algoritmo propuesto por Bechien U. Wu et.al. Para la clasificar la severidad temprana de la pancreatitis aguda. De los dos planteamientos previos surgió la siguiente pregunta de investigación ¿Es útil el BUN como predictor temprano de severidad y mortalidad en la pancreatitis aguda?; y ¿es el BUN comparable o mejor predictor de severidad en pacientes con pancreatitis aguda al compararlo con la escala de

APACHEII? ¿Es válido en la población de nuestro hospital el algoritmo propuesto por Bechein U. Wu et.al?

Justificación.

De acuerdo a la Dirección General de información en Salud tan solo en el año 2017, se reportaron un total de 9, 647 casos de pancreatitis aguda en la República Mexicana, de los cuales Baja California Sur reporto 84 casos; 53 fueron atendidos en el Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salvatierra (BHGEJMS).

Por otra parte, en el año 2017 el departamento de cirugía del BHGEJMS reporto la atención a 1318 pacientes.

A pesar de que la Pancreatitis Aguda representa menos del 5% del total de ingresos del servicio de cirugía general, se caracteriza por ser una enfermedad con un espectro de severidad muy variado, y que en sus casos difíciles o severos compromete la vida del paciente y representa un alto costo de recursos personales y económicos para las instituciones. Por esto es de suma importancia conocer la epidemiología de los pacientes con PA en nuestro hospital, así como los costos de su tratamiento y la calidad de atención otorgada.

Actualmente en el Benemérito Hospital General con Especialidades “Juan María de Salvatierra” la valoración temprana de la severidad y mortalidad de la PA se realiza con distintas herramientas entre las que destaca el sistema de puntuación APACH II, el cual no es considerado una herramienta rápida y fácil de interpretar ya que se integra por múltiples variables clínicas y de laboratorio. En años recientes se ha propuesto al BUN como predictor de mortalidad en pacientes con PA, con resultados importantes publicados por diversos grupos, entre ellos destacan estudios bien estructurados con cohortes de hasta de 13 mil pacientes. El BUN además, se ha comparado con el sistema de APACHE II encontrándose en algunos estudios similares valores de predicción. Buscando marcadores simples se ha comparado el valor del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) al ingreso y después de 24 horas con la puntuación APACHE II en un estudio en el que se incluyeron más de 13 000 pacientes y se demostró que ambos tenían valores semejantes para mortalidad. Son varios los mecanismos por los cuales los cambios en el BUN pueden relacionarse con la mortalidad en la PA. La hipótesis es que el BUN inicial y subsecuente puede reflejar dos modelos. En el primero, el BUN al ingreso reflejaría el estado fisiológico del paciente incluyendo la depleción de volumen intravascular y la azotemia prerrenal. Al contrario, la elevación persistente del BUN reflejaría la falla en la administración de volumen en la reanimación, falla en la función renal o un estado progresivo de balance nitrogenado negativo relacionado a catabolismo proteico inducido por la propia PA. Se ha observado además que los pacientes con elevaciones iniciales del BUN tienen un incremento en la mortalidad intrahospitalaria.

Es imperativo que el médico tratante reconozca de manera temprana a aquellos pacientes con altas probabilidades de estar desarrollando una pancreatitis severa ya que el temprano reconocimiento de la pancreatitis severa, permite el adecuado triage hacia la unidad de cuidados intensivos, la adecuada reanimación hídrica, e iniciación de alimentación enteral.

El BUN ha sido propuesto como ya fue dicho como un predictor de mortalidad, y severidad, la ventaja de esta prueba además tiene la característica de ser fácil de obtener, , barata, y rápida, por lo que de confirmarse su similitud de predicción de severidad y mortalidad al compararlo con la escala tradicionalmente utilizada de APACHE II en el BHGEJMS, proveerá al médico de tratante de una herramienta poderosa, accesible, sencilla y universal con la que logrará determinar el riesgo de mortalidad y la severidad de los pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda. Además de permitir la identificar la respuesta del paciente al tratamiento hídrico en las primeras 24horas.

La implementación y confirmación de la prueba de BUN como predictor de mortalidad y severidad hace posible además la identificación temprana de pacientes que necesiten de cuidados intensivos, con mayor riesgo de muerte y finalmente evitaría el uso indiscriminado de recursos hospitalarios.

Hipótesis de trabajo

El BUN es una prueba de laboratorio con valor similar al puntaje de APACHE II para determinar la mortalidad y severidad del paciente con PA.

Metodología:

Tipo de estudio: observacional y descriptivo

Universo, población y muestra Son todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que acudieron al Benemérito Hospital General con Especialidades "Juan María de Salvatierra" del 01 Enero del 2017 al 31 de Diciembre del 2018

Objetivos.

General:

Evaluar la utilidad del BUN como predictor de severidad y mortalidad en pancreatitis aguda.

Específicos:

- Identificar el género de los pacientes estudiados.
- Identificar los grupos de edad más afectados.
- Identificar la etiología de la pancreatitis.
- Cuantificar los días de estancia hospitalaria.
- Cuantificar los días de estancia en UCI.
- Identificar el tipo de tratamiento requerido (médico o quirúrgico).

- Identificar la condición de egreso de los pacientes estudiados

Criterios inclusión:

- A) Pacientes con diagnóstico de pancreatitis Aguda.
- B) Pacientes con diagnóstico inicial en el BHGEJMS
- C) Pacientes mayores de 16 años
- D) Intervalo de inicio de dolor y diagnóstico menor a 48 horas.

Criterios de Exclusión:

Pacientes diagnosticados en otros hospitales.

Pacientes quienes el diagnostico sea diferente al de pancreatitis aguda.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos que interfiera con la evaluación de las variables

Descripción del estudio:

Previa autorización del comité de enseñanza del BHGJMS, se obtuvieron los registros de pacientes con diagnóstico de pancreatitis, con código del CIE 10 (K85x). Como fuente primaria de información se utilizó el censo diario de pacientes del servicio de cirugía general de los últimos dos años, y/o el registro de morbilidad del hospital el cual fue solicitado al personal de archivo clínico, en base lo reportado en el expediente electrónico (SIGHO).

Se registraron las variables demográficas, variables bioquímicas (BUN, Cr) a al ingreso y a las 24 horas del ingreso, variables relacionadas a la enfermedad (etiología, días de estancia hospitalaria, pase a UCI, mortalidad), la calificación de APACHE II al ingreso y a las 24horas, y fueron posteriormente analizadas.

Se evaluó el expediente de cada uno de los pacientes para determinar el manejo empleado, y para además clasificar si este manejo era acorde con las GPC para manejo de pancreatitis.

El costo de las atenciones se calculó de la siguiente manera:

El costo de las intervenciones de acuerdo al catálogo del seguro popular para la pancreatitis (18,19), así como el costo día de estancia hospitalaria de acuerdo al DOF (diario oficial de la federación) (20).

Plan de análisis de los datos.

Posterior a la tabulación de los resultados en la base de datos, se detrmirió la frecuencia y porcentajes de cada variable, creando graficas en el programa electrónico Microsoft Office Excel 2007, para un mejor análisis.

Estadística descriptiva: para las variables cualitativas, se utilizaron frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas medias y desviaciones estándar.

Estadística inferencial: medias de asociación, asociación como chi cuadrada, o exacta de Fisher, cuando fue necesario.sd.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Nombre	Tipo	Naturaleza	Definición conceptual	Definición operacional	Técnica de medición	Unidad de medición
Edad	Independiente	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años cumplidos de los pacientes	Registro en expediente clínico	Años
Sexo	Independiente	Cualitativa	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Genero de los pacientes del estudio	Registro en expediente clínico	Masculino o Femenino
Días Estancia hospitalaria	Dependiente	Cuantitativa	Días de estancia intrahospitalaria de los pacientes	Días que pasan los pacientes desde su ingreso hasta su egreso.	Registro en expediente clínico	Días de estancia intrahospitalaria.
Condición de egreso	Dependiente	Cualitativa	Estado del paciente al egresar del hospital	Condición del paciente al término de su estancia hospitalaria.	Registro en expediente clínico	Alta a domicilio Muerte Abandono Traslado a otra unidad.
Etiología de la PA	Independiente	Cualitativa	Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de la PA	Condición que origino PA	Registro en expediente clínico	Cualquier condición que haya originado la PA-
Unidad de cuidados intensivos	Dependiente	Cualitativa	Instalación especial dentro del área hospitalaria que proporciona medicina intensiva	Instalación especial dentro del área hospitalaria que proporciona medicina intensiva	Registro en expediente clínico	Ingreso o no ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Limitaciones del estudio.

Al ser un estudio observacional descriptivo presenta las siguientes limitaciones:

Generación de sesgos de medición y reporte, No permiten comparaciones, representan experiencia limitada a un investigador, la presencia de un factor de riesgo puede ser solo azar, no representan evidencia sólida para alterar la práctica clínica, no permiten describir con exactitud cuadro clínico ni historia natural de una enfermedad.

Consideraciones éticas.

Este estudio se clasifica dentro de la categoría sin riesgo, ya que utilizó técnicas puramente observacionales, tomando datos de los expedientes médicos de los pacientes a estudio. No se hicieron intervenciones de tipo psicológico o social, ni del manejo médico de los pacientes del estudio, no ningún tipo de actividades que invadieran su intimidad. Se sometió al comité de enseñanza investigación capacitación y ética del Benemérito Hospital General Juan Maria de Salvatierra para su evaluación y registro.

Resultados:

Se realizó un estudio descriptivo en 78 pacientes con diagnóstico de pancreatitis, que ingresaron al BHGJMS en el periodo comprendido entre el 01 enero del 2017 al 31 de diciembre del 2018.

Las características demográficas más relevantes que se presentaron fueron que el 57% fueron mujeres (Tabla 1), 59 fueron tratadas por el servicio de cirugía general por sospecharse desde el ingreso de PA de etiología biliar (Tabla 2 y 3). Al dividirlos en grupos etarios (Tabla 4); determinamos que en nuestro hospital es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, siendo el grupo etario entre 26.35 años el más frecuente y que representó el 26.9% del total de la muestra, Finalmente la tabla 5 muestra la asociación entre el grupo etario y el género.

Tabla 1. Distribución por género. (número de pacientes (n) = 78).

	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	33	42.3
Femenino	45	57.7
Total	78	100.0

Tabla 2. Servicio hospitalario responsable del paciente. n = 78

	Frecuencia	Porcentaje
Medicina interna	19	24.4
Cirugía	59	75.6
Total	78	100.0

Tabla 3. Asociación de género y servicio hospitalario. n =78

		M	F	Valor de p (IC 95%)
SERVICIO	Medicina interna	10	9	0.122 (0.64- 4.9)
		52.6%	47.4%	
	Cirugía	23	36	
		39.0%	61.0%	

Tabla 4. Distribución por grupo de edad en años. (n= 78).

	Frecuencia	Porcentaje
--	------------	------------

16 a 25	10	12.8
26 a 35	21	26.9
36 a 45	15	19.2
46 a 55	16	20.5
56 a 65	10	12.8
66 a 85	6	7.7
Total	78	100.0

Tabla 5. Asociación del grupo de edad y el género. n =78				
		M	F	Valor de p (IC 95%)
Grupos de edad	16 a 25	4	6	0.42 (0.31-0.53)
		40.0%	60.0%	
	26 a 35	8	13	
		38.1%	61.9%	
	36 a 45	8	7	
		53.3%	46.7%	
	46 a 55	5	11	
		31.3%	68.8%	
	56 a 65	6	4	
		60.0%	40.0%	
	66 a 85	2	4	
		33.3%	66.7%	

La etiología más común fue la biliar con un 65.4% de los pacientes con pancreatitis biliar como lo ejemplifica las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Origen de la pancreatitis. (n= 78).

	Frecuencia	Porcentaje
ALCOHOL	8	10.3
BILIAR	51	65.4
DISLIPIDEMIA	6	7.7
INDETERMINADA	13	16.7
Total	78	100.0

Tabla 7. Asociación del género y origen de la pancreatitis

		Género		Valor de p (IC 95%)
		M	F	
ORIGEN DE LA	ALCOHOL	6	2	

PANCREATITIS		75.0%	25.0%	0.064 (0.10- 0.11)
	BILIAR	19	32	
		37.3%	62.7%	
	DISLIPIDEMIA	5	1	
		83.3%	16.7%	
	INDETERMINADA	3	10	
23.1%		76.9%		

En cuanto a los valores bioquímicos, los análisis internacionales y en los que se basan la presente investigación determinaron que los valores mayores a 20mg/dl al ingreso correlacionaban con un peor pronóstico (9,10). Sin embargo, la mediana del BUN al ingreso de nuestro estudio fue de 11.5mg/dl, con un rango de 123, mientras que la mediana de BUN a las 24 horas fue de 1.07 con un rango de 107 (Tabla 8)

Con respecto al APACHE inicial la mediana fue de 3.1 puntos y a las 24 horas de 4.5. Pero si hubo pacientes con un rango de APACHE inicial de 29 y a las 24 horas. de 18. (Tabla 8)

La variación inicial y final del BUN fue hasta de 10, en el caso del APACHE la variación fue de 1.4 puntos.

Tabla 8. Análisis de variables cuantitativas. n = 78

	Rango	Mediana	Desviación estándar
--	-------	---------	---------------------

Tabla 8. Análisis de variables cuantitativas. n = 78

Edad	68	41.5	16.1
BUN al ingreso	123.0	11.5	14.9
BUN a las 24 hrs	10.65	1.07	1.3
Creatinina al ingreso	28.0	10.83	6.1
Creatinina a las 24 hrs	8.1	0.89	1.02
APACHE inicial	29	3.1	2.1
APACHE 24 hrs	18	4.5	3.4
Días de estancia hospitalaria	85	8	11.6
Tiempo transcurrido entre la remisión del cuadro y el tratamiento quirúrgico (días)	15	3	2.6

El monto de cobertura que el seguro popular otorga para los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda, con clave K85 del CIE-10 y según el tabulador CAUSES 2019 es de \$25,876.21 pesos. Sin embargo, el tratamiento según el CAUSES 2019 (19) no incluye la cirugía, en casos de pancreatitis agudas leves de etiología biliar, como lo recomienda la GPC (18) por la alta tasa de recurrencia. Este último punto se abordará con mayor detalle, en la discusión de los resultados. El total de recursos económicos en los 78 pacientes, por lo tanto, fue de \$2,018,344.38.

Por otra parte, y según el Diario Oficial de la Federación (20), el servicio titulado día paciente en hospitalización tiene un costo de \$8,333 pesos. Como ejemplo el paciente con mayor estancia hospitalaria (85 días) represento un costo de \$692,516.21.

Ahora, si sumamos los días de hospitalización de los 78 pacientes que conformaron nuestro estudio, se obtienen un total 852 días de hospitalización que representan un costo total de \$7,099,716 pesos. El un promedio de días de hospitalización por paciente fue de 10.9 días y un costo promedio de hospitalización por paciente de \$91,022 pesos.

El déficit promedio por paciente es de \$65,147.79 pesos tomando en cuenta los \$25,876.21 pesos otorgados por el asegurador (seguro popular) y el costo promedio por paciente con PA en nuestra institución de \$91,022 pesos.

Del total de pacientes, en 51 de ellos, la etiología de la PA fue biliar (tabla 5). Cuando la etiología biliar es la causa de la pancreatitis, las guías internacionales y la GPC de PA sugieren la colecistectomía previa al egreso del paciente, siempre y cuando la severidad de la PA haya sido leve, de lo contrario la colecistectomía deberá realizarse hasta la semana 4 a 6 de instaurado la PA (13,14,18), esto debido al alto porcentaje de recurrencia en caso de egreso sin colecistectomía.

En seguimiento a la atención médica de calidad según la GPC (18), se pudiera entonces agregar un segundo código a las PA biliares, este segundo código incluye las patologías del CIE-10 K80, K81 y K51 todas relacionadas a la enfermedad litiasica biliar. Agregar este segundo código hace posible la cobertura por parte del seguro popular del tratamiento quirúrgico ya sea este último una colecistectomía, abierta o laparoscópica, así como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), para la resolución quirúrgica de esta enfermedad (19) el seguro popular tiene en sus tabuladores un costo de cobertura de \$21,673.13 pesos. Sin embargó como se expone más adelante, no todos los

pacientes con indicación de colecistectomía, son intervenidos previo al ingreso, situación que generará riesgos al paciente, una deficiente calidad de atención y costos adicionales. Esto se expone en las Tablas 9-20.

Con respecto al manejo otorgado durante el internamiento y hasta el momento del egreso se valoró el tipo de manejo que otorgo al paciente dividiéndolo en dos grandes grupos, conservador y quirúrgico. Se debe resaltar que únicamente aquellas pancreatitis de etiología biliar, o las severas con complicaciones locales fueron candidatas a manejo quirúrgico. Para el resto de las pancreatitis el manejo conservador es el tratamiento de elección adecuado. Una vez discutido este punto se describe a continuación el manejo otorgado a los pacientes; el más común fue el manejo médico (conservador) que se otorgó al 62.8% de los pacientes. Si los pacientes eran candidatos a manejo quirúrgico, se subdividían a su vez en CPRE, colecistectomía, abierta o laparoscópica, y en caso de las pancreatitis severas en necrosectomía o punción. Las tablas 9-20 igualmente describen la información sobre el tipo de tratamiento de cada grupo, género, y en acuerdo o no la GPC.

Como lo muestran las tablas, solo el 12.8% del total de pacientes se intervinieron quirúrgicamente (colecistectomía abierta o laparoscópica), muy por debajo de lo esperado ya que el 65% de los pacientes tuvieron una etiología biliar como desencadenante de la pancreatitis. Nuevamente, lo esperado y en acuerdo con las guías de PA, la gran mayoría de estos pacientes debieron de haber sido egresados previa colecistectomía o intervención quirúrgica para evitarles así el

riesgo de un nuevo cuadro de pancreatitis. Además, todos aquellos pacientes que fueron dados de alta sin tratamiento quirúrgico definitivo, fueron enviados a la consulta de cirugía general, ya sea por falta de espacio en quirófano o por dificultades en cuestiones administrativas o de espacio hospitalario, y estos serían agendados para colecistectomía en un segundo internamiento y con los costos que esto conlleva.

La tasa de reingreso estimado sería de un 29.5%. como se muestra en las tablas 10,11,13. Sin embargo, del total de pacientes con etiología biliar (65%), el 29% reingresarían para tratamiento definitivo, y 12.8% fue egresado ya con tratamiento definitivo. Dejando a un 23.2% (65% etiología biliar – 29% reingresos – 12.8% alta con tratamiento definitivo = 23.2%) de pacientes que fueron egresados, no reingresaron y quienes continúan con riesgo de presentar nuevos cuadros de pancreatitis, o recurrencias de la enfermedad.

Tabla 9. MANEJO OTORGADO DURANTE EL INTERNAMIENTO		
	Frecuencia	Porcentaje
MANEJO MEDICO	49	62.8
COLE LAP	5	6.4
COLE ABIERTA	5	6.4
CPRE	13	16.7
CPRE MAS COLE LAP	2	2.6
NECROSECTOMIA	3	3.8
DRENAJE POR PUNCION	1	1.3
Total	78	100.0

Tabla 10. Reingreso hospitalario

	Frecuencia	Porcentaje
si	23	29.5
no	55	70.5
Total	78	100.0

Al analizar si el manejo otorgado durante la hospitalización se apegó a los protocolos de actuación de las GPC. La mitad de los manejos sí estuvieron apegados, este criterio se basó en el momento del tratamiento definitivo en aquellos pacientes que requerirían cirugía y ésta se difirió. (Tablas 10,11,14,15,16,17,18,19 y 20).

Tabla 11. MANEJO SEGUN GPC n = 78

	Frecuencia	Porcentaje
SI	39	50.0
NO	39	50.0
Total	78	100.0

En relación a la asociación de las variables y el género de los pacientes, aun cuando no hay asociación estadística, la asociación clínica fue mayor hacia el género femenino y pancreatitis biliar ($p=0.064$). Tabla 7.

En relación al género, no existe diferencia del manejo, tampoco en relación al servicio hospitalario a cargo del paciente, ni existe diferencia en la necesidad de reingreso o no. No influye ni el género ni el servicio tratante ya que los resultados óptimos de tratamiento en cualquiera de los casos se dan de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, situación que determinara si el paciente es quirúrgico y el mejor tiempo para la intervención. (tablas 10, 13,14,16,18)

Tabla 12 . Asociación del género y el manejo otorgado. n= 78				
		GENERO		Valor de p (IC 95%)
		M	F	
MANEJO OTORGADO DURANTE EL INTERNAMIENTO	MANEJO MEDICO	21	28	0.141 (0.064-0.218)
		42.9%	57.1%	
	COLE LAP	1	4	
		20.0%	80.0%	
	COLE ABIERTA	2	3	
		40.0%	60.0%	
	CPRE	5	8	
		38.5%	61.5%	
	CPRE MAS COLE LAP	0	2	
		0.0%	100.0%	
	NECROSECTOMIA	3	0	
		100.0%	0.0%	
	DRENAJE POR PUNCION	1	0	
		100.0%	0.0%	

Tabla 13. Asociación de género y reingreso hospitalario n= 78				
		Masculino	Femenino	Valor de p (IC 95%)
Reingreso	si	9	14	0.84 (0.32-2.2)
		39.1%	60.9%	
	no	24	31	
		43.6%	56.4%	

Las variables de estudio también se asociaron con el apego la manejo de las GPC, de manera dicotómica, sí o no,

El manejo de acuerdo a las GPC, se comporta similar entre hombres y mujeres, grupos de edad, servicio hospitalario y tratamiento otorgado como se muestra en las tablas 11,14,15,16,17,18,19 y 20

Tabla14 de contingencia

		Masculino	Femenino	valor de p (OR;IC 95%)
Manejo según la GPC	SI	14	25	0.18 (1.25;0.23-1.46)
		35.9%	64.1%	
	NO	19	20	
		48.7%	51.3%	

Tabla 15. Asociación de manejo Según GPC y grupos de edad. n=78

		MANEJO SEGUN GPC		valor de p (IC 95%)
		SI	NO	
Grupos de edad	16 a 25	5	5	0.462 (0.36-0.57)
		50.0%	50.0%	
	26 a 35	11	10	
		52.4%	47.6%	
	36 a 45	6	9	
		40.0%	60.0%	
	46 a 55	9	7	
		56.3%	43.8%	
	56 a 65	4	6	
		40.0%	60.0%	
	66 a 85	4	2	
		66.7%	33.3%	

Tabla 16. asociación del manejo según la GPC y el servicio hospitalario. n=78

		MANEJO SEGUN GPC		Valor de p (OR;IC 95%)
		SI	NO	
SERVICIO	Medicina interna	10	9	0.201 (1.07;0.65-1.76)
		52.6%	47.4%	
	Cirugia	29	30	
		49.2%	50.8%	

Tabla 17. Asociación del tratamiento y el manejo según la GPC.

		MANEJO SEGUN GPC		Valor de p (IC 95%)
		SI	NO	
TRATAMIENTO DURANTE EL INTERNAMIENTO	MANEJO MEDICO	19	30	0.115 (0.074-0.23)
		38.8%	61.2%	
	COLE LAP	4	1	
		80.0%	20.0%	
	COLE ABIERTA	4	1	
		80.0%	20.0%	
	CPRE	8	5	
		61.5%	38.5%	
	CPRE MAS COLE LAP	1	1	
		50.0%	50.0%	
	NECROSECTOMIA	2	1	

		66.7%	33.3%	
	DRENAJE POR PUNCIÓN	1	0	
		100.0%	0.0%	

Tabla 18. Asociación del manejo según GPC y género. n=78

		MANEJO SEGUN GPC		valor de p (IC 95%)
		SI	NO	
Género	Masculino	14	19	0.35 (1.2;0.85- 2.0)
		42.4%	57.6%	
	Femenino	25	20	
		55.6%	44.4%	

Tabla 19. asociación del origen de la pancreatitis y Manejo GPC. n=78

		MANEJO SEGUN GPC		Valor de p (IC 95%)
		SI	NO	
ORIGEN DE LA PANCREATITIS	ALCOHOL	4	4	0.533 (0.026- 0.15)
		50.0%	50.0%	
	BILIAR	23	28	
		45.1%	54.9%	

	DISLIPIDEMIA	3	3
		50.0%	50.0%
	INDETERMINADA	9	4
		69.2%	30.8%

Sin embargo, el riesgo de reingresar por los pacientes que no fueron manejado de acuerdo a al GPC, se incrementa al doble $p=0.001$ (OR 2.0 IC95% 1.37-3.0) Tabla 20.

Tabla 20. Asociación de reingreso hospitalario y manejo según GPC				
		MANEJO SEGUN GPC		valor de de p (OR;IC 95%)
		SI	NO	
REQUIRIO REINGRESAR	si	5	18	0.001 (2.0;1.37-3.0)
		21.7%	78.3%	
	no	34	21	
		61.8%	38.2%	

Finalmente, se realizó prueba de correlación de Pearson para los valores BUN inicial y APACHE II inicial en aquellos con valores de descenso a las 24 horas. Resultando con una asociación significativa para ambas pruebas. ($p=0.000$)

Discusión:

El trabajo expuesto no logro encontrar la asociación entre el BUN al ingreso o un incremento del BUN en las primeras 24 horas de hospitalización con un aumento

en el riesgo de mortalidad como lo sugieren los trabajos en los que se ha basado esta tesis y a partir de los cuales surgió nuestra pregunta de investigación (9,10), ya que en estas serie no hubo mortalidad.

Utilizado la base de datos de nuestro hospital, Benemérito Hospital General con Especialidades Juan María de Salavatierra, se obtuvieron el total de pacientes con pancreatitis aguda en nuestro hospital en el periodo comprendido de 01 Enero del 2017 al 31 de Diciembre del 2018, obteniendo un total de 111 pacientes, de los cuales 2 habían sido referidos de otro hospital ya pasadas 48 horas del inicio de síntomas y con la finalidad de realizar CPRE y ser contra- referidas. 1 paciente fue igualmente eliminada por ser embarazada, y uno más por ser menor de 18 años, quedado entonces con un total de 107 pacientes. De los 107 expedientes consultados, 29 de ellos no contaron con información suficiente por lo que no se incluyeron en la base de datos a ser evaluada de manera estadística.

De los 78 pacientes captados, solo 10 de ellos presentaron un valor de BUN al ingreso mayor de 20mg/dl, valor de corte utilizado como predictor de mal pronóstico al ingreso por los artículos de Bechien U. et al (9,10), de estos 11 pacientes solo 4 presentaban un APACHE II de ingreso mayor a 8, corte sugerido para ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), y sin embargo solo 3 fueron ingresados. De estos 3 pacientes, 2 de ellos presentaban BUN de ingreso mayor a 20mg/dl, puntaje de apache mayor a 8 e ingreso a UCI.

También debe tenerse en consideración que en nuestro universo de estudio en los 78 pacientes hubo un descenso a las 24 horas del BUN, a diferencia de lo reportado en los artículos de Bechien U. quien demostró que un incremento de

2mg/dl a las 24 horas con respecto al del BUN de ingreso representaban un incremento en el riesgo de mortalidad. Sin embargo, su primer estudio (9) se realiza con una base de datos de más de 13 mil pacientes en más de 60 hospitales, y el segundo estudio es de naturaleza prospectivo multicéntrico con más de 250 pacientes.

En este estudio, sin embargo, la prueba de correlación de Pearson para los valores de BUN inicial y APACHE II inicial resultaron significativos cuando los valores descendían a las 24 horas ($p=0.000$).

Aunque no fue el objetivo de este estudio, la fase de recolección de datos nos hizo evidente una serie de circunstancias; la primera de ellas, el alto índice de egresos en pacientes con pancreatitis aguda leve edematosa biliar, quienes son candidatos para colecistectomía como parte del tratamiento y la cual se sugiere se realice previo al egreso, por el alto porcentaje de recidivas en ausencia del tratamiento quirúrgico. Esto como ya fue varias ocasiones en este trabajo, representa una mala calidad en la atención, un riesgo innecesario para el paciente promedio y un mayor costo para el sistema de salud. Las causas por las cuales las cirugías no se realizaron en su debido momento fueron diversas, sin embargo, en las notas destacan; la ausencia de espacio quirúrgico, tiempos prolongados en los trámites de requisición de equipos de laparoscopia y disponibilidad limitada de CPRE.

Estas observaciones y su análisis revelaron áreas de oportunidad para identificar errores de tratamiento y así lograr mejora en la calidad de atención brindada y mejorar los trámites en nuestra institución. Además, esta información pudiera empoderar la petición de nuestras autoridades para solicitar o hacer un incremento

del personal en espacios quirúrgicos, o realizar los estudios pertinentes para confirmar los hallazgos de este trabajo. Resulta alarmante las largas estancias hospitalarias de los pacientes con PA así como el mal manejo de recursos disponibles. De lograr el apego a las recomendaciones y evidencias guías de tratamiento, y contando con los recursos en tiempo y forma se lograría una mejor calidad en la atención y una reducción significativa en los costos que en nuestro hospital implica la PA.

Este trabajo presenta potenciales limitaciones, Primero se trata de un estudio retrospectivo y a pesar de tener un buen número de pacientes, 111, una cantidad significativa de estos debieron ser excluidos por irregularidades en la información documentada en el expediente. Otra limitación fue el no tener pacientes con aumentos en el BUN a las 24 horas de su ingreso, que hizo resultara imposible determinar si en nuestro hospital el aumento del BUN en las primeras 24 horas también representa una elevación en el riesgo de mortalidad.

No tuvimos decesos registrados con diagnóstico principal de PA, probablemente por mal registro de los códigos de egreso del CIE 10, ya que por el número de pacientes involucrados en el estudio y lo reportado en la literatura, se hubiera esperado un mayor porcentaje de pacientes con PA severa. Ante la ausencia de decesos, no fue posible contestar a nuestra pregunta principal de la investigación y podrá ser mejor contestada con el desarrollo de un estudio prospectivo. A pesar de los resultados sin embargo tendremos se hace énfasis en el BUN como parámetro bioquímico útil que valora de manera indirecta el volumen intravascular y que este puede además ser guía para valorar la respuesta al manejo inicial y

temprano de la pancreatitis aguda de manera rápida y sencilla. Finalmente, no sustituye el juicio clínico y representa solo una herramienta más para el clínico que enfrenta un paciente con PA sin importar su etiología, con la finalidad de poder determinar de manera rápida la severidad del paciente y lograr así un triage apropiado para implementar el tratamiento más adecuado y pronto para el paciente.

Se logró contestar los objetivos secundarios de este estudio que incluyeron, la proporción por género pacientes afectados por PA, los grupos de edad afectados, sus etiologías, los días de estancia hospitalaria y en UCI donde se encontraron grandes áreas de oportunidad, y los tratamientos requeridos y otorgados a estos pacientes. No hubo decesos.

Conclusión:

A pesar de que se encontró una correlación entre el descenso del BUN y APACHE II de ingreso al compararlo con el tomado a las 24 horas, se requiere de un mayor número de pacientes y un diseño de cohorte prospectivo, para lograr determinar si el valor del BUN el ingreso y a las 24 horas representa un adecuado predictor de mortalidad temprana en nuestros pacientes. Es muy importante y posible mejorar la calidad de la atención y brindarla de manera más eficiente a aquellos pacientes que ingresan a nuestro hospital con diagnóstico de PA.

Bibliografía.

- 1.- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006;33(4):323–30.
- 2.- Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, et al. The incidence and case–fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006;33(4): 336–44.
- 3.- Paul Georg Lankisch, Minoti Apte, Perer Banks. Acute pancreatitis *Lancet* 2015;386:85-96.
- 4.- Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88(7):975–9.
- 5.- Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000;28(2):91–5.

- 6.- Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt and Santhi Swaroop Vege. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400-1415.
- 7.- Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF et al. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974; 61: 433-451.
- 8.- Knaus WA, Draper EA et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; 13:818-29.
- 9.- Bechien U. Wu, Richards S. Johannes, Xiaowu Sun, Darwin L. Conwell and Peter A. Banks. Early Changes in Blood Urea Nitrogen Predict Mortality in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137: 129-135.
- 10.- Bechien U. Wu, Olaf J. Bakker, Georgios I Papachristou et al. Blood Urea Nitrogen in the early Assessment of acute pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2011;171 (7):669-676.
- 11.- Peter A Banks, Thomas L Bollen, Christos Devenis et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-111.
- 12.- Vikas Dudeja, John D. Christein, Eric H. Jensen, Selwyn M. Vickers. Exocrine Pancreas. *Sabiston Textbook of surgery, the biological basis of modern surgical practice*, 20th edition, Townsend, Buchamp, Evers, Mattox. Elsevier 2017; Chapter 33.

- 13.- Seth D. Crockett, Sachin Wani, Timothy B. Gardner et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096-1101.
- 14.- Nigeen H. Janisch, Timothy B. Gardner. Advances in Management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;46:1-8.
- 15.- Adrian O. Holsten. BUN and Creatinine. *Clinical Methods: The History, physical, and laboratory examination* 3rd edition, Chapter 193.
- 16.- Yu Horiuchi, Masaharu Ishihara, Masashi Fujino et al. High level of blood urea nitrogen is a significant predictor of mortality in patient with acute myocardial infraction. *JACC* 2016;67:13. 508.
- 17.- Navin I. Kumar, Brian L. Claggett, Aron J. Cohen et al. Association between an increase in blood urea nitrogen at 24 hours and worse outcomes in acute noncariceal upper GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy* 2017;86:6.
- 18.- GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la pancreatitis aguda, Evidencias y recomendaciones, catalogo maestro de guías de práctica clínica IMSS-239-09. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/239_PANCREATITIS_AGUDA/Pancreatitis_aguda_evr_cenetec.pdf
- 19.- CAUSES 2019, Catálogo Universal de servicios de Salud, Comisión nacional de protección social en salud. http://www.documentos.seguro-popular.gob.mx/dgss/CAUSES_2019_Publicaci%C3%B3n.pdf
- 20.- Diario Oficial de la Federación, viernes 22 de marzo del 2019, primera sección, paginas 29-33.

Anexos.

Formulario de recolección de datos.

Benemérito Hospital General con Especialidades “Juan María de Salvierra”.

Investigación sobre la utilidad del BUN como predictor de severidad y mortalidad temprana en pancreatitis aguda.

Nombre del Paciente:

Genero:

Edad:

Diagnóstico:

Fecha de ingreso:

Fecha de egreso:

Días de estancia

intrahospitalaria:

Días de la remisión a el

alta/cirugía:

Muerte:

Necesidad de UCI:

Creatinina al ingreso y 24

horas.

BUN al ingreso y 24 horas.

APACHE II al ingreso y 24

horas

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El protocolo corresponde a:

a) Investigación sin riesgo ¹

SI NO

¹Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta.

SI NO

b) Investigación con riesgo mínimo ²

² Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos para diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: somatometría, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen

máximo de 40 ml en dos meses, excepto durante el SI NO

embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean medicamentos de investigación no registrados por la Secretaría de Salud (SS).

c) Investigación con riesgo mayor que el mínimo ³

3. Aquel estudio en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas entre las que se consideran: estudios con exposición a radiaciones, ensayos clínicos para estudios farmacológicos en fases II a IV para medicamentos que no son considerados de uso común o con modalidades en sus indicaciones o vías de administración diferentes a los establecidos; ensayos clínicos con nuevos dispositivos o procedimientos quirúrgicos extracción de sangre mayor del 2 % de volumen circulantes en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

2. ¿Se incluye formato de consentimiento informado? ⁴

SI NO

4. Deberá incluirse en todos los protocolos que corresponden a riesgo mayor al mínimo y con riesgo mínimo. Tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito

3. En el caso de incluir el Formato de **Consentimiento Informado**, señalar si están integrados los siguientes aspectos:

a) Justificación y objetivos de la investigación SI NO

b) Descripción de procedimientos a realizar y su propósito SI NO

c) Molestias y riesgos esperados SI NO

- d) Beneficios que pudieran obtenerse SI NO
-
- e) Posibles contribuciones y beneficios para participantes y sociedad SI NO
-
- f) Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto SI NO
-
- g) Garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto SI NO
-
- h) Menciona la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento SI NO
-
- i) La seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad SI NO
-
- j) El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando SI NO
-
- k) La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que SI NO
-

legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación y, que si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación

--	--

l) Indica los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación	SI	NO	
m) Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no supiere firmar, imprimirá su huella digital y en su nombre firmará otra persona que él designe	SI	NO	
n) El nombre y teléfono a la que el sujeto de investigación podrá dirigirse en caso de duda	SI	NO	
ñ) La seguridad de que el paciente se referiría para atención médica apropiada en caso necesario	SI	NO	

4. Si el proyecto comprende investigación en menores de edad o incapaces

- a) El investigador debe asegurarse previamente de que se han hecho estudios semejantes en personas de mayor edad y en animales inmaduros, excepto cuando se trate de estudiar condiciones que son propias de la etapa neonatal o padecimientos específicos de ciertas edades

SI NO

b)

- b) Se obtiene el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

SI NO

c)

- c) Cuando la incapacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, el investigador obtiene además la aceptación del sujeto de investigación, después de explicar lo que se pretende hacer.

SI NO

5. Si el proyecto comprende investigación en mujeres de edad fértil, embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio, lactancia y en recién nacidos. **NO PROCEDE**

- a) ¿Se aseguró el investigador que existen investigaciones realizadas en mujeres no embarazadas que demuestren su seguridad, a excepción de estudios específicos que requieran de dicha condición?

SI NO

- b) Si es investigación de riesgo mayor al mínimo, se asegura que existe beneficio terapéutico (las investigaciones sin beneficio terapéutico sobre el embarazo en mujeres embarazadas, no deberán representar un riesgo mayor al mínimo para la mujer, el embrión o el feto)

SI NO

- c) Que las mujeres no están embarazadas, previamente a su aceptación como sujetos de investigación

SI NO

d) Que se procura disminuir las posibilidades de embarazo durante el desarrollo de la investigación

SI NO

e) Se planea obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso (el consentimiento del cónyuge o concubinario sólo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para proporcionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido)

SI NO

f) La descripción del Proceso para obtener el consentimiento de participación en el estudio

SI NO

g) Se entrega de una copia del consentimiento a los responsables del cuidado del paciente

SI NO

h) La descripción de las medidas que se piensan seguir para mantener la confidencialidad de la información

SI NO

i) La experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación

SI NO

j) Las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y para la sociedad

SI NO

k)

m) Consideraciones de bioseguridad. FORMATO ADJUNTO

Hospital General Juan María de Salvatierra

FORMATO COMITÉ DE BIOSEGURIDAD

FECHA	DIA	MES	AÑO
	01	07	2019

NÚMERO ASIGNADO POR LA DIRECCION DE INVESTIGACIÓN A SU PROYECTO:

033-033-2019

TÍTULO COMPLETO DE SU PROYECTO:

***UTILIDAD DEL BUN COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD
TEMPRANA EN PACREATITIS AGUDA.***

Evaluación

A. Indique el nivel de Bioseguridad de este estudio.

BSL1, BSL2, BSL3 o BSL4	
No aplica	X

B. En el desarrollo de este protocolo trabajarán con muestras biológicas de pacientes, modelos animales, microorganismos, plásmidos, organismos genéticamente modificados y/o utilizará material radioactivo, fuentes radiactivas no encapsuladas o agente(s) corrosivos, reactivos, explosivos, tóxicos o inflamables?

SI	NO aplica X
----	-------------

Si la respuesta es “NO aplica” a las preguntas anteriores lea el siguiente párrafo, firme y entregue únicamente esta hoja.

Como investigador responsable del protocolo de investigación sometido a revisión por el Comité de Bioseguridad CERTIFICO, bajo protesta de decir verdad, que la información proporcionada es verdad.

Dra. Andrea Socorro Álvarez Villaseñor / Dr. Francisco Cardoza Macías.

Nombre y firma del(los) investigador(es) responsable(s)
