



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA**

TEMA:

**DETERMINACIÓN DEL TIEMPO PROMEDIO DE
NORMALIZACIÓN DE AMILASA Y LIPASA EN PACIENTES
CON PANCREATITIS AGUDA DE ORIGEN BILIAR.**

**QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO
GUADALUPE GRISEL YAÑEZ HERRERA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA GENERAL**

**DR ELÍAS BARRÓN RANGEL
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

**DR LEO ADOLFO LAGARDE BARREDO
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL
ASESOR UNIVERSITARIO**

PERIODO DE LA ESPECIALIDAD 2010-2014

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**M. EN C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE
LA SALUD DE LA UAEH.**

**DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA
DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH.**

**DR. ERNESTO GFRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**DR. LEO ADOLFO LAGARDE BARREDO
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
ASESOR UNIVERSITARIO**

**POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE
SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO**

**DR. FRANCISCO CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

**DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE
PACHUCA**

**DR. ELÍAS BARRÓN RANGEL
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA DE CIRUGÍA GENERAL
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

A Guadalupe y José Luis, mis padres por apoyarme en cada una de las decisiones tomadas en mi vida.

Al Dr. Elías Barrón por creer en mí y hacerme creer en mí.

A Salvador y Jorge por ser amigos incondicionales.

ÍNDICE

OBJETIVO GENERAL.....	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
I. ANTECEDENTES.....	3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
III. JUSTIFICACIÓN.....	13
IV. HIPÓTESIS.....	14
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
VII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.....	22
VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	23
IX. HALLAZGOS.....	27
X. DISCUSIÓN.....	32
XI. CONCLUSIONES.....	34
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	36
XIII. ANEXOS.....	41

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el tiempo promedio de normalización de los niveles de amilasa y lipasa, en los pacientes con el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar mayores y menores de 40 años, ingresados en el servicio de Cirugía del Hospital General de Pachuca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ❖ Determinar el tiempo promedio de normalización de los niveles de amilasa en suero por medio de determinaciones seriadas a los pacientes mayores y menores de 40 años con el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar.

- ❖ Determinar el tiempo promedio de normalización de los niveles de lipasa en suero por medio de determinaciones seriadas a los pacientes mayores y menores de 40 años con el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar.

I. ANTECEDENTES:

La pancreatitis aguda es la inflamación aguda del páncreas y puede ser leve o severa; representa un reto diagnóstico en pacientes con dolor abdominal y, en caso de complicaciones eleva la morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios¹.

La incidencia varía según la población, en Gran Bretaña ha sido presentada como casos por cada millón de habitantes por año, con diferencias desde 10 a 20, hasta 150-420 casos por cada millón de habitantes^{3,4,32}.

Lippi³⁸ reporta una incidencia global de pancreatitis aguda entre 17.5 y 73.4 casos por 100,000 en el mundo.

La pancreatitis aguda corresponde a la tercera causa de hospitalización de origen gastrointestinal en Estados Unidos de Norteamérica, siendo la pancreatitis de origen biliar la más común⁴¹.

La edad de presentación se sitúa en torno a los 55 años siendo en un gran número de casos entre los 30-70 años; aunque puede aparecer a cualquier edad, en la actualidad se ha visto un aumento en la incidencia en poblaciones más jóvenes²³.

Hay una dificultad importante en cuanto a la precisión diagnóstica y el acuerdo universal en cuanto a los criterios de tal manera que basados por ejemplo en los niveles de amilasa, es muy diferente la aparente presencia de pancreatitis si la comparamos por decir de alguna manera a través del diagnóstico hecho por tomografía o aquel realizado por el cirujano en una laparotomía².

En las últimas décadas su incidencia ha aumentado considerablemente, incluso en algunos países en más de 30 %⁵. Aunque en los últimos años han aumentado los casos de pancreatitis aguda, su mortalidad y duración de días-hospital han disminuido considerablemente⁶.

Sin embargo la pancreatitis aguda sigue siendo la enfermedad pancreática más común, y otros autores reportan aumento en la incidencia en las últimas dos décadas^{8,10}.

Un aspecto importante constituye la variación geográfica de la enfermedad, Sarles noto que esta era tan importante en algunas ciudades o países que tenían incidencias menores de 1 % y algunos otros como la ciudad de Marsella tenían tasas extraordinariamente elevadas⁵.

En México no se tienen datos estadísticos completos, pero se sabe que en 2000 fue la decimoséptima causa de mortalidad, con una prevalencia de 3 %³⁷.

La pancreatitis aguda leve se presenta en 80 % de los casos y la pancreatitis aguda severa en el 20 % restante⁹. La mortalidad por pancreatitis aguda leve es menor de 5-15 %, y por pancreatitis aguda severa es hasta 25-30 %¹⁰.

La mortalidad asociada con necrosis pancreática en pacientes embarazadas varía cuando es estéril (10 %) o está infectada (25 %)^{9,10}. Puede ocurrir pancreatitis, principalmente biliar, en 1:1,000 a 1:12,000 embarazos; la mortalidad materna es de 0 %, y la perinatal de 0-18 %^{4,20}.

La causa más común es por alcoholismo en hombres^{14,29}, y por litiasis vesicular en mujeres.^{2,4} En un paciente joven se deben sospechar causas hereditarias, infecciones o traumatismo. Sólo 10 a 20 % de los casos es idiopática². En México 49 % de las pancreatitis agudas son de etiología biliar y 37 % son alcohólicas³⁷. La pancreatitis por medicamentos es rara (1.4-2 %); los medicamentos clase I tienen más de 20 reportes de casos publicados, los medicamentos de clase II tienen menos de 20 reportes publicados¹¹.

El riesgo de pancreatitis aguda alcohólica se eleva con la cantidad ingerida de alcohol (especialmente cerveza), no con la frecuencia de su consumo. Sólo 15 % de las personas con alcoholismo crónico padecerán pancreatitis aguda^{12, 25}.

Pancreatitis Aguda: Cualquiera que sea el factor causal, bien sea exposición al etanol u otras toxinas, obstrucción del conducto pancreático, infecciones, hipertrigliceridemia, hipercalcemia e isquemia, el paso inicial en la etiopatogenia de la pancreatitis es la inducción de una alteración en el metabolismo celular pancreático^{3, 18}.

La alteración en el metabolismo celular pancreático lleva, de un lado, a la activación de diversos zimógenos pancreáticos y por otro lado, a la lesión de las células

acinares pancreáticas. La activación de zimógenos se debe a las mismas hidrolasas que normalmente se encargan de inducir dicho fenómeno, pero en este caso la activación es de carácter patológico por cuanto tiene lugar a nivel tisular, en el interior del tejido pancreático, y mucho antes de que tenga lugar su liberación a la luz intestinal⁷.

La activación de zimógenos genera diversas enzimas líticas que inducen lesión de las células acinares y dicha lesión produce, mediante la liberación de hidrolasas similares, activación de idénticos zimógenos en las células vecinas, generándose un proceso continuo, de reacción en cadena, que amplifica el daño celular y generaliza la activación de enzimas pancreáticas. En la pancreatitis aguda se ha visto coalescencia de gránulos zimógenos con vacuolas lisosómicas activados prematuramente por unas hidrolasas³.

Hasta donde se sabe la activación intracelular de zimógenos pancreáticos sigue el mismo patrón que la activación normal de dichos zimógenos en la luz intestinal; es decir, inicialmente el tripsinógeno es activado a tripsina, no se sabe si por acción de enteroquinasa como ocurre en el intestino o por acción de otro activador aún no identificado relacionado con radicales libres; el hecho, es que, una vez activada, la tripsina inicia una actividad autocatalítica desdoblando más tripsinógeno en tripsina y al mismo tiempo activando el resto de los zimógenos pancreáticos como el quimiotripsinógeno, la proelastasa, carboxipeptidasa, elastasa, quimitripsina, profosfolipasa A2 y fosfolipasa A2. De otro lado, se ha visto que la proteína reactiva-C (PCR) versus la amiloide A a nivel sérico en el diagnóstico de pancreatitis aguda es más rápida con PCR. Sin embargo se ha visto que la proteína amiloide A es ubicada en la pancreatitis necrótica y en la edematosa¹⁵.

DIAGNOSTICO DE PANCREATITIS AGUDA DE ORIGEN BILIAR

La presentación de la pancreatitis aguda es con dolor abdominal agudo¹. El dolor agudo se define como un dolor constante, por lo general relacionado con inflamación aguda, dura segundos, minutos o hasta días². También se define como un dolor con duración de menos de 6 horas y generalmente se entiende como sinónimo de abdomen agudo. Es el síntoma central de todo padecimiento, siendo la causa más frecuente de consulta en el servicio de urgencias, se considera como un elemento

valioso que anuncia la existencia de un problema en el organismo, que hace al paciente acudir al médico y que hace al médico analizarlo para intentar establecer el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad. Aunque la mayoría del dolor abdominal es benigno, un 10% de pacientes en el departamento de urgencias y un bajo porcentaje en pacientes no hospitalizados tienen una causa severa que ponen en riesgo la vida o que requiere cirugía¹⁸.

ENZIMAS PANCREÁTICAS

La sensibilidad de las enzimas pancreáticas séricas en el diagnóstico de pancreatitis aguda es diferente y depende básicamente de la velocidad con que cada una de ellas se aclara de la circulación. Sobre la base de esta aclaración de enzimas circulantes, el punto de corte de sus niveles séricos para el diagnóstico de la pancreatitis aguda no puede ser fijo (habitualmente 2-3 veces por encima del límite superior de la normalidad), sino variable, dependiendo del tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad^{7,14}.

AMILASA

La concentración sérica de amilasa se usa de forma generalizada como prueba de detección sistemática para la pancreatitis aguda en el paciente con dolor abdominal agudo o el dolor de espalda¹⁵.

Aproximadamente, el 85 % de los pacientes con pancreatitis aguda presentan un aumento de la amilasa sérica. La amilasa sérica suele aumentar en la primeras 24hs del proceso y permanece elevada durante 1 a 3 días. Las cifras retornan a la normalidad en 3 a 5 días, salvo en el caso que exista necrosis pancreática extensa, obstrucción incompleta de los conductos o formación de pseudoquistes¹⁶.

La Amilasa es una enzima que se produce principalmente en el páncreas (se secreta en las células acinares) y en pequeñas cantidades en las glándulas salivales y trompas de Falopio, tienen actividades enzimáticas idénticas. En el 80%- 85% de las pancreatitis agudas, sus niveles están elevados a las 2 - 12 horas (primeras 24 horas), alcanzando su elevación máxima a las 12 - 72 horas (promedio 24-36 horas), usualmente alcanzando de 2 a 6 veces más del límite superior normal y se normaliza a los 3 a 4 días^{33,38}.

Se eleva en patologías no pancreáticas como Peritonitis 69%, úlceras perforadas 30%, colecistitis aguda 20%, obstrucción intestinal 20%, trombosis mesentérica 33%, carcinoma pancreático 15%, enfermedad pélvica inflamatoria 10%, embarazo ectópico 20%, apendicitis aguda 5%, también la gastroenteritis aguda, perforación, isquemia e infarto intestinal¹⁸.

Por este motivo su sensibilidad cae a valores del 30 % a partir de las 48hs de inicio del dolor abdominal³⁹.

Un valor mayor a 65UI/L hará cuestionable una pancreatitis aguda; una concentración mayor a 130UI/L hace más probable el diagnóstico y valores 3 veces mayores de lo normal lo establecen, siempre que se haya excluido otros procesos que elevan la amilasa¹⁹.

Además del páncreas son varios los órganos capaces de producir amilasa. Sin embargo en la práctica, y en condiciones normales, solo el páncreas y las glándulas salivales contribuyen en forma significativa al mantenimiento de los niveles séricos de esta enzima³.

Los valores de la amilasa en suero son de utilidad solo para el diagnóstico, no guardan correlación con la severidad del cuadro, por lo tanto no tienen valor pronóstico^{17, 38}.

Su sensibilidad es del 83 % , su especificidad del 88 % y su valor predictivo positivo del 65 %^{19, 21}.

Otros estudios han reportado que se eleva a las 2-12h de comienzo del dolor y puede normalizarse en 2-5 días. Concuera en que cifras 3 veces superiores al valor normal sugieren el diagnóstico, pero hay que tener en cuenta que la amilasa se eleva en muchos procesos intra y extraabdominales. El grado de hiperamilasemia no se correlaciona con la gravedad del proceso, pero a medida que aumentan las cifras aumenta la sensibilidad y la especificidad. Cifras 5 veces por encima del valor normal son altamente indicativas de pancreatitis aguda^{1, 43}.

En España se reporta una sensibilidad es de 82 % y su especificidad es 91 %. Los rangos establecidos son de 25 a 115 u/L para la población española y de 10 a 99 u/L para la norteamericana^{12, 13}.

LIPASA

Es la segunda determinación más frecuentemente utilizada en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. La lipasemia tiene la ventaja de que no se eleva en algunas situaciones que son causa de falsos positivos de la amilasa, sin embargo acompaña a la amilasa en los falsos positivos secundarios a patología biliar aguda, úlcera perforada, obstrucción intestinal, trombosis mesentérica y apendicitis aguda. La actividad de la lipasa sérica aumenta de forma paralela a la de la amilasa, y la determinación de ambas enzimas aumenta el rendimiento diagnóstico ^{16,33}.

Los niveles de lipasa pueden permanecer elevados de 7 a 14 días. La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Los avances en los sustratos y la tecnología ofrecen al médico mejores opciones, especialmente cuando se recurre a un análisis turbidométrico. Los nuevos análisis de lipasa utilizan colipasa como cofactor y están totalmente automatizados ¹⁹.

Su sensibilidad es de 94 %, su especificidad del 96 % y su valor predictivo positivo del 86 %. Los valores elevados de lipasa y de tripsina sérica suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático ^{14,39}.

En España se reporta que presenta la misma sensibilidad (S: 94 %) y una mayor especificidad (E: 96 %). Se eleva el primer día y los niveles plasmáticos persisten elevados un poco más de tiempo que los de amilasa. Se usa para el diagnóstico de pancreatitis un valor de corte del triple del límite superior del valor normal. Existen aumentos por debajo de 3 veces el valor normal en la insuficiencia renal grave, roturas de aneurisma, nefrolitiasis, obstrucción intestinal, quimio o radioterapia. La determinación simultánea de amilasa y lipasa tiene una S y E > 95 % ³⁹.

Determinación de enzimas séricas pancreáticas: La comprobación de cifras elevadas de las diferentes enzimas pancreáticas en plasma y orina apoya fuertemente la existencia de una lesión pancreática ^{20,38}. Este hallazgo, junto con la clínica y los datos obtenidos mediante las técnicas de imagen, constituyen los pilares del diagnóstico de la pancreatitis aguda ^{3,15,26}.

Las principales causas de pancreatitis son las enfermedades de las vías biliares y el alcoholismo crónico, situación en la que las enzimas pancreáticas elevan sus niveles en sangre. Sin embargo no existe relación directa entre la duración y la altura de los aumentos de actividad enzimática en suero con la gravedad y pronóstico de esta enfermedad^{21, 40}.

Debido a la inespecificidad de la amilasa suele utilizarse como recurso la detección sérica de la fracción P3 de la amilasa (isoenzima de origen exclusivamente pancreático, aislada por electroforesis) que ha sido observada de forma casi constante en la pancreatitis aguda y está prácticamente ausente en los abdómenes agudos de otras etiologías^{18, 39}.

Pero además pueden emplearse otras alternativas, como es la cuantificación de la lipasa sérica, que es la segunda determinación más frecuentemente empleada para diagnóstico de la pancreatitis aguda. La lipasa es más específica del páncreas, aunque no totalmente, ya que también es producida por el intestino, la faringe, el riñón y el bazo que en procesos inflamatorios de alguno de estos provocará elevaciones de la enzima^{24, 38}.

Sin embargo la combinación de amilasa y lipasa elevadas sugieren el diagnóstico de pancreatitis aguda^{11, 38}.

En ocasiones la lipasa se puede mantener normal en los pacientes con pancreatitis aguda en estos casos otras pruebas diagnósticas sustituyen a la elevación enzimática⁴².

Otra posibilidad es fraccionar la amilasa en sus isoenzimas salival (S) y pancreática (P). La inhibición de la isoamilasa tipo S, por un doble anticuerpo monoclonal, es un método sencillo y rápido que permite juzgar la elevación aislada de la enzima de origen pancreático, evitando así el problema de confusión con hiperamilasemias extrapancreáticas. En oposición al aumento de amilasa, que también puede estar elevado en enfermedades no pancreáticas (ejemplo parotiditis) el aumento de lipasa solo puede deberse a afecciones del páncreas^{22, 38}.

La amilasa, se filtra por el glomérulo por su bajo peso molecular, en cambio la lipasa al presentar un alto peso molecular no se filtra y en consecuencia no aparece en

orina. Por tal motivo, es posible determinar la amilasa en orina, recogiendo la muestra de dos horas. Sin embargo, en ocasiones, es posible detectar niveles urinarios de amilasa elevados durante algo más de tiempo que en sangre, ya que en algunos casos la elevación de amilasa sérica puede ser fugaz ^{25, 43}.

Gomez y cols.⁴³ realizaron un estudio retrospectivo que sigue validando los niveles de amilasa como el método más efectivo y accesible para realizar el diagnóstico de pancreatitis.

Las enzimas pancreáticas pueden ayudar también en el caso de pancreatitis crónica. En esta enfermedad, la disminución de los niveles de amilasa total, amilasa pancreática, lipasa y tripsina orientan hacia la existencia de pérdida avanzada de parénquima exócrino. Por el contrario, su elevación, aunque con intensidad discreta, coincidiendo con brotes de dolor, señalaría la permanencia de actividad inflamatoria aguda sobre tejido funcionante, aun en el contexto de enfermedad crónica ^{9, 26}.

No menos importante es el tener en cuenta que en los casos graves de necrosis pancreática pueden disminuir rápidamente las actividades enzimáticas elevadas³. En las determinaciones enzimáticas que no se realizan con suficiente precocidad deja de ser posible el comprobar actividades elevadas ^{27, 38}.

Encontramos que la pancreatitis se presenta principalmente en las mujeres jóvenes con mayor frecuencia en la tercera década de la vida (existieron otros dos picos de frecuencia, aunque menores) ^{27, 30}. Esta distribución por edades se conservó independientemente del sexo. Estos datos coinciden con otros reportes ^{31, 32}, pero resultan esperados si consideramos que la etiología de casi la mitad de la población fue la biliar, siendo que las enfermedades biliares predominan en las mujeres, entonces se esperaría una mayor frecuencia en dicho sexo ²⁹. El alcoholismo fue la segunda causa más frecuente, responsabilizándose en forma conjunta con la patología biliar de 86 % de los casos, lo cual coincide con la literatura^{1, 25}.

En 74% de los pacientes, el diagnóstico de pancreatitis aguda se realizó correctamente al ingreso, en base al interrogatorio y exploración física. Esta certeza diagnóstica fue igual en sensibilidad a la determinación de lipasa sérica y superó a la cuantificación de amilasa. La confiabilidad de los datos clínicos para diagnosticar la

pancreatitis aguda ya había sido reportada previamente ^{6,17} e incluso mencionada como útil en la evaluación de la severidad de la enfermedad ^{21, 37}.

Un dato relevante que se encontró fue la presencia de pancreatitis severa en la mitad de los casos, documentados en población mexicana, cuando a nivel mundial se señala que esta forma se encuentra en cifras que van de 10 a 25% de los casos^{11,37}. Aunque ya comentamos que las series nacionales son escasas, encontramos cifras similares en otros reportes ^{35, 36}.

Sin embargo, en un trabajo reciente en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" se reporta menor incidencia de severidad y aumento en la incidencia en edades más tempranas³⁷.

Hoy en día existen otros marcadores bioquímicos que pueden tener mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la pancreatitis. Sin embargo el costo elevado y la poca disposición de los mismos en nuestro medio, dejan a la elevación de las enzimas pancreáticas como el mejor método diagnóstico para la pancreatitis aguda ^{44, 45}.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios realizados en el Hospital Juárez de México y en Hospital Dr. Manuel Gea González se observó una incidencia y prevalencia distinta a lo referido en la literatura y un incremento en la incidencia en poblaciones de menor edad ^{7, 37}. Así mismo un estudio japonés ⁸ y uno noruego ²⁸ notaron que al ser la pancreatitis una complicación de la colelitiasis, se presentaba con mayor frecuencia en las mujeres de 30 a 40 años. En el Hospital General de Pachuca uno de los diagnósticos de ingreso más comunes, es el de la pancreatitis aguda de origen biliar, lo que confrontaría las incidencias presentadas por otros estudios, sin embargo poco o nada se ha estudiado en poblaciones mexicanas, tan particulares como la que se encuentra adscrita a nuestro hospital, así mismo los tiempos en que se normalizan las enzimas pancreáticas pareciera ser diferente entre los grupos de edad mayores y menores de 40 años, por lo que este estudio debe ser realizado. Si esto fuera comprobable abriría las vías de investigación para establecer ¿por qué la población del estado de Hidalgo se comporta diferente entre estos grupos de edades?, además de que daría la pauta para la toma de muestras en diferentes tiempos de acuerdo a la evolución de la enfermedad, dependiendo de la edad.

En el presente estudio se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el tiempo promedio de normalización de las enzimas pancreáticas en pacientes admitidos en el Servicio de Cirugía General del Hospital General de Pachuca; será diferente en menores de 40 años con respecto a los de mayor edad?

III. JUSTIFICACIÓN

- ❖ Uno de los diagnósticos más comunes en el Hospital General de Pachuca es la colelitiasis y una de las complicaciones de esta es la pancreatitis aguda de origen biliar.

- ❖ No existen estudios en la población del estado de Hidalgo, que determinen el tiempo promedio de normalización de las enzimas pancreáticas.

- ❖ La pancreatitis aguda de acuerdo a su etiología el origen biliar se atribuye a más del 75 % de los casos, sin embargo no existen estudios en México para establecer las curvas de comportamiento de las enzimas pancreáticas ³⁷.

- ❖ El tiempo promedio de normalización de las enzimas pancreáticas al parecer es diferente en los grupos etarios, peculiaridad que no ha sido estudiada.

- ❖ Las características peculiares de la población de Hidalgo determina que las observaciones de otras poblaciones no sean aplicables a esta población en particular.

- ❖ Hay diferencias poco estudiadas del comportamiento de las enzimas pancreáticas en población mexicana.

IV. HIPÓTESIS

HIPOTESIS: “El tiempo de normalización de amilasa y lipasa en pacientes menores de 40 años con pancreatitis aguda de origen biliar es diferente que en los pacientes de mayor edad”.

HIPOTESIS NULA: “El tiempo de normalización de amilasa en pacientes menores de 40 años con pancreatitis aguda de origen biliar no es diferente que en los pacientes de mayor edad”.

HIPOTESIS ALTERNA: “El tiempo de normalización de lipasa en pacientes menores de 40 años con pancreatitis aguda de origen biliar es diferente que en los pacientes de mayor edad, no así el tiempo de normalización de la amilasa”.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DE REALIZACIÓN

- ❖ Servicio de Cirugía General del Hospital General de segundo nivel de Pachuca.

TIPO DE ESTUDIO

- ❖ Observacional cohorte, longitudinal, prolectivo, prospectivo, analítico, comparativo

UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

LUGAR

- ❖ Servicio de Cirugía General del Hospital General de Pachuca, en Hidalgo, México.

TIEMPO

- ❖ Periodo de tiempo comprendido entre el 1ro de marzo del 2014 y el 30 de abril del 2014.

PERSONA

- ❖ Todos los pacientes de ambos sexos y todas las edades, admitidos en el servicio de cirugía general del Hospital General de Pachuca, con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar en el periodo de tiempo mencionado.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Todos los pacientes admitidos en el servicio de cirugía general del Hospital General de Pachuca con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar de agosto a noviembre del 2013.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Los pacientes ingresados en el servicio de cirugía general del Hospital General de Pachuca con diagnóstico diferente al de pancreatitis aguda de origen biliar.
- ❖ Pacientes admitidos en el Hospital General de Pachuca con diagnóstico de pancreatitis aguda, con etiología diferente a la biliar.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- ❖ Pacientes en quienes no se puedan obtener los datos completos.
- ❖ Pacientes que se egresen como alta voluntaria.
- ❖ Pacientes en quienes no se pueda corroborar el origen biliar de la pancreatitis.
- ❖ Pacientes en los que no se cumplan con las muestras seriadas por cualquier motivo

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TECNICA DE MUESTREO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Para proporciones.
- Tomando la población como infinita (mayor de 5000 para estudios de salud), esto por la población a la que da servicio el Hospital General de Pachuca.
- Si el muestreo va a ser remplazado a partir de una población infinita como en este caso, o a partir de una población que sea lo suficientemente grande como para poder ignorar la corrección por población finita, la ecuación queda como:

$$d = z \frac{q}{n}$$

Entendiendo a d como producto del coeficiente de confiabilidad multiplicado por el error estándar. Al despejar queda:

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2}$$

- Donde:
 - $z = 1.96$
 - valor correspondiente a la distribución de Gauss para el 95% de confianza
 - $p = 0.03$
 - prevalencia del 3% en la literatura
 - $q = 0.97$
 - 1 menos p
 - $d = 0.05$
 - precisión o error admitido.

- Sustituyendo:

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.03)(0.97)}{(0.05)^2}$$

$$n = 45 \neq 46$$

Divididos en 2 grupos obteniendo así 23 pacientes en cada grupo.

MUESTREO

- Se utilizará un tipo de muestreo probabilístico:
 - Muestreo probabilístico aleatorio simple.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo.	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació.	Cuantitativa, discreta	Encuesta
SEXO	Genero de un individuo	Femenino o masculino	Cuantitativa discreta	Encuesta

DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
TIEMPO DE NORMALIZACIÓN DE NIVELES DE AMILASA	Tiempo que tardan los niveles de amilasa en regresar a parámetros normales.	Días en que se da la normalización de los niveles de amilasa	Cuantitativa discreta	Reporte de laboratorio.
TIEMPO DE NORMALIZACIÓN DE NIVELES DE LIPASA	Tiempo que tardan los niveles de lipasa en regresar a parámetros normales	Días en que se da la normalización de los niveles de lipasa	Cuantitativa discreta	Reporte de laboratorio.

VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio es factible ya que se cuenta con los recursos en el hospital general de Pachuca para la realización de tomas seriadas de amilasa y lipasa en los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar admitidos de mayo a junio del 2013.

En el artículo 14 del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud se establece que la investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- ❖ Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- ❖ Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- ❖ Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- ❖ Deberá prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- ❖ Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o por su representante legal, con las excepciones que este reglamento señala.
- ❖ Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 144 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud, que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que actúe con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
- ❖ Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética y la de bioseguridad.

Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud, y en su caso de la secretaria, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73 y 88 de este reglamento.

La presente investigación se clasifica como una investigación con riesgo mayor que el mínimo de acuerdo a la definición establecida en el artículo 17, título segundo, del Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud:

- ❖ Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante 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.

VII. RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Investigador: Dra. Guadalupe Grisel Yañez Herrera

Tutor: Dr Elias Barron Rangel

Material: Hojas, impresora, tonner.

Reactivos de Laboratorio: Amilasa y lipasa séricas (reactivos que están en el stock básico de reactivos en el laboratorio, con una cobertura anual del 95%)

Costo de la cuantificación de amilasa en el medio extra hospitalario: \$150.00 pesos.

Costo de la cuantificación de amilasa en el Hospital General Pachuca: \$55.00 pesos.

Costo de la cuantificación de lipasa en el medio extra hospitalario: \$150.00 pesos.

Costo de la cuantificación de lipasa en el Hospital General Pachuca: \$73.00 pesos.

El programa de seguro popular cubre dentro del diagnóstico de Pancreatitis aguda de origen biliar la determinación de amilasa y lipasa séricas.

El costo total por participante será \$512 pesos aproximadamente..

VIII. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Durante la entrega diaria y basada en el censo diario de pacientes, se identificó los casos ingresados con el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar y se documentaron en el transcurso de los días de su estancia intrahospitalaria, previa firma del consentimiento informado y con seguimiento durante su internamiento.

Durante la estancia intrahospitalaria al paciente se le realizaron toma de muestras de sangre del brazo del paciente, 3cc de sangre venosa, durante los días 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 de la estancia hospitalaria. Se tomaron las muestras necesarias hasta la normalización de las enzimas pancreáticas.

La recolección de datos se llevó a cabo llenando un formato, el cual fue diseñado para obtener las variables antes enumeradas y los niveles séricos de enzimas pancreáticas de todos los pacientes que participaron en el estudio.

Los datos de laboratorio se obtuvieron solicitando niveles de amilasa y lipasa en los pacientes que fueron admitidos en el servicio de Cirugía General del Hospital General de Pachuca con el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar en el lapso de tiempo mencionado.

El investigador fue el encargado de identificar los casos y recolectar la información y los datos de laboratorio en cada caso y de tomar las muestras de sangre, las cuales se transportaron en tubo seco al laboratorio.

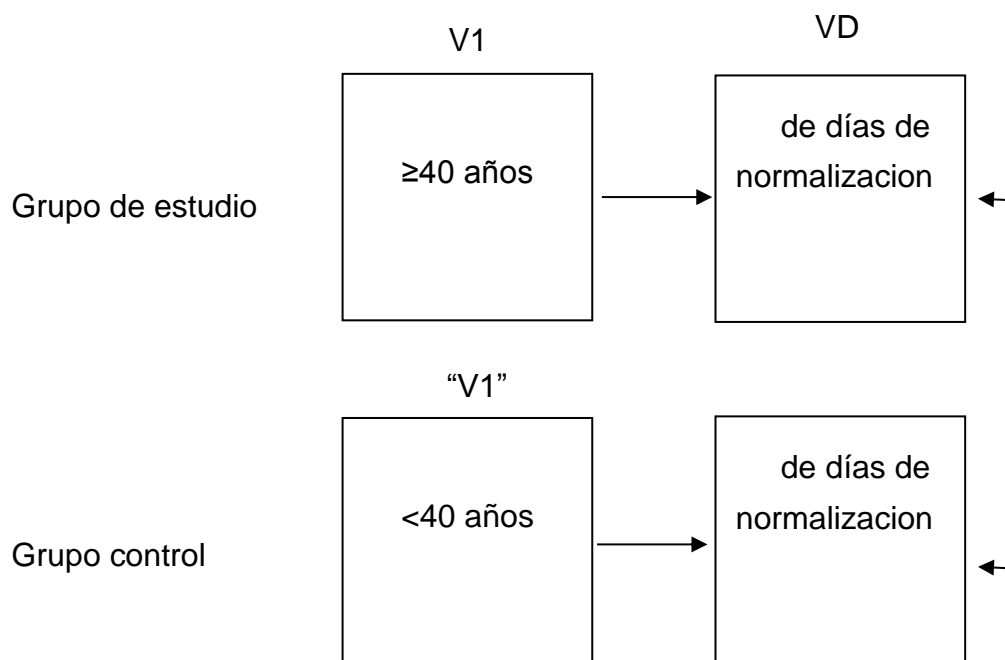
El tutor de la investigación fue el encargado de supervisar las actividades del investigador y hacer las correcciones pertinentes durante el desarrollo de la presente investigación.

ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Tratamiento estadístico del protocolo de investigación

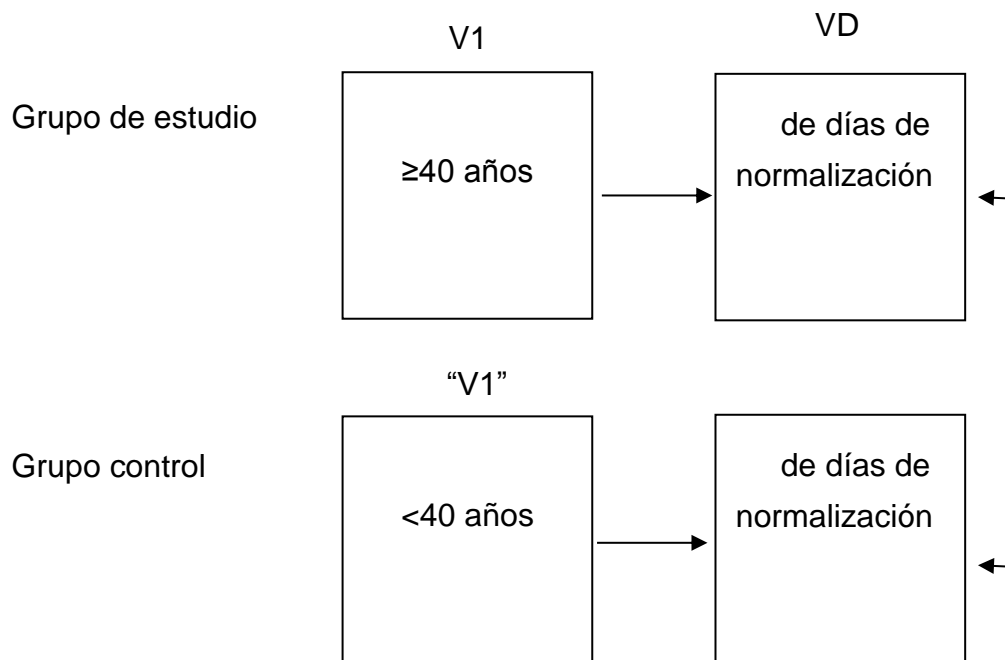
1. HIPOTESIS GENERAL

Amilasa



“El grupo de 40 años o más tiene un promedio de días de normalización de amilasa diferente al de los menores de 40 años”.

Lipasa



“El grupo de 40 años o más tiene un promedio de días de normalización de lipasa diferente al de los menores de 40 años”.

2. ELABORACION DE LA HIPOTESIS ESTADISTICA

a. Términos matemáticos

- i. \bar{x}_1 = promedio de días de normalización en el grupo de ≥ 40 años.
- ii. \bar{x}_2 = promedio de días de normalización en el grupo de < 40 años.

b. $H_0 : \bar{x}_1 = \bar{x}_2$

$H_a : \bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$

3. TIPO DE ESTUDIO

- a. Unilateral con un área de rechazo.

4. NIVEL DE SIGNIFICANCIA

- a. $\alpha = 0.05$

5. PRUEBA DE ENSAYO DE HIPÓTESIS

- a. Prueba de la Chi cuadrada.

6. COEFICIENTE DE CONFIANZA Y SU VALOR CRITICO

- a. $X^2_c = 3.84$

7. CRITERIOS DE RECHAZO

- a. Se rechaza la H_0 si:

- i. $X^2_e > X^2_c = Z_{exp} > 3.84$
ii. $X^2_e < -X^2_c = Z_{exp} < -3.84$

- b. La X^2_{exp} (observada X^2 experimental o del estudio) se contrasta con la X^2_c teórica y de esta confrontación se determinará si se cae en zona de rechazo o de aceptación de la hipótesis nula, criterio universal de rechazo de H_0 :

- i. $p < \alpha$
ii. $p < 0.05$

IX. HALLAZGOS

Durante el periodo contemplado del 1º de marzo al 28 de mayo del 2014 fueron ingresados en el servicio de Cirugía General 48 pacientes de los cuales se excluyeron 2 por cumplir criterios de exclusión.

Se incluyeron 46 pacientes divididos en 2 grupos de 23 pacientes cada uno con un predominio en ambos grupos del género femenino.

	Hombres	Mujeres
Menores de 40 años	7	16
Mayores de 40 años	8	15

Tabla 1: Distribución de los grupos mayores y menores de 40 años por género

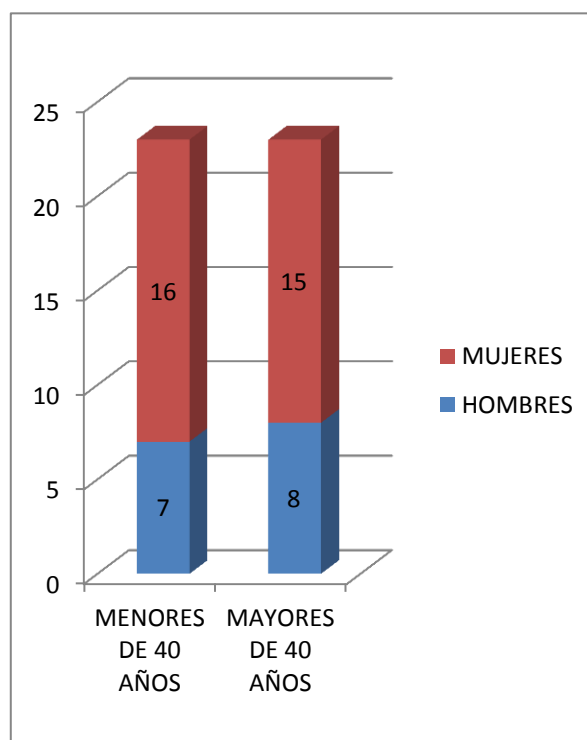


Fig 1: Distribución de los grupos mayores y menores de 40 años por género

De los menores de 40 años se observó el tiempo en días de normalización de amilasa con un promedio de 8 días, así como 12 días para la lipasa.

Tabla 2: Tiempo de normalización de amilasa y lipasa en los pacientes menores de 40 años.

PACIENTE	DIAS DE NORMALIZACION DE AMILASA	PACIENTE	DIAS DE NORMALIZACION DE LIPASA
1	7	1	13
2	5	2	9
3	6	3	15
4	4	4	5
5	3	5	5
6	7	6	8
7	11	7	13
8	8	8	12
9	11	9	11
10	8	10	10
11	7	11	9
12	9	12	8
13	17	13	23
14	11	14	13
15	11	15	11
16	5	16	10
17	4	17	10
18	7	18	4
19	7	19	11
20	4	20	10
21	16	21	22
22	10	22	18
23	18	23	20
Σ	196	Σ	270
X	8.5≠8	X	11.7≠12

Donde:

Σ sumatoria

X promedio

De los mayores de 40 años se observó el tiempo en días de normalización de amilasa con un promedio de 8 días, así como 10 días para la lipasa.

Tabla 3: Tiempo de normalización de amilasa y lipasa en los pacientes mayores de 40 años.

PACIENTE	DIAS DE NORMALIZACION DE AMILASA	PACIENTE	DIAS DE NORMALIZACION DE LIPASA
1	6	1	12
2	4	2	8
3	5	3	14
4	3	4	2
5	13	5	4
6	6	6	7
7	10	7	12
8	7	8	11
9	10	9	10
10	7	10	9
11	6	11	8
12	8	12	7
13	16	13	22
14	10	14	12
15	10	15	10
16	4	16	9
17	3	17	7
18	8	18	11
19	8	19	10
20	12	20	14
21	16	21	21
22	8	22	13
23	6	23	10
Σ	87	Σ	243
X	7.8#8	X	10.5#10

Donde:

Σ sumatoria

X promedio

Siendo el tiempo de normalización de amilasa similar en ambos grupos, no así los de la lipasa que disminuyeron en promedio antes en el grupo de los pacientes mayores de 40 años.

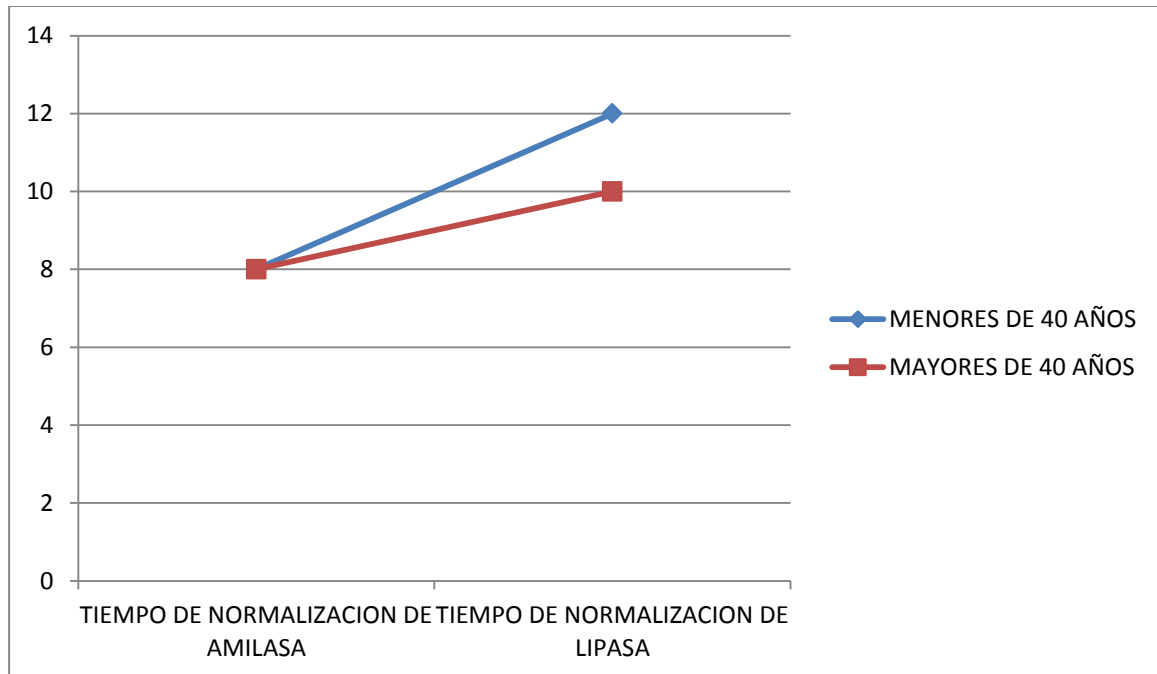


Fig 2: Tiempo de normalización de amilasa y lipasa en los pacientes menores y mayores de 40 años.

Se utilizó la prueba de la X^2 para comparar estadísticamente ambos grupos y los promedios de normalización de los niveles de amilasa y lipasa.

Con un coeficiente de confianza de 1 y buscando una significancia de 0.05.

Obteniendo una X^2 de 3.18 lo que en la tabla de la misma cae en un nivel de no significancia, aceptando así la hipótesis nula.

En cuanto a las complicaciones solo 2 pacientes del grupo de mayores de 40 años presentaron equimosis posterior a la toma de la muestra, se dio manejo con vendaje y se agregó una dosis de analgésico y se observó la evolución de las equimosis las cuales desaparecieron a los 4 y 5 días en cada uno de los pacientes.

En este estudio de los 46 pacientes solo 4 fueron catalogadas como pancreatitis severas y ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos siendo 8.6% de la población estudiada y fue en el grupo de los mayores de 40 años.

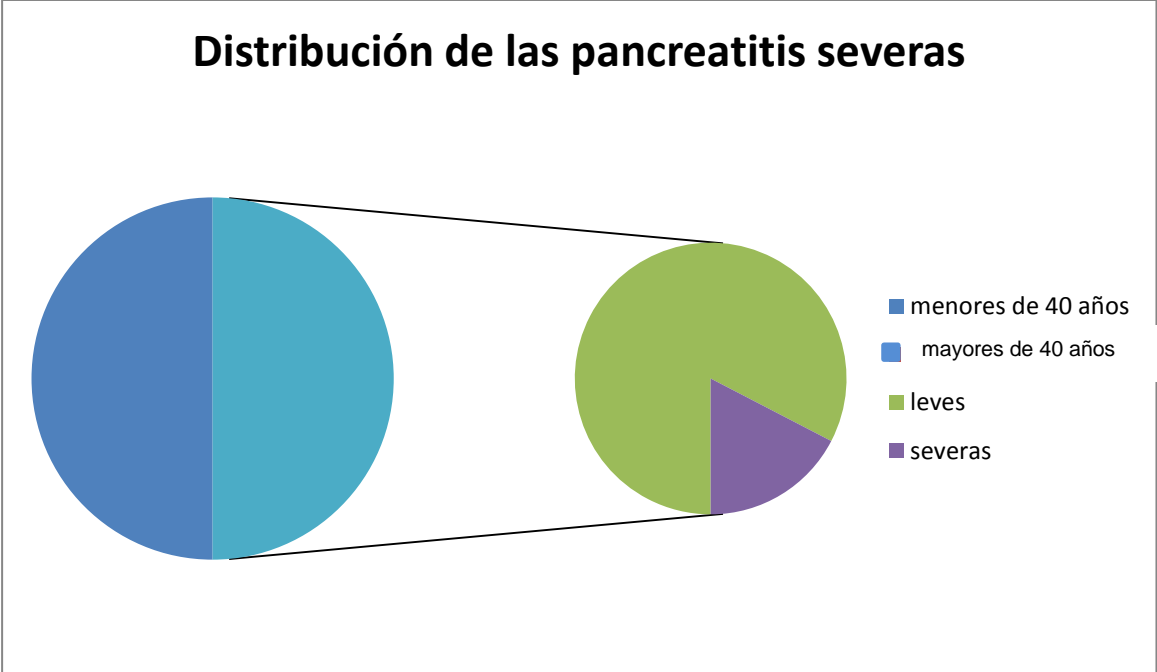


Fig 3: Distribución de las pancreatitis severas dentro del grupo de edad de los mayores de 40 años

X. DISCUSIÓN

La pancreatitis aguda es una patología común en nuestro medio, siendo su etiología biliar la más numerosa.

El tiempo de la normalización de la amilasa según la literatura oscila entre 3 y 5 días habiendo observado en nuestro medio en el presente estudio un promedio de 8 días lo cual nos habla de la diferencia que hay en nuestra población sin embargo basados en el presente estudio no podemos aseverar que esto sea una constante para la población mexicana.

En estudios realizados en el Hospital Juárez de México y en Hospital Dr. Manuel Gea González se observó una incidencia y prevalencia distinta a lo referido en la literatura y un incremento en la incidencia en poblaciones de menor edad ^{7, 37}. Así mismo un estudio japonés ⁸ y uno noruego ²⁸ notaron que al ser la pancreatitis una complicación de la colelitiasis, se presentaba con mayor frecuencia en las mujeres de 30 a 40 años. En el Hospital General de Pachuca uno de los diagnósticos de ingreso más comunes, es el de la pancreatitis aguda de origen biliar, lo que confrontaría las incidencias presentadas por otros estudios, sin embargo poco o nada se ha estudiado en poblaciones mexicanas, tan particulares como la que se encuentra adscrita a nuestro hospital, así mismo los tiempos en que se normalizan las enzimas pancreáticas parecía ser diferente entre los grupos de edad mayores y menores de 40 años, sin embargo en el presente estudio no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa de este hallazgo.

Así mismo la literatura refiere que el tiempo de normalización de los niveles de lipasa van de los 7 a los 10 días aproximadamente, sin embargo en el presente estudio se observaron pacientes en los cuales disminuyeron las enzimas antes de ese tiempo,

pero sin una significancia estadística que pueda apoyar nuestra hipótesis, por cual la hipótesis nula fue la que se pudo comprobar estadísticamente.

La pancreatitis aguda de etiología biliar es una de las patologías más comunes en nuestro medio, siendo afectados pacientes de todos los rangos de edad sin embargo siendo predominante en el género femenino esto de acuerdo con lo referido en la literatura mundial, y los demás autores, sin embargo no hay estudios realizados en la población mexicana que nos sustente si la dieta o el estilo de vida de los pacientes en nuestro país pudieran ser determinantes en la incidencia y prevalencia de dicha enfermedad.

En el presente estudio se estudió el tiempo en el que se normalizan las enzimas lo cual fue similar a lo referido en la literatura mundial,

Otra observación en este estudio fue que de los 46 pacientes solo 4 fueron catalogadas como pancreatitis severas y ameritaron ingreso a unidad de cuidados intensivos siendo 8.6% de la población estudiada. cuando en la literatura mundial se reporta arriba del 20% la pancreatitis aguda severa de origen biliar. Del mismo modo en estudios realizados en México en el Hospital Gea González y el Juárez de México se observó que cerca de la mitad de sus pacientes fueron catalogados como pancreatitis aguda severa de origen biliar, lo cual es interesante aun cuando no fue el objetivo del estudio.

XI. CONCLUSIONES

1. La pancreatitis aguda de origen biliar es una de las principales causas de ingreso al servicio de cirugía general en el Hospital General Pachuca, siendo el género femenino el más afectado por esta patología,
2. Los rangos de distribución en cuanto a edad son parecidos a lo referido en la literatura.
3. Los niveles séricos de amilasa y lipasa son las mejores herramientas con las que contamos en la actualidad para realizar diagnóstico de pancreatitis aguda en nuestro medio, siendo sensibles y específicas en la mayoría de los casos y de acceso en el segundo nivel de atención donde se realizó este estudio.
4. Los niveles de amilasa y lipasa séricas se pueden cuantificar adecuadamente en los pacientes siendo las complicaciones mínimas en el grupo de los menores de 40 años y en los mayores solo se presentaron 2 eventos de equimosis.
5. El tiempo de normalización de la amilasa aun cuando fue diferente entre los menores y los mayores de 40 años, no se observó una diferencia estadísticamente significativa.
6. El tiempo de normalización de la lipasa entre las poblaciones mayores y menores de 40 años estudiadas en el Hospital General de Pachuca no mostraron una diferencia estadísticamente significativa.

Se deben realizar más estudios en la población mexicana ya que los parámetros que utilizamos actualmente fueron obtenidos de otras poblaciones y aun cuando en este estudio no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa esta claro que la pancreatitis aguda de origen biliar es una patología muy común en nuestro medio y debe realizarse más investigación para esclarecer las diferencias presentadas en nuestra población, así como la posibilidad de la influencia en la dieta o en el estilo de vida de nuestros pacientes

XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Reber Howard A. Páncreas. En: Schwartz et al. Principios de cirugía Vol II. 6ta ed. Interamericana, McGraw-Hill. México, DF, 1994:1443-1491.
- 2.- Andersen Dana K. Páncreas. En: Sabinston et al. Principios de cirugía. 1er ed. Interamericana, McGraw-Hill. México, DF, 1991:591-618.
- 3.- Guyton et al. Tratado de Fisiología Médica. 10ma ed. McGraw Hill. México, DF. 2000:898-900.
- 4.- Constantinescu T, et al. Gallstone disease in young population: incidence, complications and therapeutic approach. Chirugia (Bucar), 2012 sep-oct; 107(5): 579-82.
- 5.- González A y cols, Cuidados Intensivos en el paciente con pancreatitis aguda. Ed Prado 2003, 125-153.
- 6.- Bouwense SA, Bescelink MG, et al. Pancreatitis of Biliar Origin, optimal timing and cholecystectomy (PONCHO trial): study protocol for a randomized controlled trial. Bio Med Central 2012; 13:225-236.
- 7.- Gutierrez SC. Pancreatitis necrótica hemorrágica. Rev Gastroenterol Mex 2002;50:187-199.
- 8.- Jiang K, Chen XZ, Xia Q, Tang WF, Wang L. Early nasogastric enteral nutrition for severe acute pancreatitis: a systematic review. World J Gastroenterol 2007;13(2):5253-5260.
- 9.- Spanier M, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. World J Gastroenterol 2013;19(20):3018-3026.
- 10.- Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotic for severe acute pancreatitis. World J Gastroenterol 2012;18(3):279-284.

- 11.- Hermida-Ameijeiras J, Tutor CM, Tutor VJ. Lipasa y amilasa total y sus isoenzimas como marcadores de daño pancreático en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos. *Farm Hosp* 2007;31(5):303-306.
- 12.- Herreros-Villanueva M, Hijora E, Bañales JM, Cosme A, Bujanda L. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2013;19(5):638-647.
- 13.- Banks PA. Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 2002; 56 (Suppl.1); S226.
- 14.- Ausina V, Ballús C, Montserrat E y col. *Medicina interna Farreras-Rozman*. Madrid: Elsevier, 2004:vol 2:257- 265.
- 15.-Lizarazo-Rodríguez JI, Fisiopatología de la pancreatitis aguda. *Rev Col Gastroenterol* 2008;23(2):187-191.
- 16.- Leven Y, Mehmet R, Bilgin C et al. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis. *Critical Care* 2005; 9:184-190.
- 17.- Swaroop V, Chari S, Clain J. Severe acute pancreatitis. *Jama* 2004; 291:2865-2868.
- 18.- Fierro-Lopez R, et al. Incremento de amilasa y lipasa en pacientes con dolor abdominal agudo de origen no pancreático y pancreático. *Rev Med UAS Nueva Epoca* 2012;3(2):10-13.
- 19.- Yadav D, Agarwal N et al. A critical evaluation of laboratory test in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97:1309-1318.
- 20.- Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206-9.
- 21.- De Campos T, Cerqueira C, Kuryura L, et al. Morbimortality indicators in severe acute pancreatitis. *JOP* 2008;9:690-7.

- 22.- Brown A, Young B, Morton J, Behrns K, Shaheen N. Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the U.S. from 1997 to 2003. *JOP*. 2008;9:408–414.
23. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:1110–1116.
- 24.- Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorladius-Ussing O, Sorensen HT. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1461–1465.
- 25.- Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001. *Pancreas*. 2006;33:336–344.
- 26.- Goldacre MJ, Roberts SE. Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ*. 2004;328:1466–1469.
- 27.- Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:831–837.
- 28.- Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Goldacre MJ. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology--a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:931–941.
- 29.- Shaddique S, Cahill RA, Watson RG, O'Connor J. Trends in the incidence and significance of presentations to the emergency department due to acute pancreatitis. *Eur J Emerg Med*. 2006;13:209–213.
- 30.- Singla A, Simons J, Li Y, Csikesz NG, Ng SC, Tseng JF, Shah SA. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2009;137:1995–2001.

- 31.- Jupp J, Fine D, Johnson CD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:219–231.
- 32.- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008;22:45–63.
- 33.- Yadav D, Ng B, Saul M, Kennard ED. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40:383–389.
- 34.- Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, Weber-Dany B, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2797–2805; quiz 2806.
- 35.- Spanier BW, Schreuder D, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Source validation of pancreatitis-related hospital discharge diagnoses notified to a national registry in the Netherlands. *Pancreatology.* 2008;8:498–503.
- 36.- Prunoiu V, Cirimbei C, Daha C, Marincaş M, Straja D, Brătucu E. The reassessment of indications in laparoscopic cholecystectomy. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104(4):377-9.
- 37.- Ortega–Caudillo L, Herrera–Esquivel J, Obregón–Casanueva L, Pérez–Trigos H, Mijares–García JM, Cárdenas–Lailson LE. Morbilidad y mortalidad asociadas a un manejo protocolizado de la pancreatitis aguda. *Cirujano General* 2003: 25; 103.
- 38.- Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Clinical Lab Sciences* 2012;49(1):18-31.
- 39.- De la Vega RB, Catalan AC, Gerar AM, Gonzalez WJ. Métodos diagnósticos en pancreatitis aguda. *Rev Post de la Vla* 2006;158(1):13-17.
- 40.- Mayerle J, Hoffmeiser A, Wener J, Witt H, Lerch M, Mössner J. Chronic Pancreatitis: Definicion, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Ärztebl Int* 2013;110(22):387-393.

- 41.- Gompertz M, et al. Mortalidad de la pancreatitis aguda: experiencia de 20 años en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Rev Med Chile 2013;141:562-567.
- 42.- Shan AM, et al. Acute Pancreatitis with Normal serum lipase: a case series. JOP 2010;11(4):369-372.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE REGISTRO INDIVIDUAL						
NOMBRE						
EDAD		SEXO	M	F	MAYOR 40 A	MENOR 40 A
NIVELES DE ENZIMAS PANCREÁTICAS						
PA	FECHA INI		FECHA ING		DIAS	
DIA	AMILASA	DIA	LIPASA			
1		1				
2		2				
3		3				
4		4				
5		5				
6		6				
7		7				
8		8				
9		9				
10		10				
11		11				
12		12				
13		13				
14		14				
15		15				
16		16				
17		17				
18		18				
19		19				
20		20				
observaciones:						

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se le ha preguntado si quiere participar en este estudio de investigación. Su decisión es libre y voluntaria. Si no desea ingresar al estudio, su negativa no le causará consecuencia alguna. La siguiente información le describe el estudio y la forma en que participará como voluntario. Tome el tiempo necesario para hacer preguntas como requiera acerca del estudio, el médico responsable del estudio o el personal encargado del estudio en la podrán contestar cualquier pregunta que tenga respecto a este consentimiento o del estudio mismo. Por favor lea cuidadosamente este documento.

Título: DETERMINACIÓN DEL TIEMPO PROMEDIO DE NORMALIZACIÓN DE AMILASA Y LIPASA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA DE ORIGEN BILIAR

Sitio de Investigación: HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

Los Investigadores a cargo del estudio son:

Investigador Clínico: DRA GUADALUPE GRISEL YAÑEZ HERRERA

Asesor del investigador del Estudio: DR ELIAS BARRON RANGEL

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

El objetivo de este estudio es determinar el tiempo de normalización de las enzimas pancreáticas amilasa y lipasa en los pacientes con pancreatitis biliar.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Uno de los diagnósticos más comunes en el Hospital General de Pachuca es la colelitiasis y una de las complicaciones de esta es la pancreatitis aguda de origen biliar.

No existen estudios en la población del estado de Hidalgo, que determinen el tiempo promedio de normalización de las enzimas pancreáticas.

La pancreatitis aguda de acuerdo a su etiología el origen biliar se atribuye a más del 75 % de los casos, sin embargo no existen estudios en México para establecer las curvas de comportamiento de las enzimas pancreáticas³⁷.

El tiempo promedio de normalización de las enzimas pancreáticas al parecer es diferente en los grupos etáreos, peculiaridad que no ha sido estudiada.

PROPOSITO DEL ESTUDIO:

El propósito de este estudio es determinar si existe una variación significativa en el tiempo de normalización de las enzimas pancreáticas en mayores y menores de 40 años.

MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO:

No se agregara o suprimirá ningún medicamento durante su estancia en el hospital ni durante su participación en el estudio.

NÚMERO DE PARTICIPANTES:

En este estudio participarán 46 sujetos con diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar de ambos sexos divididos en dos grupos de acuerdo a su edad.

RESPONSABILIDADES DEL VOLUNTARIO:

- Tener disponibilidad para participar en la totalidad del estudio.
- Cumplir con las indicaciones señaladas por el personal de la AMIC.
- Mantener una buena disciplina dentro de la unidad.
- Contestar con la verdad toda la información solicitada por el personal de la AMIC.
- Reportar cualquier molestia o malestar general en el momento que lo presente al personal del Hospital.
- No ingerir medicamentos sin previo aviso al personal del Hospital.

PROCEDIMIENTOS:

Periodo de selección:

Durante este periodo se le realizará una historia clínica que consiste en interrogatorio y exploración física (evaluación realizada por un médico).

A su ingreso a este hospital se diagnosticó pancreatitis aguda de origen biliar, se platicara con el potencial participante para que firme este consentimiento en caso de aceptar participar en la investigación.

Se catalogará al paciente dentro de uno de los dos grupos de estudio.

Periodos de internamiento:

Se tomará una muestra de sangre 3ml aproximadamente cada 2 días para medir los niveles de amilasa y lipasa, hasta que estas estén dentro de parámetros normales, lo cual será indicación de sanación para el paciente y de terminación de la participación del paciente en el estudio.

DURACIÓN DEL ESTUDIO:

La duración del estudio, varía en cada paciente, puesto que aun cuando la literatura nos afirma la disminución de los valores de amilasa y lipasa después de 7 días, el objetivo de este estudio es verificar que en la población estudiada esto se cumpla o no.

El estudio durará lo que dure su internamiento por el diagnóstico de pancreatitis aguda de origen biliar.

RIESGOS:

Durante el estudio, no realizaremos ninguna actividad diagnóstica, clínica o terapéutica por lo que el curso de la enfermedad no se impactara.

Sin embargo por la toma de muestra que será cada 2 días tiene riesgo de infección, flebitis, hematomas, edema.

En caso de infección, se agregará a su tratamiento un antibiótico de acuerdo al comité de infecciones nosocomiales del Hospital General de Pachuca.

En caso de flebitis se agregará a su tratamiento además de un antibiótico un antiinflamatorio.

En caso de hematomas o equimosis, agregaremos antiinflamatorio y fibrinolítico para mejorar sus condiciones

En caso de edema de la extremidad de donde se tomarán las muestras además agregaremos un vendaje para aminorar la molestia.

BENEFICIOS PARA EL VOLUNTARIO:

- 1) Tener la experiencia de colaborar en el desarrollo científico.
- 2) Diagnóstico de su estado de salud sin costo alguno.
- 3) El estudio no tiene ningún beneficio terapéutico para usted.

COMPENSACIÓN POR LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

No hay compensación.

COMPENSACIÓN POR DAÑO:

1. Si usted tiene algún daño por causa directa de su participación en este estudio, el Hospital General de Pachuca le pagará el tratamiento que requiera, hasta su resolución de acuerdo al criterio médico. Esto se decidirá de forma individual para cada caso.
2. Ninguna condición médica que no se relacione con el estudio será cubierta.
3. No recibirá ninguna compensación por daño como resultado de una actitud ni irresponsable o no haya seguido las instrucciones que le del personal responsable del estudio.
4. Una vez realizada la evaluación clínica al término del estudio, el Hospital General de Pachuca no se harán responsables de cualquier padecimiento que se presente y no esté relacionado con su participación en el estudio.

INDEMNIZACIÓN:

1. El patrocinador del estudio lo indemnizará en caso de daños o lesiones que lo ameriten, directamente relacionados con su participación en la investigación.

ELIMINACIÓN DE SUJETOS PARTICIPANTES:

1. Como voluntario, usted iniciará el estudio sin ninguna clase de presión y podrá por su propia voluntad abandonar el mismo en el momento en que lo desee.
2. Si durante el estudio usted tiene problemas de salud o requiere algún medicamento recibirá atención médica y tendrá que abandonar el estudio. Sin embargo, si el personal médico considera que puede permanecer en él, usted decide si continúa o no.
3. Si usted no cumple con sus responsabilidades en el estudio, el investigador decidirá si usted continua o no.
4. En caso de que desee abandonar el estudio, para su mayor seguridad deberá notificarlo a los médicos que dirigen el mismo, quienes le indicarán los pasos a seguir.

Además, antes de su salida se le practicará un examen clínico para estar seguros de su estado de salud.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN:

1. El Hospital General de Pachuca guardará con estricta confidencialidad la información médica obtenida en este estudio, incluyendo los datos personales y de identificación de los voluntarios participantes.
2. Sólo el personal de la Secretaría de Salud de México (SSA), monitor del estudio, auditores, auditores de tercera parte, el laboratorio que analiza las muestras sanguíneas y los miembros de las Comisiones de Ética e Investigación del Hospital General de Pachuca, de la Secretaría de Salud de Hidalgo (SSH), cuando se requiera, podrán revisar su historia clínica y la información obtenida durante el estudio.
3. Si se decide publicar los resultados de este estudio, en todo momento se mantendrá la confidencialidad de sus datos de identificación.

PREGUNTAS Y ACLARACIONES:

Este documento le ha informado de qué se trata el estudio.

1. El personal médico y de enfermería podrán responder cualquier pregunta que tenga ahora; si tiene alguna duda acerca del estudio o de los posibles daños que pudieran surgir como resultado del mismo, el Investigador Clínico Principal del Estudio podrá ayudarle. Para hacerlo podrá llamar a los siguientes teléfonos: 7262003, 7171503o venir al Hospital General de Pachuca con DRA GUADALUPE GRISEL YAÑEZ HERRERA o con el DR ELIAS BARRON RANGEL.
2. Si tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como sujeto de estudio, puede llamar al Hospital General de Pachuca, de la Secretaría de Salud de Hidalgo (SSH) y comunicarse con el Presidente de las Comisiones de Ética e Investigación DR RAUL CAMACHO GOMEZ a los teléfonos 7-13-72-55 o 7-13-46-49.

Marque

si no

Hicieron preguntas

Nombre y firma de la persona que explicó la forma de Consentimiento Informado

Fecha: _____

Hora en que se firmó el Consentimiento Informado: _____

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Estoy enterado de que éste es un estudio de investigación y he sido informado de los riesgos que esto implica, he realizado todas las preguntas que he querido, se me han aclarado satisfactoriamente y estoy de acuerdo en participar y cooperar con todo el personal del estudio titulado "DETERMINACIÓN DEL TIEMPO PROMEDIO DE NORMALIZACIÓN DE AMILASA Y LIPASA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA DE ORIGEN BILIAR".

En caso de que decidiera retirarme, me comprometo a seguir las indicaciones y procedimientos de salida que tiene el Hospital General de Pachuca

Manifiesto que lo que he expresado en mi historia clínica y demás interrogatorios sobre mi actual estado de salud es veraz, y exento al Hospital General de Pachuca y a su personal de toda responsabilidad legal que surgiera o se ligara a una declaración falsa u omisión por mi parte. Mediante la firma de este consentimiento, estoy autorizando que se dé a conocer mi historia clínica a las autoridades de salud de México (SSA), monitor, auditores, auditores de tercera parte, a la compañía que patrocina el estudio, al laboratorio que analizará las muestras y a las Comisiones de Ética e Investigación cuando se requiera.

Nombre e Iniciales del voluntario

Firma

Fecha (dd/mm/aaaa)

Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)

Edad

Dirección

Lengua materna del voluntario

1er. Testigo: Nombre e iniciales

Firma

Fecha (dd/mm/aaaa)

Dirección

Relación con el voluntario

2º Testigo: Nombre e iniciales

Firma

Fecha (dd/mm/aaaa)

Dirección

Relación con el voluntario

Certifico que he revisado estos datos y que el voluntario ha sido adecuadamente informado del estudio aceptando participar en él.

Nombre y firma del Investigador Clínico Principal