

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**VOLUMEN DE GRASA VISCERAL ABDOMINAL Y NIVEL DE ADIPONECTINAS
COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA**

Por

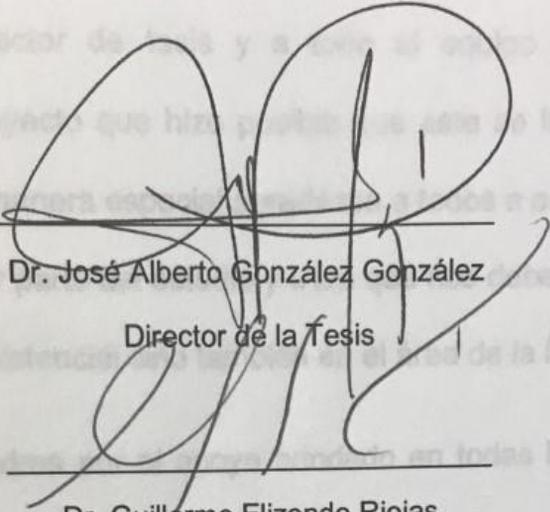
DR. ROBERTO MONREAL ROBLES

Como requisito para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Febrero 2018

VOLUMEN DE GRASA VISCERAL ABDOMINAL Y NIVEL DE ADIPONECTINAS COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

Aprobación de la Tesis



Dr. José Alberto González González

Director de la Tesis

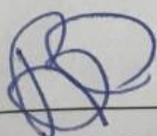
Dr. Guillermo Elizondo Riojas

Co-Director de la Tesis



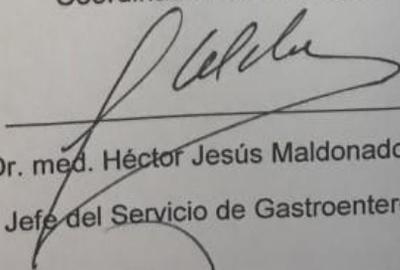
Dr. Aldo Azael Garza Galindo

Coordinador de Enseñanza



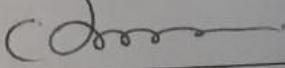
Dr. med. Francisco Javier Bosques Padilla

Coordinador de Investigación



Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza

Jefe del Servicio de Gastroenterología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi director de tesis y a todo el equipo de investigación involucrado en el proyecto que hizo posible que este se llevara a cabo en tiempo y forma. De manera especial agradezco a todos a aquellos pacientes que aceptaron formar parte del estudio y a los que nos debemos día a día no solo en el aspecto asistencial sino también en el área de la investigación.

Agradezco a mis padres por el apoyo brindado en todas las etapas de mi educación. Finalmente agradezco a Dios que siempre me ha guiado en el camino, dándome fuerza y sabiduría para hacer las cosas de la mejor manera.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I.	
RESUMEN	1
Capítulo II.	
INTRODUCCIÓN	6
Capítulo III.	
HIPÓTESIS	9
Capítulo IV.	
OBJETIVOS	10
Capítulo V.	
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Capítulo VI.	
RESULTADOS	16
Capítulo VII.	
DISCUSIÓN	28
Capítulo VIII.	
CONCLUSIÓN	33
Capítulo IX.	
ANEXOS	
Carta de aprobación del protocolo de investigación	34
Carta de Consentimiento Informado	36
Capítulo X.	
BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Características generales de los individuos en estudio	17
Tabla 2. Análisis univariado entre pacientes con pancreatitis aguda respecto a su gravedad y ocurrencia de respuesta inflamatoria sistémica	19
Tabla 3. Análisis multivariado entre pacientes con pancreatitis aguda respecto a su gravedad y ocurrencia de respuesta inflamatoria sistémica	20

v

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tomografía de abdomen no contrastada a nivel de L2-L3. Medición de parámetros abdominales	14
Figura 2. Algoritmo de reclutamiento y exclusión de pacientes durante el estudio	16
Figura 3. Curvas ROC. Evaluación del desempeño de la CCP en la predicción de gravedad en pancreatitis aguda	21
Figura 4. Comparación del índice de complicaciones en pacientes con diferentes rangos de CCP	22
Figura 5. Comparación de la función pulmonar y renal en pancreatitis aguda de acuerdo a la medición de la CCP	23
Figura 6. Correlación entre la CCP y la función pulmonar y renal en pacientes con pancreatitis aguda	24
Figura 7. Gráfico radial con marcadores	25
Figura 8. Algoritmo de predicción temprana de la evolución clínica en pancreatitis aguda	27

LISTA DE ABREVIATURAS

PA: Pancreatitis aguda

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

CT: Tomografía computarizada

Non-CECT: Tomografía computarizada no contrastada

CCP: Circunferencia de la cavidad peritoneal

AGV: Área de grasa visceral

ADP: Adiponectina

AUC: Área bajo la curva

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

LRA: Lesión renal aguda

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dr. Roberto Monreal Robles

Fecha de Graduación: Febrero 2018

Facultad de Medicina

Título del estudio: VOLUMEN DE GRASA VISCERAL ABDOMINAL Y NIVEL DE ADIPONECTINAS COMO PREDICTORES DE SEVERIDAD EN PANCREATITIS AGUDA

Número de páginas: 48

Área del estudio: Ciencias de la Salud

Introducción

Actualmente no existe un marcador que prediga la evolución clínica en pancreatitis aguda (PA) de forma temprana al ingreso hospitalario. Estudios previos han evaluado de forma retrospectiva el valor de mediciones abdominales por tomografía computarizada (CT) y niveles de adipocitoquinas como predictor de severidad en PA con resultados controversiales.

Objetivo

Nuestro objetivo fue investigar el desempeño de parámetros intra-abdominales [circunferencia abdominal, circunferencia de la cavidad peritoneal (CCP), área de la grasa visceral, y área de la grasa subcutánea) medido por tomografía no contrastada (Non-CECT) de abdomen, así como los niveles de adiponectina (ADP) sérica como predictor al ingreso de gravedad, respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) persistente, complicaciones locales y sistémicas y mortalidad en PA.

Material y Métodos

Estudio observacional prospectivo descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda con menos 48 horas de evolución del cuadro clínico. Se realizó CT de abdomen simple que se extendió de L1 hasta L4 (por protocolo) al ingreso. Se determinó el desarrollo de gravedad y la ocurrencia de falla orgánica, complicaciones locales y sistémicas las cuales se basaron de acuerdo a las definiciones y la clasificación de la revisión de Atlanta de 2012. Todos los pacientes fueron evaluados al ingreso, a las 48 horas y 7 días desde su ingreso.

La medición de los parámetros abdominales y la distribución de la grasa abdominal (circunferencia abdominal, circunferencia de la cavidad peritoneal, área de la grasa visceral, y área de la grasa subcutánea) se realizó mediante

un programa de segmentación, Osirix v 3.9. En aquellos pacientes con falla orgánica o SRIS persistentes después de 7 días se realizó un CT de abdomen contrastada a discreción del gastroenterólogo a cargo en búsqueda de complicaciones locales.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis comparativo de distintas variables antropométricas y el nivel de adiponectinas entre pacientes con pancreatitis aguda leve-moderada y grave. Se aplicó un análisis ROC para evaluar el desempeño de las variables seleccionadas en la predicción de gravedad en pancreatitis aguda.

Resultados

Analizamos 80 pacientes con pancreatitis aguda. La edad media fue de 39.4 ± 17.7 años con un predominio del sexo femenino (67.5%). La etiología biliar (78.8%) fue la más común. Del total de pacientes incluidos, 26 (32.5%) presentaron PA grave y 54 (67.7%) PA leve-moderada. Los pacientes con PA grave presentaron una CCP (94.7 ± 11.6 cm vs 78.8 ± 12.1 cm, $p < 0.001$) y un AGV (176.2 ± 84.4 cm² vs 123.3 ± 80.6 cm², $p = 0.008$) mayor en comparación con aquellos con pancreatitis leve-moderada. La CCP presentó un área bajo la curva de 0.820 para predecir gravedad. Una CCP de 85 cm fue el mejor punto de corte en la curva ROC con una sensibilidad del 85%,

especificidad de 74%, VPP de 61% y un VPN de 91%. Por lo tanto, aquellos pacientes con una CCP < 85 cm tuvieron una probabilidad del 91% de evolucionar con una pancreatitis leve-moderada. En aquellos con una CCP \geq 85 cm la probabilidad de desarrollar pancreatitis grave fue del 61%. Se comparó los niveles de ADP entre los pacientes con CCP \geq 85 cm clasificados como pancreatitis aguda leve-moderada contra aquellos clasificados como grave. Encontramos un nivel de ADP significativamente menor en el grupo clasificado como grave en comparación con el grupo clasificado como leve-moderado, 14.1 (21.8) vs 26.0 (55.7) mcg/mL, $p=0.049$. Así, aquellos pacientes con una CCP \geq 85 cm y un nivel de ADP \leq 14.4 mcg/mL presentaron una probabilidad de desarrollar gravedad del 92%.

Discusión

Nuestro estudio demuestra que la CPP fue superior a otros parámetros abdominales medidos por CT en la predicción temprana de gravedad, SRIS persistente, complicaciones locales y mortalidad en pancreatitis aguda. El nivel de ADP aunque no se asoció significativamente a ningún desenlace clínico en el análisis global, en el subgrupo de pacientes con CPP \geq 85 cm permitió discriminar entre aquellos con evolución leve-moderada y grave.

El hecho de que la CCP sea el único parámetro intra-abdominal asociado con distintos desenlaces clínicos en nuestro estudio, nos hace especular que existen otras variables intra-abdominales diferentes a la grasa visceral como

lo es el volumen de gas intestinal que puede estar contribuyendo al desarrollo de gravedad y que contribuyen directamente en la medición de la CCP y en su utilidad pronóstica.

En nuestro estudio la medición y categorización de los pacientes de acuerdo a su CCP nos permite categorizar a los pacientes en bajo y alto riesgo. Aquellos con CCP < 85 cm en su mayoría siguen un curso clínico favorable. Por otro lado, en aquellos con una CCP \geq 85 cm la evolución clínica es incierta, sin embargo la determinación del nivel de ADP en este subgrupo permitió aumentar considerablemente la predicción de gravedad.

Conclusión

La medición de la CCP al ingreso por CT predice de manera eficiente el desarrollo de gravedad, complicaciones y mortalidad en pancreatitis aguda. La categorización según CPP (< 85 cm Vs \geq 85 cm) puede guiar la toma de decisiones de forma temprana en la evolución (tratamiento e ingreso a terapia intensiva). Un nivel bajo de ADP (< 14.4 mcg/mL) en aquellos con CCP \geq 85 cm mejoró la predicción en el desarrollo de PA grave.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA), un proceso inflamatorio del páncreas, es la principal causa de admisión hospitalaria para trastornos gastrointestinales en Estados Unidos de América y otros países (1). Las principales etiologías son el abuso crónico de alcohol y litiasis biliar (2, 3). En las últimas década los ingresos por PA han ido en aumento alrededor de un 20% (4-6). Es probable que este incremento esté relacionado con la epidemia de obesidad y el incremento en la enfermedad litiasica biliar.

El espectro de severidad de la PA es amplio, siendo la mayoría de los casos (~80%) clasificados como leves con una evolución clínica favorable y autolimitada (2). A pesar de que ~20% de los casos son graves (caracterizados por falla orgánica persistente, respuesta inflamatoria persistente y/o necrosis pancreática infectada) la mortalidad asociada en este subgrupo es >20% (7). El costo asociado en la atención de estos pacientes es considerable debido la necesidad de estancia hospitalaria prolongada y procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios (8). Con la intención de predecir de manera precisa la evolución clínica de los pacientes con pancreatitis aguda, una gran variedad de modelos o escalas han sido desarrollados basados en distintos parámetros clínicos, de laboratorio y radiológicas (9).

La primer escala pronostica fue propuesta por Ranson en 1974, a la cual le siguieron otras escalas específicas de falla orgánica como la escala de Glasgow/Imrie (1984), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) (1985), Sequential Organ Failure Assessment (1998), Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) (2009), entre muchos otros. A pesar de que su rendimiento de predicción es aceptable, tiene el inconveniente de que requieren de múltiples variables y en muchos casos de seguimiento por al menos 48 horas para ser completados lo cual los hace imprácticos para su uso cotidiano. Además ninguno de estos ha permitido predecir con exactitud la severidad de la pancreatitis aguda desde el ingreso hospitalario con alta especificidad.

El identificar de forma práctica y temprana aquellos pacientes que probablemente desarrollen falla orgánica persistente y complicaciones locales y sistémicas es determinante en la decisión de trasladar al paciente a un centro especializado para su manejo y monitorización meticulosa con el objetivo de mejorar su desenlace clínico (10).

Recientemente se ha dado interés a variables como la obesidad y la actividad metabólica de la grasa visceral como predictores de gravedad en PA. La obesidad se ha observado es un factor claramente asociado al desarrollo de gravedad en PA (11). Incrementa el riesgo de falla orgánica, respuesta inflamatoria persistente y mortalidad (12, 13). En este respecto, la distribución central de la grasa, específicamente la grasa visceral abdominal está asociada al desarrollo de gravedad y complicaciones. La grasa visceral abdominal es metabólicamente activa y ejerce una respuesta inflamatoria

mayor que la grasa subcutánea por medio de la secreción de distintas adipocitoquinas (14, 15).

En este sentido diversas adipocitoquinas las cuales modulan la respuesta inflamatoria, han sido implicadas en el desarrollo de disfunción multiorgánica y mortalidad. Se cree que la extensión de la necrosis de la grasa peri pancreática da paso a la liberación de adipocitoquinas, marcadores específicos del tejido graso, las cuales pueden servir como predictores tempranos del curso clínico de los pacientes con pancreatitis aguda (16).

Diversos estudios han investigado el desempeño de distintos parámetros intra-abdominales en la predicción de gravedad en pancreatitis aguda como la cantidad de grasa visceral usando tomografía computarizada (CT) y un programa de segmentación.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀).

No existe una asociación entre el área de grasa visceral abdominal (AGV), la CCP y la determinación de ADP al ingreso hospitalario con el desarrollo de gravedad y complicaciones locales en PA.

Hipótesis de trabajo (H₁).

Existe una asociación entre el AGV, la CCP y la determinación de ADP al ingreso hospitalario y el desarrollo de gravedad y complicaciones locales en PA.

CAPÍTULO IV

OBJETIVO

Principal

Nuestro objetivo fue investigar el desempeño de parámetros intra-abdominales (AGV, grasa subcutánea y CCP) medido por Non-CECT de abdomen, así como los niveles de ADP sérica como predictor al ingreso de gravedad, SIRS persistente, complicaciones locales y sistémicas y mortalidad en pancreatitis aguda.

Secundario

Diseñar un algoritmo diagnóstico (usando parámetros medidos por CT así como el nivel de ADP) que nos permita predecir al ingreso de forma práctica y precisa la evolución clínica de los pacientes con PA.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Nosotros llevamos a cabo un estudio prospectivo con pacientes con diagnóstico de PA no consecutivos que ingresaron a nuestro Hospital Universitario “Dr. José E. González” de Marzo 2015 a Febrero de 2016.

El estudio se realizó en conformidad con la Declaración de Helsinki para investigación biomédica y fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución con el código GA14-012. Se obtuvo consentimiento informado en todos los pacientes.

Pacientes

Durante el periodo de estudio los pacientes que ingresaron con diagnóstico de PA fueron enrolados. El diagnóstico de pancreatitis se estableció al cumplir con 2 de 3 de los siguientes criterios: (1) dolor abdominal característico de pancreatitis, (2) amilasa o lipasa sérica > 3 veces el límite superior normal o (3) cambios característicos de PA por CT (17).

Se incluyeron aquellos pacientes con un primer episodio de PA de cualquier etiología que se presentaran con menos de 48 horas de evolución (es decir, desde el inicio del dolor abdominal característico). A todos los pacientes

incluidos se les realizó Non-CECT de abdomen [Light Speed VCT CT99 scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)] que se extendió de L1 hasta L4 (por protocolo) o un CT completo (simple o contrastado) a discreción del médico a cargo (esto debido a duda diagnóstica o por un rápido deterioro clínico en busca de complicaciones asociadas).

Se excluyeron aquellos pacientes con evidencia de pancreatitis crónica, mujeres embarazadas, colangitis ascendente, cetoacidosis diabética, infección por VIH y pacientes referidos de otro hospital. Así mismo aquellos pacientes que fueron trasladados de nuestro centro a otro hospital externo fueron eliminados del estudio al no ser posible completar su seguimiento clínico.

Se recolectaron las siguientes variables para su análisis: datos demográficos (edad y género), variables antropométricas (talla, peso, e índice de masa corporal), y comorbilidades. La etiología de la pancreatitis aguda fue clasificada en cada caso como biliar, alcohol, hipertrigliceridemia, medicamentos, post colangiografía retrograda endoscópica.

Gravedad de la pancreatitis aguda

La gravedad de la PA, SRIS persistente y la ocurrencia de falla orgánica, complicaciones locales y sistémicas se basaron de acuerdo a las definiciones y la clasificación de la revisión de Atlanta de 2012 (18).

Todos los pacientes fueron evaluados al ingreso, a las 48 horas y a los 7 días de su ingreso. En aquellos pacientes con falla orgánica o SRIS

persistentes después de 7 días se realizó un CT de abdomen contrastada a discreción del gastroenterólogo a cargo en búsqueda de complicaciones locales. Así mismo evaluamos la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (de acuerdo a la clasificación de Berlín) (19) y lesión renal aguda (de acuerdo a la clasificación de KDIGO) (20).

La resolución de la PA fue definida como ausencia de dolor abdominal y resolución o ausencia de falla orgánica y SRIS, además de una adecuada tolerancia a la vía oral. El tiempo de resolución de la PA se definió como el tiempo en días desde el ingreso hospitalario hasta la resolución de la PA.

Medición de parámetros abdominales

Para la medición de los parámetros abdominales y la distribución de la grasa abdominal en las imágenes de CT usamos un programa de segmentación, Osirix v 3.9. Este nos permitió definir y medir los distintos tejidos abdominales basado en las unidades Hounsfield dentro del rango de atenuación de -190 to -30 HU (21, 22) lo cual es considerado representativa del tejido adiposo.

Los siguientes parámetros fueron medidos: circunferencia abdominal, circunferencia de la cavidad peritoneal, área de la grasa visceral, y área de la grasa subcutánea (Figura 1). Las mediciones se realizaron a nivel de L2-L3 ya que los adipocitos viscerales del omento a este nivel han demostrado ser metabólicamente más activo comparado a otras regiones (23, 24). Así mismo por contigüidad es posible que esta región este mas asociada al desarrollo de complicaciones pancreáticas y peri pancreáticas.

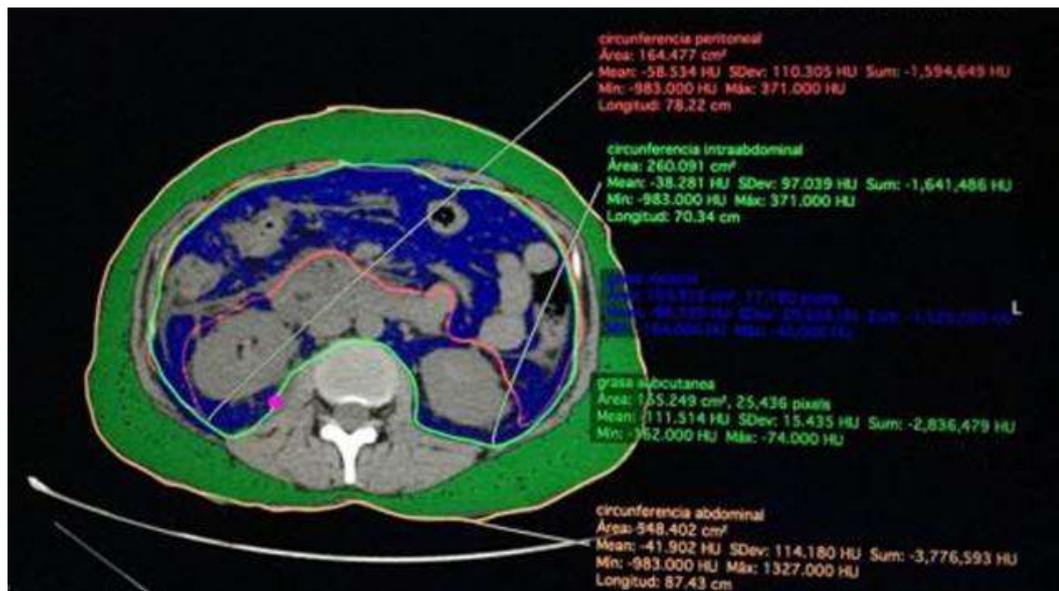


Figura 1. Tomografía de abdomen no contrastada a nivel de L2-L3. Imagen con segmentación de tejidos adiposos (densidad de -190 a -30 unidades Hounsfield) donde se delimita el área de grasa visceral (área azul) y el área de grasa subcutánea (área en verde). La línea roja representa la circunferencia de la cavidad peritoneal.

Análisis estadístico

Para propósitos del análisis, subdividimos a los pacientes en dos grupos basados en la gravedad de la pancreatitis aguda: leve-moderadamente severa (leve-moderada) y grave.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Se determinó la distribución de las variables usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil (IQR), dependiendo de su

distribución. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas se compararon usando la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney según corresponda. Las variables categóricas se compararon usando la prueba exacta de Fisher. Usamos la rho de Spearman para evaluar la correlación entre variables. Se aplicó un análisis ROC para evaluar el desempeño de las variables seleccionadas en la predicción de PA grave y SRIS persistente. Se obtuvo el mejor punto de corte según el análisis ROC y se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, eficiencia y verosimilitud positiva y negativa. El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Un total de 90 pacientes no consecutivos con un primer episodio de PA fueron evaluados durante el periodo de estudio. De estos, 10 pacientes fueron excluidos (Figura 2).

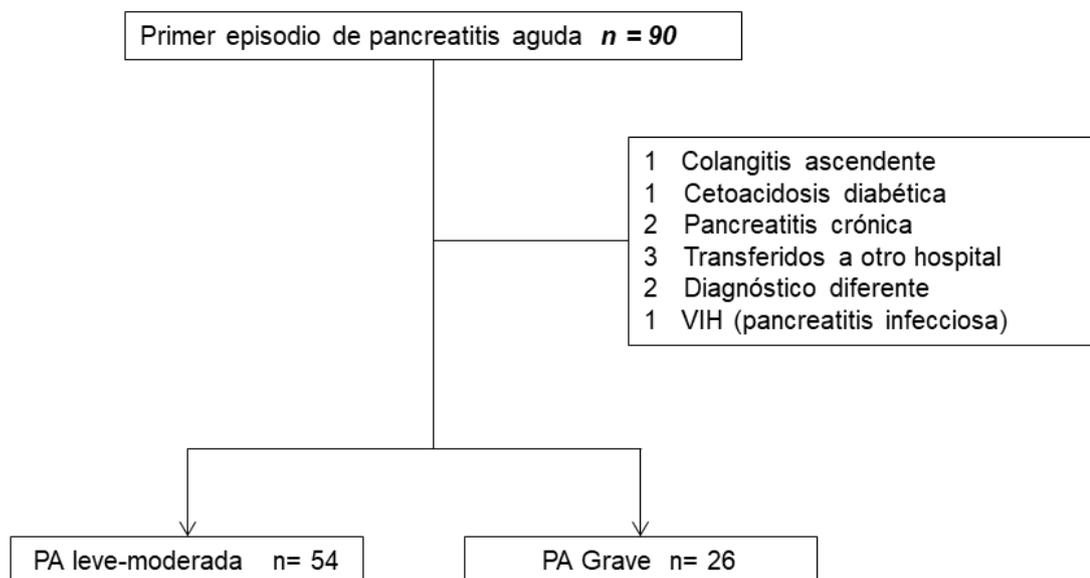


Figura 2. Algoritmo de reclutamiento de pacientes

Finalmente 80 pacientes (54 mujeres y 26 hombres) fueron incluidos en el análisis. La edad media de los pacientes fue de 39.4 ± 17.7 años (rango 15 – 83). La etiología biliar (78.8%) y por hipertrigliceridemia (11.3%) fueron las causas más frecuentes de PA (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales	
Edad, años (media \pm DE)	39.4 \pm 17.7
Género (Fem/Masc) — no. (%)	54 (67.5) / 26 (32.5)
IMC, kg/m² (mean \pmSD)	28.4 \pm 5.9
No. Comorbilidades (mediana [IQR])	1.0 (2.0)
Diabetes mellitus — no. (%)	19 (23.8)
Hipertensión — no. (%)	18 (22.5)
Dislipidemia — no. (%)	32 (40.0)
Etiología	
Biliar — no. (%)	63 (78.8)
Hipertrigliceridemia — no. (%)	9 (11.3)
Alcohol — no. (%)	4 (5.0)
Post-CPRE — no. (%)	1 (1.3)
Medicamentos — no. (%)	2 (2.5)
Hipercalcemia — no. (%)	1 (1.2)
Severidad de la pancreatitis	
Leve-Moderada — no. (%)	54 (67.7)
Grave — no. (%)	26 (32.5)
IMC: Índice de masa corporal; CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica.	

Veintiséis pacientes (32.5%) fueron clasificados como PA grave y 54 (67.5%) como leve-moderada. De acuerdo al desarrollo de SRIS, 40 (50%) pacientes presentaron SRIS persistente y 40 (50%) SRIS transitoria o no presentaron SRIS. Comparamos los datos demográficos, índice de masa corporal, comorbilidades, parámetros abdominales (medidos por CT) así como los niveles de adiponectinas entre pacientes con PA grave y aquellos con PA leve-moderada; así mismo entre aquellos con SRIS persistente vs SRIS no persistente (Tabla 2). La edad y el número de comorbilidades fueron diferentes en pacientes con PA grave y aquellos con SRIS persistente en comparación con aquellos con PA leve-moderada y SRIS no persistente, respectivamente.

Tabla 2. Análisis Univariado						
	Severidad		P	SRIS persistente		P
	Grave n=26	Leve- Moderada n=54		Yes n=40	No n=40	
Edad, años (media ± DE)	47.7 ± 14.6	35.3 ± 17.7	0.003	43.5 ± 18.0	35.2 ± 16.6	0.036
Genero (Fem/Masc)	16/10	38/16	0.454	24/16	30/10	0.232
Peso, kg (media ± DE)	80.0 ± 14.9	73.0 ± 17.8	0.055	78.1 ± 14.6	72.9 ± 19.4	0.184
IMC, kg/m² (media ± DE)	30.2 ± 4.9	27.5 ± 6.2	0.056	29.3 ± 5.3	27.6 ± 6.4	0.200
No. Comorbilidades (mediana [IQR])	2 (1.0)	1 (1.0)	0.004	1.0 (1.75)	0.5 (1.0)	0.002
Diabetes mellitus — no. (%)	10 (38.5)	9 (16.7)	0.049	15 (37.5)	4 (10.0)	0.008
Hipertensión — no. (%)	8 (30.8)	10 (18.5)	0.259	12 (30.0)	6 (15.0)	0.180
Dislipidemia — no. (%)	13 (50.0)	19 (35.2)	0.231	19 (47.5)	13 (32.5)	0.254
Etiología			0.453			0.130
Biliar — no. (%)	18 (69.2)	45 (83.3)	0.159	28 (70.0)	35 (87.5)	0.099
Hipertrigliceridemia — no. (%)	5 (19.2)	4 (7.4)	0.142	6 (15.0)	3 (7.5)	0.481
Alcohol — no. (%)	2 (7.7)	2 (3.7)	0.592	4 (10.0)	0 (0)	0.116
CA, cm (media ± DE)	105.6 ± 11.2	95.1 ± 14.2	0.002	101.9 ± 12.8	95.1 ± 14.7	0.032
CCP, cm (media ± DE)	94.7 ± 11.6	78.8 ± 12.1	<0.001	90.0 ± 12.3	78.0 ± 13.3	<0.001
AGV, cm² (media ± DE)	176.2 ± 84.4	123.3 ± 80.6	0.008	159.1 ± 80.6	121.9 ± 86.3	0.050
AGSc, cm² (media ± DE)	212.2 ± 86.7	192.6 ± 121.2	0.466	200.5 ± 103.6	197.3 ± 119.2	0.900
Adiponectina mcg/mL [mediana (IQR)]	14.3 (20.8)	22.4 (29.2)	0.06	17.5 (22.9)	24.6 (34.5)	0.07
Caracteres en negritas representan significancia estadística						
IMC: Índice de masa corporal; CA: Circunferencia abdominal; CCP: Circunferencia de la cavidad peritoneal. AGV: Área de grasa visceral; AGSc: Área de grasa subcutánea.						

En el análisis multivariado, la CCP fue la única variable asociada de forma independiente con el desarrollo de gravedad y SRIS persistente (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis Multivariado. Factores de riesgo independiente para PA grave y SIRS persistente						
	PA grave			SRIS persistente		
	RR	95% IC	P	RR	95% IC	P
Edad, años	1.016	0.975 – 1.058	0.448	0.991	0.955 – 1.028	0.617
IMC, kg/m²	0.878	0.733 – 1.053	0.160	NA	NA	NA
No. Comorbilidades	1.215	0.594 – 2.486	0.593	1.518	0.712 – 3.238	0.280
Diabetes mellitus	NA	NA	NA	1.968	0.420 – 9.229	0.390
CA, cm	1.069	0.980 – 1.165	0.132	NA	NA	NA
CCP, cm	1.111	1.029 – 1.198	0.007	1.058	1.012 – 1.107	0.012
AGV, cm²	0.994	0.983 – 1.004	0.240	NA	NA	NA

Caracteres en negritas representan significancia estadística
PA: Pancreatitis aguda; SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; IMC: Índice de masa corporal; CA: Circunferencia abdominal; CCP: Circunferencia de la cavidad peritoneal. AGV: Área de grasa visceral; NA: No aplica.

Se utilizó la curva ROC para evaluar el desempeño de la CCP medida por TAC al ingreso en la predicción de gravedad y desarrollo de SRIS persistente (Figura 3). El punto de corte óptimo de la CCP para la predicción de gravedad fue de 85 cm con una área bajo la curva (AUC) de 0.820 con una sensibilidad de 0.85, especificidad de 0.74, valor predictivo positivo (VPP) de 0.61 y valor predictivo negativo (VPN) de 0.91. Para la predicción del desenlace compuesto gravedad y/o SRIS persistente, el mejor punto de corte en el análisis ROC fue de 85 cm con un AUC de 0.810 con una sensibilidad de 0.71, especificidad de 0.84, VPP de 0.84 y VPN de 0.73.

A

B

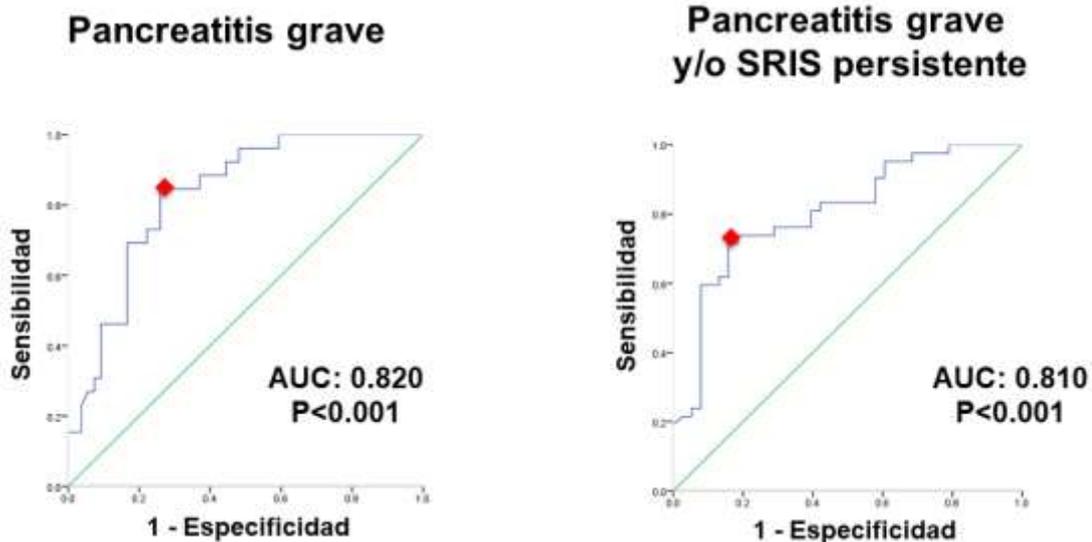
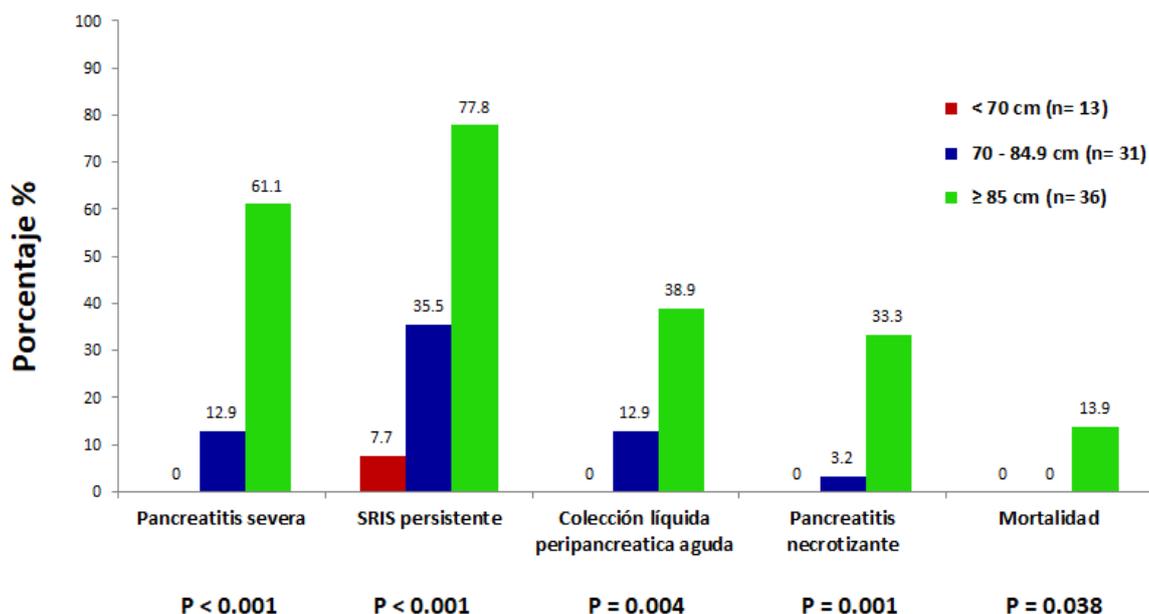


Figura 3. Curva ROC. Desempeño diagnóstica de la CCP en la predicción de PA grave (A) y el desenlace compuesto de PA grave y/o SRIS (B).

Considerando el mejor punto de corte de 85 cm, nosotros decidimos comparara el índice de ocurrencia de los distintos desenlaces clínicos entre tres grupos distintos en relación a la CCP: < 70 cm, 70 – 84.9 cm and \geq 85 cm. Aquellos pacientes con una CCP \geq 85 cm tuvieron un mayor índice de severidad, SRIS persistente, complicaciones locales y mortalidad comparado con aquellos con una CCP menor (Figura 4).



Rendimiento	< 70 cm (n=13)	70 - 84.9 cm (n= 31)	≥ 85 cm (n= 36)
Sensibilidad	0.85	0.70	0.78
Especificidad	0.74	0.80	0.65
VPP	0.61	0.78	0.39
VPN	0.91	0.73	0.91
+ LR	3.26	3.50	2.19
- LR	0.21	0.38	0.34
Eficiencia	0.78	0.75	0.68
RR (95% CI)	15.71 (4.61-53.60)	9.33 (3.34-26.10)	6.36 (1.87-21.70)

Figura 4. Comparación del índice de complicaciones en pancreatitis aguda entre pacientes con diferentes rangos de CCP y el rendimiento diagnóstico y riesgo relativo (RR) del punto de corte de 85 cm en cada uno de los desenlaces clínicos. VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; + LR: Razón de verosimilitud positiva; - LR: Razón de verosimilitud negativa.

También evaluamos el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y lesión renal aguda (LRA). Aquellos pacientes con una CCP \geq 85 cm tuvieron un índice mayor de SDRA y LRA (Figura 5).

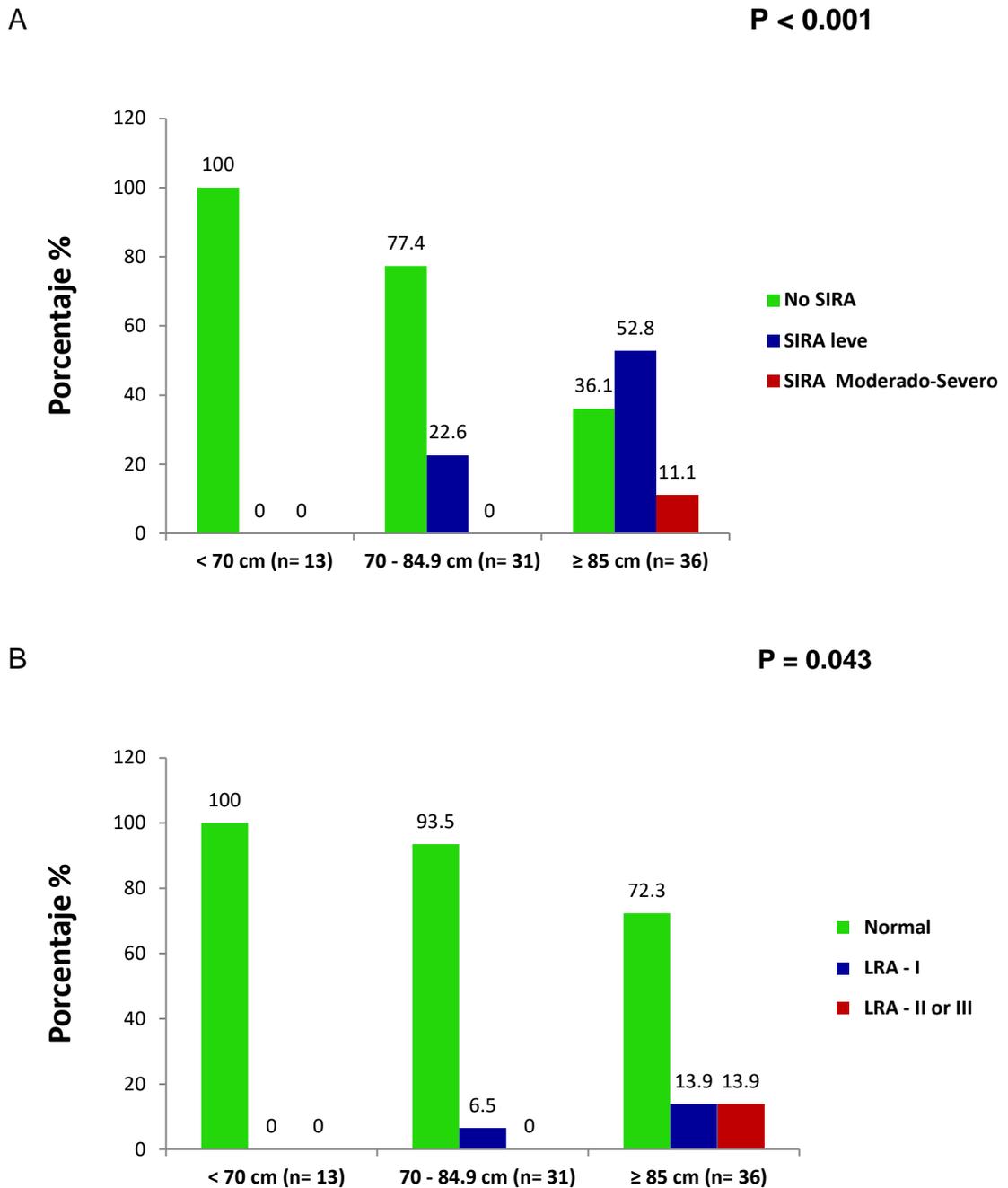


Figura 5. Comparación de la función pulmonar (A) y renal (B) en pancreatitis aguda de acuerdo a la medición de la CCP.

La CCP correlaciono significativamente con la PaO₂/FiO₂ ($r = -0.665$, $P < 0.001$) y la creatinina a las 48 horas del ingreso ($r = 0.509$, $P < 0.001$) Figura 6.

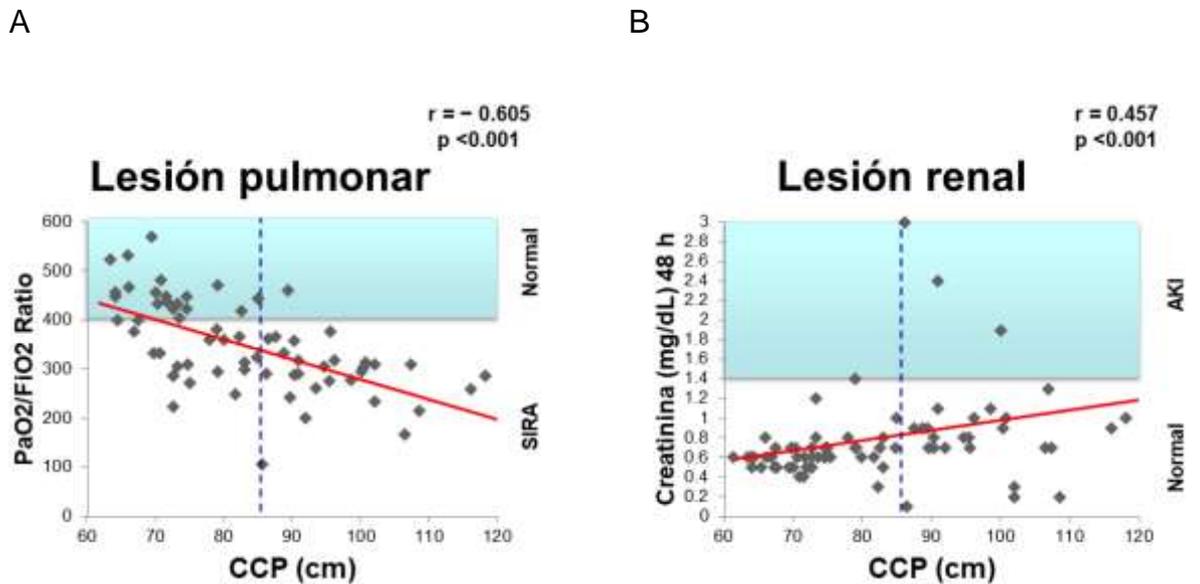


Figura 6. Correlación entre la CCP y la función pulmonar (A) y renal (B).

Igualmente la CCP correlaciona positivamente con el tiempo de resolución de la PA, $r = 0.337$, $P = 0.004$. La mediana (IQR) de tiempo de resolución de la PA fue significativamente mayor en aquellos con $CCP \geq 85$ cm comparado con aquellos < 85 cm (7 [10.0] vs 5 [3.0], $P = 0.004$).

Una $CCP \geq 85$ cm incrementó el riesgo de gravedad (RR 15.714 95% CI 4.607 – 53.598), SRIS persistente (RR 9.333 95% CI 3.338 – 26.101), colección líquida peripancreática aguda (RR 6.364 95% CI 1.866 – 21.705),

pancreatitis necrotizante (RR 21.500 95% CI 2.632 – 175.614) y mortalidad (RR 2.419 95% CI 1.848 – 3.168).

Con el objetivo de representar el curso clínico de los pacientes en relación a la CCP durante las primeras 48 horas de su evolución hospitalaria, realizamos un análisis con gráficos radiales con marcadores (Figura 7).

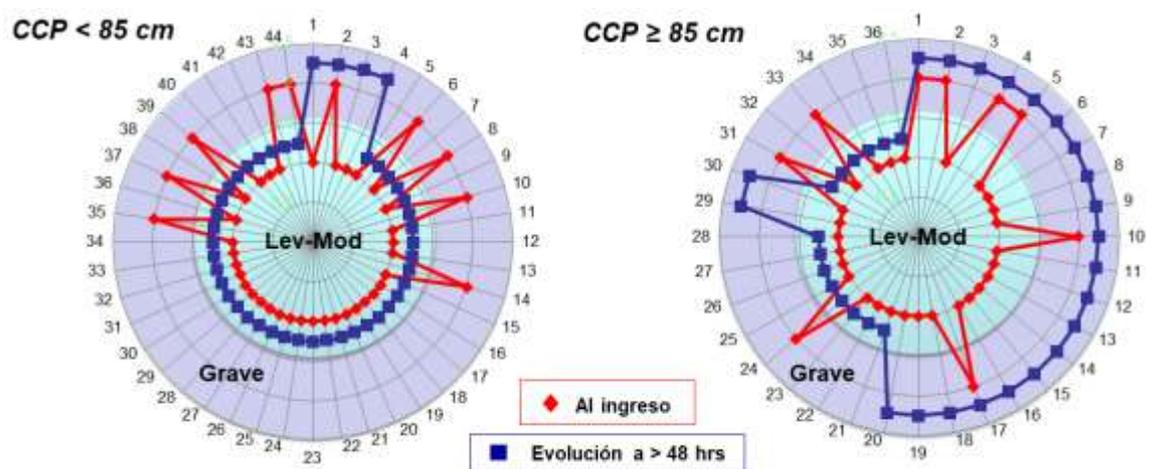


Figura 7. Gráfico radial con marcadores.

El gráfico radial con marcadores demuestra que de los 44 pacientes con una CCP < 85 cm, 34 fueron clasificados como pacientes sin falla orgánica (Marshall 0-1) de los cuales solo 3 (9%) evolucionaron a falla orgánica persistente (Marshall ≥2). Los 10 pacientes restantes ingresaron con datos

de falla orgánica (Marshall ≥ 2), sin embargo 9 (90%) de estos presentaron resolución de la falla orgánica a las 48 horas. En el grupo de pacientes con CCP ≥ 85 cm (n=36), 27 fueron clasificados como pacientes sin falla orgánica (Marshall 0-1) de los cuales 16 (60%) evolucionaron a falla orgánica persistente (Marshall ≥ 2). Los 9 pacientes restantes ingresaron con datos de falla orgánica (Marshall ≥ 2), de los cuales 6 (66%) persistieron con falla orgánica después de 48 horas.

Este gráfico radial con marcadores demuestra un buen desempeño (91%) en la predicción de la evolución clínica de los pacientes con CCP < 85 cm. En el caso de los pacientes con CCP ≥ 85 cm el desempeño fue del 61%.

Con la intención de mejorar el desempeño en la predicción de gravedad (falla orgánica persistente) del grupo con CCP ≥ 85 cm decidimos agregar el uso de los niveles de ADP en este subgrupo. Comparamos el nivel de ADP entre los pacientes con CCP ≥ 85 cm clasificados como PA leve-moderada contra aquellos clasificados como grave. Encontramos un nivel de ADP significativamente menor en el grupo clasificado como PA grave en comparación con el grupo clasificado como PA leve-moderado, 14.1 (21.8) vs 26.0 (55.7) mcg/mL, p=0.049.

En base a los resultados mostrados previamente elaboramos un algoritmo para predecir el desenlace clínico de los pacientes con PA en base al valor de la CCP y el nivel de ADP al ingreso (Figura 8).

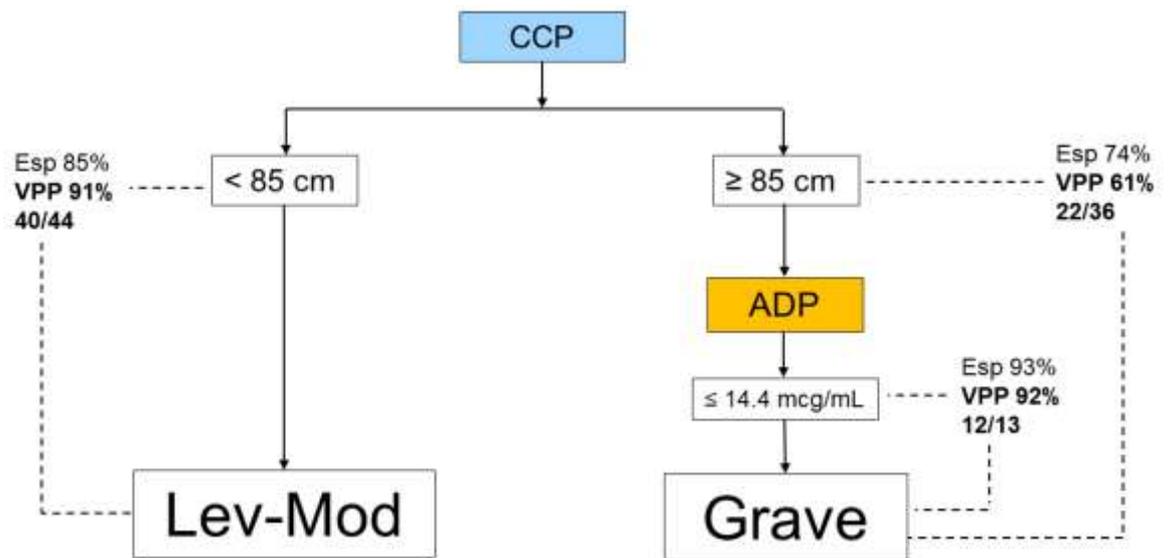


Figura 8. Algoritmo de predicción temprana de la evolución clínica en pancreatitis aguda.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La obesidad y la distribución de la grasa abdominal han sido asociadas con severidad en PA (11-13). En nuestro estudio, nuestro objetivo fue investigar el desempeño de distintos parámetros abdominales medidos por CT así como el nivel de ADP en la predicción de severidad y complicaciones en PA.

Este estudio demostró que la CPP fue superior a otros parámetros abdominales medidos por CT incluyendo el AGV en la predicción temprana de severidad, SRIS persistente, complicaciones locales y mortalidad en PA. El nivel de ADP aunque no se asoció significativamente a ningún desenlace clínico en el análisis global, sin embargo en el subgrupo de pacientes con CPP ≥ 85 cm permitió discriminar entre aquellos con evolución leve-moderada y grave. La fortaleza de nuestro estudio es su diseño prospectivo así como la inclusión de pacientes con su primer episodio de pancreatitis con evolución clínica menor a 48 horas. Así mismo, describimos un parámetro intra-abdominal no previamente descrito el cual es un parámetro reproducible, fácil de obtener y el cual predice de manera precisa la evolución clínica de los pacientes con PA desde el momento del ingreso hospitalario.

Estudios previos que han evaluado el desempeño de distintos parámetros abdominales como la distribución de la grasa abdominal medidos por CT son

controversiales. O'Leary et al, demostró un asociación significativa entre el volumen de la grasa visceral y la ocurrencia de pancreatitis grave ($p=0.003$), complicaciones sistémicas ($p=0.003$), y mortalidad ($p=0.019$) (25). Sin embargo, esta asociación no fue significativa en el análisis multivariado. En este estudio no se especificó el tiempo en el cual se realizó el CT durante su evolución hospitalaria. Nosotros especulamos que el volumen y la medición de otros parámetros intra-abdominales pudieran variar en el tiempo debido probablemente al proceso inflamatorio intraabdominal así como alteraciones en la motilidad intestinal y volumen de gas intestinal, por lo cual la importancia de estandarizar la toma de las determinaciones al momento del ingreso.

En otro estudio, Hall et al. evaluaron de forma retrospectiva la asociación entre la distribución de la grasa abdominal (subcutánea, retroperitoneal e intra-abdominal) con gravedad (definido por los criterios de Atlanta) y mortalidad en PA, sin embargo no encontraron asociación significativa entre la distribución de la grasa y los desenlaces clínicos (26). Sin embargo, se observó una asociación significativa entre el volumen de grasa retroperitoneal y grasa intra-abdominal con distintas escalas de severidad (26). La grasa retroperitoneal se asoció al APACHE II ($r=0.421$, $p=0.0008$), Ranson ($r=0.469$, $p<0.0001$), Glasgow ($r=0.398$, $p=0.007$), y la escala de *Multiple Organ Dysfunction* ($r=0.336$, $p=0.011$). La grasa Intra-abdominal se asoció significativamente con las escalas de APACHE II ($r=0.239$, $p=0.0461$), Ranson ($r=0.407$, $p=0.0005$) y Glasgow ($r=0.295$, $p=0.0132$) (26).

En otro estudio retrospectivo, Yashima et al. reportó que el área de grasa visceral se asocia con la gravedad de la pancreatitis (OR 1.02, 95%IC 1.01-

1.03, $p=0.003$). Un área de grasa visceral $>100 \text{ cm}^2$ se asoció significativamente con una evolución clínica desfavorable (27). Esto sugiere que la grasa visceral puede ser una fuente importante de mediadores inflamatorios después de un episodio de PA. Así que a mayor volumen de grasa visceral puede llevar a la ocurrencia de SRIS persistente y complicaciones locales y sistémicas. Un aspecto importante a mencionar es la falta de reporte de factores confusores tales como comorbilidades relacionadas al síndrome metabólico (diabetes mellitus, hipertensión o dislipidemia) los cuales pudieran contribuir negativamente en los distintos desenlaces clínicos (28). En nuestro estudio al analizar las distintas comorbilidades, ninguna tuvo una asociación significativa con gravedad en el análisis multivariado. Esto puede ser explicado por la edad más joven de nuestra población (39.4 ± 17.7 años) comparado con otros reportes (12, 25-27). Duarte-Rojo et al, evaluó distintos parámetros antropométricos, reportando la circunferencia de la cintura a nivel de la cicatriz umbilical como el parámetro que mejor predijo el desarrollo de PA grave (29). El poder de predicción de esta variable sin embargo puede depender de otras variables intra-abdominales, ya que la grasa subcutánea y la grasa intra-abdominal no se asoció significativamente con severidad (29). Estos resultados son similares a los nuestros, ya que fue la CCP y no la grasa intra-abdominal el único parámetro que predijo acertadamente el desarrollo de gravedad en PA. El hecho de que la CCP sea el único parámetro intra-abdominal asociado con distintos desenlaces clínicos en nuestro estudio, nos hace especular que existen otras variables intra-abdominales diferentes a la grasa visceral que pueden estar contribuyendo al desarrollo de gravedad y que contribuyen

directamente en la medición de la CCP. A pesar de existir una correlación positiva entre la CCP y el AGV ($r=0.704$, $P < 0.001$) otros parámetros como el volumen de gas intestinal pudiera estar contribuyendo en la utilidad pronóstica de la CCP, como se sugiere en otras publicaciones (30). En este sentido, la alteración en la función motora gastrointestinal es una complicación común la cual se presenta de forma temprana en la evolución de la PA. Un estudio de casos y controles cuantificó el volumen de gas intestinal usando radiografías simples de abdomen en las primeras 24 horas de admisión hospitalaria en pacientes con PA. Se demostró un volumen mayor de gas intestinal en aquellos con PA en comparación con los controles sin pancreatitis, así como un mayor volumen de gas intestinal en aquellos con pancreatitis grave en comparación con aquellos con pancreatitis leve (30). Se demostró una asociación positiva entre el volumen de gas intestinal y la ocurrencia de gravedad (valorado por las escalas de Ranson [$r=0.762$, $P < 0.01$] y APACHE II [$r=0.801$, $P < 0.01$]), además de asociarse con la ocurrencia de complicaciones locales (infección pancreática o peri pancreática) (30).

Estos hallazgos son de relevancia ya que distintos mediadores inflamatorios (e.g. adipocitoquinas) tiene un efecto directo sobre la función intestinal y la peristalsis de forma temprana en la evolución de la pancreatitis aguda (31, 32). Un retraso en el tránsito intestinal en estos pacientes puede dar lugar a sobrecrecimiento bacteriano (31). Así pues, el incremento en el volumen de gas intestinal puede reflejar el desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano, lo cual favorece el incremento de la presión intra-abdominal y el desarrollo de una mayor permeabilidad intestinal a las bacterias y endotoxinas (33, 34).

Debido a que estos cambios en el patrón de gas intestinal, la función y permeabilidad gastrointestinal se presentan tempranamente en la evolución de la PA, nuestros hallazgos son relevantes debido a la posibilidad de predecir tempranamente la evolución clínica de los pacientes a través de la medición de la CCP por CT.

La ADP es una adipocitoquina producida de forma exclusiva por el tejido adiposo y tiene un rol central en la inhibición de la respuesta inflamatoria.(35) La ADP se ve reducida en obesidad siendo sus niveles inversamente proporcionales a la cantidad de grasa corporal. Su acción anti-inflamatoria se lleva a cabo a través de la inhibición de la señalización del factor nuclear Kappa B sobre las células endoteliales y adipocitos, además de inducción de IL-10 y del antagonista del receptor de IL-1 (35-37). En nuestro estudio debido a la correlación positiva entre la CCP y la grasa visceral abdominal, es esperada una correlación negativa entre la CCP y los niveles de adiponectinas. Sin embargo no demostramos una correlación significativa lo cual puede ser dado por el tamaño de muestra.

En nuestro estudio la medición y categorización de los pacientes de acuerdo a su CCP nos permite categorizar a los pacientes en bajo y alto riesgo. Aquellos con CCP <85 cm en su mayoría siguen un curso clínico favorable. Por otro lado, en aquellos con una CCP ≥85 cm la evolución clínica es incierta, sin embargo la determinación del nivel de ADP en este subgrupo permitió aumentar considerablemente la predicción de gravedad.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSION

En conclusión, la medición de la circunferencia de la cavidad peritoneal (CCP) al ingreso por CT predice de manera eficiente el desarrollo de gravedad, complicaciones y mortalidad en pancreatitis aguda. La categorización según CPP (< 85 cm Vs ≥ 85 cm) puede guiar la toma de decisiones (tratamiento e ingreso a terapia intensiva). Un nivel bajo de adiponectinas (<14.4 mcg/mL) en aquellos con $CCP \geq 85$ cm mejora la predicción en el desarrollo de PA grave. En base a nuestros resultados, se requieren estudios futuros que validen la medición de la CCP y el nivel de adiponectinas como estrategia de predicción temprana de severidad, complicaciones y mortalidad en pacientes con pancreatitis aguda.

CAPÍTULO IX

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSE ALBERTO GONZALEZ GONZALEZ

Investigador principal
Servicio de Gastroenterología
Presente.-

Estimado Dr. González:

Se le informa que nuestro Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **revisado y aprobado** y **aprobado** el proyecto de investigación titulado "Volumen de grasa visceral abdominal y nivel de adiponectinas como predictores de severidad en pancreatitis aguda" participando además el Dr. Roberto Monreal Robles, Dr. Diego Adalberto Ruiz Sánchez, Dr. Matias Salinas Chapa, Dr. Mario Alberto Campos Coy, Dr. Fernando Lavalle González, y el Dr. Guillermo Elizondo Riojas como Co-investigadores Registrado en esta subdirección con la clave **GA14-012**.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha 31 de octubre del 2014.
- Consentimiento Informado, versión 1.0 de fecha 31 de octubre del 2014.

Le pedimos mantenemos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, le me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey N.L., 11 de Diciembre de 2014



DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSE ALBERTO GONZALEZ GONZALEZ

Investigador principal
Servicio de Gastroenterología
Presente.-

Estimado Dr. González:

En respuesta a su solicitud con numero de Ingreso **PI14-0343** con fecha del **12 de noviembre del 2014**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica y mérito científico que la Sociedad Mexicana demanda. Y que además el Comité de Ética en Investigación y de Bioseguridad emiten la misma resolución al respecto.

Título: "Volumen de grasa visceral abdominal y nivel de adiponectinas como predictores de severidad en pancreatitis aguda" registrado en esta Subdirección con la clave **GA14-012**.

A continuación se enlistan los documentos aprobados:

- Protocolo en extenso, versión 1.0 de fecha 31 de octubre del 2014.

Le reitero que es obligación del Investigador principal presentar a este Comité de Investigación un informe técnico final.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

"Alere Flammarum Veritas" DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Monterrey, Nuevo León 11 de Diciembre del 2014



DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 15, 2014

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del Estudio	Volumen de grasa visceral abdominal y nivel de adiponectinas como predictores de severidad en pancreatitis aguda.
Nombre del Investigador Principal	José Alberto González González
Institución	Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León"
Servicio/Departamento	Servicio de Gastroenterología
Teléfono de Contacto	81 80 17 22 04
Persona de Contacto	Roberto Monreal Robles

Esta forma de consentimiento informado puede contener palabras que usted no entienda. Por favor pídale a su médico del estudio o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

Su participación en este estudio es voluntaria. Es importante que lea y entienda la siguiente explicación de los procedimientos propuestos. Este documento describe el propósito, los procedimientos, beneficios, riesgos conocidos, molestias, precauciones del estudio incluyendo la duración y la naturaleza de su participación.

También describe las terapias o tratamientos alternativos conocidas que pueden estar disponibles y su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No se pueden dar garantías respecto a los resultados del estudio de investigación.

Para ingresar al estudio, Usted como sujeto debe de firmar y fechar este documento con la presencia de dos testigos y finalmente recibirá una copia del mismo.

1.- PROPOSITO DEL ESTUDIO

Determinar si la cantidad de grasa que se encuentra en la parte interna del abdomen y la cantidad de sustancias que la grasa produce se relacionan con el grado de gravedad de la inflamación del páncreas.

2.- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION



Formato_consentimiento_ver03

El médico del estudio verificará que Usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

Requisitos para ingresar al estudio:

•Pacientes con inflamación del páncreas

Requisitos que impiden que Ud. pueda participar en el estudio:

•Embarazo

•Presión

•Pacientes con inflamación del páncreas crónica

•Pacientes con inflamación del páncreas complicada que vengán de otro hospital

3.- MEDICAMENTO/DISPOSITIVO DE ESTUDIO

Ninguno

4.- PROCEDIMIENTOS

Se realizará un estudio de imagen llamado Tomografía Computarizada el cual consiste en la toma de una imagen interna del abdomen. Posteriormente se le realizara la toma de una muestra de sangre aproximadamente 5 mililitros.

5.- TERAPIAS ALTERNATIVOS

Ninguna

6.- RIESGOS Y MOLESTIAS

Riesgo de caídas durante el traslado al estudio de imagen. El realizar la tomografía computarizada lo expone una dosis alta de radiación que pudiera aumentar el riesgo de tumores malignos. Riesgo de moretón y dolor en el area de punción posterior a la obtención de sangre.

7.- POSIBLES BENEFICIOS

Usted puede verse beneficiado por su participación en este estudio, aunque no hay garantías de que tenga un beneficio directo por participar en este estudio.

Descubrir mediante el estudio de imagen la presencia de alguna condición relacionada o no a la inflamación del páncreas.

8.- NUEVOS HALLAZGOS

El médico del estudio le informará a usted o a su representante legar acerca de cualquier hallazgo significativo que se desarrolle durante el transcurso de este

COMISION DE INVESTIGACION



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACION

Formato_consentimiento_ver03

estudio que pudiera afectar el deseo de seguir participando en este estudio. Usted tiene el derecho de conocerla y tomar la decisión si continúa o no en el estudio.

9.- RETIRO Y TERMINACIÓN

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

El médico podrá suspender su participación en el estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- 1.- Que el patrocinador del estudio cancele el estudio.
- 2.- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- 3.- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- 4.- Su participación se suspende para cumplir con los requisitos del estudio.
- 5.- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en Usted.

Se Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- 1.- Notificar a su médico tratante del estudio
- 2.- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, cualquier que sea la razón, el médico por su seguridad, continuará con seguimientos clínicos, además de podrá utilizar la información médica que se recabó antes de su terminación.

10.- COSTOS, REEMBOLSOS Y PAGOS

Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo.

Sin embargo puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría.

El paciente no recibirá ningún tipo de pago por participar en el estudio.

11.- CONFIDENCIALIDAD/EXPEDIENTE CLINICO

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su



Formato_consentimiento_ver03

tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales. Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al medico un resumen de su expediente clínico.

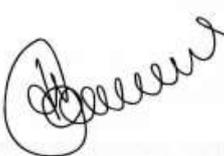
La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo Agencias reguladoras (Secretaria de Salud SSA) locales así como a comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como Secretaria de Salud y Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución podrán inspeccionar el expediente clínico, incluso los que fueron recabados antes de su inicio de participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio y otra información personal. En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parto o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como pacientes en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro.

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Formato_consentimiento_ver03

Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted así como su representante autorizan el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

12.- INTERVENCIÓN DEL MEDICO FAMILIAR

Se le informará a su médico de cabecera acerca de su participación en este estudio, enviándole la información médica pertinente si lo solicita así como cualquier información médica relevante.

Para que los médicos de la Institución conozcan de su participación en el estudio, los expedientes clínicos cuentan con un identificador para que el médico de cabecera se ponga en contacto con el Investigador.

13.- COMPENSACION Y TRATAMIENTO DE LESIONES

Si se enferma o se lesiona debido a una complicación o adversidad que sea resultado directo del uso del medicamento/dispositivo o procedimiento en estudio, deberá Usted notificar a su Médico para que el proporcione los cuidados necesarios para el tratamiento de dicha complicación. El tratamiento recibido no tendrá ningún costo y será cubierto por la Institución, así como la indemnización a la cual tendría derecho en caso de requerirla.

Si desea mayor información podrá contactar Lic. Antonio Zapata de la Riva al teléfono (81) 83294050 exts 2870 a 2874.

13.- DECLARACIÓN

Reconozco que me han dado la oportunidad de hacer preguntas relacionadas al estudio de investigación y que todas estas se me han respondido de manera clara y precisa.

Entiendo además si tengo preguntas relacionadas al estudio, así como en el caso de lesiones o complicaciones deberé de notificar de inmediato al investigador con la siguiente información de contacto.

COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Formato_consentimiento_ver03

Nombre del Investigador Principal	Dr. José Alberto González González
Teléfono de Contacto	81 80 17 22 04
Teléfono de emergencias	83 89 11 11

Además entiendo que el Comité de Ética en Investigación cuenta con un numero de emergencias para estos casos y que podré contactarlos para notificar de una complicación.

Urgencias Médicas. Comité de Ética en Investigación. Teléfono 044-8119085882

En caso de tener alguna pregunta relacionada a mis derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina podre contactar al Comité de Ética en Investigación y de Investigación de nuestra Institución al Presidente, **Dr. José Gerardo Garza Leal**, o al Represente legal de los sujetos de Investigación al **Lic Antonio Zapata de la Riva**.

Comité de Ética en Investigación y de Investigación

Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 66460 en Monterrey, Nuevo León México.

Teléfonos: 81-83294050 exts 2870 a 2874

www.investigacion-medunal.com

email. investigacionclinica@meduanl.com

Al firmar este consentimiento reconozco que mi participación es voluntaria y que puedo negarme a participar o suspender mi participación en cualquier momento sin sanciones ni perdidas de los beneficios a los que de otro modo tengo derechos.

Acepto además que mi información personal de mi salud puede utilizarse y transferirse para nuevos estudios de investigación clínica con la finalidad de brindar más información y así contar con nuevas opciones de tratamiento. Entiendo que mi información puede ser auditada o inspeccionada por agencias reguladoras como la Secretaria de Salud así como por la misma Institución. Se me entrega una copia del consentimiento informado.

13.- FIRMAS

Fecha _____

Firma de la Sujeto _____

Nombre en letra de molde _____



Formato_consentimiento_ver03

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-87.e1-3.
2. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1972-81.
3. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9988):85-96.
4. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population-based cohort study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2014;64(622):e295-301.
5. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2004;2(9):831-7.
6. Spanier B, 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 journal of gastroenterology*. 2013;19(20):3018-26.

7. Appelros S, Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *The British journal of surgery*. 1999;86(4):465-70.
8. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41.e3.
9. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet*. 2000;355(9219):1924-5.
10. Talukdar R, Nageshwar Reddy D. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2013;32(3):143-51.
11. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2006;6(4):279-85.
12. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, Lozano B, Sanchez-Paya J, Jover R, et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2008;8(3):257-64.
13. Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J, de Madaria E, Robles-Diaz G, Perez-Mateo M. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality

in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]. 2006;6(3):206-9.

14. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145(5):2273-82.

15. Schaffler A, Scholmerich J, Buchler C. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue--emerging role in intestinal and mesenteric diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*. 2005;2(2):103-11.

16. Schaffler A, Scholmerich J. The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut*. 2009;58(3):317-22.

17. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1400-15; 16.

18. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.

19. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-33.

20. National Kidney Foundation : Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2: 19–36, 2012.
21. Kvist H, Chowdhury B, Sjostrom L, Tylén U, Cederblad A. Adipose tissue volume determination in males by computed tomography and 40K. *International journal of obesity*. 1988;12(3):249-66.
22. Sjostrom L, Kvist H, Cederblad A, Tylén U. Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium. *The American journal of physiology*. 1986;250(6 Pt 1):E736-45.
23. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(12):5662-7.
24. Rebuffe-Scrive M, Anderson B, Olbe L, Bjorntorp P. Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990;39(10):1021-5.
25. O'Leary DP, O'Neill D, McLaughlin P, O'Neill S, Myers E, Maher MM, et al. Effects of abdominal fat distribution parameters on severity of acute pancreatitis. *World journal of surgery*. 2012;36(7):1679-85.
26. Hall TC, Stephenson JS, Jones MJ, Ngu WS, Horsfield MA, Rajesh A, et al. Is Abdominal Fat Distribution Measured by Axial CT Imaging an Indicator of Complications and Mortality in Acute Pancreatitis? *Journal of*

gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2015;19(12):2126-31.

27. Yashima Y, Isayama H, Tsujino T, Nagano R, Yamamoto K, Mizuno S, et al. A large volume of visceral adipose tissue leads to severe acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(10):1213-8.

28. Yang L, He Z, Tang X, Liu J. Type 2 diabetes mellitus and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(2):225-31.

29. Duarte-Rojo A, Sosa-Lozano LA, Saul A, Herrera-Caceres JO, Hernandez-Cardenas C, Vazquez-Lamadrid J, et al. Methods for measuring abdominal obesity in the prediction of severe acute pancreatitis, and their correlation with abdominal fat areas assessed by computed tomography. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(2):244-53.

30. Liu Y, Luo HS. Quantitative analysis of intestinal gas in patients with acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2012;11(3):314-8.

31. Leveau P, Wang X, Soltesz V, Ihse I, Andersson R. Alterations in intestinal motility and microflora in experimental acute pancreatitis. *International journal of pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 1996;20(2):119-25.

32. Seerden TC, De Man JG, Holzer P, Van den Bossche RM, Herman AG, Pelckmans PA, et al. Experimental pancreatitis disturbs gastrointestinal and colonic motility in mice: effect of the prokinetic agent tegaserod.

Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. 2007;19(10):856-64.

33. Ammori BJ, Leeder PC, King RF, Barclay GR, Martin IG, Larvin M, et al. Early increase in intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis: correlation with endotoxemia, organ failure, and mortality. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 1999;3(3):252-62.

34. Sharma M, Sachdev V, Singh N, Bhardwaj P, Pal A, Kapur S, et al. Alterations in intestinal permeability and endotoxemia in severe acute pancreatitis. Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation. 2012;33(1):45-50.

35. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999;100(25):2473-6.

36. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2005;288(5):R1220-5.

37. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochemical and biophysical research communications. 2004;323(2):630-5.

