

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**Asociación entre osmolaridad sérica y severidad
del paciente crítico pediátrico**

Por

DR. RODRIGO ALFARO FLORES

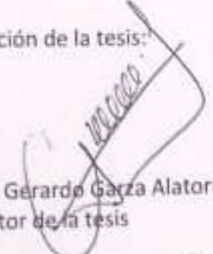
Como requisito para obtener el grado de:

SUB ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

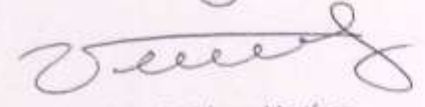
Febrero 2021

Asociación entre osmolaridad sérica y severidad del paciente crítico pediátrico

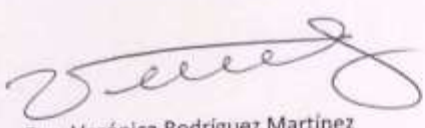
Aprobación de la tesis:




Dr. Med. Arturo Gerardo Garza Alatorre
Director de la tesis



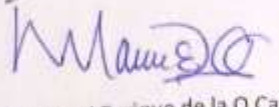
Dra. Verónica Rodríguez Martínez
Co-Director de la tesis




Dra. Verónica Rodríguez Martínez
Coordinadora de Investigación



Dr. Med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Sub-Director de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A todos y cada uno de los integrantes de mi familia, quienes me han apoyado en cada paso de este recorrido.

A mis padres, sabios consejeros.

A mis hermanos, soporte y fuerza en el camino.

A mi hijo, quien sin duda es motivación y sentido de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A todos los maestros que han creído en mí en el camino, quienes de una u otra manera han influido de manera positiva en mi crecimiento y formación.

A mis pacientes y sus padres.

Contenido

Antecedentes	5
La osmolaridad sérica.....	5
Osmolaridad e inflamación	8
Osmolaridad sérica como medidor de resultados	8
Planteamiento del problema	10
Hipótesis de investigación:.....	10
Justificación	10
Objetivo primario:	11
Objetivos secundarios:	11
Viabilidad de la investigación	12
Consecuencias de la investigación	13
Material y métodos	14
Tipo de diseño	14
Criterios de inclusión.....	14
Criterios de eliminación	14
Variables por estudiar	15
Descripción del diseño	17
Tamaño de la muestra	17
Análisis estadístico	18
Confidencialidad de la información	19
Resultados	20
Características de la población estudiada.....	20
Análisis de las variables cualitativas.....	23
Análisis de las variables cuantitativas	22
Características de la población sobrevivientes vs. No sobrevivientes	23
Análisis estadístico inferencial	25
Discusión	30
Conclusión, fortalezas y limitaciones	33
Referencias.....	35
ANEXOS	38

Antecedentes

La osmolaridad sérica

El balance y los desequilibrios del agua y electrolitos tienen una posición destacada en el estudio de las ciencias clínicas. La mayoría de las ecuaciones en lo que respectan a este campo han sido deducidas tomando como base el fenómeno de ósmosis. (1,2) La difusión neta de moléculas de agua debido a la diferencia en las concentraciones de solutos es llamada ósmosis del agua. La presión osmótica es proporcional al número de partículas impermeables (moléculas o iones) en lugar de su masa. Esto significa que los solutos con peso molecular o iónico diferentes cambian el potencial químico del agua y causan ósmosis en la misma medida. Los iones toman parte en la ósmosis como no electrolitos independientemente de sus cargas. Así, un mol de glucosa con un peso molecular de 180 tiene el mismo efecto que 23 g de sodio y 40 g de calcio. Osmol es el número de moles de un compuesto químico que contribuyen a la presión osmótica de una disolución. Asumiendo una disociación del 100%, un mol de glucosa, NaCl y CaCl es uno, dos y tres osmoles respectivamente. (2)

En el sistema internacional de medidas, molaridad es una unidad de concentración, pero normalidad y osmolaridad también es usada. Las unidades de molaridad, normalidad y osmolaridad son las mismas para una partícula simple en solución. (3) Puesto que múltiples compuestos forman parte de los fluidos del cuerpo, es necesario expresar la concentración total en base a una propiedad coligativa de la solución; la osmolaridad. (4)

En el plasma de la sangre, el término osmolaridad y osmolalidad son discretamente distintos por la presencia de lípidos y proteínas. Los lípidos y las proteínas ocupan volumen y disminuyen el volumen del medio acuoso. La osmolalidad del plasma está relacionada a la osmolaridad en base al contenido de agua del plasma:

Osmolalidad: $\text{osmolaridad} / \text{agua del plasma} = \text{Osmolaridad} / 0.93$

El contenido de agua del plasma normalmente es alrededor de 0.930 kg de agua por litro de plasma. El contenido de agua en el plasma está disminuido ante el estrés, hiperlipidemia e hiperproteinemia. (13, 18) La osmolalidad es una de las propiedades coligativas de las soluciones, siendo así, todos los solutos del plasma deben ser considerados para calcular la osmolalidad total del plasma. Esto significa que cada término en la ecuación debe ser corregido por su coeficiente osmótico y contenido de agua en plasma. Electrolitos, no electrolitos orgánicos y coloides son los principales tipos de solutos encontrados en los fluidos biológicos. (5, 6)

La concentración total de osmoles en plasma es determinada básicamente por los 5 osmoles principales: Na, Cl, HCO₃, glucosa y urea. Solo sodio, glucosa y urea requieren ser calculados. Glucosa y urea contribuyen en menor medida a la osmolalidad del plasma, así que su corrección en base al agua plasmática no modificará la ecuación. Excepción es en el estado de hiperglucemia y uremia, aun así, la corrección no excederá la unidad. El coeficiente osmótico de las sales de sodio (0.93) es compensada por el contenido de agua en plasma (0.93).

Existen múltiples fórmulas empíricas para calcular la osmolaridad. Se ha confirmado que la fórmula más simple conocida como ecuación de Worthley, es la mejor para calcular la osmolalidad:

$$\text{Posm} = 2[\text{Na}] + \text{Glucosa (mg/dl)}/18 + \text{BUN (mg/dl)}/2.8 \quad (7, 8, 9)$$

La medición de la osmolalidad sérica es una evaluación importante y una buena herramienta de laboratorio para la toma de decisiones. Todo el proceso homeostático es propenso a alteraciones inducidas por diferentes enfermedades. (10) La sed y la secreción de hormona antidiurética son el mayor estímulo para el mantenimiento del balance hidroelectrolítico, controlado por un mecanismo de retroalimentación regulado por el hipotálamo, la neurohipófisis y los riñones. (11) La hipernatremia es asociada con un rango de mortalidad elevado, generalmente debido al déficit de la ingesta de líquidos, como en la restricción severa de líquidos, ingesta excesiva de sodio o la administración iatrogénica de

solución hiperosmolar. (12) También ocurre en las pérdidas aumentadas de agua o fluidos hipotónicos (diabetes insípida), por la falta de sensibilidad a la HAD en la nefrona, por el uso de drogas antagonistas de la HAD, en presencia de diuresis osmótica (hiperglucemia importante e hipercalcemias) o por pérdidas extra renales de agua o líquidos hipotónicos (vómitos prolongados, hiperventilación pulmonar, diarrea prolongada). Medir la osmolalidad sérica contribuye a definir la etiología en estas circunstancias. (12,13)

De la misma manera, es de gran utilidad en el manejo de otro tipo de alteraciones, ayuda en el diagnóstico de hiperglucemias, insuficiencia adrenal, terapia con soluciones hipertónicas en lesiones neurológicas, incluso en el ejercicio físico. Cuando no existe la posibilidad de medición de la osmolaridad sérica en el laboratorio, diversas fórmulas pueden ser aplicadas que tienen una buena correlación con la clínica y una medición efectiva. (14)

Osmolaridad e inflamación

Osmolaridad sérica como medidor de resultados

Múltiples estudios han reportado que la medición de la osmolalidad plasmática es una importante herramienta de laboratorio, especialmente en el paciente crítico. (15)

La hiperosmolaridad ha sido asociada con alta mortalidad en algunos pacientes, como en aquellas víctimas de trauma y pacientes de terapia intensiva.

Así mismo, se ha encontrado que existe una asociación entre los cambios de la osmolalidad plasmática con la mortalidad en el hospital en múltiples diagnósticos, además de una evolución en general desfavorable. (16, 17) De manera independiente, existe una asociación significativa para la mortalidad y variables como nitrógeno ureico y glucosa.

En base a lo investigado por Öz y colaboradores en Turquía, desarrollaron un análisis estadístico en pacientes con embolismo pulmonar agudo, encontraron una correlación positiva entre la elevación de los niveles de osmolalidad plasmática y la mortalidad en el paciente hospitalizado, elevando esta posibilidad hasta en 3.6 veces. También encontraron mayor probabilidad de desarrollar eventos de asistolia, hipotensión y shock cardiogénico. (18)

Yagi y colaboradores, demostraron que los niveles de osmolalidad plasmáticos elevados estaban asociados con fuga de líquidos a nivel pulmonar extravascular y alta mortalidad intrahospitalaria en pacientes críticos. También parece existir una correlación positiva para los aumentos en la osmolalidad plasmática y la función pulmonar, principalmente disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo y de la capacidad vital forzada. (19, 20) Esta misma correlación se encontró en paciente con falla cardiaca y síndrome coronario agudo.

Holtfreter y Bandt realizaron un estudio retrospectivo observacional en diferentes poblaciones (2006) comparando 16 exámenes rutinarios de laboratorio y clínicos contra

escala de severidad APACHE y SOFA score para obtener su valor como predictores de mortalidad durante la estancia hospitalaria en pacientes admitidos a terapia intensiva. La conclusión final incluyó a la osmolaridad sérica elevada como factor de riesgo para mayor mortalidad del paciente gravemente enfermo. (26)

Nicholson y Bennett (2012) investigaron si la osmolaridad sérica calculada al momento del ingreso al servicio de urgencias, sola o en combinación con otras variables podrían identificar a pacientes con una mayor probabilidad de morir durante la hospitalización en los siguientes 30 días. Al culminar la investigación, concluyen que la osmolaridad sérica a la admisión es predictiva de mortalidad durante los siguientes 30 días en pacientes con patología aguda, con la mayor mortalidad observada en aquellos rangos de 280 a 298. Además, aquellos pacientes con osmolaridad sérica alterada que sobrevivieron al evento agudo, mostraron tiempo de estancia mayor. El principal motivo por el que la osmolaridad puede tener este efecto no está bien definido, este puede ser ejercido directamente por la hiperviscosidad de las secreciones respiratorias o puede simplemente reflejar disfunción orgánica y/o pérdida de las funciones homeostáticas para la sal, glucosa y urea en particular. (25)

Planteamiento del problema

Hipótesis de investigación:

Existe una relación significativa entre el valor de la osmolaridad sérica y la severidad de la enfermedad, así como del resultado al egreso en la población de pediátricos críticos enfermos.

Justificación

El valor predictivo de la osmolaridad sérica ha sido estudiado en diferentes contextos en la población de adultos con distintas patologías. A pesar de los resultados obtenidos en múltiples estudios, hasta el momento no es posible generalizar este concepto para todas las sub-poblaciones de pacientes críticos, tal es el caso del paciente pediátrico.

Múltiples autores proponen diversas hipótesis en torno de la osmolaridad sérica, algunas de ellas como marcador de severidad, factor pronóstico y riesgo de mortalidad. Éstas y otras tantas propuestas motivan al estudio de la osmolaridad sérica en el paciente pediátrico y su comportamiento en diversas alteraciones fisiopatológicas.

La investigación planteada contribuirá a definir si la osmolaridad sérica puede ser utilizada como herramienta barata, accesible y confiable en la valoración del pediátrico crítico enfermo.

Objetivo primario:

Analizar la relación entre los valores de la osmolaridad sérica y escalas de pronóstico y severidad en la población de pediátricos críticos enfermos.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la relación existente entre valores de osmolaridad sérica y necesidad de ventilación mecánica.
2. Analizar la relación existente entre valores de osmolaridad sérica y días de estancia en cuidados intensivos pediátricos.
3. Analizar la relación existente entre valores de osmolaridad sérica y necesidad de apoyo con aminos.
4. Determinar el valor de la osmolaridad como reactante de fase aguda.

Viabilidad de la investigación

La investigación es viable puesto que se cuentan con los recursos necesarios para llevarla a cabo. Se someterá a la aprobación de los profesores del departamento de medicina crítica pediátrica y a la autorización del comité de ética de nuestra institución con el fin de constatar que el objetivo y plan de realización cuenta con todas las consideraciones éticas universales.

Al ser de carácter retrospectivo, se recopilará la información del expediente clínico de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Por otro lado, bajo el respaldo del artículo 17 de la Ley General de Salud no se ameritará de ningún consentimiento informado al ser este estudio de riesgo nulo.

Consecuencias de la investigación

Se pretende obtener de la investigación una herramienta que permita estimar el grado de severidad y resultados al valorar a los pacientes críticos pediátricos. Además, sería una herramienta que no genere altos costos, de fácil alcance y complementaria al resto de valoraciones y scores realizados.

Nos permitirá abrir la puerta a otras interrogantes, tal es el caso de si la variable a estudiar se comporta también como un reactante de fase aguda a través de la evolución de la enfermedad del paciente en la sala de cuidados críticos pediátricos.

Material y métodos

Tipo de diseño

Retrospectivo descriptivo.

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos pediátricos en el periodo del 1 marzo del 2019 al 30 de abril del 2020.
- 2.- Edad 1 mes a 16 años de edad cumplidos.

Criterios de eliminación

- 1.- Expediente clínico incompleto

Variables por estudiar

Edad: Se tomará del expediente clínico la edad en meses y años, se agruparán en base a intervalos de clase para su análisis. Variable cuantitativa continua.

Sexo: Es el género al que pertenece el individuo, se extraerá del expediente clínico. Variable cualitativa nominal, se medirá en forma dicotómica como hombre/mujer según corresponda.

Diagnóstico: Se considerará el diagnóstico que motivó el ingreso a la unidad de cuidados críticos pediátricos proveniente del expediente clínico. Variable cualitativa nominal. Se incluirá en las siguientes agrupaciones: patología respiratoria, patología sistema nervioso central, patología infecciosa, patología trauma-quemado, patología quirúrgica, patología onco-hematológica.

PRISM: Se extraerá del expediente clínico la puntuación de la escala predictora de mortalidad PRISM (Pediatric Risk of Mortality). Variable cuantitativa continua.

PELOD: Se extraerá del expediente clínico la puntuación de la escala de severidad PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction). Variable cuantitativa continua.

Días de estancia: A partir del expediente clínico, se registrará de acuerdo a los días de estancia totales desde la fecha de ingreso a la terapia hasta el egreso. Variable cuantitativa continua.

Intubación orotraqueal: Se registrará la necesidad de ventilación mecánica durante su estancia hospitalaria según el expediente clínico. Variable cualitativa dicotómica, si/no.

Apoyo aminérgico: Se registrará la necesidad y tipo de apoyo aminérgico en base la necesidad de apoyo aminérgico sobre receptores alfa, beta o ambos durante su estancia hospitalaria según el expediente clínico. Variable cualitativa nominal, 0) ninguno, 1) necesidad de inotrópicos, 2) necesidad de norepinefrina, 3) vasopresina, 4) inotrópico y norepinefrina, 5) todos.

Osmolaridad sérica: Se calculará la osmolaridad sérica a partir de la fórmula $(2 * Na) + (Glucosa / 18) + (BUN / 2.8)$ con los valores extraídos del expediente clínico. Variable cuantitativa continua.

Lactato: Se extraerá de la primera gasometría al ingreso a la unidad de cuidados críticos pediátricos el valor del lactato en mmol/l. Variable cuantitativa continua.

Leucocitos: Se extraerá de la primer citometría hemática al ingreso a la unidad de cuidados críticos pediátricos el valor de leucocitos por mm³. Variable cuantitativa continua.

Proteína C reactiva: Se extraerá del expediente clínico el valor de PCR al ingreso a la unidad de cuidados críticos pediátricos. Variable cuantitativa continua.

Descripción del diseño

Revisión de los expedientes clínicos de pacientes de 1 mes a 16 años de edad cumplidos que ingresaron a la unidad de cuidados críticos pediátricos del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en el periodo comprendido entre el 1 de marzo del 2019 y 30 de abril del 2020.

Con los datos obtenidos, se llevará a cabo un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra estará comprendido por todo el universo de expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión además de no cumplir con los de exclusión, en el periodo de tiempo considerado.

Análisis estadístico

El análisis de datos se llevará a cabo en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. IBM Corp.

En la estadística descriptiva se reportarán frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas.

En la estadística inferencial, se realizará la prueba de bondad Kolmogorov-Smirnov (K-S) la cual evaluará la distribución normal de todas las variables numéricas (mayor a 50 datos recolectados).

Se llevará a cabo el análisis de riesgos y la comparación de variables con pruebas paramétricas y no paramétricas dependiendo del tipo de variables.

Para buscar correlación entre las variables cuantitativas se utilizará el Coeficiente de Correlación Rho de Spearman para valores no paramétricos. Así mismo, se utilizará para la búsqueda de correlación entre una variable categórica y una variable cuantitativa.

Posteriormente, se realizará un análisis ROC para definir el punto de corte ideal para la osmolaridad sérica al ingreso como predictor de mortalidad en el paciente hospitalizado.

La significancia estadística se fijó en un valor de $p = 0.05$.

Para determinar el papel de la osmolaridad sérica como factor pronóstico y/o de riesgo se someterá el conjunto de datos relacionados a la variable en estudio a regresión logística multivariada.

Confidencialidad de la información

La información obtenida de los expedientes clínicos se hará respetando la privacidad de todos y cada uno de los pacientes.

El registro de la información se llevará a cabo por medio de folios en el documento correspondiente a la base de datos, el cual estará debidamente guardado por los investigadores principales.

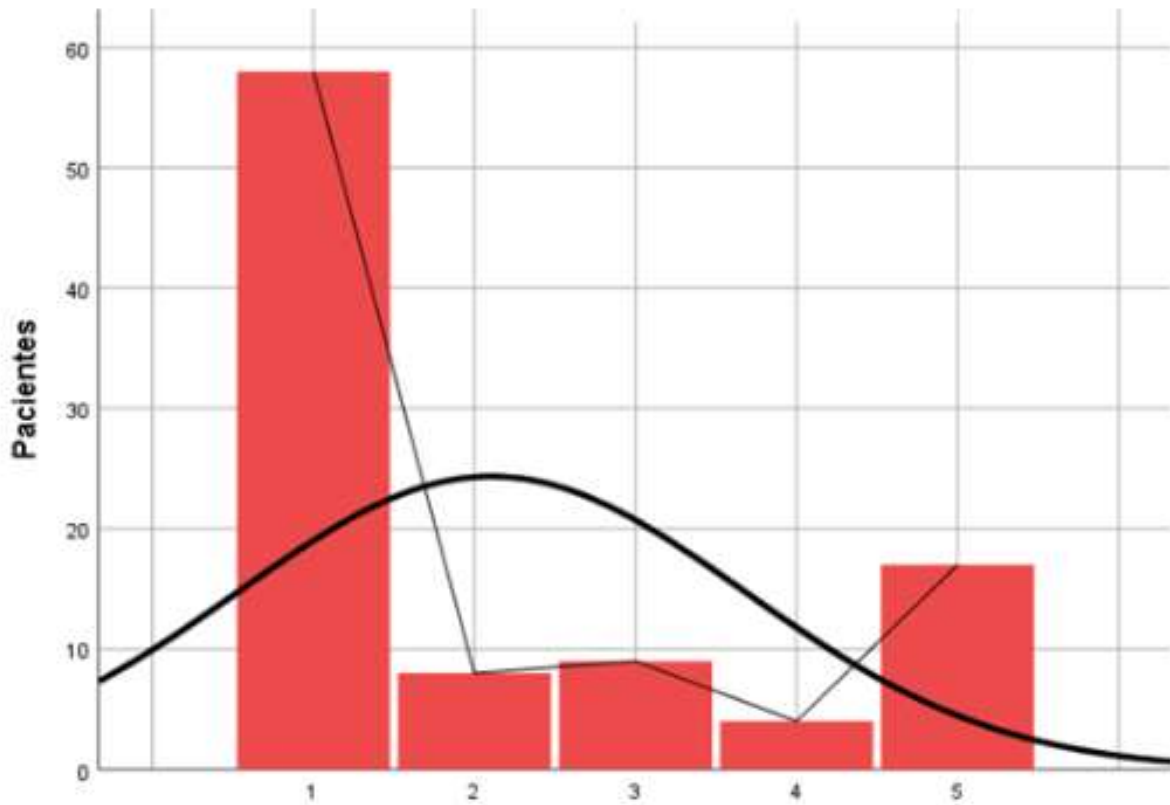
El acceso a la base de datos será único y exclusivo por parte del personal capacitado para el análisis de dicha información.

Resultados

Características de la población estudiada.

El estudio incluyó un total de 96 pacientes que cumplieron con los criterios previamente señalados. Se eliminaron 16 pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue de 4.3 años con una desviación estándar de +/- 4.8 años. De todos, 41 correspondieron al sexo femenino (43%) y 55 al sexo masculino (57%) (tabla 1). Se establecieron grupos de edad para su estudio en base a intervalos de clase, quedando de la siguiente manera: menor a 3 años, 3 a 5.5 años, 5.5 a 8 años, 8 a 10.5 años y mayores a 10.5 años; encontrándose con el predominio en aquel grupo menor a 3 años de edad representado por 58 pacientes (60%) y en segundo lugar aquellos de más de 10.5 años (18%)., guardando los previos una distribución anormal (gráfico 1).

Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	41	42.7%
Masculino	55	57.3%
Total	N=96	100%
Edad		
Media	4.3 años	
Mediana	2 años	
Moda	12 años	
DE	+/- 4.8 años	
Mínimo	1 mes	
Máximo	15 años	
Grupos de edad		
	Frecuencia	Porcentaje
<3años	58	60.4%
3 años-5.5 años	8	8.3%
5.5 años-8 años	9	9.4%
8 años-10.5 años	4	4.2%
10.5>	17	17.7%
Total	N=96	100%

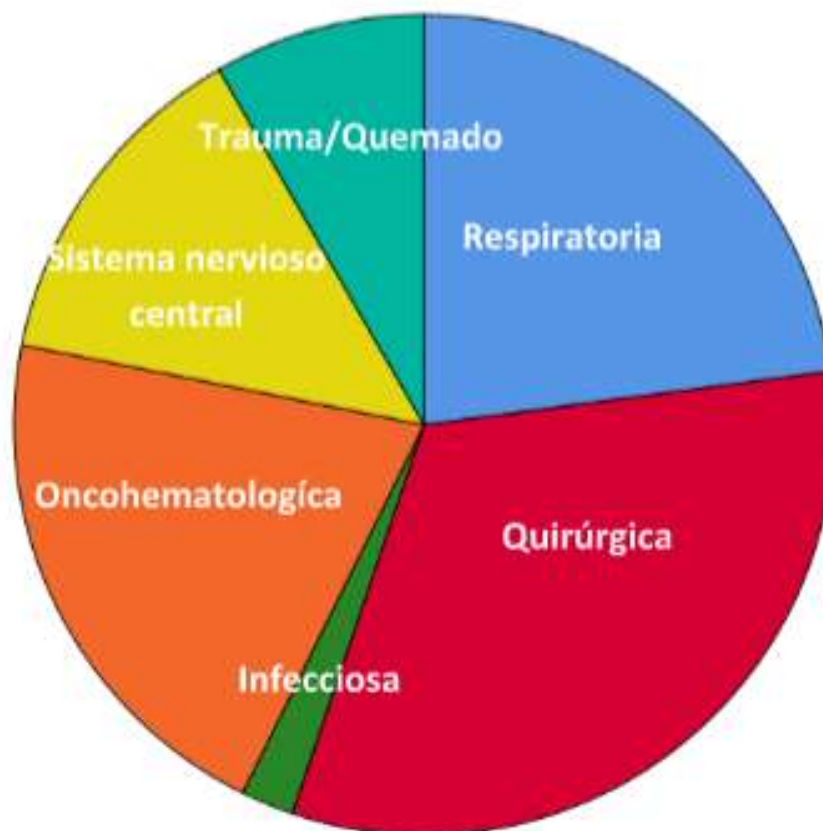


Los pacientes incluidos en el presente trabajo se dividieron para su análisis en grupos de acuerdo a la patología presentándose con mayor frecuencia aquellos que padecían una patología quirúrgica con 31 (32%), en segundo lugar aquellos con patología respiratoria con 22 (23%) y finalmente, aquellos con una patología onco-hematológica con 20 pacientes (21%) (tabla 2, gráfico 2).

Tipo de patología		
	Frecuencia	Porcentaje
Respiratoria	22	22.9%
Quirúrgica	31	32.3%
Infecciosa	2	2.1%
Oncohematológica	20	20.8%
Sistema nervioso central	13	13.5%
Trauma/Quemados	8	8.3%
Total	96	100%

Tabla 2. Distribución de la población estudiada por tipo de patología.

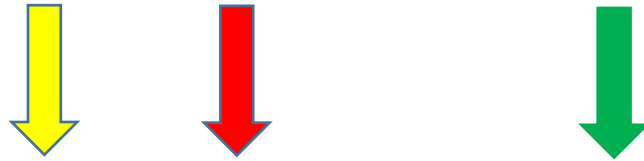
Gráfico 2. Distribución de los pacientes por patología.



Análisis de las variables cualitativas

Posteriormente, se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas para cada grupo de patologías. Las variables cualitativas a estudiar fueron: necesidad de aminas, necesidad de ventilación mecánica, días de estancia en la terapia intensiva, destino al egreso. La necesidad de soporte con aminas, en caso de utilizarlas se separó por grupos en relación al número de agentes aminérgicos en los siguientes grupos: sin aminas, igual o dos aminas (terapia de shock refractario a volumen), o más de dos (terapia de shock refractario a aminas). Se registró la necesidad o no de ventilación mecánica. En relación a los días de estancia en terapia intensiva, se separó en cuatro grupos siendo estos: menor a 72 horas, 3 días a 7 días, 7 a 21 días y, más de 21 días. El destino se consideró en base al egreso a hospitalización o defunción. Se anexan los resultados resumidos en la tabla 3.

Descripción de variables cualitativas.



	Respiratoria n=22	Quirúrgica n=31	Infecciosa n=2	Oncohematológica n=20	SNC n=13	Trauma/quemados n=8	Total n=96
Soporte con aminas							
0	8	10	1	5	7	4	
</=2	14	21	1	11	5	4	
>2	0	0	0	4	1	0	96
Ventilación mecánica							
Sí	16	25	1	10	9	6	
No	6	6	1	10	4	2	96
Estancia UCIP							
<72 horas	8	12	0	6	5	2	
3 días-7 días	4	9	0	3	4	2	
7-21 días	6	8	2	10	3	3	
> 21 días	4	2	0	1	1	1	96
Destino							
Hospitalización	18	27	2	14	9	8	
Defunción	4	4	0	6	4	0	96

Tabla 3. Análisis descriptivo de variables cualitativas.

Análisis de las variables cuantitativas

Las variables cuantitativas a estudiar fueron la osmolaridad sérica al ingreso, niveles de lactato al ingreso, niveles de leucocitos al ingreso, conteo plaquetario y nivel de proteína C reactiva. Se anexa los resultados en la tabla 4 con sus respectivos valores mínimo, máximo, media aritmética y desviación estándar (tabla 4).

Descripción de variables cuantitativas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Osmolaridad sérica al ingreso	258.30	326.50	289.5	+/- 11.30
Lactato al ingreso	0.50	15.00	3.0	+/- 3.4
Leucocitos al ingreso	.03	62,000	12,900	+/- 8,700
Cifra de plaquetas	1, 800	637,000	242, 568	+/- 145, 000
Proteína C reactiva	0	30.8	6.2	+/-7.4

Tabla 4. Análisis descriptivo de variables cuantitativas de la población general de pacientes hospitalizados.

Características de la población sobrevivientes vs. No sobrevivientes. Análisis descriptivo de variables cualitativas categóricas

Se dividió a la población para el análisis descriptivo en dos grupos correspondientes a los sobrevivientes y los no sobrevivientes con 78 y 18 pacientes respectivamente. El sexo predominante para los sobrevivientes fue el masculino con 48 pacientes y 30 pacientes para el sexo femenino (38.5% y 61%), para aquellos que no lograron sobrevivir el predominio fue el sexo femenino con un 11% (61%) y 7 del sexo masculino (39%). En relación a los grupos de edad para los sobrevivientes predominaron aquellos menores a 3 años con 49 pacientes (63%). Para los no sobrevivientes, el grupo más representativo fue de igual manera aquellos menores a 3 años con el 50% de su población. La necesidad de ventilación mecánica predominó en ambos grupos con el 65% para los sobrevivientes y el 89% para los no sobrevivientes. En relación al apoyo con aminas, muestra predominio en el grupo de sobrevivientes aquellos que no ameritaron aminas con un 42% de los pacientes, el 32% ameritó solo de apoyo inotrópico. De manera contraria, para el grupo de no sobrevivientes se encontró en primer lugar el grupo de 2 aminas (inotrópico y vasopresor) con 8 pacientes (44%), en segundo lugar, se encuentran los grupos con inotrópico y refractario a aminas con 4 pacientes (22%) cada uno de ellos (tabla 5).

		Sobrevivientes (n=78)	No sobrevivientes (n=18)
Sexo	Femenino	30 (38.5%)	11(61.1%)
	Masculino	48(61.5%)	7(38.9%)
Edad en años	< 3 años	49 (62.8%)	9(50%)
	3 - 5.5 años	8 (10.3%)	0
	5.5 - 8 años	6 (7.7%)	3(16.7%)
	8 - 10.5 años	4 (5.1%)	0
	> 10.5 años	11 (14.1%)	6(33.3%)
VM	Con VM	51 (65.4%)	16(88.9%)
	Sin VM	27 (34.6%)	2(11.1%)
Apoyo de aminas	Sin aminas	33 (42.3%)	2(11.1%)
	Inotropismo	25 (32.1%)	4(22.2%)
	Vasopresor	4(5.1%)	0
	Inotropismo y vasopresor	15 (19.2%)	8(44.4%)
	Refractario a aminas	1 (1.3%)	4(22.2%)

Tabla 5. Características clínicas y demográficas en sobrevivientes y no sobrevivientes (cualitativas categóricas)

Para el análisis de las variables cuantitativas en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes, se reportan los valores correspondientes a la media aritmética, así como la desviación estándar para cada uno de ellos. Se anexan los resultados correspondientes al análisis mencionado en la tabla 6.

	Sobrevivientes (n=78)	No sobrevivientes (n=18)
Osmolaridad	282.2 (DE 8.7)	294.5 (DE 18.4)
Lactato	2.4(DE 2.4)	5.9 (DE 5.4)
Leucocitos	13, 060 (DE 8.7)	12, 200 (DE 8, 900)
Plaquetas	253, 000 (DE 146,000)	197, 300 (DE 134, 000)
Proteína C reactiva	5.8 (DE 7)	7.8 (DE 8.6)
PRISM	12 (DE 18)	15 (DE 7)
PELOD	7 (DE 7)	14 (DE 10)
Días de estancia	8 (DE 8)	9 (DE 10)

Tabla 6. Características clínicas y demográficas en sobrevivientes y no sobrevivientes (cuantitativa).

Análisis estadístico inferencial

Pruebas de bondad para las variables cuantitativas

Se realizó la prueba de bondad de Kolmogorov Smirnov para las variables cuantitativas y por tratarse de una población mayor a 30 sujeto a estudiar.

Se encontró una distribución anormal para todas las variables a estudiar (tabla 7).

Kolmogorov-Smirnov	Nivel de significancia
Osmolaridad sérica al ingreso	0.001
Lactato al ingreso	0.000
Leucocitos al ingreso	0.000
Cifra plaquetaria	0.014
Puntaje PRISM	0.000
Puntaje PELOD	0.000
Puntaje PRISM	0.000
Días de estancia hospitalaria	0.000
Edad cumplida	0.000

$p < 0.05$ = Las variables no provienen de una distribución normal.

Tabla 7. Prueba de normalidad para variables cuantitativas.

No guardan una distribución normal.

Análisis de correlación osmolaridad sérica vs. PRISM/PELOD

Se realizó el análisis de correlación para la variable de osmolaridad sérica contra las escalas de severidad y mortalidad PRISM y PELOD encontrando una correlación positiva para ambas variables con un coeficiente de correlación de 0.630 y significancia bilateral de 0.0001 para PRISM, 0.664 y significancia bilateral de 0.000 para PELOD (tabla 8).

Rho de Spearman	PRISM	PELOD
Osmolaridad sérica		
Coefficiente de correlación	0.630	0.664
Sig. (bilateral)	0.0001	0.000



Tabla 8. Correlación de Spearman para PRISM y PELOD con osmolaridad.

Análisis de correlación osmolaridad sérica y severidad en base a distintos marcadores.

Se realizó un análisis de correlación entre la osmolaridad sérica y las variables cualitativas, es decir, se buscó el coeficiente de correlación y nivel de significancia estadística para la osmolaridad versus ventilación mecánica, necesidad de soporte con aminas, mortalidad y días de estancia hospitalaria.

Para la ventilación mecánica, la correlación fue negativa con un valor de 0.226 y un valor de $p=0.288$, es decir, sin significancia estadística. De la misma manera, no hubo significancia estadística para los días de estancia, encontrándose un valor de $p=0.739$ y una correlación negativa de 0.72.

Al contrario, para las variables necesidad de soporte con aminas y mortalidad se encontraron valores estadísticamente significativos, para la primera de ellas el grado de correlación fue positivo con 0.575 y $p=0.003$; mortalidad 0.575 y $p=0.003$ (tabla 9).

Rho de Spearman	Ventilación mecánica	Necesidad de soporte aminérgico	Mortalidad	Días de estancia
Osmolaridad sérica				
Coeficiente de correlación	-0.226	0.586	0.575	-0.72
Sig. (bilateral)	0.288	0.003	0.003	0.739



Tabla 9. Correlación de Spearman para VMC, soporte con aminas, mortalidad y días de estancia.

Análisis de correlación osmolaridad sérica y reactantes de fase aguda.

Para el análisis de correlación entre osmolaridad sérica y reactantes de fase aguda se encontró para el lactato una correlación de 0.500 con un nivel estadísticamente significativo de $p=0.013$. No existió significancia estadística para el resto de las variables. La correlación fue positiva para los leucocitos (0.277) con un valor de $p=0.190$, proteína C reactiva con una correlación negativa de 0.48 y valor de $p=0.824$ y para la cuenta de plaquetas una correlación negativa de 0.285 con un valor de $p=0.177$ (tabla 10).

Rho de Spearman	Lactato	Leucocitos	PCR	Plaquetas
Osmolaridad sérica				
Coefficiente de correlación	0.500	0.277	-0.48	-0.285
Sig. (bilateral)	0.013	0.190	0.824	0.177



Tabla 10. Correlación de Spearman para osmolaridad y reactantes de fase aguda.

Osmolaridad como predictora de mortalidad

Se realizó el análisis del área de la curva ROC y se determinó el área de bajo de la curva, además se determinó el punto de corte óptimo para la variable osmolaridad.

Se determinó como punto de corte óptimo un valor de 293 mOsm/L, alcanzando una sensibilidad de 0.611, especificidad 0.295. El área bajo la curva fue de 0.595, IC 95% 0.404-0.786).

Se sometió a regresión logística multivariada la variable osmolaridad sérica en relación a la mortalidad encontrando una asociación con la mortalidad con valores de osmolaridad sérica a partir de 293. Se determinó un OR 3.2 (1.090-9.85) IC 95% $p=0.035$ (gráfico 3).

Análisis de la curva ROC

Área debajo de la curva: 0.595
(0.404 – 0.786)
p=0.208
Sensibilidad 0.611
Especificidad 0.295
Punto de corte 292.7

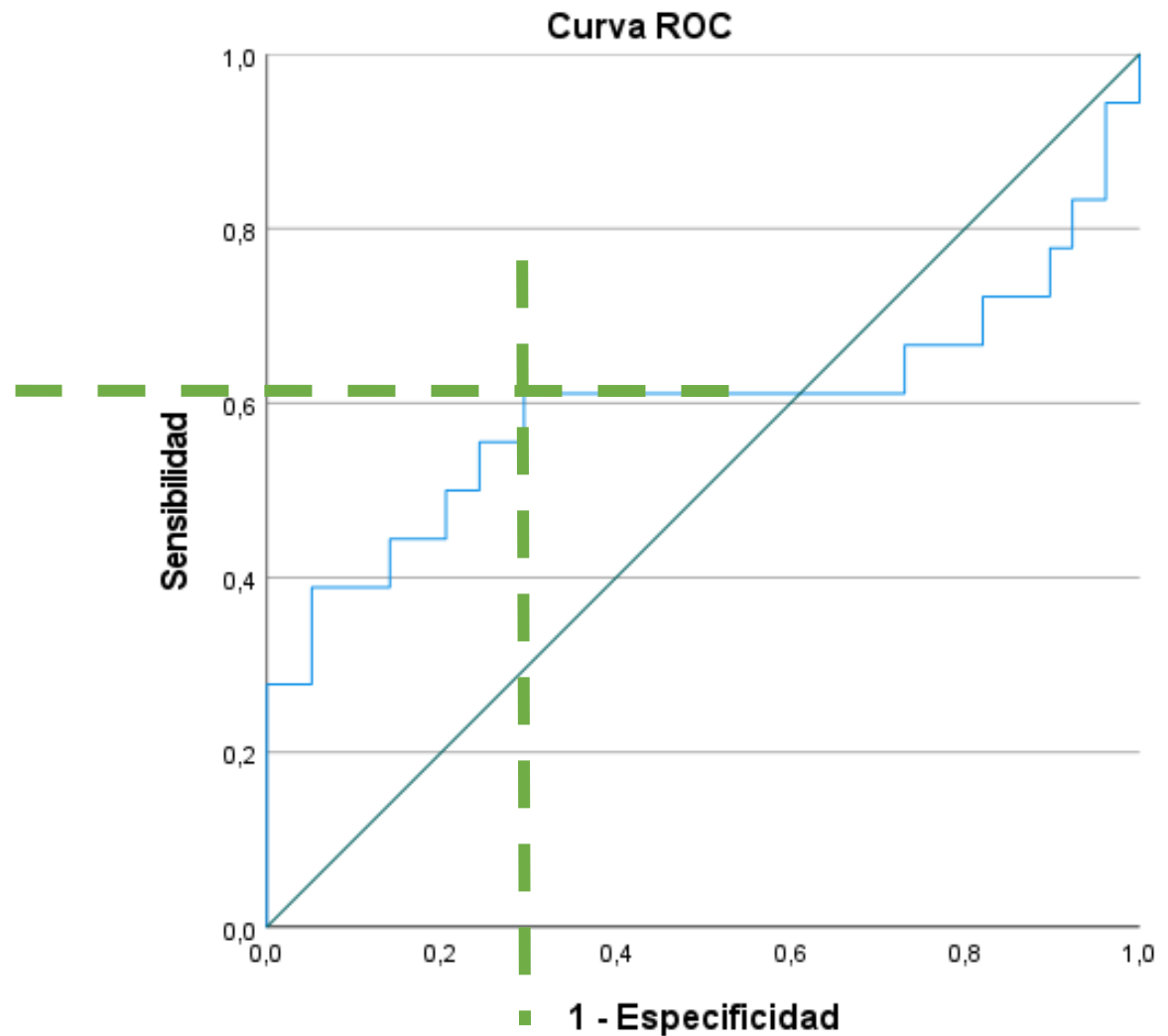


Gráfico 3. Área debajo de la curva (análisis ROC) para la Osmolaridad plástica y mortalidad durante la hospitalización.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio respaldan las propuestas de múltiples autores respecto al potencial papel de la osmolaridad sérica como factor pronóstico y de mortalidad en la población de pacientes críticos. Este estudio se limitó a la población de pacientes pediátricos críticos enfermos con el objetivo de analizar dicha propuesta. Para el análisis inferencial inicial se realizó un estudio de correlación encontrándose con valores estadísticamente significativos, es decir, existe una asociación positiva moderada en base al coeficiente de correlación; PRISM 0.630, $p=0.0001$ y PELOD 0.664, $p=0.000$. De este análisis podemos inferir que a mayor nivel de osmolaridad sérica, serán mayor los puntajes en las escalas de severidad y riesgo de mortalidad. Este dato coincide con lo reportado en la literatura de adultos críticamente enfermos por Holtfreter y colaboradores al comparar diversas variables bioquímicas, entre ellas la osmolaridad sérica contra escalas como APACHE y SOFA, determinando la osmolaridad con un fuerte valor predictivo de severidad y mortalidad, incluso más alto que las escalas previamente mencionadas (25, 26).

De la misma manera, se encontró una correlación positiva de grado moderado para la osmolaridad sérica y la necesidad de utilizar aminas en el manejo del paciente crítico pediátrico (0.586, $p=0.003$), así como para la mortalidad (0.575, $p=0.003$). No existió significancia estadística para la necesidad de ventilación mecánica ni para la duración de la estancia hospitalaria. Al analizar la bibliografía existente en relación a la función cardíaca y pulmonar en enfermos críticos adultos, parece existir una fuerte correlación con el aumento de la osmolaridad y la liberación de citocinas, condicionando un estado pro inflamatorio sostenido con repercusión en diversos órganos y el funcionamiento de sus sistemas, así Yagi, Kaneko y colaboradores reportan en su estudio realizado en 2011 una asociación positiva para el índice de agua pulmonar extravascular y osmolaridad elevada, condicionando por un lado, pérdida del volumen intravascular efectivo y por otro fuga venocapilar pulmonar con la consecuente repercusión hemodinámica y ventilatoria. También Pogson y col. (2008), determinaron la relación y significancia estadística de los valores elevados de osmolaridad sérica y el decremento en el volumen espiratorio forzado y en la capacidad vital forzada, explicando de manera parcial el declive en la función

pulmonar de estos pacientes. Tomando este análisis comentado, la necesidad de soporte aminérgico pudiera estar asociado a la alteración de la volemia secundaria a los cambios drásticos en la osmolaridad sérica, por otro lado, será necesario investigar más en torno a la relación con la necesidad de soporte ventilatorio (19, 20).

Nuestro estudio defiende el papel de la osmolaridad como marcador inflamatorio basados en los estudios propuestos ya desde hace varios años. La osmolaridad sérica y la inflamación se encuentran relacionadas muy cercanamente, sino es, que son sinónimos según lo encontrado por Schwartz, Guais y colaboradores, quienes indujeron una enfermedad inflamatoria intestinal utilizando diversos agentes osmóticos (22, 23). Por otro lado, Abolhassani, Wertz y col. determinaron el potencial de la hiperosmolaridad para elevación de citocinas pro-inflamatorias, en particular de la interleucina – 8. Partiendo de estas investigaciones, se decidió realizar un análisis de correlación para la osmolaridad sérica y diversos reactantes de fase aguda de utilidad en el seguimiento del paciente crítico pediátrico, con la finalidad de valorar el uso de la osmolaridad como un reactante más que permita enriquecer la valoración del paciente grave en la toma de decisiones, así, nos permitió encontrar una correlación positiva moderada para el lactato, con un valor de $p=0.013$. La cifra de leucocitos tuvo una correlación positiva débil y solo con tendencia a la significancia estadística, de la misma manera que la cifra de plaquetas, siendo ésta una correlación negativa también débil con tendencia a la significancia estadística. Es probable que a mayor osmolaridad sérica mayor leucocitosis y, de la misma manera, a mayor osmolaridad sérica mayor trombocitopenia.

El análisis de la curva y del área debajo de esta, permitió establecer el punto de corte para mortalidad con un valor de 293mOsm/L, con un nivel de sensibilidad de 0.611 y especificidad de 0.295 y un área debajo de la curva de 0.595 (IC 95% 0.404-0.786), esto coincide con lo encontrado por Shen y colaboradores (27) quienes encontraron una fuerte relación para la hiperosmolaridad sérica y el riesgo de mortalidad, siendo en este estudio el punto de corte 300 mOsm/L. Curiosamente y

con parcial relación a nuestro estudio, los pacientes que padecían enfermedades de tipo respiratorio no mostraron correlación entre la osmolaridad sérica y el riesgo de mortalidad.

El estudio de regresión logística determinó que aquellos pacientes con una osmolaridad sérica a partir de 296 mOsm/L tienen 3.2 veces más riesgo de fallecer por cada unidad de mOsm/L que se eleve esta variable con, un valor de $p=0.035$. Otros estudios, como el publicado por Shen y colaboradores, reportan valores parecidos para el OR que van desde 1.9 (IC 95%, 1.69-2.33) para valores de osmolaridad de 310-319 mOsm/L hasta 4.45 (IC 95%, 3.58-5.53) para aquellos con osmolaridad tan alta como 340 mOsm/L y mayor (27).

**OR 3.2 IC 95% (1.090-9.85)
p=0.035**

Los pacientes que tienen osmolaridad sérica mayor a 296 mOsm/L tienen 3.2 veces más riesgo de fallecer por cada unidad de mOsm/L.

Conclusión, fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio muestra una correlación positiva para la osmolaridad sérica y los scores pronósticos de severidad y mortalidad PRISM y PELOD, de la misma manera la osmolaridad sérica tiene una correlación positiva al ser contrastado con las cifras de lactato y con tendencia a la significancia estadística para los valores de leucocitos y cuenta plaquetaria. De la misma manera, se determinó 293 mOsm/L como el punto de corte óptimo para la osmolaridad sérica como factor de riesgo de muerte, encontrándose una sensibilidad y especificidad de 61% y 29% respectivamente. Se determinó posteriormente que aquellos pacientes con valores arriba del punto de corte tenían riesgo de hasta 3.2 veces mayor de morir por cada unidad de mOsm/L. Mucha de la bibliografía reporta resultados compatibles en la población de adultos críticamente enfermos y la relación existente entre la osmolaridad sérica y los scores pronósticos y de riesgo de mortalidad, pero curiosamente existe evidencia controversial y un potencial campo de estudio para aquellos pacientes correspondientes al grupo de patología respiratoria. Nuestro estudio cuenta con grupos pequeños de acuerdo al tipo de patología al momento del ingreso, dichos grupos son muy reducidos por lo cual descubrimos un área de potencial interés en ampliar estos grupos y analizarlos de acuerdo a la relación entre la osmolaridad sérica y el tipo de patología. Así mismo, hay un gran campo de interés en buscar la existencia de asociación entre la osmolaridad sérica, el riesgo de mortalidad o mal pronóstico y el tipo de patología que motivó al ingreso.

Como se ha mencionado previamente, nuestro estudio muestra resultados favorables para el uso de la osmolaridad sérica como una herramienta más de inflamación en la fase aguda. La evidencia actual explica la influencia de la hiperosmolaridad en las distintas fases de la inflamación mediante distintos mecanismos y a distintos niveles por lo cual, valdría la pena para estudios posteriores ampliar los grupos en búsqueda de análisis y resultados de mayor significancia estadística; de esta manera contaríamos con una herramienta más para el abordaje integral al primer contacto con el paciente pediátrico grave, siendo ésta una herramienta de uso común, barata y de fácil acceso prácticamente en cualquier unidad hospitalaria en la que se disponga de análisis bioquímicos que permitan cumplir con los

valores mínimos para la determinación de la osmolaridad sérica mediante la ecuación de Worthley ya mencionada en la introducción de esta bibliografía.

Hacen falta más estudios y de mayor volumen al respecto de la osmolaridad sérica como factor de pronóstico y mortalidad en el paciente pediátrico críticamente enfermo, así como de su papel como reactante de fase aguda. Se sugiere, usar siempre todos los recursos disponibles para la valoración y beneficio del paciente pediátrico enfermo, a mayor número de cálculos y pruebas que apoyen un diagnóstico o decisión, menor posibilidad de errores.

Referencias

1. Brown RG. Disorders of water and sodium balance. *Postgrad Med.* 1993 ;93:227-8.
2. Kill F. Molecular mechanisms of osmosis. *Am J Physiol.* 1989;25:R801-8.
3. Halperin ML, Goldstein MB. *Fluids, electrolyte and acid-base physiology.* 2th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1994: 219-224.
4. Kaplan LA. Osmolality. In: Pesce AJ, Kaplan LA, editors. *Methods in clinical chemistry.* Missouri: CV Mosby, 1987:18-22.
5. Scott MG, LeGrys VA and Hood JH. Electrolytes and Blood gases. In: Burtis CA, Ashwood ER and Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnosis.* 5th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2012:807-849.
6. Monin YuG, Goncharevskaya OA, Izmailova NP, Mlodik EYa. Effect of organic components of blood serum on its osmolality. *Hum Physiol* 1985;11:419-23.
7. Rasouli M, Kalantari KR. Comparison of methods for calculating serum osmolality: Multivariate linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:635
8. Martín-Calderón JL, Bustos F, Tuesta-Reina LR, Varona JM, Caballero L, Solano F. Choice of the best equation for plasma osmolality calculation: Comparison of fourteen formulae. *Clin Biochem.* 2015;48:529-33.
9. Rasouli Mehdi, Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach, *Clinical Biochemistry* (2016), doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.06.00
10. The measurement of serum osmolality and its application to clinical practice and laboratory: literature review *J Bras Patol Med Lab*, v. 53, n. 1, p. 38-45, February 2017r
11. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 May 7; 10(5): 852-62. PubMed PMID: 25078421.
12. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(Issue 2): 189-203. PubMed PMID: 27156758.
13. Mather HM. Management of hyperosmolar coma. *J R Soc Med.* 1980; 73(2): 134-8. PubMed PMID: 7014884.

14. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015; 91(5): 299-307. PubMed PMID: 25822386.
15. Holtfreter B, Bandt C, Kuhn SO, et al. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:970-977.
16. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, et al. The association of blood urea nitrogen levels with mortality in acute pulmonary embolism. *J Crit Care*. 2017;39:248-253
17. Scherz N, Labarere J, Aujesky D, Mean M. Elevated admission glucose and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Diabetes Care*. 2012;35:25-31.
18. The predictive value of plasma osmolality for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Respir J*. 2019;13:174–183.
19. Yagi T, Kaneko T, Tsuruta R, et al. Global end-diastolic volume, serum osmolality, and albumin are risk factors for increased extravascular lung water. *J Crit Care*. 2011;26:224.e9-224.e13.
20. Pogson ZE, McKeever TM, Fogarty A. The association between serum osmolality and lung function among adults. *Eur Respir J*. 2008;32:98-104
21. Abolhassani M, Wertz X, Pooya M, Chaumet-Riffaud P, Guais A, Schwartz L: Hyperosmolarity Causes Inflammation through the Methylation of Protein Phosphatase 2A. *Inflammation Research* 2008, 57:1-11.
22. Schwartz L, Abolhassani M, Pooya M, Steyaert JM, Wertz X, et al.: Hyperosmotic stress contributes to mouse colonic inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, 295:G934-941.
23. Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity? Laurent Schwartz *1, Adeline Guais2, Mohammad Pooya3 and Mohammad Abolhassani3 *Journal of Inflammation* 2009, 6:2
24. Release of inflammatory mediators from eosinophils following a hyperosmolar stimulus E.DMoloneyaSGriffinbC.MBurkeaL.WPoultercSO’Sullivanc Volume 97, Issue 8, August 2003, Pages 928-932

25. Serum osmolarity as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions Trevor Nicholson Kathleen Bennett Bernard Silkeab
1Volume 23, Issue 2, March 2012, Pages e39-e43
26. Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50(8):970-7 (ISSN: 0001-5172)
27. Shen Y, Cheng X, Ying M, et al. Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015729. doi:10.1136/bmjopen-2016-015729

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. FERNANDO FÉLIX MONTES TAPIA
Secretario Académico del Área Clínica
Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL
Presente.-

Estimado Dr. Montes Tapia,
Por medio de la presente, hago constar que la tesis titulada "ASOCIACIÓN ENTRE OSMOLARIDAD SERICA Y SEVERIDAD DEL PACIENTE CRÍTICO PEDIATRICO", cuyo autor es el DR. RODRIGO ALFARO FLORES, del Curso de Medicina Crítica Pediátrica, ha sido revisada por el programa Turnitin, encontrando un 17% de similitud.

Después de la interpretación de los datos, se ha llegado a la conclusión que no existe evidencia de plagio de la tesis.

Quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León a 08 de enero de 2021.

DRA. VERONICA RODRIGUEZ MARTINEZ
Jefa de Enseñanza
Servicio de Medicina Crítica Pediátrica
Departamento de Pediatría

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero 196 y Av. González
Caj. Milas Centro C.P. 64460 Monterrey, NL
Módulo Apatizado 1-4458 Tel: (81) 8348 5421
Tel y Fax: 8348 9959



Departamento de Pediatría
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO UANL

Asociación osmolaridad sérica y severidad del paciente crítico pediátrico 2020

INFORME DE ORIGINALIDAD

17%

INDICE DE SIMILITUD

16%

FUENTES DE INTERNET

11%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	bmjopen.bmj.com Fuente de Internet	2%
2	www.jbpml.org.br Fuente de Internet	1%
3	link.springer.com Fuente de Internet	1%
4	journal-inflammation.biomedcentral.com Fuente de Internet	1%
5	Ahmet Öz, Tufan Çınar, Mert İlker Hayiroğlu, Şahin Avşar, Muhammed Keskin, Ahmet Lütfüllah Orhan. "The predictive value of plasma osmolality for in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism", The Clinical Respiratory Journal, 2019 Publicación	1%
6	doku.pub Fuente de Internet	1%

7	Mehdi Rasouli. "Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach", Clinical Biochemistry, 2016 Publicación	1%
8	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
9	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	1%
10	www.tede2.ufrpe.br:8080 Fuente de Internet	<1%
11	www.feliceagro.com Fuente de Internet	<1%
12	Submitted to Santa Fe Community College Trabajo del estudiante	<1%
13	www.wikizero.com Fuente de Internet	<1%
14	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1%
15	doczz.es Fuente de Internet	<1%
16	www.degruyter.com Fuente de Internet	<1%
17	www.clubensayos.com	

	Fuente de Internet	<1 %
18	idoc.pub Fuente de Internet	<1 %
19	Submitted to Grand Canyon University Trabajo del estudiante	<1 %
20	qdoc.tips Fuente de Internet	<1 %
21	www.medicina.uanl.mx Fuente de Internet	<1 %
22	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
23	documents.tips Fuente de Internet	<1 %
24	R. Puchal Añé, S. Guirao Marín, A. Domènech Vilardell, A. Rodríguez-Gasén et al. "Determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo realizada con 4 programas de cálculo distintos", Revista Española de Medicina Nuclear, 2008 Publicación	<1 %
25	A. Ecénarro-Montiel, S. Baleato-González, M.I. Santiago-Pérez, J. Sánchez-González, P. Montesinos, R. García-Figueiras. "Valoración mediante Dixon modificado de las lesiones	<1 %

suprarrenales incidentales en RM 3T",
Radiología, 2018

Publicación

26 grupos.unican.es <1 %
Fuente de Internet

27 sportfiction.ru <1 %
Fuente de Internet

28 Urbano Solis Cartas, Eduardo Lino Bascó
Fuentes, Silvia Johana Calvopiña Bejarano.
"Percepción de calidad de vida en pacientes
con síndrome de Sjögren. Estudio de diez
años", Revista Colombiana de Reumatología,
2020 <1 %
Publicación

29 www.labdeurgencias.com.ar <1 %
Fuente de Internet

30 www.fbarrie.org <1 %
Fuente de Internet

31 myslide.es <1 %
Fuente de Internet

32 html.rincondelvago.com <1 %
Fuente de Internet

33 psfmx2017.wixsite.com <1 %
Fuente de Internet

34 www.revangiolo.com

	Fuente de Internet	<1 %
35	ddd.uab.cat Fuente de Internet	<1 %
36	uvadoc.uva.es Fuente de Internet	<1 %
37	www.franciscotejero.com Fuente de Internet	<1 %
38	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
39	xipe.insp.mx Fuente de Internet	<1 %
40	Edward Andrés Cáceres Méndez, Ángel Alberto García-Peña. "Uso de modelos de predicción de eventos cardiovasculares para pronóstico de lesión vascular coronaria significativa", Revista Colombiana de Cardiología, 2020 Publicación	<1 %
41	prezi.com Fuente de Internet	<1 %
42	archive.org Fuente de Internet	<1 %
43	pt.scribd.com Fuente de Internet	<1 %

44 www.medigraphic.com <1%
Fuente de Internet

45 worldwidescience.org <1%
Fuente de Internet

46 www.coursehero.com <1%
Fuente de Internet

47 moam.info <1%
Fuente de Internet

48 www.researchgate.net <1%
Fuente de Internet

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado