



# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Factores de Riesgo para Pancreatitis Aguda en Pacientes Adultos en el  
Hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el período enero 2020 – enero  
2022

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Gastroenterología

### AUTOR(ES)

Castillo Arias, Stephanie Tahnne

(ORCID: 0000-0002-1095-3708)

### ASESOR(ES)

Martinez Pizarro, Henry Donato

(ORCID: 0000-0003-0040-3961)

**Lima, Perú**

**[2022]**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor:**

Castillo Arias, Stephanie Tahnne

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 71909938

### **Datos de asesor**

Martinez Pizarro, Henry Donato

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 09389693

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Becerra Ulfe, Jaime Victor

DNI: 07785255

Orcid: 0000-0002-2802-4106

SECRETARIO: Alba Rodriguez, María Esther

DNI: 07886081

Orcid: 0000-0001-6912-7593

VOCAL: Davalos Moscol, Milagros Beatriz

DNI: 06732123

Orcid: 0000-0001-7248-767X

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.19

Código del Programa: 912359

ÍNDICE	Pág.
CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
1.1 Descripción del problema	4
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Delimitación	6
1.6 Viabilidad	6
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	7
2.1 Antecedentes de la investigación	7
2.2 Bases teóricas	14
2.3 Definiciones conceptuales	20
2.4 Hipótesis	20
2.5 Variables	20
CAPÍTULO III METODOLOGÍA	21
3.1 Tipo de estudio	21
3.2 Diseño de investigación	21
3.3 Población y muestra	22
3.4 Operacionalización de variables	23
3.5 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos	24
3.6 Análisis y procesamiento de la información	24
3.7 Aspectos éticos	25
CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA	26
4.1 Recursos	26
4.2 Cronograma	26
4.3 Presupuesto	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
ANEXOS	32
1 MATRIZ DE CONSISTENCIA	32
2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
3 SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL	36

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema:**

La pancreatitis aguda (PA) es un problema clínico común con altos costos de tratamiento causado por la inflamación pancreática y puede conducir a complicaciones o compromiso multiorgánico. La PA se define por dolor abdominal intenso, elevación de la lipasa o amilasa sérica y hallazgos característicos de PA en las imágenes. Es una de las enfermedades críticas más comunes del tracto gastrointestinal <sup>(1)</sup>.

Aunque la mayoría de los pacientes con PA tienen un curso clínico benigno, aproximadamente entre el 10% y el 20% de los pacientes desarrollan PA grave con una mortalidad significativa de al menos el 30% <sup>(2,3)</sup>. Es por ello que actualmente la PA es cada vez más una de las afecciones gastrointestinales agudas más importantes asociadas con sufrimiento, morbilidad y costos sustanciales para el sistema de atención médica, especialmente en Europa, América del Norte y partes de Asia <sup>(4-6)</sup>. En el Perú, un reporte publicado por el ministerio de salud, encontró una incidencia de 28 personas por cada 100000 habitantes. <sup>(7,8)</sup>.

Es bien sabido que las etiologías más importantes de esta patología son los cálculos biliares y el consumo de alcohol <sup>(3)</sup>; sin embargo, la composición etiológica de la PA varía entre países y regiones <sup>(9,10)</sup>. Por ejemplo, en el Reino Unido y el sur de Europa predomina el origen biliar, mientras que estudios de Estados Unidos, el norte de Europa y Japón han demostrado que el consumo de alcohol es una causa más común <sup>(6,11)</sup>. En China, la enfermedad biliar fue la etiología predominante de PA, mientras que la hipertrigliceridemia ocupó el segundo lugar <sup>(9,10)</sup>. En Perú, predomina la etiología biliar, mientras que en segundo lugar estaba el alcohol <sup>(12)</sup>.

No obstante, la literatura también señala que otros factores, como el beber alcohol, el fumar, el síndrome metabólico (SMet), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial (HTA) también se han visto relacionados con pancreatitis <sup>(13-17)</sup>. Frente a este preámbulo, es importante actualizar la literatura para identificar si actualmente otros se encuentran como una de las primeras causas. Así, de ser necesario, tomar un rol más preventivo basado en la

evidencia con el fin de evitar el desarrollo de pancreatitis con precisión y de manera temprana en la población peruana.

## **1.2 Formulación del problema:**

¿Cuáles son los factores de riesgo para pancreatitis aguda en pacientes adultos en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el periodo enero 2020 – enero 2022?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General:**

- Determinar los factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes adultos en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el periodo enero 2020 – enero 2022

### **1.3.2 Objetivos específicos:**

- Determinar si el sexo es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Calcular si la edad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Analizar si la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Calcular si la litiasis vesicular es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Determinar si el consumo de alcohol es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Calcular si el consumo de cigarrillo es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Analizar si la obesidad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Determinar si la hipertensión arterial es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Calcular si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- Analizar si el síndrome metabólico es un factor de riesgo de pancreatitis aguda

#### **1.4 JUSTIFICACION:**

Este estudio permitirá establecer los principales factores de riesgo de la pancreatitis aguda, los cuales pueden manifestarse y generar complicaciones que pueden acarrear en mortalidad. A su vez, se verá si los clásicos se encuentran todavía dentro de los factores más importantes, y la posición que toman los que han sido poco estudiados.

Ante lo anterior, es necesario considerar la realización de un estudio para determinar el comportamiento clínico y el abordaje asistencial que se realiza en los pacientes que presentan esta patología en nuestro medio, con la intención de optimizar el manejo y poder brindar una buena atención, con el propósito de reducir las complicaciones y los costos de hospitalización.

Dado lo expuesto con anterioridad, es necesario considerar realizar un estudio para determinar cuáles son los factores de riesgo para PA y cuales generan un mayor riesgo, frente a los demás. Ello tiene la intención de optimizar o manejar y poder brindar una buena atención y activar mecanismos de prevención, para así reducir las complicaciones, los costos de hospitalización y mortalidad,

#### **1.5 Delimitación:**

El Hospital Santa Rosa, lugar en donde será llevado a cabo el estudio se encuentra localizado en la Avenida Bolívar, cuadra 8, Avenida Sucre del distrito de Pueblo Libre, Lima – Perú.

El área donde serán recogido los datos son de pacientes que han sido hospitalizados durante el período de enero 2020 a enero 2022 en el servicio de medicina interna, con diagnóstico de pancreatitis aguda.

#### **1.7 Viabilidad:**

Se pedirá permiso al nosocomio para la toma de datos. A su vez, el proyecto será evaluado por asesores calificados en investigación antes de su ejecución. Finalmente, se pasará por el comité de ética (CIE) de la facultad de medicina de la universidad Ricardo Palma.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 ANTECEDENTES DE INVESTIGACION:**

Enfermedad de cálculos biliares, diabetes, calcio, triglicéridos, tabaquismo y consumo de alcohol y riesgo de pancreatitis: estudio de aleatorización mendeliana <sup>(17)</sup>

Shuai et al realizaron un ensayo clínico para determinar las posibles asociaciones causales de la enfermedad de cálculos biliares, diabetes, calcio sérico, niveles de triglicéridos, tabaquismo y consumo de alcohol con PA y crónica. En el caso de PA, los odds ratios (OR) combinados fueron 1,74 (IC 95% de 1,57, 1,93) para la enfermedad de cálculos biliares, 1,14 (IC 95% 1,06 - 1,21) para la DM2 y 1,56 (IC 95% 1,32 -1,83) para tabaquismo. No obstante, la asociación para la DM2 se atenuó después del ajuste por cálculos biliares.

El presente estudio encontró evidencia de que la predisposición genética a la enfermedad de cálculos biliares, la diabetes tipo 2 y el inicio del tabaquismo están asociados con un mayor riesgo de pancreatitis aguda

Factores asociados con pancreatitis aguda en pacientes con cálculos papilares duodenales impactados: un estudio de cohorte retrospectivo <sup>(18)</sup>

Shaohua Ren et al en su estudio tuvo como objetivo determinar qué factores estaban asociados con la pancreatitis aguda en pacientes con un cálculo papilar impactado (IPS). Se analizó retrospectivamente a pacientes con IPS que se sometieron a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el Hospital Tianjin Nankai. Los factores asociados con la pancreatitis aguda se identificaron mediante regresión logística binaria univariable y multivariable. El análisis final incluyó a 174 pacientes con pancreatitis aguda (PG) y 130 pacientes sin pancreatitis aguda (NPG). Las incidencias preoperatorias de ictericia (85,6 frente a 72,3%), colangitis aguda (54,6 frente a 33,8%) e hiperlipidemia (39,1 frente a 22,3%) fueron mayores en el PG que en el NPG (  $p < 0,05$ ). La tensión alta en la papila duodenal (83,3 frente a 71,5 %), el orificio papilar circular (82,8 frente a 70,0 %) y la impactación de cálculos distales (90,8 frente a 82,3 %) fueron más comunes en el PG que en el NPG (  $p < 0,05$ ), mientras que el diámetro del cálculo y el diámetro del colédoco no difirieron

significativamente entre los grupos. El trabajo encontró que la ictericia, la colangitis aguda y la hiperlipidemia son factores de riesgo independientes de pancreatitis aguda en pacientes con IPS.

Índice de masa corporal y el riesgo de pancreatitis aguda por etiología: un análisis prospectivo de la cohorte de detección nacional coreana <sup>(19)</sup>

Elaborado por Choi JS et al, buscaron analizar si la obesidad aumenta la incidencia de PA en la población general. Se trabajaron con un total de 512 928 participantes coreanos en una cohorte que inició en el 2002-2003 fueron seguidos hasta 2013. Cada incremento de 5 kg/m<sup>2</sup> en el IMC aumentó la PA relacionada con cálculos biliares en un 123 % (intervalo de confianza del 95 % = 48–234 %) y la PA no relacionada con cálculos biliares en un 42 % (9–84 %) en el rango  $\geq 25$  kg /m<sup>2</sup> ( $p$  heterogeneidad = 0,068).

Se concluyó que obesidad se encuentra relacionada con la PA por litiasis vesicular y sin litiasis; sin embargo, las personas obesas tenían el doble de riesgo de PA relacionada con cálculos biliares en comparación con las personas de peso normal.

El rol del índice de masa corporal en la evolución de la pancreatitis aguda <sup>(20)</sup>

El propósito de este estudio fue evaluar el papel del índice de masa corporal (IMC) en la evolución de la pancreatitis aguda. El estudio se realizó entre enero de 2018 y octubre de 2020 en un lote de 110 pacientes diagnosticados con pancreatitis aguda. Para caracterizar los datos utilizados en el estudio, se utilizó los siguientes indicadores estadísticos: la media y la desviación estándar, el coeficiente de variación, la prueba t independiente y la prueba de Chi cuadrado. Para demostrar la correlación entre la evaluación de la pancreatitis aguda por el puntaje de Balthazar y la clasificación de Atlanta, se calculó el valor del coeficiente Kappa que fue de 0,812 (IC 95%=0,723-0,901), lo que indica una correspondencia muy fuerte entre las dos modalidades de evaluación. Comparando las distribuciones según el IMC de los dos grupos mediante la prueba de chi-cuadrado, se observa una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) respecto a los pacientes obesos que son diagnosticados de pancreatitis aguda. Al aumentar el grado de obesidad, se observa una mayor incidencia de puntaje de Balthazar de alto grado, siendo estadísticamente significativamente

mayor en pacientes con puntaje de Balthazar II ( $p=0,025$ ) y Balthazar III ( $p=0,019$ ) en comparación con el puntaje de Balthazar en pacientes no obesos. Se concluye que los pacientes obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) tienen un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda en comparación con los pacientes no obesos.

Características del curso de la pancreatitis aguda en pacientes con obesidad. <sup>(21)</sup>

El propósito del estudio fue investigar el curso de la pancreatitis aguda en pacientes obesos, el desarrollo de complicaciones locales y sistémicas y las tasas de mortalidad. Se tomaron 482 historias clínicas con pancreatitis aguda tratadas en el Hospital Clínico Regional de Kyiv (1 de enero de 2011 hasta el 2 de febrero de 2019). Se estudió la correlación entre variables mediante la prueba de Pearson ( $R^2$ ) y la significación de diferencia entre los dos grupos independientes con la prueba  $t$  de Student. De los 482 pacientes, los pacientes con obesidad fueron 260 (54%, grupo de estudio), y 222 pacientes con masa corporal normal (46%, grupo control). Los pacientes obesos tenían una edad media mayor ( $55,4 \pm 9,4$  años,  $P = 0,01$ ); además, mostraron una incidencia estadísticamente mayor de curso severo de pancreatitis aguda [85 (32,7%) vs. 16 (7,2%);  $P = 0,01^*$ ]. Además hubo un aumento en la tasa de pancreatitis aguda con curso severo en pacientes obesos en comparación con no obesos (10,20% al 53,93%,  $P = 0,03^*$ ). El tiempo de hospitalización de los pacientes obesos fue mayor que los pacientes con IMC normal; la hospitalización fue dos veces más larga de pacientes obesos en unidades de cuidados intensivos ( $5,8 \pm 0,8$  frente a  $2,7 \pm 0,5$  días,  $P = 0,01^*$ ).

Se encontró que la presencia de obesidad en los pacientes implica un alto riesgo de pancreatitis aguda grave. Además, en pacientes obesos la hospitalización y la atención hospitalaria lleva más tiempo, lo que aumenta el costo total del tratamiento y requiere un algoritmo rentable en el futuro. Una alta tasa de mortalidad en pacientes obesos requiere un algoritmo de tratamiento mejorado.

Factores de riesgo de pancreatitis recurrente después del primer episodio de pancreatitis aguda <sup>(22)</sup>

Sun Y, Jin J, et al, en su estudio tuvo como objetivo investigar los factores de riesgo de PA recurrente después del primer ataque de pancreatitis. En este estudio tuvo un carácter retrospectivo donde se incluyeron pacientes con primer episodio de PA admitidos en el Hospital General de Shanghái, desde enero de 2018 hasta mayo de 2021, y el seguimiento fue de 3 a 45 meses después del alta. De 592 pacientes en el estudio y 81 (13,7%) de los pacientes desarrollaron PA recurrente (PAR). Entre esos pacientes con PAR, la mayoría (67,9%) eran hombres, con una mediana de edad de 43 años. La etiología más frecuente de PAR fue la hipertrigliceridemia (38,3%). El análisis multivariado de Cox mostró que los antecedentes de tabaquismo ( $p < 0,001$ ), la necrosis pancreática infectada durante el primer ingreso ( $p = 0,005$ ) y el nivel elevado de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) ( $p < 0,001$ ) eran factores de riesgo independientes significativos para la PAR. Se concluyó que el antecedente de tabaquismo, la necrosis pancreática infectada y el LDL-colesterol elevado fueron los factores de riesgo más determinantes para la PA recurrente.

#### Predictores de pancreatitis aguda con baja elevación de amilasa sérica <sup>(2)</sup>

La investigación de Hong et al tuvo como objetivo evaluar los predictores y el resultado clínico de PA con amilasa sérica baja. Todos los pacientes se dividieron en dos grupos, en función de su nivel de amilasa sérica dentro de los primeros 2 días posteriores al ingreso hospitalario: grupo 1 (amilasa  $\geq 300$  U/L) y grupo 2 (amilasa  $< 300$  U/L). Se incluyeron un total de 464 pacientes. No hubo diferencia estadística significativa entre el grupo 2 y el grupo 1 con respecto a la gravedad de la PA, la mediana de días de estancia en el hospital y la muerte. El análisis multivariado indicó que la etiología biliar (OR: 0,499; IC 95 %: 0,265–0,942;  $P = 0,003$ ), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) (OR: 1,009; IC: 95 % : 1,002–1,017;  $P = 0,017$ ) y los niveles de triglicéridos (OR: 1,001; IC: 95 %: 1,0001–1,001;  $P = 0,015$ ) se asociaron de forma independiente con el desarrollo de PA junto con la amilasa sérica baja. El estudio concluyó que el nivel de amilasa sérica no se relacionó con la gravedad de la PA, la mediana de estancia hospitalaria (días) y la muerte. La etiología biliar, el LDL-colesterol y los niveles de triglicéridos se asociaron de forma independiente con el desarrollo de PA con menor elevación de la amilasa sérica.

Un estudio de cohorte retrospectivo de 5 años <sup>(10)</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la epidemiología, la etiología, la gravedad y los resultados de la pancreatitis aguda (PA) en la región sur de Sichuan en China. Se identificaron retrospectivamente todos los pacientes con AP de primer ataque entre 2013 y 2018. En este estudio, 3028 pacientes fueron reclutados para el análisis donde la PA biliar tuvo la tasa de incidencia más alta; la segunda y tercera causas más comunes fueron hipertriglicéridémicas (14,4%) y alcohólicas (14,2%), seguidas de idiopáticas (13,6%), de etiología mixta (12,9%) y misceláneas (2,31%). Los pacientes con PA alcohólica tenían más probabilidades de ser hombres de mediana edad, mientras que los pacientes con pancreatitis biliar aguda tenían más probabilidades de ser mujeres de edad avanzada ( $P < 0,05$ ). La mortalidad global en el hospital fue del 1%, y no hubo diferencia en cada grupo etiológico ( $P > 0,05$ ). Por lo tanto, la enfermedad biliar fue la etiología predominante de y la hipertriglicéridemia ocupó el segundo lugar y hubo diferente proporción etiológica de PA según edad, sexo y gravedad.

Múltiples hits en la pancreatitis aguda: los componentes del síndrome metabólico crean sinergia entre los efectos de deterioro <sup>(13)</sup>

El manuscrito de Szentesi et al, tuvo como objetivos : 1) comprender si los componentes del síndrome metabólico (SMet) tienen un efecto independiente sobre el resultado de pancreatitis aguda (PA); y 2) examinar el efecto conjunto de sus combinaciones. Desde 2012 hasta 2017, se incluyeron 1435 casos de PA. Los grupos de pacientes se formaron retrospectivamente en función de la presencia de obesidad abdominal, triglicéridos, HDL bajo e HTA. Los criterios de valoración principales fueron la mortalidad, la gravedad, las complicaciones de la PA y la duración de la estancia hospitalaria. La presencia de obesidad fue un factor predictivo independiente de insuficiencia renal [OR: 2,98 (IC: 1,33-6,66)] y los pacientes obesos estuvieron más tiempo hospitalizados que los no obesos (12,1 vs 10,4 días,  $p = 0,008$ ) . La HTA aumentó el riesgo de PA grave [OR: 3,41 (IC: 1,39-8,37)], insuficiencia renal [OR: 7,46 (IC: 1,61-34,49)] y el tiempo de hospitalización (11,8 vs 10,5 días,  $p = 0,020$ ) . La hiperlipidemia aumentó el riesgo de complicaciones locales [OR: 1,51 (IC: 1,10-2,07)], insuficiencia renal [OR: 6,4 (IC: 1,93-21,17)] y la incidencia de DM de nuevo diagnóstico [OR: 2,55 (IC: 1,26 -5.19)].

Se encontró que la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia, la HTA y el HDL bajo son factores de riesgo independientes para el desarrollo PA y para una serie de complicaciones.

Un metanálisis revela una asociación entre la pancreatitis aguda y el riesgo de cáncer de páncreas <sup>(23)</sup>

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo realizar un metanálisis de estudios retrospectivos y prospectivos para explorar la asociación entre el riesgo de PA y cáncer pancreático (PC). Once estudios fueron elegibles para los estándares de inclusión en este metanálisis, donde las estimaciones del efecto combinado (EE) fue de 2,07 (IC del 95 %: 1,36-2,78) para el riesgo de AP y PC. De 5 grupos elegidos la relación PA con PC tuvo un riesgo relativo de 7,81 (IC del 95 %: 5,00-12,19). Luego los análisis de subgrupos en diferentes tiempos de seguimiento estimaron los siguientes EE: período de 1 año (EE = 23,47, IC del 95 %: 3,26-43,68), período de 2 años (EE = 9,82, IC del 95 %: 3,01 -16,64), período de 5 años (EE = 2,47, IC del 95 %: 1,93-3,02), período de 10 años (EE = 1,69, IC del 95 %: 1,26-2,11) y período de > 10 años ( EEs = 1,17, IC 95%: 0,78-1,57). En general, los hallazgos indicaron una asociación entre el riesgo de PA y cáncer pancreático. Sin embargo, según los análisis de subgrupos, es poco probable que AP sea un factor causal de PC.

Asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la gravedad de la pancreatitis aguda <sup>(14)</sup>

Este trabajo de investigación se realizó con el objetivo de estimar la asociación entre síndrome metabólico (SMet) y sus componentes con la gravedad de PA. El diseño fue transversal analítico prospectivo. Se utilizaron el BISAP y clasificación de Atlanta revisada (RAC) para estimar la gravedad de la PA. La frecuencia de pacientes en los grupos Mets y no MetS fue 34 (44,74%) y 42 (55,26%), según los grupos de Mets, 25 (73,5 %) y 9 (26,5 %) pacientes con AP y MetS tenían una puntuación BISAP de 0 a 2 y de 3 a 5, respectivamente. La puntuación BISAP en el grupo MetS fue significativamente mayor que en el grupo sin MetS (P = 0,022). En general, 20 (58,8 %), 11 (32,4 %) y 3 (8,8 %) de los pacientes con PA y MetS tenían PA leve, moderadamente grave y grave según la RAC, respectivamente. La RAC grave fue significativamente mayor en

el grupo con MetS que en el grupo sin MetS ( $P = 0,029$ ). Finalmente, se comparó la asociación entre el síndrome SMet y sus componentes en diferentes grados de PA. Se demostró que hubo una asociación significativa entre presentar SMet y sus componentes, con el aumento de la gravedad de la PA. Este estudio mostró que la incidencia de PA más grave en pacientes con SMet es mucho mayor que en pacientes sin SMet.

El alcohol como factor de riesgo de pancreatitis. Una revisión sistemática y metaanálisis <sup>(24)</sup>

Elaborado por Irving et al, este trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática y metaanálisis de estudios epidemiológicos sobre la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de pancreatitis. Seis estudios, incluidos 146 517 individuos con 1 671 casos de pancreatitis, cumplieron los criterios de inclusión. Las personas que consumían 36 gramos de alcohol al día, o unas tres bebidas estándar, como tres latas de cerveza, tenían un riesgo relativo de 1,2 (IC del 95 %: 1,2–1,3), en comparación con los no bebedores. Mientras que aquellos con una ingesta diaria de alcohol de 96 gramos, u ocho bebidas estándar, tenían un riesgo cuatro veces mayor de pancreatitis (RR = 4,2, IC del 95 %: 3,1–5,7), nuevamente en relación con los no bebedores. Se encontró una relación dosis-respuesta monótona y aproximadamente exponencial entre el volumen medio de consumo de alcohol y la pancreatitis.

Tabaquismo y riesgo de pancreatitis aguda: revisión sistemática y metanálisis<sup>(25)</sup>

Esta revisión sistemática buscó determinar la relación entre fumar y el riesgo de PA en los estudios observacionales existentes. Un total de 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión para el análisis. Donde el tabaquismo actual (RR 1,74; IC 95 %, 1,39-2,17; n = 5 estudios) como el tabaquismo anterior (RR 1,32; IC 95 %, 1,03-1,71; n = 4 estudios) se asociaron con AP. Concluyeron que tanto el tabaquismo actual como el anterior están asociados con un mayor riesgo de PA.

Factores pronósticos de severidad en pancreatitis aguda en un Hospital Peruano  
(12)

El estudio tuvo como objetivo analizar los factores predictivos a futuro para la severidad de PA. El estudio fue de casos y controles. Los casos fueron PA moderada o severa, mientras que los casos PA leve. Los factores asociados a PAMS/PAS incluyeron tener más de 60 años (OR: 3.10; IC 95%: 1,26-7,65; p= 0.011), presentar derrame pleural (OR: 7,78 IC 95%: 5,745-54,418; p<0.001), hematocrito >40% (OR: 4,17; IC 95%: 2.07-8.39; valor p: <0.001) y puntuación APACHE  $\geq$ 8 (OR: 7,88; IC 95%: 3.77-16.45; p<0,001). El trabajo concluyó que los factores predictivos para llevar a un PA severo fueron la edad, el derrame pleural, el hematocrito y la puntuación de APACHE (mayor o igual a ocho).

Hemoconcentración, Apache II y Ranson como predictores tempranos de severidad en pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en un Hospital de Lima – Perú <sup>(26)</sup>

Esta investigación tuvo como objetivo comparar la hemoconcentración, la puntuación del Ranson y la puntuación del APACHE II para predecir PA severa. El estudio fue retrospectivo, entre diciembre del 2009 a noviembre del 2010. Se incluyeron 151 pacientes, 103 mujeres (68,2%), edad promedio de  $45,5 \pm 19,17$  años, 112 con pancreatitis leve (74,2%) y 39 pancreatitis severa (25,8%). El hematocrito promedio en los casos leves fue de  $38,40 \pm 4,77\%$ , y  $39,78 \pm 7,35\%$  en los severos con p igual a 0,182. Se encontró un área bajo la curva de 0.89 y 0.68 para score APACHE II y Ranson, respectivamente. Se concluyó que hemoconcentración y RAMSON no son buenos predictores, comparado con APACHE II.

## **2.2 BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1 Factores de riesgo**

Los cálculos biliares y el abuso de alcohol son los principales factores de riesgo para la pancreatitis aguda. Sin embargo, durante 20 a 30 años, es poco probable que el riesgo de pancreatitis biliar sea superior al 2% en pacientes con cálculos biliares asintomáticos <sup>(27)</sup> y es poco probable que el de pancreatitis alcohólica supere el 2–3% en bebedores empedernidos . Otros factores, posiblemente

genéticos, por lo tanto, probablemente juegue un papel. Los fármacos representan una causa adicional de pancreatitis aguda <sup>(28)</sup>

Por otro lado, la pancreatitis aguda inducida por hipertrigliceridemia (HTG-PA) se ha convertido en la segunda causa principal de PA. Aunque la asociación entre HTG y PA está bien establecida, la HTG como factor de riesgo de PA en la población general no está bien identificada. Existe un progreso reciente de la patogenia de HTG-AP y el manejo clínico de esta enfermedad. El mecanismo responsable de HTG-PA está relacionado con un alto nivel de ácidos grasos libres, trastorno microcirculatorio, estrés oxidativo, sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> y polimorfismo genético <sup>(9)</sup>.

Con respecto al tabaquismo, la duración de este e intensidad aumenta el riesgo de PA. Estudios señalan justamente que es beneficioso dejar de fumar, pero este debe ser al menos después de dos décadas para que el riesgo sea similar al de los no fumadores. Esto nos indica que el fumar es un factor independiente para PA <sup>(25)</sup>

Se sabe que el alcohol ejerce efectos tóxicos directos sobre el páncreas, pero parecen ser necesarios desencadenantes o cofactores adicionales para iniciar una pancreatitis manifiesta. Los primeros estudios se centraron en los efectos del alcohol en el esfínter de Oddi como un posible mecanismo de obstrucción del conducto que lleva a la pancreatitis (similar a la de la pancreatitis biliar) <sup>(24)</sup>.

Sin embargo, los resultados fueron controvertidos, ya que se informó tanto una disminución como un aumento del tono del esfínter de Oddi. Existe evidencia más consistente de que los efectos del alcohol en los conductos pancreáticos pequeños y las propias células acinares desempeñan un papel en la lesión pancreática inducida por el alcohol. El alcohol aumenta la propensión a la precipitación de las secreciones pancreáticas y la formación de tapones de proteína dentro de los conductos pancreáticos debido a los cambios de litostatina y glicoproteína 2, dos componentes enzimáticos no digestivos del jugo pancreático con propiedades de autoagregación; y al aumento de la viscosidad de las secreciones pancreáticas debido a la disfunción del órgano. Los tapones de proteína se agrandan y forman cálculos, lo que causa ulceración del epitelio

ductal adyacente, cicatrización, mayor obstrucción y, finalmente, atrofia acinar y fibrosis <sup>(29)</sup>.

### **2.2.2 Patogénesis**

#### **- Mecanismos de lesión celular**

La obstrucción del conducto pancreático, independientemente del mecanismo, conduce al bloqueo aguas arriba de la secreción pancreática, lo que a su vez impide la exocitosis de los gránulos de zimógeno (que contienen enzimas digestivas) de las células acinares. En consecuencia, los gránulos de zimógeno se unen con los lisosomas intracelulares para formar vacuolas condensantes o autofágicas que contienen una mezcla de enzimas digestivas y lisosomales. La enzima lisosomal catepsina B puede activar la conversión de tripsinógeno en tripsina. Un bloqueo en la exocitosis apical sana de los gránulos de zimógeno puede causar exocitosis basolateral en la célula acinar, liberando zimógenos activos en el espacio intersticial (en lugar de la luz acinar), con la subsiguiente lesión de las membranas celulares inducida por proteasas <sup>(29)</sup>.

La lesión acinar, debida a procesos autodigestivos, estimula una respuesta inflamatoria (infiltración de neutrófilos y macrófagos, y liberación de citocinas factor de necrosis tumoral  $\alpha$  e interleucinas 1, 6 y 8) dentro del parénquima pancreático. La evidencia señala que la infiltración inflamatoria puede ocurrir independientemente de la activación del tripsinógeno, inclusive en unos pocos casos la reacción es grave, con falla multiorgánica y sepsis. Muchos estudios concluyen que es probable que la sepsis es el resultado de una mayor propensión a la translocación bacteriana desde la luz intestinal a la circulación <sup>(30)</sup>.

Los efectos tóxicos del propio ácido biliar sobre las células acinares han llamado la atención como un posible factor patogénico en la pancreatitis biliar. Los ácidos biliares pueden ser absorbidos por las células acinares a través de transportadores de ácidos biliares ubicados en las membranas plasmáticas apicales y basolaterales o por un receptor acoplado a proteína G para ácidos biliares. Una vez dentro de la célula, los ácidos biliares aumentan las concentraciones de calcio intraacinar a través de inhibición de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa sarcoendoplasmática y activación de vías de señalización, incluidas MAPK y

PI3K, y factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, lo que induce la síntesis de mediadores proinflamatorios. ux es escaso <sup>(30)</sup>.

La sobrecarga de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) es un mecanismo común que conduce al daño celular en el cuerpo. En un estado fisiológico normal, la colecistoquinina activa el RE para liberar el  $\text{Ca}^{2+}$  almacenado a través de las vías del receptor del inositol 3 fosfato y del receptor de rianodina, y el primero juega un papel importante en este proceso. La entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  resultante estimula a las mitocondrias para que produzcan trifosfato de adenosina (ATP). Simultáneamente, los gránulos secretores activados en el vértice de las células acinares liberan proteasa. Una sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  es provocada por la colecistoquinina, el consumo de alcohol y los ácidos biliares, se ha demostrado que son pasos clave en el desarrollo de SAP causado por la disfunción de las células acinares <sup>(31,32)</sup>. Además, la proteína 1 del canal de  $\text{Ca}^{2+}$  activado por la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  promueve la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular a la célula, lo que aumenta aún más la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  <sup>(33)</sup>. El  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico intracelular en niveles ahora elevados da como resultado daños en la membrana mitocondrial, lo que aumenta la permeabilidad de los poros de transición de permeabilidad mitocondrial, lo que determina la sensibilidad de la ciclofilina D y cambia el potencial de la membrana, lo que conduce a una disminución en la producción de ATP <sup>(34)</sup>. El agotamiento de ATP daña las células acinares al bloquear los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  del RE liso dependientes de ATP (SERCA), que transfieren  $\text{Ca}^{2+}$  del intracelular al ER, y los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  de la membrana plasmática dependientes de ATP, que transfieren  $\text{Ca}^{2+}$  del espacio intracelular al extracelular <sup>(35)</sup>. Este proceso provoca la disfunción de la bomba  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ , localizado en la membrana celular, lo que agrava la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Finalmente, este acúmulo de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular activa las enzimas intracelulares y pericelulares, lo que da como resultado la autodigestión pancreática <sup>(36)</sup>.

Existe un mecanismo dirigido a la pancreatitis de origen alcohólico, Estos efectos del alcohol en las células acinares son probablemente el resultado del metabolismo del alcohol dentro de las células, lo que conduce a la generación de metabolitos tóxicos (acetaldehído, ésteres etílicos de ácidos grasos y especies reactivas de oxígeno) y cambios en el estado redox intracelular. El

alcohol ejerce efectos tóxicos sobre las células estrelladas pancreáticas (células residentes del páncreas que regulan la renovación de la matriz extracelular sana). Algunas determinadas enzimas son activadas por el alcohol, sus metabolitos y el estrés oxidativo para convertirse en un fenotipo similar a los miofibroblastos que sintetiza citocinas, que puede contribuir al proceso inflamatorio durante la pancreatitis aguda. A pesar de los efectos perjudiciales conocidos del alcohol y sus metabolitos en el páncreas, sólo unos pocos bebedores desarrollan una enfermedad manifiesta, lo que lleva a buscar el insulto adicional necesario para precipitar la pancreatitis <sup>(37-39)</sup>.

Por otro lado, la endotoxemia bacteriana es otro posible factor desencadenante, como lo demuestra la evidencia experimental de que una exposición a endotoxinas en ratas alimentadas con alcohol conduce a pancreatitis aguda, mientras que la alimentación con alcohol por sí sola no provoca pancreatitis aguda. daño. Dado que se sabe que el alcohol aumenta la permeabilidad intestinal, la incapacidad para desintoxicar la endotoxina circulante podría hacer que algunos bebedores sean susceptibles a enfermedades manifiestas <sup>(40)</sup>.

### **2.2.3 Clasificación**

La clasificación de Atlanta recientemente publicada proporciona definiciones de la gravedad clínica y radiológica de la pancreatitis aguda. La gravedad clínica de la pancreatitis aguda se estratifica en tres categorías: leve, moderadamente grave y grave <sup>(41)</sup>.

Los pacientes con pancreatitis aguda leve (sin insuficiencia orgánica ni complicaciones sistémicas o locales) por lo general no necesitan imágenes pancreáticas y con frecuencia son dados de alta dentro de los 3 a 7 días del inicio de la enfermedad. La pancreatitis aguda moderadamente grave se caracteriza por uno o más de fallo orgánico transitorio (definido como fallo orgánico que dura <48 h), complicaciones sistémicas o complicaciones locales. La insuficiencia orgánica incluye insuficiencia respiratoria, cardiovascular y renal utilizando los mismos criterios que en el Simposio de Atlanta de 1992 <sup>(42)</sup>.

La clasificación revisada recomienda que se utilice el sistema de puntuación Marshall modificado para caracterizar la gravedad de la falla de estos tres

sistemas. Las complicaciones sistémicas se definen como exacerbaciones de comorbilidades preexistentes, que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad hepática crónica y enfermedad pulmonar crónica. Las complicaciones locales incluyen pancreatitis intersticial (acumulaciones de líquido peripancreático y pseudoquistes pancreáticos) y pancreatitis necrotizante (coleciones necróticas agudas y necrosis amurallada. Los pacientes con pancreatitis aguda moderadamente grave pueden necesitar una hospitalización más prolongada y tener una mortalidad más alta que los pacientes con pancreatitis aguda leve. La pancreatitis aguda grave se caracteriza por la presencia de insuficiencia persistente de un solo órgano o de múltiples órganos (definida por insuficiencia orgánica que está presente durante  $\geq 48$  h). La mayoría de los pacientes con insuficiencia orgánica persistente tienen necrosis pancreática y una mortalidad de al menos el 30% <sup>(43,44)</sup>.

#### **2.2.4 Diagnóstico:**

##### **Principales procedimientos de diagnóstico**

De acuerdo con la clasificación revisada de Atlanta, la pancreatitis aguda puede diagnosticarse si se cumplen al menos dos de los siguientes tres criterios: dolor abdominal (aparición aguda de dolor epigástrico intenso y persistente, que a menudo se irradia a la espalda); actividad de la lipasa sérica (o amilasa) al menos tres veces el límite superior de lo normal; o hallazgos característicos de pancreatitis aguda en la tomografía computarizada (TC) con contraste o, con menos frecuencia, en la resonancia magnética (RM) o en la ecografía transabdominal <sup>(41)</sup>.

El diagnóstico por imágenes es esencial en pacientes con una ligera elevación de enzimas. Es importante señalar que las concentraciones de enzimas pancreáticas al ingreso no se asocian con la gravedad de la enfermedad. La enfermedad puede ser grave, incluso mortal, aunque las enzimas solo aumentan ligeramente (menos de tres veces de lo normal) <sup>(45)</sup>.

Además de la amilasa y la lipasa séricas, al ingreso se deben establecer las siguientes variables: hemograma completo sin diferencial; concentraciones de electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, transaminasa glutámico pirúvica sérica, transaminasa glutámico oxálica sérica, fosfatasa

alcalina y azúcar en sangre; estado de coagulación; y albúmina total. El análisis de gases en sangre arterial generalmente está indicado cuando la saturación de oxígeno es inferior al 95% o el paciente está taquipneico. La frecuencia de las determinaciones repetidas depende del curso clínico <sup>(46)</sup>.

## **2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES**

Pancreatitis aguda: la pancreatitis aguda (PA) es una condición inflamatoria común y destructiva del páncreas <sup>(46)</sup>.

Factor de riesgo: es una medida que refleja la probabilidad de que se produzca un evento. Para hablar de riesgo, se requiere temporalidad <sup>(47)</sup>.

## **2.4 HIPÓTESIS**

### **Hipótesis general**

- Determinar los factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes adultos en el hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el período enero 2020 – enero 2022

### **Hipótesis específicas**

- El sexo es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La edad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La litiasis vesicular es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- El consumo de alcohol es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La obesidad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La hipertensión arterial es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo de pancreatitis aguda
- El síndrome metabólico es un factor de riesgo de pancreatitis aguda

## **2.5 VARIABLES**

**Variable dependiente:** Pancreatitis aguda.

**Variable independiente:** sexo, edad, hipertrigliceridemia, litiasis vesicular, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA:**

### **3.1 Tipo de estudio:**

Estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo.

### **3.2 Diseño de investigación:**

Estudio de casos y controles

### **3.3 Población y muestra:**

#### **3.3.1 Población:**

Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital Santa Rosa de Lima, Perú, durante el período enero 2020 – enero 2022

Casos: Paciente diagnosticados con pancreatitis aguda. El diagnóstico y la clasificación de PA se basaron en los criterios de clasificación de Atlanta revisados de 2012 <sup>(41)</sup>. Estos fueron si un paciente tenía 2 de los siguientes 3 aspectos: (1) sensibilidad en la parte superior del abdomen y dolor abdominal agudo; (2) aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en la sangre y la orina; y (3) pancreatitis aguda identificada por ecografía y TC abdominal.

Controles: Pacientes sin diagnóstico de pancreatitis aguda, con un entorno socioeconómico similar al del grupo de estudio, un grupo

apropiado para la edad y la proporción de hombres/mujeres en el grupo de estudio.

### 3.3.2 Tamaño de la muestra:

#### [1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

##### Datos:

Proporción de casos expuestos:	12,640%
Proporción de controles expuestos:	2,290%
Odds ratio a detectar:	6,174
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

##### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	101	101	202

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

Utilizando el programa Epidat 4.2, se utilizó como variable el riesgo litiasis vesicular para el cálculo de tamaño de muestra. Así, con una proporción de casos expuestos del 12,64%, de controles expuestos del 2,29%, se calculó 101 casos y 101 controles <sup>(48)</sup>.

### 3.3.3 Selección de la muestra:

Los criterios de inclusión fueron las historias clínicas que tengan los datos completos de las variables de interés para el estudio.

Se excluyeron historias clínicas con letra ilegible, de pacientes con pancreatitis recurrente, gestantes, pancreatitis crónica y con algún tipo de neoplasia.

### 3.4 Operacionalización de variables:

<b>Variabes</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable relación y naturaleza</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría o unidad</b>
Sexo	Género registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) Masculino (1) Femenino
Edad	Años vividos, registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Numérica de razón	En años
Hipertrigliceridemia	Si los niveles séricos de triglicéridos se encuentran mayor o igual a 150 mg/dl	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No hipertrigliceridemia (1) Sí hipertrigliceridemia
Litiasis biliar	Presencia de cálculos en la vía biliar encontrado por tecnología de imágenes (incluyendo ultrasonido abdominal, tomografía computarizada abdominal o imágenes biliares específicas)	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No litiasis biliar (1) Sí litiasis biliar
Consumo de alcohol	Antecedente de consumo de alcohol registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No toma alcohol (1) Sí toma alcohol
Consumo de cigarrillo	Antecedente de consumo de cigarrillos registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No fuma (1) Sí fuma
Obesidad	Si el índice de masa corporal es mayor o igual a 30 Kg/m <sup>2</sup>	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No obesidad (1) Sí Obesidad
Hipertensión arterial	Antecedente de HTA registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No HTA (1) Sí HTA
Diabetes mellitus tipo 2	Antecedente de DM2 registrado en la historia clínica	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No DM2 (1) Sí DM2
Síndrome metabólico	Si presenta tres o más de las siguientes alteraciones: Circunferencia de la cintura $\geq$ 80 cm para mujeres o $\geq$ 94 cm para hombres; triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl; glucosa en ayunas $\geq$ 100 mg/dl (o si reciben tratamiento para disminuir los niveles de glucosa); presión arterial sistólica $\geq$ 130 mmHg o presión arterial diastólica $\geq$ 85 mmHg (o reciben tratamiento para disminuir los niveles de presión arterial); HDL-colesterol $<$ 50 mg/dl en mujeres o $<$ 40 mg/dl en varones.	Independiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No SMet (1) Sí SMet

Pancreatitis aguda	Si un paciente tenía 2 de los siguientes 3 aspectos: (1) sensibilidad en la parte superior del abdomen y dolor abdominal agudo; (2) aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en la sangre y la orina; y (3) pancreatitis aguda identificada por ecografía y TC abdominal.	Dependiente Nominal	Nominal dicotómica	(0) No PA (1) Sí PA
--------------------	---	---------------------	--------------------	------------------------

### 3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Luego de que el nosocomio apruebe el proyecto, se procederá con tramitar el acceso a la oficina de registros de historias clínicas. Se elaborará una ficha de recolección de datos que tendrán las variables para ser llenada una vez que se encuentren las variables que necesitamos para el estudio.

Se solicitará a la oficina de registros que puedan entregar las historias clínicas de los pacientes que se encuentren registrados con el diagnóstico de pancreatitis durante el periodo enero 2020 – enero 2022, independiente de si está expuesto o no a una determinada variable. Luego, se seleccionará un control del mismo servicio, con característica similares al caso, excepto por la presencia de enfermedad.

### 3.6 Procesamiento y análisis de datos

Todas las pruebas estadísticas se realizarán con el programa STATA versión 17.0. Las variables continuas se expresarán como media  $\pm$  desviación estándar o como mediana  $\pm$  rango intercuartílico, según la distribución de los datos. La prueba de hipótesis se realizará con la prueba chi cuadrado de independencia, si las variables son categóricas, y la prueba t de 2 colas o la prueba U de Mann-Whitney, según la normalidad. Se consideró estadísticamente significativo si el valor  $p < 0,05$ . Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística simple y multivariable, para la obtención de odds ratio crudos y ajustados, respectivamente.

### **3.7 Aspectos éticos**

Los datos que serán recolectados de las historias clínicas serán de carácter anónimo, y solo tendrá acceso el investigador principal. A su vez, el proyecto será evaluado por el CIE del hospital Santa Rosa y también por el CIE de la facultad de medicina de la universidad Ricardo Palma.

## CAPITULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA:

### 4.1 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES:

Recursos humanos: investigador principal, estadístico

Recursos materiales:

- Papelería
- Tecnología: laptop
- Imprenta
- Movilidad

### 4.2 CRONOGRAMA

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Planteamiento del problema	X					
Revisión Bibliográfica	X					
Elaboración del proyecto	X	X	X			
Aprobación del proyecto				X		
Recolección de datos				X		
Análisis de datos					X	
Presentación de datos					X	
Presentación del artículo					X	X

### 4.3 PRESUPUESTO

Los gastos a continuación serán por mes

Materiales	Costo
Movilidad	S/. 500
Impresiones de las fichas de recolección	S/. 300
Materiales de escritorios	S/. 100
Refrigerio	S/. 200
Imprevistos	S/. 100
Total	S/. 1200

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10252):726–34. doi:10.1016/S0140-6736(20)31310-6
2. Hong W, Geng W, Chen B, Basharat Z, Wu Q, Zimmer V, et al. Predictors of acute pancreatitis with low elevation of serum amylase. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1577–84. doi:10.2147/TCRM.S147594
3. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(9988):85–96. doi:10.1016/S0140-6736(14)60649-8
4. Reid GP, Williams EW, Francis DK, Lee MG. Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;20:103–8. doi:10.1016/j.amsu.2017.07.014
5. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155–65. doi:10.1016/j.pan.2017.01.005
6. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1096–101. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.032
7. Acevedo Tizón A, Targarona Modena J, Málaga Rodríguez G, Barreda Cevasco L. Identificando a la Pancreatitis aguda severa. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2011;31(3):236–40.
8. Arana-Chiang AR, Vargas-Ruiz LO, Valdivieso-Herrera MA, Piscocoya A. Situación epidemiológica de la pancreatitis aguda en Latinoamérica y alcances sobre el diagnóstico. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2016;46(2):102–3.
9. Guo Y-Y, Li H-X, Zhang Y, He W-H. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med*. 2019;27(147):101–9.
10. Pu W, Luo G, Chen T, Jing L, Hu Q, Li X, et al. A 5-Year Retrospective Cohort Study: Epidemiology, Etiology, Severity, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2020;49(9):1161–7. doi:10.1097/MPA.0000000000001637
11. Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1068–75. doi:10.1097/MEG.0b013e3283640fc8

12. Jamanca Milian H, Cano Cardenas L, Jamanca Milian H, Cano Cardenas L. Factores pronósticos de severidad en pancreatitis aguda en un Hospital Peruano. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*. 2020;20(1):14–9. doi:10.25176/rfmh.v20i1.2543
13. Szentesi A, Párniczky A, Vincze Á, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, et al. Multiple Hits in Acute Pancreatitis: Components of Metabolic Syndrome Synergize Each Other's Deteriorating Effects. *Front Physiol*. 2019;10:1202. doi:10.3389/fphys.2019.01202
14. Niknam R, Moradi J, Jahanshahi KA, Mahmoudi L, Ejtehad F. Association Between Metabolic Syndrome and Its Components with Severity of Acute Pancreatitis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1289–96. doi:10.2147/DMSO.S249128
15. Hu X, Yang B, Li J, Bai X, Li S, Liu H, et al. Individualized Prediction of Acute Pancreatitis Recurrence Using a Nomogram. *Pancreas*. 2021;50(6):873–8. doi:10.1097/MPA.0000000000001839
16. Kikuta K, Masamune A, Shimosegawa T. Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(24):7367–74. doi:10.3748/wjg.v21.i24.7367
17. Yuan S, Giovannucci EL, Larsson SC. Gallstone disease, diabetes, calcium, triglycerides, smoking and alcohol consumption and pancreatitis risk: Mendelian randomization study. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):27. doi:10.1038/s41525-021-00189-6
18. Li M, Wang A, Ren S, Wang Z, Wang Q, Gou C, et al. Factors associated with acute pancreatitis in patients with impacted duodenal papillary stones: a retrospective cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2022;1–8. doi:10.1080/00365521.2022.2050294
19. Choi JS, Yi S-W, Park JW, Lee S, Jeong S-H, Yi J-J, et al. Body mass index and the risk of acute pancreatitis by etiology: A prospective analysis of Korean National Screening Cohort. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(3):603–11. doi:10.1111/jgh.14570
20. Padureanu V, Florescu DN, Padureanu R, Radulescu D, Pomacu MM, Firu DM, et al. The Role of the Body Mass Index in the Acute Pancreatitis Evolution. *Curr Health Sci J*. 2021;47(1):49–53. doi:10.12865/CHSJ.47.01.08
21. Kebkalo A, Tkachuk O, Reyti A. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Pol Przegl Chir*. 2019;91(6):28–34. doi:10.5604/01.3001.0013.4147
22. Sun Y, Jin J, Zhu A, Hu H, Lu Y, Zeng Y, et al. Risk Factors for Recurrent Pancreatitis After First Episode of Acute Pancreatitis. *Int J Gen Med*. 2022;15:1319–28. doi:10.2147/IJGM.S344863

23. Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases*. 2020;8(19):4416–30. doi:10.12998/wjcc.v8.i19.4416
24. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009;10(4):387–92.
25. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Mine T. Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2014;43(8):1201–7. doi:10.1097/MPA.000000000000176
26. Chavarría Herbozo CM, Espinoza Ríos JL, Kawano Kobashigawa DA, Surco Y, Bravo E, Samalvides Cuba F, et al. Hemoconcentración, Apache II y Ranson como predictores tempranos de severidad en pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda en un Hospital de Lima - Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2011;31(1):26–31.
27. Lowenfels AB, Lankisch PG, Maisonneuve P. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology*. 2000;119(3):879–80. doi:10.1053/gast.2000.17934
28. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002;25(4):411–2. doi:10.1097/00006676-200211000-00015
29. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(12):1816–26. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06445.x
30. Ye S, Si C, Deng J, Chen X, Kong L, Zhou X, et al. Understanding the Effects of Metabolites on the Gut Microbiome and Severe Acute Pancreatitis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1516855. doi:10.1155/2021/1516855
31. Feng S, Wei Q, Hu Q, Huang X, Zhou X, Luo G, et al. Research Progress on the Relationship Between Acute Pancreatitis and Calcium Overload in Acinar Cells. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):25–38. doi:10.1007/s10620-018-5297-8
32. Biczó G, Vegh ET, Shalbueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018;154(3):689–703. doi:10.1053/j.gastro.2017.10.012
33. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, Huang W, Murphy J, Chvanov M, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. 2016;65(8):1333–46. doi:10.1136/gutjnl-2014-308553

34. Maléth J, Hegyi P. Ca<sup>2+</sup> toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1700):20150425. doi:10.1098/rstb.2015.0425
35. Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R. The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology*. 2007;7(5–6):436–46. doi:10.1159/000108960
36. Huang W, Cane MC, Mukherjee R, Szatmary P, Zhang X, Elliott V, et al. Caffeine protects against experimental acute pancreatitis by inhibition of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-mediated Ca<sup>2+</sup> release. *Gut*. 2017;66(2):301–13. doi:10.1136/gutjnl-2015-309363
37. Lugea A, Waldron RT, Pandol SJ. Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: Role of the unfolded protein response. *Pancreatology*. 2015;15(4 Suppl):S1-5. doi:10.1016/j.pan.2015.01.011
38. Pandol SJ, Gorelick FS, Gerloff A, Lugea A. Alcohol abuse, endoplasmic reticulum stress and pancreatitis. *Dig Dis*. 2010;28(6):776–82. doi:10.1159/000327212
39. Xiang J-X, Hu L-S, Liu P, Tian B-Y, Su Q, Ji Y-C, et al. Impact of cigarette smoking on recurrence of hyperlipidemic acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8387–94. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8387
40. Vonlaufen A, Xu Z, Daniel B, Kumar RK, Pirola R, Wilson J, et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1293–303. doi:10.1053/j.gastro.2007.06.062
41. 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. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
42. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*. 1993;128(5):586–90. doi:10.1001/archsurg.1993.01420170122019
43. Vannier E, Dupont-Lucas C, Lagarde B, Menahem B, Chaigneau T, Piquet M-A, et al. Development of a Score for Predicting Severe Acute Pancreatitis at Admission. *Pancreas*. 2022;51(2):128–34. doi:10.1097/MPA.0000000000001984
44. Luo X, Zhong R, Wang X, Yang G, Jiang X, Peng Y, et al. Twenty-year span of global acute pancreatitis trends: A bibliometric analysis. *Pancreatology*. 2022;22(3):356–66. doi:10.1016/j.pan.2022.01.009
45. Zheng Z, Ding Y-X, Qu Y-X, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):69. doi:10.21037/atm-20-4802

46. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175–84. doi:10.1038/s41575-018-0087-5
47. Senado Dumoy J. Los factores de riesgo. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 1999;15(4):446–52.
48. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):884-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04123.x

## ANEXOS

### MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
¿Cuáles son los factores de riesgo para pancreatitis aguda en pacientes adultos en el hospital Santa Rosa, Lima, Perú durante el periodo 2021 – 2022?	<p>Objetivo General:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar los factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes adultos en el hospital Santa Rosa, Lima, Perú durante el periodo 2021 – 2022</li> </ul> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar si el sexo es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> </ul>	<p>Hipótesis general</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar los factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes adultos en el hospital Santa Rosa, Lima, Perú durante el periodo 2021 – 2022</li> </ul> <p>Hipótesis específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El sexo es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>La edad es un factor de riesgo</li> </ul>	<p>Variable dependiente: Pancreatitis aguda.</p> <p>Variable independiente: sexo, edad, hipertrigliceridemia, litiasis vesicular, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico</p>	Estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles	<p>Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital Santa Rosa de Lima, Perú</p> <p>Casos: Paciente diagnosticados con pancreatitis aguda. El diagnóstico y la clasificación de PA se basaron en los criterios de clasificación de Atlanta revisados de 2012 (20). Estos fueron si un paciente tenía 2 de los</p>	<p>Luego de que el nosocomio apruebe el proyecto, se procederá con tramitar el acceso a la oficina de registros de historias clínicas. Se elaborará una ficha de recolección de datos que tendrán las variables para ser llenada una vez que se encuentren las variables que necesitamos para el estudio.</p> <p>Se solicitará a la oficina de</p>	<p>Todas las pruebas estadísticas se realizarán con el programa STATA versión 17.0. Las variables continuas se expresarán como media <math>\pm</math> desviación estándar o como mediana <math>\pm</math> rango intercuartílico, según la distribución de los datos. La prueba de hipótesis se realizará con la prueba chi</p>

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcular si la edad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Analizar si la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Calcular si la litiasis vesicular es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Determinar si el consumo de alcohol es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Calcular si el consumo de cigarrillo es un factor de riesgo</li> </ul> | <p>de pancreatitis aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• La litiasis vesicular es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• El consumo de alcohol es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• La obesidad es un factor de riesgo de</li> </ul> |
|---|--|

siguientes 3 aspectos: (1) sensibilidad en la parte superior del abdomen y dolor abdominal agudo; (2) aumento de las enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa) en la sangre y la orina; y (3) pancreatitis aguda identificada por ecografía y TC abdominal.

Controles: Pacientes sin diagnóstico de pancreatitis aguda, con un entorno socioeconómico similar al del grupo de estudio, un grupo apropiado

registros que puedan entregar las historias clínicas de los pacientes que se encuentren registrados con el diagnóstico de pancreatitis durante el periodo 2021 – 2022, independiente de si está expuesto o no a una determinada variable. Luego, se seleccionará un control del mismo servicio, con característica similares al caso, excepto por la presencia de enfermedad.

cuadrado de independencia, si las variables son categóricas, y la prueba t de 2 colas o la prueba U de Mann-Whitney, según la normalidad. Se consideró estadísticamente significativo si el valor  $p < 0,05$ . Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística simple y multivariable

<p>de pancreatitis aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizar si la obesidad es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Determinar si la hipertensión arterial es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Calcular si la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• Analizar si el síndrome metabólico es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> </ul>	<p>pancreatitis aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La hipertensión arterial es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> <li>• El síndrome metabólico es un factor de riesgo de pancreatitis aguda</li> </ul>			<p>para la edad y la proporción de hombres/mujeres en el grupo de estudio.</p> <p>Utilizando el programa Epidat 4.2, con una proporción de casos expuestos del 39,1%, de controles expuestos del 23,3%, se calculó 134 casos y 134 controles.</p> <p>Por motivos de aumento del tamaño de muestra para mejorar la potencia estadística, se considerará dos controles por cada caso.</p>		
---	--	--	--	---	--	--

## ANEXO 2 : FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° HISTORIA CLINICA

PANCREATITIS AGUDA

( ) SI ( ) NO

SEXO

( ) FEMENINO ( ) MASCULINO

EDAD (AÑOS)

LITIASIS VESICULAR

( ) SI ( ) NO

TRIGLICERIDOS ( > 150mg/dl)

( ) SI ( ) NO

OBESIDAD (IMC  $\geq$  30 Kg /m<sup>2</sup> )

( ) SI ( ) NO

CONSUMO DE ALCOHOL

( ) SI ( ) NO

CONSUMO DE CIGARRILLOS

( ) SI ( ) NO

HTA

( ) SI ( ) NO

DM2

( ) SI ( ) NO

SD METABOLICO

( ) SI ( ) NO

### ANEXO 3 SOLICITUD DE PERMISO INSTITUCIONAL

Dr. CESAR HEERERA VIDA

Director Hospital Santa Rosa

Por medio del presente me dirijo a usted para saludarlo muy cordialmente y a la vez solicitarle autorización para la recolección de datos y revisión de historias clínicas para el trabajo de investigación “FACTORES DE RIESGO PARA PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTES ADULTOS EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA, PERÚ, DURANTE EL PERIODO ENERO 2020 – ENERO 2022”, para optar el título de especialista en Gastroenterología.

Sin otro particular, le agradezco de antemano la atención a mi solicitud.

Atentamente,

M.C. Stephanie Tahnne Castillo Arias



## Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Stephanie Tahnne Castillo Arias  
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residentado  
Título de la entrega: Factores de Riesgo para Pancreatitis Aguda en Pacientes Ad...  
Nombre del archivo: CASTILLO\_ARIAS\_-\_PROYECTO\_-\_GASTROENTEROLOGIA\_-\_CD...  
Tamaño del archivo: 192.66K  
Total páginas: 36  
Total de palabras: 9,283  
Total de caracteres: 51,082  
Fecha de entrega: 18-oct.-2022 09:00a. m. (UTC-0500)  
Identificador de la entre... 1928700830



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Factores de Riesgo para Pancreatitis Aguda en Pacientes Adultos en el  
Hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el período enero 2020 – enero  
2022

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Gastroenterología

**AUTOR(ES)**

Castillo Arias, Stephanie Tahnne

(ORCID: 0000-0002-1095-3703)

**ASESOR(ES)**

Martinez Pizarro, Henry Donato

(ORCID: 0000-0003-0040-3961)

Lima, Perú

[2022]

# Factores de Riesgo para Pancreatitis Aguda en Pacientes Adultos en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú, durante el período enero 2020 – enero 2022

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>Submitted to Instituto Politecnico Nacional</b>	<b>7</b> %
	Trabajo del estudiante	
<b>2</b>	<b>hdl.handle.net</b>	<b>3</b> %
	Fuente de Internet	
<b>3</b>	<b>repositorio.unjbg.edu.pe</b>	<b>3</b> %
	Fuente de Internet	
<b>4</b>	<b>repositorio.uncp.edu.pe</b>	<b>2</b> %
	Fuente de Internet	
<b>5</b>	<b>repositorio.unjfsc.edu.pe</b>	<b>1</b> %
	Fuente de Internet	
<b>6</b>	<b>www.researchgate.net</b>	<b>1</b> %
	Fuente de Internet	
<b>7</b>	<b>www.scielo.org.pe</b>	<b>1</b> %
	Fuente de Internet	
<b>8</b>	<b>docplayer.es</b>	<b>1</b>
	Fuente de Interne	

9	<a href="http://1library.co">1 library.co</a> Fuente de Internet	1 %
10	<a href="http://www.advenet.org">www.advenet.org</a> Fuente de Internet	1 %
11	<a href="http://qdoc.tips">qdoc.tips</a> Fuente de Internet	< 1 %
12	<a href="http://repositorio.usmp.edu.pe">repositorio.usmp.edu.pe</a> Fuente de Internet	< 1 %
13	<a href="http://www.saludymedicinas.com">www.saludymedicinas.com</a> Fuente de Internet	< 1 %
14	<a href="http://pea.lib.pte.hu">pea.lib.pte.hu</a> Fuente de Internet	< 1 %
15	<a href="http://ri.ues.edu.sv">ri.ues.edu.sv</a> Fuente de Internet	< 1 %
16	<a href="http://doi.org">doi.org</a> Fuente de Internet	< 1 %

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias < 20 words