

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO
EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

RITA MARIA MEDRANO JUÁREZ

**Tesis
Presentada a:**

**Las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias en Medicina Interna**

Enero 2014



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Rita María Medrano Juárez

Carné Universitario No.: 100019906

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Leucocitosis; como factor pronóstico en infarto agudo de miocardio"**.

Que fue asesorado: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2014.

Guatemala, 16 de octubre de 2013



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 19 de julio de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré y revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título "**Leucocitosis como factor pronóstico en infarto agudo de miocardio**", presentado por la doctora: **Rita María Medrano Juárez**; el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Asesor y Revisor de Tesis
Docente Postgrado Medicina Interna
Jefe Unidad Medicina Interna
Hospital General San Juan de Dios

Cc .Archivo
MECA/Roxanda U.



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 19 de julio de 2013

Doctor
Edgar Axel Oliva González M.Sc.
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio hago de su conocimiento que el informe de investigación: **"Leucocitosis como factor pronóstico en infarto agudo de miocardio"**, presentado por las doctora: **Rita María Medrano Juárez**, ha sido aprobado por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. José Rómulo López Gutiérrez
Docente Responsable Maestría en Medicina Interna
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Cc. Archivo
JRLG/Roxanda U.

ÍNDICE

Resumen	i
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Infarto Agudo De Miocardio	3
2.2 Factores Pronósticos	4
2.2.1 Marcadores de inflamación	5
2.2.1.1 Velocidad de sedimentación	5
2.2.1.2 Proteina C reactiva (PCR).....	6
2.2.1.3 Troponina.....	6
2.2.1.4 proBNP	7
2.2.1.5 Cistatina C	7
2.2.1.6 Mioglobina	7
2.2.1.7 CPK MB	7
2.2.1.8 Leucocitos.....	8
2.2.2 Función sistólica	9
2.2.3 Índice de masa corporal (IMC).....	9
III. OBJETIVOS.....	10
3.1 Objetivo General.....	10
3.2 Específicos.....	10
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4.1 Tipo de estudio.	11
4.2 Población.....	11
4.3 Muestra	11
4.4 Objeto de estudio.	11
4.5 Criterios de inclusión y exclusión:	11
4.6 Operacionalización de variables.....	12
4.7 Procedimiento.....	13
4.8 Métodos Estadísticos.....	13
V. RESULTADOS	14

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	18
6.1 Conclusiones.....	20
6.2 Recomendaciones.....	21
VII. REFERENCIAS	22
VIII. ANEXOS.....	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorios de pacientes con IAM.....	15
Tabla 2. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes a 6 meses de IAM.....	16

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución de pacientes con IAM..... ..13

Gráfica 2. Sobrevida de pacientes según valor de glóbulos blancos17

RESUMEN

La respuesta leucocitaria post infarto agudo de miocardio es un componente central de la respuesta inflamatoria sistémica a la lesión, entre más área de necrosis exista, mayor será la respuesta sistémica y local de leucocitos, por ello es que la medida sérica de leucocitos permite valorar el pronóstico del paciente como factor independiente de mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo observacional en los pacientes que ingresaron con diagnóstico de IAM, a quienes se les realizó recuento leucocitario al ingreso y se les dio seguimiento a los 3 y 6 meses, para conocer la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes que ingresaron por emergencia al HGSJDD con diagnóstico de IAM (establecido con historia clínica, EKG y niveles séricos de troponina). El promedio del recuento inicial de leucocitos de los pacientes vivos a los seis meses fue de $11.73 \times 10^3 /\text{mm}^3$ y de los que fallecieron a los seis meses fue de $15.1 \times 10^3 /\text{mm}^3$ ($p=0.014$). En hombres, el recuento promedio de leucocitos en pacientes vivos a los seis meses fue de $9.62 \times 10^3 /\text{mm}^3$ y de muertos fue de $13.52 \times 10^3 /\text{mm}^3$ ($p = 0.015$). Se determinó que la leucocitosis $> 12,500$ glóbulos blancos tiene una especificidad de 83% y sensibilidad 67% para predecir mortalidad.

Conclusión: Se puede considerar al recuento inicial de glóbulos blancos como un factor pronóstico de sobrevida a los 6 meses.

Palabras clave: IAM (infarto agudo de miocardio), DS (desviación estándar), HGSJDD (Hospital General San Juan De Dios), EKG (electrocardiograma).

I. INTRODUCCION

En Guatemala, según estudios realizados, la prevalencia del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es 7 por 1000 habitantes mayores de 15 años. Su incidencia en el año 2005 fue de 1.7 por 1000 habitantes mayores de 15 años con una letalidad alarmante de 65.2 %. Las cardiopatías de origen isquémico constituyen un grupo de enfermedades que ocupan las primeras causas de mortalidad y de las primeras causas de pérdidas potenciales de años de vida activa en las personas.⁽¹⁾

La respuesta leucocitaria luego de un infarto agudo de miocardio es un componente central de la respuesta inflamatoria sistémica a la lesión, pues entre más área de necrosis exista mayor será la respuesta sistémica y local de leucocitos.

La estratificación de riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo requiere una integración de información aportada por la clínica, electrocardiograma, marcadores bioquímicos, etc. El análisis de los marcadores bioquímicos ayuda a perfilar el pronóstico, por lo cual se han realizado estudios para utilizar un factor de inflamación como un factor predictor bioquímico. Se han realizado estudios con el recuento leucocitario el cual se ha determinado que puede ser un método de bajo costo para determinar el pronóstico de mortalidad a corto y largo plazo del paciente con IAM (Infarto Agudo de Miocardio).

En Guatemala, no existe un estudio que evalúe la leucocitosis como factor pronóstico de mortalidad de infarto agudo de miocardio, y siendo la medida de recuento de glóbulos blancos una prueba fácil, factible y rápida de realizar, es importante realizar este estudio para poder utilizarla y evaluar la factibilidad del pronóstico de mortalidad de un paciente que curse con un infarto agudo de miocardio.

En los últimos años ha aumentado la evidencia científica del rol de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y patogénia de la trombosis coronaria. Estudios recientes muestran que la elevación de ciertos marcadores inflamatorios se asocia con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo, en el contexto de un síndrome coronario agudo. Sin embargo, el acceso a la mayoría de estos marcadores no es factible, por su costo elevado y la obtención no inmediata, por lo que su utilidad práctica es limitada.

Se realizó un estudio prospectivo observacional del mes de febrero del año 2011 a enero de 2012 en pacientes adultos. Se consideraron todos los pacientes que ingresaron por emergencia al HGSJDD con el diagnóstico de IAM establecido con

historia clínica, EKG y niveles séricos de troponina. Se excluyeron pacientes con condiciones concomitantes que se conocen como productoras de leucocitosis (por ejemplo, infección concomitante). Luego del tamizaje inicial se realizó un recuento de glóbulos blancos y se dio seguimiento intrahospitalario y extrahospitalario a los 3 y 6 meses. Se concluyó que pacientes con IAM, se puede considerar al recuento inicial de glóbulos blancos como un factor pronóstico de supervivencia a los 6 meses.

II. ANTECEDENTES

En Guatemala, al igual que en otros países, las cardiopatías de origen isquémico constituyen un grupo de enfermedades, con mayor frecuencia de origen aterosclerótico y provocan isquemia e infarto del tejido miocárdico. Son la primera causa de mortalidad y la tercera de años potenciales de vida perdidos en el país, la mortalidad por estas enfermedades se sigue incrementando.

Según estudios realizados, la prevalencia del Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es 7 por 1000 habitantes mayores de 15 años. Su incidencia en el año 2005 fue de 1,7 por 1000 habitantes mayores de 15 años con una letalidad de 65.2 %. La mortalidad extrahospitalaria constituye el 62.1 % según un estudio sobre mortalidad en enfermedades cardiovasculares realizado en los años 2004 y 2005 por el Sistema Gerencial de Salud de Guatemala.⁽¹⁾

2.1 Infarto Agudo De Miocardio

Denota al término utilizado para describir los cambios necróticos agudos de miocardio debido a la privación de forma repentina del aporte sanguíneo coronario durante un período de tiempo, resultado casi siempre de una oclusión coronaria aguda.⁽²⁾ La patología coronaria alcanza actualmente proporciones epidémicas; según cifras de la Organización Mundial De La Salud, el evento coronario agudo es el responsable de un tercio de las muertes en hombres entre 45 y 54 años de edad y de la muerte de 4 de cada 10 hombres en todos los grupos de edades.⁽³⁾

El infarto agudo de miocardio se diagnostica en base a tres criterios: clínico, electrocardiográfico y enzimático. En el año 2012 la Asociación Europea de Cardiología, la Asociación Americana de Cardiología y la Federación Mundial de la Salud, definieron que el diagnóstico de infarto agudo de miocardio debe incluir:

- Detección de la elevación de un biomarcador cardiaco (troponina) y al menos uno de los siguientes:
 - Síntomas de isquemia
 - Desarrollo de ondas Q patológicas en EKG
 - Elevación del ST significativa, cambios de la onda T significativas, o nuevo bloqueo de rama izquierdo.

- Identificación de trombo intracoronario por angiografía o autopsia
- Evidencia en imágenes de nueva pérdida de miocardio viable o nueva región de movilidad anormal.⁽⁴⁾

El electrocardiograma tomado aisladamente puede tener baja sensibilidad para IAM en las primeras horas, en el que puede no ser diagnóstico en el 50% de los casos. Tomado aisladamente es el primero en diagnosticar IAM en las primeras tres horas, luego de las cuales es mayor la sensibilidad de las enzimas, y aún mayor si se combinan.⁽²⁾ El EKG es útil tanto para determinar la gravedad del problema como para el tratamiento óptimo inmediato. La elevación del segmento ST indica que la arteria de una zona del miocardio está obstruida. En muchos pacientes, esto evoluciona a un infarto completo, lo que se denomina infarto de miocardio con onda Q. El segmento ST no elevado indica una obstrucción parcial de la arteria y ocurre en alrededor de la mitad de los pacientes con otros signos de enfermedad cardíaca. En estos casos, las pruebas de laboratorio son necesarias para determinar la extensión, si existe, de lesión cardíaca.

2.2 Factores Pronósticos

La mortalidad a corto plazo post IAM ha disminuido en los últimos 30 años, concomitantemente con el incremento de las estrategias de re perfusión. En un estudio realizado en 1987 a 2002 se reportó que la mortalidad a los 28 días disminuyó de 5.3 a 3.8%. En otro estudio se reportó el análisis de 2.5 millones de pacientes del Registro Nacional de infarto al miocardio de Estados Unidos en el cual la mortalidad disminuyó del 10.4 % en 1994 a 6.3% en el 2006. Es importante hacer mención que la mortalidad post infarto está directamente relacionado a perfusión coronaria, comorbilidades, edad, etc.

En un estudio realizado en Francia se observó que la mortalidad a 30 años disminuyó de 13.7 % a 4.4%. Ésta disminución tuvo diferencia en la reperfusión por fibrinólisis o PCI (Intervención percutánea coronaria) y los pacientes que no fueron reperfundidos.⁽⁴⁾

Otro factor relacionado a mortalidad por evento coronario agudo es la diferencia socioeconómica de la población, pues se ha visto que pacientes con dietas pobres o inadecuadas tienen mayor mortalidad después del IAM , asociado a esto también pacientes fumadores.⁽⁵⁾

Considerando que existen factores que tienen relación con el mejor o peor pronóstico de un paciente post IAM, existen la medición de bio marcadores para poder predecir el pronóstico de un paciente con IAM, por lo cual es importante su estudio.

2.2.1 Marcadores de inflamación

Se han realizado múltiples estudios relacionando los reactantes de fase aguda y el pronóstico de los pacientes después de presentarse un infarto agudo al miocardio. En un estudio donde relacionan el conteo de glóbulos blancos, flujo epicárdico, perfusión miocárdica, y resultados clínicos de pacientes con IAM realizado 975 pacientes demostró que: la elevación de glóbulos blancos fue asociada a resistencia a terapia antitrombolisis evaluado 60 y 90 minutos después de la administración de la terapia trombolítica. Se observó que la elevación de glóbulos blancos estaba asociada a una menor perfusión miocárdica después de la perfusión; y se demostró que la leucocitosis era un predictor del desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva. Con esto se demostró que la elevación de glóbulos blancos se asocia a un reducido flujo epicárdico, aumento de formación de trombos en el lugar de ruptura de la placa, sugiriendo que la leucocitosis es un marcador de estados hipercoagulables y tromborresistentes.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Por lo cual es importante conocer los diferentes bio marcadores y la utilidad que se les puede dar respecto al pronóstico de la evolución de los pacientes. A continuación se describen algunos marcadores de inflamación.

2.2.1.1 Velocidad de sedimentación

La velocidad de sedimentación no se correlaciona bien con el tamaño del infarto, después alcanza un pico máximo en el cuarto a quinto días y secundario a una elevación del fibrinógeno y alfa globulina plasmáticos, pero éste máximo no se correlaciona bien con el tamaño del infarto o el pronóstico.⁽⁸⁾

2.2.1.2 Proteína C reactiva (PCR)

Es un reactante de fase aguda producido principalmente por el hígado en respuesta a la interleuquina 6, se eleva en presencia de aterogénesis, ruptura de placa y trombosis. Además los derivados de la trombina y factor crecimiento plaquetario producen IL6 lo que induce la liberación de PCR. Por lo tanto puede ser un predictor de inflamación en pacientes con IAM pero también en procesos cardiovasculares inflamatorios como angina inestable.⁽⁹⁾

Se han realizado estudios correlacionando las concentraciones basales de interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible los cuales aportan pronóstico tras un IAM. En un estudio donde se incluyó a 216 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, realizando las pruebas a las 24 hrs del ingreso hospitalario y a los

30 días. Se reportó que los valores de interleucina 6 en los dos momentos de valoración (día 1, HR = 1.006; intervalo de confianza del 95%, 1.021-1.075, $p < 0.001$) fueron predictores independientes de eventos adversos pero no los de proteína C reactiva ultrasensible del día 1 y 30.

Los pacientes con interleucina 6 el día 1 < 8.24 pg/ml y el día 30 < 4.45 pg/ml fueron los que presentaron la tasa de eventos adversos más baja (4.7%) mientras que los pacientes con valores superiores a la mediana de ambos parámetros fueron los que tuvieron tasa de eventos más alta de 35%.⁽¹⁰⁾⁽⁸⁾

2.2.1.3 Troponina

Consiste en tres subunidades que regulan en proceso de contracción regulado por calcio, incluye a troponina C, I, T. En el miocito inicialmente se libera troponina CTnT, luego TnI. Cuando inicia la necrosis miocárdica, inicia la elevación de sus niveles y se detecta en niveles séricos por arriba de los límites de referencias a las 3 hrs del evento. Luego hay una liberación continua debido a que existe una degeneración de las fibras contráctiles lo cual persiste de 10 a 14 días. En un estudio que se realizó de 458 pacientes con IAM sin elevación del ST ingresados al hospital para angiografía coronaria, se les realizó niveles de troponina de 4 tipos de troponinas y se le realizó proBNP antes de la angiografía. Se encontró que la relación entre los biomarcadores y las lesiones coronarias por angiografía era mayor la troponina ultrasensible con sensibilidad menor de 99 percentil. También el proBNP (Peptidnatiurético cerebral) estaba asociado a lesiones coronarias significativas. El nivel de troponinas cardiacas se relacionaron con muerte de origen cardiaco en los días siguientes, sin embargo el proBNP fue superior que la troponina. Llegando a la conclusión que la troponina sensible es superior a la estándar relacionándolos a lesiones coronarias en pacientes con IAM sin elevación del ST y el proBNP es superior en la predicción de mortalidad a largo plazo.⁽¹¹⁾⁽³⁾

2.2.1.4 proBNP

El péptidonatiurético y su porción N terminal son liberados de los miocitos de ventrículos en respuesta a la tensión y en respuesta a estímulos como isquemia y citoquinas. Esto se libera rápidamente luego del inicio de los síntomas por lo cual ha sido un biomarcador para predicción de pronóstico de pacientes que han presentado ésta patología.

2.2.1.5 Cistatina C

Es un inhibidor de catepsina endógeno. Se produce en todas las células nucleadas en un ritmo constante y es filtrada libremente por el glomérulo sin ser reabsorbida. Se ha utilizado como un mejor biomarcador para filtración glomerular. Sin embargo se ha utilizado como marcador sistémico en procesos inflamatorios y se ha demostrado que es un predictor independiente de mortalidad. ⁽¹²⁾

2.2.1.6 Mioglobina

Es una proteína hem que se libera con rapidez del tejido dañado debido a su pequeño tamaño. Su vida media en plasma es de nueve minutos. Dentro de sus limitaciones podemos encontrar que es liberada en cualquier tejido dañado, es decir su baja especificidad. Sin embargo es el primer biomarcador en elevarse. Por su baja especificidad respecto al pronóstico de IAM y su relación a la severidad de la isquemia, ha perdido su valor como un biomarcador que predice mortalidad.

2.2.1.7 CPK MB

Tiene una alta especificidad por tejido cardíaco. Comienza a elevarse 4 a 6 horas después del inicio del infarto pero no está elevado en todos los pacientes hasta por 12 horas. Sus niveles séricos regresan a la normalidad en 36 a 48 horas, por lo cual no puede utilizarse para diagnóstico tardío, pero si para un re infarto.

2.2.1.8 Leucocitos

Se conocen diferentes mecanismos fisiopatológicos por los que los leucocitos pueden estar implicados en el pronóstico de la cardiopatía isquémica. Por el incremento de la ambiente protrombótico como aumento del factor tisular, mayor relación con plaquetas, alteración del fibrinógeno, mayor cantidad de agregados circulantes o por efectos vasculares como incremento de radicales superóxido, incremento de citocinas, mieloperoxidasa y aceleración de aterosclerosis por una mayor oxidación de partículas de lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad, mayor infiltrado monocitario. En un infarto agudo al miocardio la rotura de la placa produce exposición a sustancias que favorecen la activación y agregación plaquetaria, generación de trombina y finalmente la formación de un trombo. Finalmente el trombo resultante que se forma e interrumpe el flujo sanguíneo y produce un desequilibrio entre suministro y

demanda de oxígeno. Este desequilibrio es intenso y persistente, luego de lo cual surge la necrosis miocárdica. Estas placas están compuestas por tejido fibroso de densidad y celularidad variable con un trombo superpuesto, el calcio, las células espumosas cargadas de líquidos y los lípidos extracelulares forman cada uno el 5% de la superficie restante.⁽⁶⁾La elevación del recuento leucocitario tiene lugar en las 2 horas siguientes al comienzo del dolor torácico, alcanza el máximo a los 2 a 4 días después del infarto y vuelve a la normalidad en una semana. El pico máximo de leucocitosis suele oscilar entre 12 y 15 por $10^3 / \text{mm}^3$, pero en ocasiones llega hasta 20,000 en pacientes con IAM con elevación del ST extensos. Es frecuente un aumento del porcentaje de leucocitos polimorfos nucleares y una desviación a la izquierda con presencia de cayados.

En Estados Unidos, un estudio de cohorte realizado en 515 pacientes admitidos por IAM con elevación del ST de octubre 2000 a febrero 2003 definido infarto bajo criterios del colegio Americano de Cardiología y Sociedad Europea de Cardiología, identificando como leucocitosis como el recuento de glóbulos blancos $1 \times 10^9 / \text{mm}^3$, se obtuvo la muestra en las primeras 24 horas de los síntomas del paciente. Se observó a los pacientes durante los siguientes 30 días y un año, y se obtuvo como resultado que 99 personas que tenían leucocitosis murieron.⁽⁸⁾

En un estudio realizado en la Unidad Coronaria del Hospital de Valencia, España en el año 2004, se analizó a 1,118 pacientes. La mediana de seguimiento de pacientes fue de 10 meses y el recuento de glóbulos blancos fue desde 10,000 a 15,000 y mayor a 15,000. Se registraron 214 muertes (19%): 105 (18.5%) en pacientes con infarto sin elevación del ST y 109 (19%) en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del ST. Observando que la mortalidad a corto y a largo plazo aumentó proporcionalmente al recuento de glóbulos blancos en ambos tipos de infarto agudo al miocardio.⁽¹³⁾

En un estudio prospectivo metacéntrico realizado en el Este Medio de 7,806 pacientes con síndrome coronario agudo de 65 hospitales de 6 países (Kuwait, Bahrain, Qatar, Emiratos Árabes Unidos, Oman, and Yemen). Se separaron a los pacientes en grupos según los niveles de glóbulos blancos al ingreso: G1: <6.00; G2: 6.00-9.99; G3: 10.00-11.99; G4: 12.00). Los resultados demostraron que el 68% de personas del grupo G4 desarrollaron choque cardiogénico comparado con el grupo G1 (95% intervalo de confianza, $p < 0.03$), comparado con el grupo G2 (OR 2.02; 95% CI: 1.51-2.71, $p < 0.001$) y 65% del grupo G4 murieron en el hospital comparado con los grupos G1 y G2. (95% CI: 1.17-2.32; $p < 0.004$). Con lo que se concluyó que el recuento de leucocitos al ingreso es un factor de riesgo independiente de desarrollar choque

cardiogénico intrahospitalario y muerte en pacientes del Este Medio con síndrome coronario agudo. ⁽⁶⁾

En Guatemala no existe un estudio que trate de leucocitosis como factor pronóstico de mortalidad de infarto agudo de miocardio, y siendo la medida de recuento de glóbulos blancos una prueba fácil, factible, y rápida de realizar, es importante realizar este estudio para poder utilizarla y poder determinar el pronóstico de mortalidad de un paciente que curse con un infarto agudo de miocardio.

2.2.2 Función sistólica

La función sistólica es un marcador pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica, la medición de la fracción de eyección al ingreso de un paciente con IAM se ha considerado una medida para evaluar el pronóstico de eventos isquémicos a los 6 meses del evento. En un estudio realizado Valencia, España donde se evaluó a 515 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo sin elevación del ST, se les evaluó la fracción de eyección a 248 pacientes. Se determinó como fracción deprimida $< 50\%$. Se encontró que la fracción de eyección fue el predictor más potente de eventos isquémicos mayores a los 6 meses: edad > 70 años, diabetes insulino dependiente ($p=0.03$), proteína C reactiva > 11 mg/l ($p=0.004$) y fracción de eyección $< 50\%$ ($p<0.0001$). Sin embargo se debe correlacionar con marcadores bioquímicos, electrocardiograma, edad y antecedentes. ⁽¹⁴⁾

2.2.3 Índice de masa corporal (IMC)

Otro factor importante de los pacientes en el momento de la presentación del infarto agudo al miocardio es el índice de masa corporal y las consecuencias metabólicas y cardiovasculares que representa el sobre peso.

Se considera que la asociación de IMC elevados relacionados a complicaciones cardiovasculares fueran más frecuentes en pacientes con obesidad, y de la misma manera se esperaría encontrar mayor mortalidad post IAM en un paciente obeso, sin embargo en un estudio donde se comparó dos grupos de pacientes de Estados Unidos en el año 2003 a 2004 (PREMIER) y del año 2005 a 2008 (TRIUMPH), donde se examinaron un total de 6,359 pacientes categorizados según su IMC. Se encontró que la media de IMC que era de 28.6 kg/m² fue inversamente asociado a mortalidad de un año y se determinó que el IMC aumentado comparado con pacientes con IMC 18.5 kg/m² tenía un 68% menor mortalidad a un año post evento ($p<0.001$).⁽¹⁵⁾

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Determinar la mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio y su relación con leucocitosis al ingreso.

3.2 Específicos

- 3.2.1 Determinar los valores de glóbulos blancos en pacientes con infarto agudo de miocardio en las primeras 24 horas de inicio de los síntomas.
- 3.2.2 Describir las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio.
- 3.2.3 Determinar si existe relación entre la mortalidad intrahospitalaria a los 3 y 6 meses, y el nivel de glóbulos blancos al ingreso.
- 3.2.4 Determinar el valor predictivo de la leucocitosis para mortalidad por infarto agudo de miocardio.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio: Observacional, prospectivo.

4.2 Población: todos los pacientes ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan De Dios con diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

4.3 Muestra: Pacientes ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan De Dios con diagnóstico agudo de miocardio en los meses de febrero del año 2011 a enero de 2012.

4.4 Objeto de estudio: Pacientes ingresados al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan De Dios con diagnóstico agudo al miocardio, que son egresados dentro de los meses de febrero del año 2011 a enero 2012.

4.5 Criterios de inclusión y exclusión:

- **Inclusión:**

- ✓ Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos ingresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST.
- ✓ Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos ingresados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio sin elevación del ST.

- **Exclusion:**

- ✓ Pacientes quienes al ingreso tuvieron un evidente proceso infeccioso o patología hematológica que produce leucocitosis.

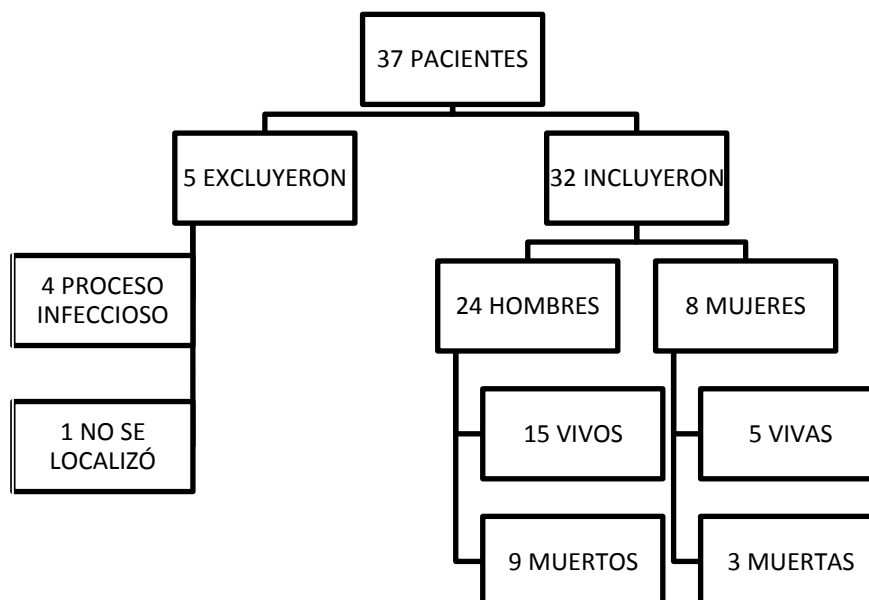
4.6 Operacionalización de variables

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Recuento leucocitario	Recuento de glóbulos blancos en sangre.	Número de glóbulos blancos en hematología del paciente, realizada en las primeras 24 horas de presentar los síntomas.	Cuantitativa	Numérica	Glóbulos blancos/ m3
Velocidad de sedimentación	Es la precipitación de los eritrocitos en un tiempo determinado, que se relaciona directamente con la tendencia de los glóbulos rojos hacia la formación de acúmulos así como a la concentración plasmática de proteínas.	Valor de la velocidad de sedimentación en la hematología de ingreso.	Cuantitativa	Numérica	Velocidad de sedimentación mm/ hr
Infarto agudo miocardio	Trastorno del músculo cardíaco, producido como consecuencia de una disminución del riesgo sanguíneo, por una obstrucción de las arterias coronarias.	Infarto agudo al miocardio con elevación del ST y sin elevación del ST diagnosticado mediante EKG y enzimas cardíacas.	Cualitativa	Nominal	Si/No
Muertes	Número de defunciones	Número de muertes relacionadas como consecuencia de un IAM.	cualitativa	Nominal	Si/No
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Hombre o mujer	cualitativa	Nominal	Hombre o mujer
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años que ha vivido un paciente.	cualitativa	Ordinal	Edad en años

4.7 Procedimiento: Se analizó los casos de infarto agudo de miocardio durante los meses de febrero a julio del año 2011 que ingresaron al Departamento de Emergencia de adultos del HGSJDD. El diagnóstico de IAM fue establecido con historia clínica, EKG y niveles séricos de troponina considerando los infartos con elevación del ST y sin elevación del ST. Se realizó hematología completa a su ingreso. Se recolectaron los datos mediante la revisión de expedientes clínicos y entrevista directa, luego se realizó un formulario para obtener los datos. A los pacientes que tenían a su ingreso hospitalario alguna patología productora de leucocitosis como procesos infecciosos se les excluyó. Se documentó a los pacientes que fallecieron intrahospitalariamente y a los pacientes que fueron egresados, tres meses y seis meses posteriores a su egreso para verificar si habían fallecido o no.

4.8 Métodos Estadísticos: Para realizar la base de datos de los resultados se utilizó el programa de Microsoft Office Access 2003, para realizar las tablas Excel 2007, y para calcular los valores estadísticos se utilizó el programa SOFA STATS. Para calcular la relación entre variables independientes se utilizó desviación estándar, media y valor *p*. Y para graficar la supervivencia y la relación con leucocitosis se utilizó una gráfica de Kaplan Mayer.

GRAFICA 1



4.9 Aspectos Éticos: Con el propósito de considerar los aspectos éticos para la realización de éste proyecto se mantuvo la confidencialidad de las identidades de la población a estudio.

V. RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes , 24 (75%) de sexo masculino y 8 (25%) de sexo femenino. La edad promedio de la población fue de 63.37 ± 15.79 . La edad promedio de hombres fue de 62.31 ± 15.73 y de mujeres 66.56 ± 16.59 .

Al analizar el recuento de glóbulos blancos se encontró que el valor de la población fue de 11.73 ± 5.77 en hombres de 11.07 ± 3.91 y mujeres 13.72 ± 9.55 . Los días promedio de hospitalización fue de 12.44 ± 8.91 , los pacientes de sexo masculinos de 13.17 ± 9.68 y femeninos 10.25 ± 6.02 .

Se analizaron las muertes acumuladas a los seis meses, encontrando 12 muertes de las cuales 3 eran pacientes femeninas y 9 eran pacientes masculinos .La edad de los pacientes vivos a los seis meses es de 58.85 ± 16 años y de los muertos de 70.92 ± 12.69 años ($p = 0.022$) se pudo demostrar que si hubo diferencia en las edades de los pacientes que fallecieron. La edad de hombres vivos a los 6 meses fue de 59.02 ± 16.71 años y los que fallecieron fue de 67.8 ± 12.99 años (NS). Mujeres vivas a los 6 meses fue de 49.45 ± 12.2 y de los que murieron fue de 80.3 ± 5.83 ($p = 0.22$).

El promedio del recuento inicial de leucocitos de la población a los seis meses fue de $11.73 \times 10^3 /\text{mm}^3$ y de los fallecidos fue de $15.1 \times 10^3 /\text{mm}^3$ (p para la diferencia = 0.014). En pacientes masculinos, el recuento promedio de leucocitos a los seis meses fue de $9.62 \times 10^3 /\text{mm}^3$ y de muertos fue de $13.52 \times 10^3 /\text{mm}^3$ ($p = 0.015$) encontrando una relación entre leucocitosis y mortalidad en los hombres y población general. En mujeres el valor de glóbulos blancos de la población viva fue de 10.88 ± 3.49 y de muertos de 19.94 ± 14.52 (NS) éste valor no fue estadísticamente significativo debido a la población pequeña de pacientes femeninas.

Se utilizó una gráfica de Kaplan Meyer para calcular la sobrevida a los seis meses según los niveles de glóbulos blancos utilizando el valor medio a partir de $12.5 \times 10^3 /\text{mm}^3$ glóbulos blancos. Encontrando un riesgo de 4.82, con sensibilidad de 67% y especificidad de 83%. También un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de 79%. (Gráfica 2)

Del total de pacientes que presentaron IAM se encontró que 30 pacientes presentaron IAM con elevación del ST y 2 Sin elevación del ST. Al analizar las complicaciones post IAM de las cuales se analizaron la presencia de choque, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, insuficiencia cardiaca congestiva, muerte, muerte a los 3 meses y 6 meses. Se obtuvo que del total de complicaciones post IAM, tres pacientes presentaron choque y leucocitosis, dos pacientes presentaron muerte y leucocitosis en el tiempo de hospitalización. Uno de los pacientes presentó taquicardia ventricular y

leucocitosis. Un paciente presento insuficiencia cardiaca congestiva sin leucocitosis, y un paciente presento fibrilación ventricular sin leucocitosis.

Tabla 1
Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con IAM

		X±DS	
EDAD (años)	32	63.37±	15.79
Mujeres	8	66.56±	16.59
Hombres	24	62.31±	15.73
<hr/>			
DIAS HOSPITALIZACIÓN		12.44±	8.91
Mujeres	8	10.25±	6.02
Hombres	24	13.17±	9.68
<hr/>			
RECUESTO GLOBULOS BLANCOS (x 1,000)		11.73±	5.77
Mujeres	8	13.72±	9.55
Hombres	24	11.07±	3.91
<hr/>			

Tabla 2

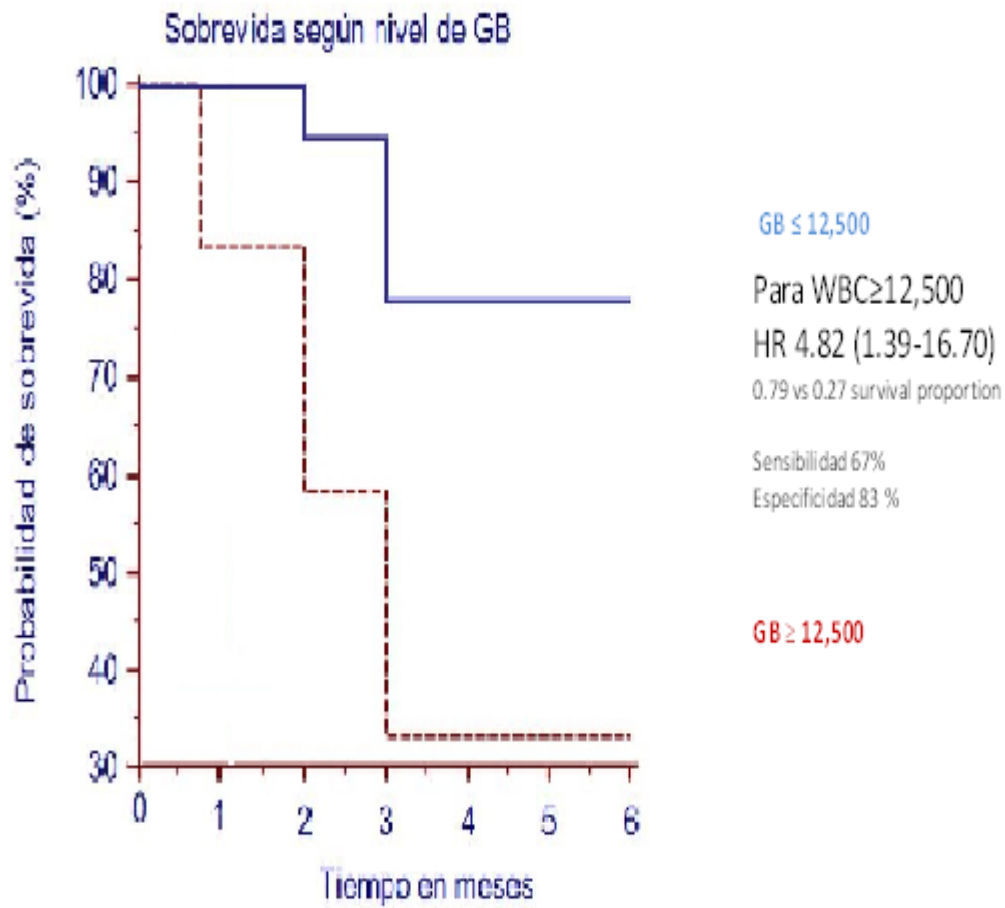
Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes a 6 meses de IAM

	VIVOS		MUERTOS		P
	(6 MESES)		(6 MESES)		
	n=20	n=12			
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$			
EDAD (años)		58.85± 16		70.92± 12.69	0.022
Mujeres	5	49.45± 12.2	3	80.3± 5.83	0.017
Hombres	15	59.02± 16.71	9	67.79± 12.99	NS
<hr/>					
DIAS HOSPITALIZACIÓN		13.11± 10.81		12.25± 6.14	NS
Mujeres	5	9± 0	3	13.33± 10.11	NS
Hombres	15	13.93± 11.73	9	11.88± 5.06	NS
<hr/>					
RECuento GLOBULOS BLANCOS (x 1,000)					
	20	9.83± 2.08	12	15.1± 8.18	0.014
Mujeres	5	10.88± 3.49	3	19.94± 14.52	NS
Hombres	15	9.62± 1.81	9	13.52± 5.27	0.015

*p< 0.05 valor estadístico significativo

Gráfica 2

Sobrevida de pacientes según valor de glóbulos blancos



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Se evaluó un total 32 pacientes , 24 (75%) de sexo masculino y 8 (25%) de sexo femenino. La edad media para hombres vivos a los 6 meses fue de 62.31 ± 15.73 años y los que murieron fue de 67.8 ± 12.99 . Y mujeres vivas a los 6 meses fue de 66.56 ± 16.59 y que murieron fue de 80.3 ± 5.83 años.

No hubo significancia en la relación con los pacientes vivos y muertos a los seis meses de estudio y los días de estancia hospitalaria.

Con respecto a la leucocitosis , la media de leucocitos de todos los pacientes vivos a los seis meses fue de $11.73 \times 10^3/\text{mm}^3$ y muertos a los seis meses fue de $15.1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0.014$) La media de leucocitosis de mujeres vivas a los seis meses fue de $10.88 \times 10^3/\text{mm}^3$ y muertos a los seis meses fue de $19.94 \times 10^3/\text{mm}^3$ lo cual no tuvo un valor significativo, esto pudo haber sucedido debido a que la muestra de población femenina era muy pequeña, como ya sabemos la prevalencia de IAM es más frecuente en el sexo masculino y se encontró únicamente 8 pacientes de sexo femenino. Sin embargo en hombres la media de leucocitosis de pacientes vivos a los seis meses fue de $9.62 \times 10^3/\text{mm}^3$ y de muertos fue de $13.52 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p= 0.015$) .

(tabla 1)

En otros estudios se ha visto diferentes valores de leucocitosis que han relacionado con la mortalidad. Como en un estudio realizado en Estados Unidos donde encontraron que 515 pacientes admitidos por IAM con elevación del ST (año 2000-2003) que demostró que un recuento de glóbulos blancos de $1 \times 10^9/\text{l}$ y se relacionaron a mortalidad ⁽⁸⁾. En otro estudio realizado en España en el 2004 se analizaron 1,118 pacientes determinaron que 214 pacientes con leucocitosis mayor a 15,000 murieron y se demostró que la mortalidad a corto y largo plazo aumentó proporcionalmente al recuento de glóbulos blancos ⁽¹³⁾. Y en otro estudio realizado en el Este Medio donde se observaron a 7,806 pacientes se vio que pacientes con leucocitos mayor a 12,000 glóbulos blancos murieron el 68%, éste estudio es el más parecido a éste estudio por el valor de glóbulos blancos relacionado a mortalidad ⁽⁶⁾. En éste estudio se demuestra que si tiene una relación significativa como valor pronóstico de mortalidad la leucocitosis pues se demostró que los pacientes que ya estaban muertos a los seis meses habían presentado leucocitosis a su ingreso. En base a estos valores de leucocitosis del presente trabajo y a los valores estadísticos se vio que con un valor de corte de leucocitosis mayor a $12.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ si demuestra un cambio en la supervivencia de los pacientes a los seis meses estadísticamente significativo, por lo cual se realizó

el punto de corte en éste valor y se hizo curva de sobrevivencia. Como podemos observar la curva de sobrevivencia de Kaplan Mayer nos podemos dar cuenta que se evidencia que con un valor superior de 12,500 glóbulos blancos un descenso en la sobrevivencia del 35 % comparado con un valor menor a 12,500 glóbulos blancos una sobrevivencia del 80%. Esto mostró un valor predictivo positivo de 73% y un valor predictivo negativo de 79% ^(Gráfica 2). Y con esto se puede concluir que la leucocitosis, utilizando el punto de corte de 12,500 glóbulos blancos, puede considerarse como factor predictor de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 El promedio del recuento inicial de leucocitos se puede considerar como un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con IAM.
- 6.1.2 Leucocitosis > 12,500 glóbulos blancos tiene una especificidad de 83% y sensibilidad 67% para predecir mortalidad.

6.2 Recomendaciones

Se debe realizar recuento de glóbulos blancos al ingreso de los pacientes con diagnóstico de IAM y se debe considerar que quienes a su ingreso presenten leucocitosis $>12,500/\text{mm}^3$ tienen mayor mortalidad a los 6 meses post evento, lo cual es útil en nuestro medio, ya que es una medida factible de realizar, fácil y económica. Se debe considerar en todos los pacientes que ingresan con IAM y darles un mejor seguimiento en consulta externa, mejor monitorización intrahospitalario y extrahospitalariamente. Además dar adecuado plan educacional a los pacientes sobre el riesgo de muerte. Por lo cual, en pacientes con diagnóstico de IAM, se recomienda considerar el recuento inicial de glóbulos blancos como un factor pronóstico de mortalidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bermudez H C. Mortalidad por enfermedad Cardiovascular Guatemala. Guatemala; 2004-2005. Reporte del Sistema Gerencial de Salud
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Tratado de Cardiología. 2012. p. capítulo 50.
3. Luepker R V, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the . Circulation [Internet]. 2003 Nov 18 [cited 2013 May 22];108(20):2543–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610011>
4. Peter WF Wilson, MD Pamela S Douglas JSA. Prognosis after myocardial infarction. Up to date. 2013;(Mi).
5. O'Flaherty M, Bishop J, Redpath a., McLaughlin T, Murphy D, Chalmers J, et al. Coronary heart disease mortality among young adults in Scotland in relation to social inequalities: time trend study. Bmj [Internet]. 2009 Jul 14 [cited 2013 May 16];339(jul14 3):b2613–b2613. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2613>
6. Barron H V., Cannon CP, Murphy S a., Braunwald E, Gibson CM. Association Between White Blood Cell Count, Epicardial Blood Flow, Myocardial Perfusion, and Clinical Outcomes in the Setting of Acute Myocardial Infarction : A Thrombolysis In Myocardial Infarction 10 Substudy. Circulation [Internet]. 2000 Nov 7 [cited 2013 Mar 12];102(19):2329–34. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.102.19.2329>
7. García-moll X. bioestadística , significación clínica . ¿ Dónde estamos ? Revista Española de Cardiología. 2007;60(12):1220–2.
8. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Bacchi-Reggiani L, et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9-month mortality after coronary angioplasty for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. Circulation [Internet]. 2005 Oct 11 [cited 2013 May 16];112(15):2332–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203907>
9. Kennon S, Timmis AD, Whitbourn R, Knight C. C reactive protein for risk stratification in acute coronary. Heart Journal [Internet]. 2003;89(89):1288–90. Available from: hrt.2008.153635
10. Manzano-ferna S, Lip GYH, Casas T, Mateo-martı A, Pe P, Martı J, et al. interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la prediccion de la evolucion clinica en síndromes coronarios agudos sin elevacion del segmento ST. Revista española de Cardiología. 2013;66(3):185–92.
11. Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, Eek C, Skulstad H, Aaberge L, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute

coronary syndrome: Prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *American heart journal* [Internet]. Mosby, Inc.; 2013 May [cited 2013 May 13];165(5):716–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622908>

12. Lindahl B. Acute coronary syndrome - the present and future role of biomarkers. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* [Internet]. 2013 Mar 23 [cited 2013 Apr 17];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23525876>
13. Núñez JE, Núñez E, Bertomeu V, Fácila L, Sanchis J, Bodí V, et al. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart (British Cardiac Society)* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 May 16];91(8):1094–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1769045&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. García-moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo : ¿ listos para usarlos en la práctica clínica ? *Revista Española de Cardiología*. 2005;5(6):615–7.
15. Bucholz EM, Rathore SS, Reid KJ, Jones PG, Chan PS, Rich MW, et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *The American journal of medicine* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Aug [cited 2013 Mar 8];125(8):796–803. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483510>

VIII. ANEXOS

8. 1 Hoja de Recolección de Datos

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EXPEDIENTE:	
EDAD:	
SEXO:	MASCULINO O FEMENINO
LUGAR DE RESIDENCIA	
TELÉFONO:	
CELULAR:	

DATOS DE INGRESO:

FECHA DE INGRESO:		
FECHA DE EGRESO:		
SERVICIO DE ALTA:		
No. HEMATOLOGIA INGRESO		
RECuento de LEUCOCITOS AL INGRESO:		
	Totales	Porcentaje
Neutrófilos:		
Linfocitos:		
Monocitos:		
Eosinófilos:		
Basófilos:		
Hemoglobina:		
Hematocrito:		
VCM:		
MCH:		
MCHC:		
RDW:		
PLAQUETAS:		
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN:		

No. QUÍMICA		
CPK TOTAL :		
CPK MB:		
TROPONINA:		
MIOGLOBINA:		
HALLAZGOS EN EL EKG		
KILLIP Y KIMBALL		
TIMI		
COMPLICACIONES POST INFARTO:	MUERTE	
	CHOQUE CARDIOGÉNICO	
	TAQUICARDIA VENTRICULAR	
	FIBRILACIÓN VENTRICULAR	

SEGUIMIENTO A LOS 3 MESES

FECHA: _____

PRESENTO DEFUNCIÓN A CAUSA DEL INFARTO PREVIO	SI O NO

SEGUIMIENTO A LOS 6 MESES

FECHA: _____

PRESENTO DEFUNCIÓN A CAUSA DEL INFARTO PREVIO	SI O NO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO" para propósito de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-134/2013

23 de julio de 2013

Doctora
Rita María Medrano Juárez
JEFE DE RESIDENTES
DEPTO. MEDICINA
Guatemala

Doctora Medrano:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, le comunica que el Informe Final de la Investigación titulado "**LEUCOCITOSIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.




Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c. archivo

Julia