



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**INCIDENCIA DE PREDIABETES Y DIABETES MELLITUS
POSTERIOR A PANCREATITIS AGUDA EN PACIENTES
DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

PRESENTADA POR

Flavio Cuéllar Roque

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

ASESOR(ES)

Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes

Aguascalientes, Ags, 15 de Enero del 2019



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION Y
COMITE DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI86/CI52/18

Aguascalientes, Ags., a 09 de Noviembre de 2018.

**DR. FLAVIO CUELLAR ROQUE
DR. CARLOS ALBERTO DOMINGUEZ REYES**

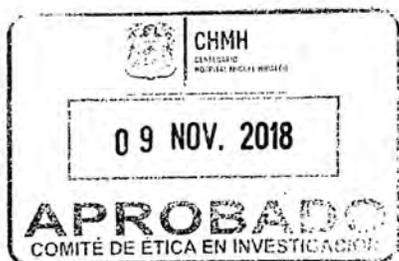
Investigadores:

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del día 08 de Noviembre del presente año, revisó y decidió Aprobar con número de identificación **2018-R-25**, el proyecto de investigación que a continuación se describe:

"INCIDENCIA DE PREDIABETES Y DIABETES MELLITUS POSTERIOR A PANCREATITIS AGUDA "

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.



ATENTAMENTE

**DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITE DE INVESTIGACIÓN**

SECRETARIO TECNICO DEL COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



IMAG/cmva*

2AV GÓMEZ MORIN S/N
COL. LA ESTACION - ALAMEDA
C.P. 20259 AGUASCALIENTES, AGS.



(449) 994 67 20 SECTOR CIVIL
(449) 994 67 52 SECTOR PRIVADO



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**

**FLAVIO CUÉLLAR ROQUE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E**

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“INCIDENCIA DE PREDIABETES Y DIABETES MELLITUS POSTERIOR A PANCREATITIS
AGUDA EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Medicina Interna

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”**

Aguascalientes, Ags., a 7 de Diciembre de 2018.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Aguascalientes, Aguascalientes a 22 de Noviembre de 2018

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SÓTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Flavio Cuéllar Roque, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"Incidencia de Prediabetes y Diabetes Mellitus posterior Pancreatitis Aguda en pacientes del Centenario Hospital Miguel Hidalgo"

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes
(CLÍNICO Y METODOLÓGICO)

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación, CHMH.
c.c.p. Médico Residente
c.c.p. Archivo

2AV GÓMEZ MORÍN S/N
COL. LA ESTACION - ALAMEDA
C.P 20259 AGUASCALIENTES, AGS

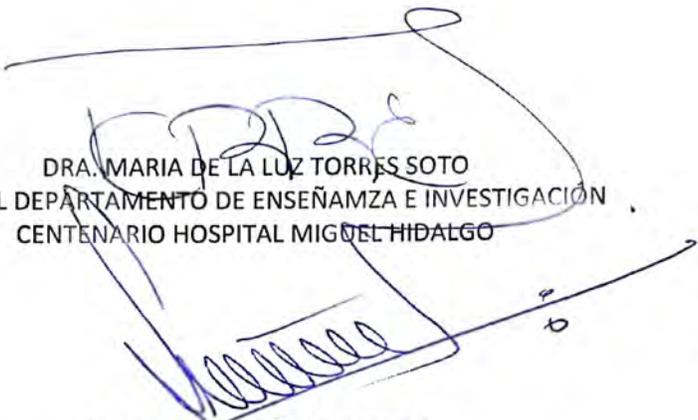


(449) 994 67 20 SECTOR CIVIL
(449) 994 67 52 SECTOR PRIVADO

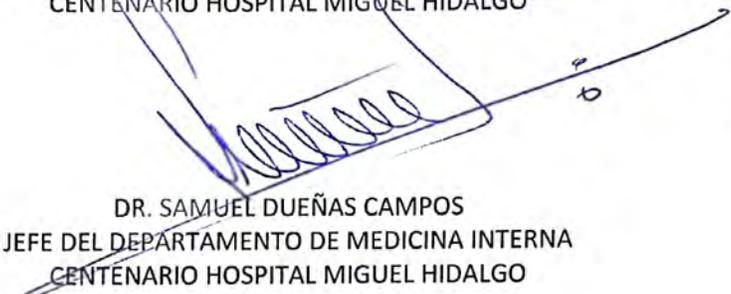


CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DR. SAMUEL DUEÑAS CAMPOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DRA. GABRIELA RAMIREZ MORALES
PROFESOR TITULAR DE POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



DR. CARLOS ALBERTO DOMINGUEZ REYES
ASESOR METODOLÓGICO Y CLÍNICO DE TESIS

2AV. GÓMEZ MORIN S/N
COL. LA ESTACION - ALAMEDA
C.P. 20259 AGUASCALIENTES, AGS.



(449) 994 67 20 SECTOR CIVIL
(449) 994 67 52 SECTOR PRIVADO

AGRADECIMIENTOS

Una cuartilla restringida con amplios márgenes no es suficiente para agradecer a todas las personas que me han ayudado y acompañado a cumplir uno de los objetivos más grandes en mi vida: la obtención del título de especialidad.

Agradezco a mis pacientes, son mis libros preferidos, son aquellas personas que me enseñaron a que la enfermedad no es solo una clasificación universal, una ficha o un turno, sino todo lo contrario, que a pesar de compartir una enfermedad, son un universo completamente diferente uno del otro, pero a la vez no son diferentes a mí, porque también forman parte de una familia, aman y sueñan.

Agradezco al Centenario Hospital Miguel Hidalgo que se convirtió en mi casa durante estos 4 años y el lugar donde crecí como médico. Además al personal de enfermería, archivo clínico y en especial al personal de laboratorio por su apoyo incondicional.

Agradezco a todos mis maestros de especialidad con quienes estoy en deuda por que cada uno de ellos forma parte de los peldaños donde me sostengo y quienes han sido, hasta el momento, una motivación continua para seguir subiendo. Agradezco a mis compañeros residentes, quienes se convirtieron en mi familia y en definitiva estoy orgulloso de cada uno de ellos.

A mi familia, quienes son un pilar fundamental en mi vida y me han impulsado a seguir adelante.

Agradezco a mi esposa, Sara Eleonor, por acompañarme en cada momento, por mantenerme a bordo de nuestros sueños, por crecer a mi lado y principalmente, por acompañarme en la lucha para cambiar al mundo.

En especial agradezco al Doctor Carlos Alberto Domínguez y a su esposa, la Doctora Julieta González, con quienes compartí el desarrollo de este trabajo, además, me han enseñado nuevas perspectivas que alimentaron mi juicio, criterio y forma de ver el mundo. No solo han sido grandes maestros en el ámbito médico, sino, también en mi desarrollo como ser humano. Agradezco su apoyo incondicional a pesar de los terribles obstáculos a los que se enfrentaron. Grandes ejemplos a seguir.

ÍNDICE

ÍNDICE.....	i
ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS.....	ii
RESUMEN.....	iii
ABSTRACT	iv
MARCO TEÓRICO	1
1) ¿Qué es la Diabetes Mellitus?	1
2) ¿Como ha impactado la Diabetes Mellitus en el Mundo?.....	4
3) ¿Cómo ha impactado la Diabetes Mellitus en México?	5
4) ¿Cuáles son las hipótesis más aceptadas de la génesis de la Diabetes?.....	5
5) Importancia de la Célula B.....	7
6) ¿Cómo la pancreatitis puede desarrollar Diabetes Mellitus?	8
ANTECEDENTES	10
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
METODOLOGÍA.....	16
1. Tipo de estudio:	16
2. Tamaño de la muestra:.....	16
3. Pacientes:.....	17
4. Recolección de Datos.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA.....	35

ÍNDICE DE FIGURAS Y CUADROS

Figura 1 Sifón (Ilustrado por Flavio Cuéllar Roque)	2
Fórmula 1 Tamaño de la Muestra	16
Cuadro 1 Operacionalización de variables obtenidas en la primera etapa del estudio.	18
Fórmula 2 Presión Arterial Media. Donde PAD es la presión arterial diastólica, y PAS es la presión Arterial Sistólica.	20
Cuadro 2 Operacionalización de variables obtenidas en la segunda etapa del estudio.	21
Cuadro 3: Criterios para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.	23
Fórmula 3: Fórmula de la incidencia Acumulada	24
Figura 2: Flujograma del estudio.	26
Cuadro 4: Características clínicas de la Población.	27
Cuadro 5: Características clínicas del grupo total, de una muestra al azar y de la muestra estudiada.	28
Cuadro 6: Características clínicas de los 29 individuos agrupados de acuerdo a su condición de tolerancia a la glucosa. Donde DM es Diabetes Mellitus.	29
Cuadro 7: Riesgo relativo para el desarrollo de alteración en el metabolismo de la glucosa posterior a Pancreatitis Aguda.	30
Figura 3: Grafica de Forest del riesgo relativo (IC 95%) para el desarrollo de Diabetes Mellitus posterior a Pancreatitis Aguda	30

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS: Los sujetos que sufrieron de pancreatitis aguda (PA) deberían formar parte del escrutinio para anomalías de la glucosa, pero existe poca evidencia sobre la incidencia de prediabetes y Diabetes Mellitus (DM) en esta población. Nuestro objetivo es describir la incidencia de anomalías en el metabolismo de la glucosa y conocer factores de riesgo asociados en personas sin DM después de un episodio de PA.

MÉTODOS: Se realizó un estudio de corte prospectivo con pacientes sin antecedente de DM diagnosticados con PA entre 2012 y 2017. Los sujetos fueron citados y evaluados utilizando criterios diagnósticos internacionales para identificar prediabetes y DM. Se calculó la incidencia acumulada además del riesgo relativo de algunas variables para explorar su asociación con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

RESULTADOS: 29 pacientes fueron evaluados. Se encontraron anomalías en 18 de los 29 pacientes, 14 (53%) de los pacientes con prediabetes y 4(13%) con DM. El uso de insulina durante la hospitalización y la gravedad de la PA presentaron asociación significativa para el desarrollo de DM, RR 2.3 (1.4.-4.0) y 2.1 (1.04-4.5), respectivamente. La incidencia acumulada para cualquier tipo de anomalía en la glucosa fue de 62% para un seguimiento promedio de 2.5 años.

CONCLUSIONES: Este reporte preliminar muestra que los pacientes que presentaron un episodio de PA presentan un perfil de alto riesgo para el desarrollo de diferentes grados de anomalías en el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto, deberían ser incluidos en estrategias de escrutinio para la detección de DM.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus, Pancreatitis Aguda.

ABSTRACT

BACKGROUND AND AIMS: Subjects who have suffered an acute pancreatitis (AP) episode should be screened for glucose abnormalities, but little is known about the incidence of prediabetes and Diabetes Mellitus (DM) in such population. We aim to describe the incidence glucose abnormalities and its associated risk factors in non-diabetic subjects after an AP episode.

METHODS: A prospective cohort of non-diabetic patients diagnosed with AP between 2012 and 2017 was made. Subjects were evaluated for prediabetes or DM using the international diagnostic criteria. Accumulative incidence was calculated. To explore association of some variables with glucose abnormality relative risk (RR; CI 95%) was calculated in a bivariate manner.

RESULTS: 29 patients have been met. Abnormalities in glucose metabolism were found in 18 of 29 participants of whom 14 (53%) had prediabetes, and 4 (13%) diabetes. There were no significant differences among groups. The use of insulin during hospitalization and the severity of the AP were significantly associated to the presence of prediabetes or diabetes in the follow up, RR 2.3 (1.4.-4.0) and 2.1 (1.04-4.5); respectively. The accumulative incidence of any type of glucose abnormality was 62% for a mean follow-up of 2.5 years.

CONCLUSIONS: This preliminary report of subjects followed years after an episode of AP shows the high risk profile for developing different grades of glucose abnormalities soon afterwards these patients should be included in screening strategies for early detection of DM.

KEY WORDS: Diabetes Mellitus, Acute pancreatitis.

MARCO TEÓRICO

1) ¿Qué es la Diabetes Mellitus?

La humanidad se encuentra en constante cambio, hemos adquirido conocimientos que a través de generaciones nos ayudan a la resolución de problemas. Es así como, conforme se avanza en la comprensión de los mecanismos biológicos, fisiológicos y patológicos, hemos encontrado algunas respuestas que nos ayudan a desarrollar avances para la comprensión de enfermedades y sus posibles soluciones.

Para ilustrar este fenómeno es necesario describir el progreso científico y tecnológico desde su inicio. En resumen, las primeras culturas que plasmaron sus conocimientos acerca de diversas enfermedades como Egipto, China, India, Grecia o Babilonia se centraban en una descripción sintomática en un contexto místico-religioso ⁽¹⁾. Mientras tanto, durante el renacimiento, con los cambios políticos y filosóficos característicos de esta época, se logró enfocar en el hombre. Éste “Humanismo” abrió las puertas hacia la investigación de la anatomía (Andreas Vesalius), los descubrimientos topográficos del cuerpo humano sentaron las bases para la aplicación de técnicas quirúrgicas (Ambroise Paré), la comprensión del funcionamiento del cuerpo (William Harvey) y el descubrimiento del microscopio (Robert Hooke) ⁽²⁾. Por lo tanto, podemos considerar que este re-nacimiento de las ciencias, sentó las bases para la medicina moderna que se expresó con mayor fuerza durante el siglo 19, donde comenzó un progreso exponencial que no se ha detenido hasta nuestros tiempos ⁽¹⁾. Además, con el apoyo de las corrientes científicas desarrolladas durante el siglo 19, se consolidó a la medicina como la conocemos en la actualidad.

Este progreso científico y tecnológico ha servido para la formulación de hipótesis ingeniosas y la aceptación de diversas teorías. Pero, así como la humanidad ha encontrado respuestas, también surgen nuevas preguntas.

La Diabetes Mellitus no ha escapado de este proceso, y al igual que muchos otros padecimientos descritos en la antigüedad, primero se plasmaron los signos y síntomas de la enfermedad. Fue así como los antiguos egipcios describieron por primera vez en el Papiro de Ebers una enfermedad caracterizada por sed, producción excesiva de orina y pérdida de peso. En la India también se encontraron con este fenómeno, el cual se conoció como

मधुमेह “madhumeha”, cuya traducción del hindú sería “orina dulce”, ya que la orina de los pacientes atraía a las hormigas ⁽³⁾. Mientras tanto, los griegos y romanos también describieron esta enfermedad. Fue Apollonius de Memphis quien designó a este conjunto de síntomas como διαβήτης (Diabetes), que significa sifón ⁽⁴⁾.

Como describo en la siguiente figura, un sifón era un dispositivo que constaba de una tubería para pasar a través de ella algún líquido de un contenedor a otro dispuesto por debajo del primero.

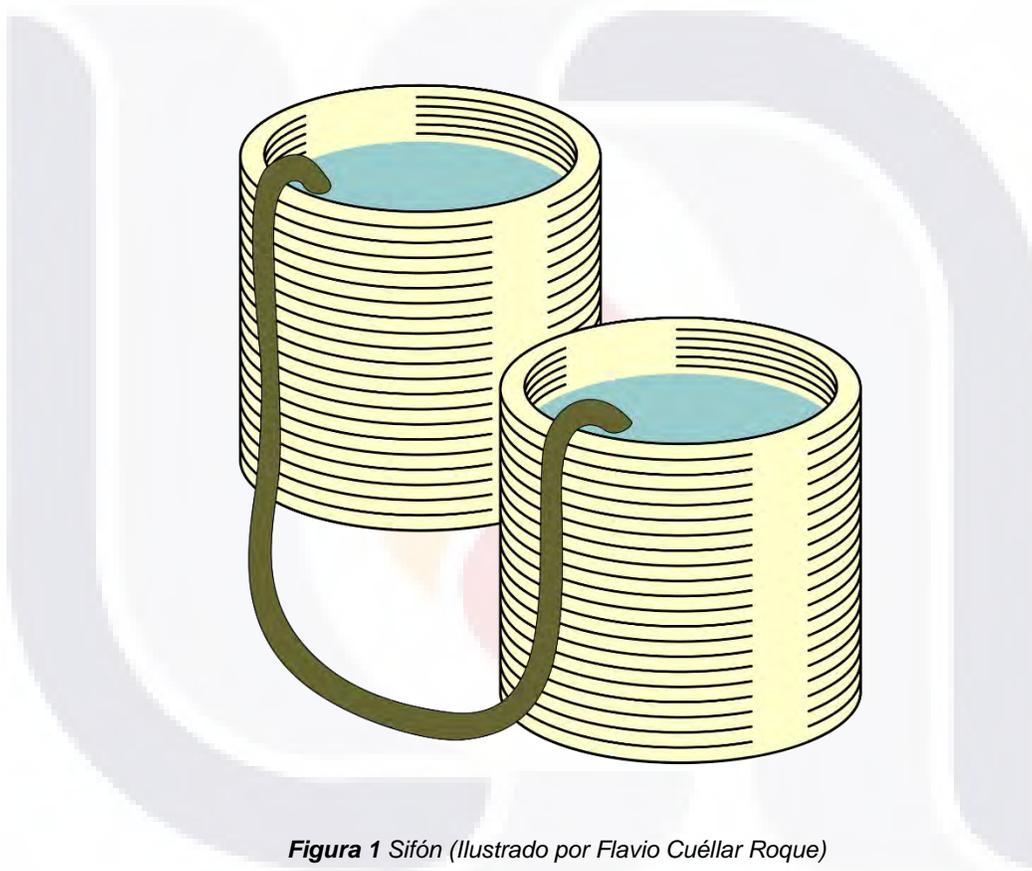


Figura 1 Sifón (Ilustrado por Flavio Cuéllar Roque)

La palabra Mellitus, proveniente del latín y que significa dulce como la miel, fue asignada por el cirujano general John Rollo en 1798 para poder diferenciarla de la Diabetes Insípida, en la cual la orina del paciente no presentaba sabor ⁽⁴⁾.

No fue sino hasta la revolución científica que surgió entre el siglo 18 y que continuó durante el siglo 19 y 20, además del desarrollo de diversas corrientes científicas que nacieron gracias a los descubrimientos previos, que fue vislumbrando la etiología y dando

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

forma la fisiopatología de la Diabetes. Fue así como gracias al descubrimiento del microscopio durante el renacimiento y la corriente desencadenada por la teoría celular que Paul Langerhans en 1869 descubrió una agrupación celular en el parénquima pancreático al cual le dio nombre de islotes ⁽⁵⁾. Actualmente se conocen como islotes de Langerhans. Este descubrimiento fue una de las piedras angulares para la explicación etiopatogénica de la Diabetes Mellitus, ya que experimentos posteriores desembocaron en el descubrimiento de la insulina. Este proceso inició con la hipótesis de que la ausencia una hormona producida en los islotes de Langerhans podría ser la causa de Diabetes, hipótesis derivada de los experimentos de Mering y Minkowsky, ya que, al extraer el páncreas de los perros, éstos desarrollaban Diabetes. Sin haber sido descubierta, Schafer, acuñó el nombre de “insulina” (proveniente de los islotes) a esta posible hormona. Pero fue en 1921 cuando Banting y Best realizaron una serie de experimentos donde descubrieron la insulina.

Si bien, Sushruta y Charaka, durante los siglos 500 a 400 ac. ya habían identificado dos fenotipos en los pacientes con Diabetes ⁽³⁾. Fue hasta la década de los 60s con el apoyo de los inmunoensayos que se pudo cuantificar la insulina en sangre y clasificar a la Diabetes tipo 1 como aquella con ausencia de insulina y la tipo 2 como aquella con deficiencia o resistencia a la insulina ⁽⁴⁾. Estos avances durante las épocas molecular e inmunológica fueron de suma importancia ya que sentaron las bases para la definición y las clasificaciones actuales.

Como he explicado anteriormente, a través del tiempo y gracias a los avances y diversas corrientes científicas, se ha logrado un consenso en la definición de Diabetes Mellitus, como lo propone la Asociación Americana de Diabetes: un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crónica como resultado de dos fenómenos principales: 1) Defecto en la secreción de la insulina, 2) Defecto en la acción de la insulina o 3) Ambos fenómenos. Pero también reconoce que la enfermedad es sumamente heterogénea, con presentaciones variables y de etiologías diferentes ⁽⁶⁾.

Esta heterogeneidad ha obligado a los expertos a clasificar a la Diabetes Mellitus en 4 grandes grupos:

- 1) Diabetes Mellitus tipo 1
- 2) Diabetes Mellitus tipo 2
- 3) Diabetes Gestacional
- 4) Otros tipos de Diabetes

Cada categoría de esta clasificación se caracteriza por presentar mecanismos fisiopatológicos específicos para cada una de ellas y de los cuales hablaré más adelante.

2) ¿Cómo ha impactado la Diabetes Mellitus en el Mundo?

La Diabetes Mellitus constituye una verdadera pandemia. En las estadísticas publicadas por la Federación Internacional de la Diabetes indican que para el 2017 había 451 millones de personas entre 18 a 99 años en el mundo con Diabetes. Estimando que para el 2045 incremente a 642 millones de personas ⁽⁷⁾. Si bien estas cifras contemplan todos los tipos de Diabetes Mellitus exceptuando la diabetes gestacional y que la gran mayoría corresponde a la Diabetes Mellitus tipo 2, que también involucra otros factores de riesgo como la resistencia a la insulina o la dislipidemia asociada, no debemos olvidar que sin importar la etiología de la hiperglicemia, la exposición prolongada a la misma causa daño en la homeostasis vascular debido a la disfunción de las células endoteliales y las células del músculo liso⁽⁸⁾ desembocando en daño micro y macrovascular que incrementa morbimortalidad.

Aproximadamente 4 millones de personas entre 20 a 79 años murieron de Diabetes en el 2017, esto equivale a que una persona con Diabetes muera cada 8 segundos. Por lo tanto, la Diabetes Mellitus es la primera causa de muerte en el mundo en este grupo de edad. Y cerca del 50% de estas muertes es en menores de 60 años ⁽⁷⁾. Además de esto, la Diabetes Mellitus también implica un impacto económico para los países, sistemas de salud y principalmente para el individuo y sus familias ⁽⁹⁾.

También, el 50% de las personas en quienes se estima que tienen Diabetes Mellitus en el mundo, es decir 225.5 millones de personas, aún no se ha diagnosticado, incrementando el riesgo de complicaciones y muerte prematura ⁽⁷⁾.

3) ¿Cómo ha impactado la Diabetes Mellitus en México?

El panorama pandémico no es la excepción en Norteamérica y el caribe, de hecho, tiene la mayor prevalencia de Diabetes Mellitus en el mundo, hasta el 13% de las personas entre 20 a 79 años, es decir, 45.9 millones de personas ⁽⁷⁾.

En México la prevalencia promedio es del 9.4%, más en mujeres (10.3%) que en hombres (8.4%) ^(47,48) y se encuentra en el 5to lugar del “Top 10” de países con mayor número de personas con Diabetes Mellitus en el mundo, con un aproximado de 12 millones de personas con esta enfermedad ⁽⁷⁾. Para ponerlo en perspectiva, si pudiéramos agrupar a toda esta población, constituiría cerca de 8 veces la zona metropolitana de Aguascalientes o la mitad de la zona metropolitana del Valle de México ⁽¹⁰⁾. Estadísticas de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) han registrado una prevalencia aún mayor, de hasta 15.8% en la población adulta, calificando a México como el país más prevalencia de Diabetes entre los países que conforman esta organización ⁽¹¹⁾.

En 2016 fallecieron 105,574 personas con Diabetes y actualmente se considera la segunda causa de muerte en el país ⁽¹⁰⁾.

4) ¿Cuáles son las hipótesis más aceptadas de la génesis de la Diabetes?

Si bien, los diferentes tipos de Diabetes Mellitus comparten la característica común de hiperglicemia plasmática, debemos comprender que se han descubierto diferentes vías que desembocan en este fenómeno.

El primer experimento relevante fue el realizado por Minkowski y Mering en 1889, después de una disputa en la biblioteca de Strassburg sobre el papel del páncreas para la absorción de los lípidos en el intestino. Por lo que ese mismo día realizaron una pancreatectomía total en un perro, siendo su sorpresa la del desarrollo de hiperglicemia plasmática, poliuria y glucosuria en el perro ^(12,13). Sin darse cuenta descubrieron la Diabetes Pancreática. Por lo tanto, este experimento comprobó que la ausencia de la masa pancreática implica el desarrollo de Diabetes Mellitus, sentando así las bases para la explicación de su etiología. Un estudio posterior elaborado por Allen en 1920 confirmó este

hallazgo, además determinó que la pérdida de 1/6 a 1/10 del páncreas del perro es suficiente para desarrollar diabetes ⁽¹⁴⁾.

En los seres humanos no se había determinado la fracción del páncreas que debía perderse para desarrollar diabetes mellitus, pero los estudios histopatológicos realizados por Weichselbaum demostraron extensas zonas de fibrosis e inflamación en pacientes con diabetes mellitus⁽¹⁵⁾ contribuyendo a la hipótesis de la posible pérdida de la funcionalidad pancreática.

Hasta este momento era aceptado que se requería de una pérdida del parénquima pancreático para el desarrollo de la Diabetes Mellitus que suponía una disminución de la secreción de insulina. Pero diversas circunstancias desviaron la investigación hacia otras vías fisiopatológicas, perdiéndose el interés en la pérdida de la masa pancreática.

En 1938, Shields Warren, un patólogo austriaco, publicó en su libro “La patogénesis de la Diabetes” ⁽¹⁶⁾ las observaciones en una serie de 534 pacientes que fallecieron por Diabetes Mellitus. En resumen, 127 personas (23%) no presentaron alteraciones histopatológicas, 129 personas (24%) presentaban fibrosis de las Células B del páncreas, 200 personas (37%) presentaron hialinización de los islotes, solamente 22 personas (4%) presentaron degeneración hidrofóbica, 38 personas (7%) presentaron hipertrofia del páncreas y 18 personas (3%) presentaron cambios menores. Lo interesante de este estudio es que, si bien, poco más del 60% de los pacientes presentaban cambios histológicos clásicos que explicaban el motivo de la hiperglicemia, como la hialinización de los islotes y la degeneración hidrofóbica encontradas en las autopsias de pacientes con diabetes no insulino dependiente, así como la fibrosis pancreática encontrada habitualmente en niños con diabetes insulino dependiente, el 23% no presentaba cambios. Este hecho provocó el interés de muchos investigadores en la búsqueda de vías fisiopatológicas diferentes a la pérdida de la masa pancreática que explicaran el desarrollo de la Diabetes Mellitus, enfocándose en los defectos de la liberación y la función de la insulina.

Así pues, podemos concluir que la cascada de eventos presentes en todos los pacientes con Diabetes Mellitus, sin importar su etiología, desemboca en uno de dos fenómenos principales o la combinación de ellos: 1) un déficit en la secreción de insulina y 2) un defecto en la función de la insulina, que culminan en la característica principal de la Diabetes Mellitus: la hiperglicemia.

5) Importancia de la Célula B

El páncreas es un órgano sumamente complejo que involucra funciones tanto endocrinas (secreta hormonas al torrente sanguíneo) como exocrinas (secreta hormonas a hacia la luz intestinal) ⁽¹⁷⁾. La diferenciación entre estas funciones la he mencionado brevemente en párrafos anteriores, pero debo recalcar que Paul Langerhans, mientras se encontraba realizando su tesis doctoral en el laboratorio de Rodolf Virchow en 1869, encontró agrupaciones de células endócrinas en una distribución peculiar en forma islas a través del parénquima pancreático altamente vascularizadas, estas islas están constituidas por un centro de células β , rodeadas de otros tipos de células endócrinas, pero fue Banting y Best quienes asociaron la secreción de la insulina a estas células en 1922 ⁽¹⁸⁾.

En el páncreas humano sano existen hasta 1-2 millón de islotes pancreáticos, los cuales constan de un núcleo de células β rodeadas de una fina manta de otras células endócrinas como células α (secretoras de glucagón), células δ (secretoras de somatostatina), células F (secretoras de péptido pancreático) y células ϵ (secretoras de grelina) en diferentes proporciones ⁽¹⁷⁾. Las células predominantes son las células β conformando el 55% de los islotes ⁽¹⁷⁾, la función principal es secretar cantidades adecuadas de insulina activa como respuesta a nutrientes, actividad física, estímulos nerviosos y otras hormonas para mantener niveles de glucosa óptimos y lograr el adecuado funcionamiento de los tejidos en el cuerpo ⁽¹⁸⁾. Para poder realizar este proceso, la célula β , debe censar la cantidad de glucosa que existe en el torrente sanguíneo, y puede realizarlo gracias a la gran vascularización fenestrada del islote de Langerhans y a las abundantes proteínas transportadoras de glucosa en la membrana celular.

Dada la importancia de la función de esta célula y su papel fundamental en el desarrollo de Diabetes Mellitus y otras enfermedades, el curso de las investigaciones en la actualidad ha regresado a la evaluación de las poblaciones de células β en el páncreas ^(19,20), es por esto que la comunidad científica busca estrategias para cuantificar y cualificar la población celular mediante la estimación de la masa de células β ⁽²¹⁾ asociándolo a la salud o enfermedad de los individuos, como lo demostró Alexander E. Buttler y colaboradores en el 2003 quienes relacionaron la pérdida de la masa de células B con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 ⁽²²⁾.

6) ¿Cómo la pancreatitis puede desarrollar Diabetes Mellitus?

Conscientes de la heterogeneidad de la diabetes mellitus y sus diferentes orígenes, los procesos inflamatorios pueden ser una causa que promueve la destrucción de masa de células β pancreáticas condicionando la pérdida de la homeostasis en el metabolismo de la glucosa ⁽²³⁾.

Como parte de estos procesos inflamatorios, e independientemente de su causa, la pancreatitis aguda es una inflamación del tejido pancreático de rápida instauración como consecuencia de la activación prematura de las enzimas pancreáticas ⁽²⁴⁾.

El páncreas exocrino juega un papel fundamental en este proceso. Esta porción del páncreas consta de células acinares y ductales, que se encuentran en estrecha relación con los islotes de Langerhans, siendo separados únicamente por una fina capa de fibras de colágeno, por lo tanto, ambas porciones del páncreas pueden interactuar a través de sus productos de secreción ⁽²⁵⁾. Las células acinares se encuentran encargadas de secretar más de 20 tipos de enzimas digestivas que incluyen tripsinogeno, proteasas, lipasas, ribonucleasas, amilasa e hidrolaza, además de pequeñas cantidades de Na^+ , Cl^- , and H^+ . Normalmente, las enzimas son sintetizadas y secretadas en su forma inactivas como proenzimas o zimógenos para evitar la autodigestión del órgano. Cuando las enzimas llegan al duodeno, donde las células de la mucosa secretan enteropeptidasa, enzima encargada de activar el tripsinógeno en forma de tripsina y subsecuentemente, la tripsina, activará el resto de las proenzimas ⁽²⁶⁾.

Por otro lado, la pancreatitis aguda inicia con un incremento de la actividad de la proteasa dentro de las células acinares. El mecanismo que desencadena la activación acinar de los zimógenos y apoptosis no es muy bien entendido, y parece ser diferente dependiendo la etiología de la pancreatitis. Pero las investigaciones de Peterson y colaboradores coinciden en que la alteración en la homeostasis del calcio intracelular juega un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Es así como el reflujo biliar ocasionado por la litiasis biliar o incluso el alcoholismo, al igual que altas concentraciones de ácidos grasos libres observados en pacientes con hipertrigliceridemia, además de la hipercalcemia entre otras alteraciones mecánicas y metabólicas se asocian a altas concentraciones intracelulares de calcio El resultado final es la autodigestión y destrucción

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tanto de las células acinares como del tejido adyacente, incluyendo las células pertenecientes a los islotes de Langergans ⁽²⁷⁾.

La relevancia de la pancreatitis aguda, radica en que es uno de los desórdenes gastrointestinales más comunes que requieren hospitalización ⁽²⁸⁾, tan solo en Estados Unidos, representa cerca de 270000 hospitalizaciones al año ⁽²⁹⁾, además la incidencia de esta enfermedad ha incrementado en los últimos años en los países occidentales, actualmente se reporta de 13 a 45 casos por 100000 personas al año ^(30,31). Se ha asociado al incremento de obesidad, incremento de la incidencia de litiasis biliar y el incremento en el consumo de alcohol ⁽³²⁾.

La incidencia en México no parece ser diferente a la reportada en otros países, la etiología más frecuente es la biliar en 66,60%, alcohol en el 15,90%, hipertrigliceridemia en el 7,80% y etiología no determinada fue aproximadamente de 7,20% ⁽³³⁾. En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, la frecuencia etiológica de las pancreatitis correspondió a origen biliar en un 51.2%, alcohol 30.2, Hipertrigliceridemia 14%, y a otras causas 4.6% ⁽³⁴⁾.

En resumen, la pancreatitis aguda es un fenómeno inflamatorio relativamente frecuente en la población occidental, cuyo proceso puede promover la destrucción de masa de células β y desencadenar la pérdida de la homeostasis de la glucosa.

ANTECEDENTES

Han existido múltiples estudios que evalúan la función endocrina y exocrina del páncreas en pacientes con pancreatitis crónica, pero son pocos los estudios que han evaluado esta función en pacientes con pancreatitis aguda y aún menos estudios que involucren la asociación entre la pancreatitis aguda con el desarrollo de la Diabetes Mellitus, probablemente debido a que la hiperglicemia presente en el cuadro agudo se considere un fenómeno transitorio que se resuelve en la mayoría de los pacientes ⁽²³⁾. Este punto de vista explica el motivo de la falta de monitorización posterior al alta hospitalaria.

Johansen y Ornosholt en Dinamarca durante 1972 fueron los primeros que incursionaron en la hipótesis de esta asociación, ellos evaluaron a 22 pacientes que habían presentado pancreatitis aguda en los 4 años previos al estudio, quienes fueron sometidos a una curva de tolerancia a la glucosa con 100mg de glucosa, considerándose positiva la prueba si mantenía un valor de glucosa plasmática mayor o igual a 120mg/dl a las 2hrs 30 minutos posterior a la carga de carbohidratos. Los resultados demostraron que cuatro de los 22 pacientes evaluados presentaron persistencia de los valores de glucosa plasmática mayores a 120mg/dl a las 2 horas 30 minutos considerando una frecuencia de 18% ⁽³⁵⁾. Sin embargo, el número de pacientes es limitado y no se consideraron variables asociadas al paciente y a la enfermedad.

En 1992 el grupo de médicos liderado por Erikson en Finlandia, consideró que variables como el tipo de tratamiento podrían influir en el desarrollo de diabetes pancreatitis aguda. Así en 36 pacientes que sobrevivieron a pancreatitis fulminante (este término solía referirse a pancreatitis asociada a falla multiorgánica) y que fueron seguidos durante los siguientes 6 años encontraron que 20 pacientes desarrollaron diabetes posterior a la pancreatitis, 13 de ellos fueron sometidos a algún tipo de pancreatectomía y solamente 7 pacientes que recibieron un tratamiento conservador desarrollaron diabetes ⁽³⁶⁾. Este trabajo influyó en el tratamiento actual de la pancreatitis al evidenciar mayores complicaciones del tratamiento quirúrgico. Sugiere que la aparición de diabetes mellitus posterior a la pancreatitis aguda es causada por la resección del tejido pancreático. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron diabetes en el grupo conservador no fueron del todo estudiados.

Confirmando la hipótesis de Erikson, Umno y colaboradores llevaron a cabo un estudio en Italia en el cual evaluaron a 40 pacientes que habían presentado pancreatitis aguda durante 1990 a 1994 con un seguimiento hasta el 2006. Encontraron que solo 6 pacientes desarrollaron diabetes, todos ellos posterior al tercer año de seguimiento, concluyendo que no existía asociación entre la pancreatitis y el desarrollo de la diabetes, incluso otras variables como la obesidad y el tabaquismo no tuvieron significancia en la asociación. Por lo tanto no recomiendan la monitorización ni pruebas de escrutinio para la detección de insuficiencia endócrina en este grupo de pacientes ⁽³⁷⁾.

Por otro parte, el estudio realizado por el equipo de Tomas Symersky en países bajos, demostró que en el seguimiento de 34 pacientes que presentaron pancreatitis aguda, 12 de ellos (36%) desarrollaron algún tipo de insuficiencia pancreática, incluso posterior a pancreatitis leve y la proporción de los pacientes que la desarrollaron después de un cuadro grave, fue similar. Es decir, que sin importar la gravedad de la inflamación, un porcentaje significativo de pacientes puede desarrollar diabetes mellitus ⁽³⁸⁾.

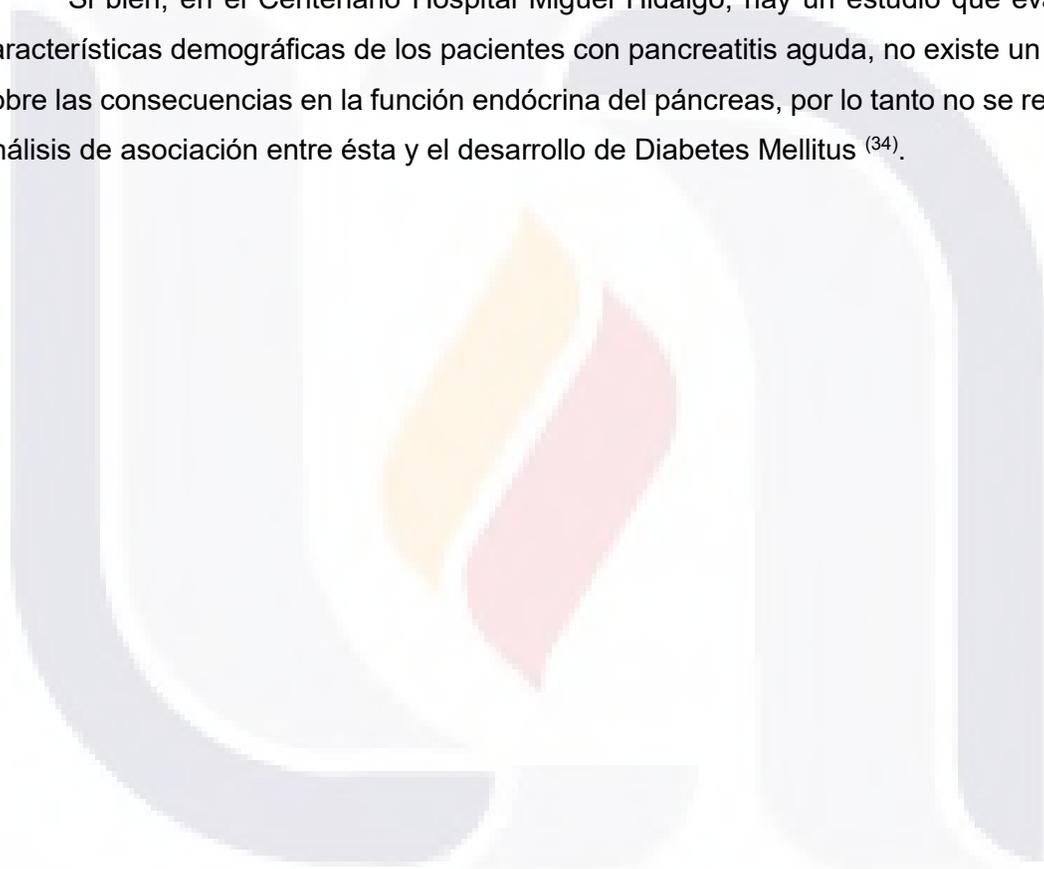
Siguiendo este concepto, Deqing Wu y colaboradores en Shangai también dieron seguimiento a 59 pacientes que sobrevivieron a la pancreatitis aguda durante uno a seis años y fueron comparados con un grupo control sano. Encontraron que el grupo que presentó pancreatitis aguda desarrolló más alteraciones en la glucosa en ayuno, secreción de insulina en ayuno y péptido C. Concluyeron que los posibles riesgos asociados para el desarrollo de diabetes posterior a pancreatitis pueden ser necrosis pancreática, obesidad, hiperlipidemia y abuso de alcohol. Concluyen que se requiere monitorización posterior a la pancreatitis e incitan a investigar más con respecto al tema ⁽³⁹⁾.

Por último, el estudio más reciente, publicado en el 2015, dio seguimiento a 2500 pacientes asiáticos posterior a pancreatitis, comparados con un grupo control, encontraron que el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus incrementa posterior a la pancreatitis hasta 5.9 veces sin importar la gravedad de la enfermedad ⁽⁴⁰⁾.

Hasta el momento, en la guía de los estándares de cuidado médico en la Diabetes de la Asociación Americana de Diabetes del 2018, la diabetes mellitus de aparición posterior a pancreatitis aguda, forma parte de la clasificación: Tipos específicos de diabetes debido a otras causas en el subgrupo de enfermedades exocrinas del páncreas, sin embargo, la pancreatitis, no forma parte de los criterios para el escrutinio de diabetes o prediabetes en el adulto asintomático ⁽⁶⁾.

Mientras tanto, en México, solamente existe un trabajo realizado por el equipo de cirugía en el Hospital General de México donde evaluaron la función endócrina de 137 pacientes con pancreatitis en quienes se realizó necrostomía pancreática, encontrando una prevalencia de Diabetes Mellitus del 65.7% ⁽⁴¹⁾. Sin embargo, este trabajo considera la hipótesis Erikson, y contempla que la pérdida quirúrgica de la masa de células B pancreática es la causa de Diabetes Mellitus. No existen otros trabajos que realicen esta asociación en pacientes en quienes no fueron sometidos a cirugía.

Si bien, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, hay un estudio que evalúa las características demográficas de los pacientes con pancreatitis aguda, no existe un análisis sobre las consecuencias en la función endócrina del páncreas, por lo tanto no se realizó un análisis de asociación entre ésta y el desarrollo de Diabetes Mellitus ⁽³⁴⁾.



DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

A pesar de que la pancreatitis aguda es un fenómeno relativamente frecuente en la población occidental con una incidencia aproximada de 13 a 45 casos por 100,000 personas al año y siendo una de las principales causas de hospitalización, además cuyo proceso inflamatorio puede promover la destrucción de masa de células β desencadenando la pérdida de la homeostasis de la glucosa y que podría incrementar la probabilidad para el desarrollo de Diabetes Mellitus, las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes ⁽⁶⁾, así como las guías de práctica clínica en México ^(42,43), no contemplan la pancreatitis aguda como parte de los criterios para el escrutinio de diabetes o prediabetes en el adulto asintomático debido a la falta de evidencia.

JUSTIFICACIÓN

Aunque existen diversos estudios que sugieren la existencia de un alto riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus posterior a pancreatitis aguda, la evidencia sigue siendo altamente cuestionable con tasas elevadas de variabilidad dependiendo los grupos estudiados, además, hasta el momento no hay estudios realizados en México con respecto al tema, este trabajo busca brindar el primer paso en el estudio de la función endócrina en pacientes que presentaron pancreatitis aguda y encontrar la incidencia del desarrollo de Diabetes Mellitus en la población mexicana.



OBJETIVOS

Primario

Conocer la incidencia de Prediabetes y Diabetes Mellitus en los pacientes que fueron hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo por presentar pancreatitis aguda entre Enero del 2012 a Junio del 2017.

Secundarios

Conocer las características demográficas de los pacientes que fueron hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo por presentar pancreatitis aguda entre Enero del 2012 a Junio del 2017.

Conocer el perfil bioquímico de los pacientes que fueron hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo por presentar pancreatitis aguda según su etiología entre Enero del 2012 a Junio del 2017.

Identificar los indicadores que se asocien al desarrollo de Diabetes Mellitus en los pacientes que presentaron pancreatitis hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo entre Enero del 2012 a Junio del 2017.

METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio:

Estudio de Cohorte prospectivo, observacional, descriptivo.

2. Tamaño de la muestra:

Consideramos como universo a todos los pacientes que presentaron Pancreatitis Aguda sin antecedente de Diabetes Mellitus con hospitalización en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en un periodo comprendido entre el 01 de Enero del 2012 al 31 de Diciembre del 2017.

Son 290 pacientes los que constituyeron nuestro universo para el cálculo del tamaño de la muestra. Empleamos la siguiente formula ⁽⁴⁵⁾:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{N \times Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + (Z_{\alpha}^2 \times p \times q)}$$

Fórmula 1 Tamaño de la Muestra

Donde "N" es el tamaño de la población, "Z α " es el intervalo o nivel de confianza, "p" es la proporción esperada, "q" es 1-p y d es la precisión o margen de error.

Consideramos un nivel de confianza de 95% con un margen de error del 10% y con una probabilidad esperada de 18% ⁽³⁵⁾. Obteniendo una muestra de 48 pacientes.

3. Pacientes:

En una primera etapa que consta de recolección de datos, se obtuvieron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de egreso de pancreatitis aguda registrados en los archivos clínicos del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2017.

El criterio de Inclusión consiste en:

- 1) Pacientes que hayan presentado Pancreatitis Aguda por primera vez requiriendo hospitalización en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Los criterios de exclusión consisten en:

- 1) Menores de 16 años
- 2) Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus
- 3) Enfermedad subyacente que requiera uso de esteroides.
- 4) Defunción durante hospitalización.
- 5) No cumplir con criterios de Pancreatitis Aguda según el consenso de Atlanta 2012
- 6) No contar con datos completos en el expediente
- 7) No contar con datos de contacto
- 8) No aceptar la consulta de seguimiento

4. Recolección de Datos

Para la recolección de datos se realiza una revisión sistemática de los expedientes en búsqueda de criterios de exclusión.

Para el diagnóstico de Pancreatitis Aguda se siguieron los lineamientos diagnósticos propuestos en la revisión de la clasificación de Pancreatitis Aguda del 2012 ⁽⁴⁴⁾ los cuales consideran que deberá cumplirse al menos dos de los siguientes criterios: 1) Dolor abdominal consistente con Pancreatitis Aguda (de inicio agudo, persistente, intenso, en epigastrio que se irradia a la espalda); 2) Concentraciones séricas de lipasa o amilasa al menos tres veces arriba del límite superior normal; 3) Hallazgos imagenológicos

característicos en la tomografía computarizada de abdomen contrastada, resonancia magnética abdominal o ultrasonografía abdominal.

Una vez confirmado el diagnóstico de Pancreatitis Aguda se organizaron los datos a través de una hoja de procesamiento de datos electrónico utilizando Microsoft Excel 2013, categorizando las siguientes variables:

Cuadro 1 Operacionalización de variables obtenidas en la primera etapa del estudio.

Variable	Definición	Clasificación	Registro
Edad actual	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente hasta la actualidad	Cuantitativa Discreta	1,2,3 ...
Edad al momento de la Pancreatitis Aguda.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente al momento de presentar la Pancreatitis Aguda.	Cuantitativa Discreta	1,2,3 ...
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen la condición de hombre y mujer.	Cualitativa Dicotómica	Mujer Hombre
Antecedente Familiar de Diabetes Mellitus	Diagnóstico de Diabetes Mellitus entre los familiares de primer grado del paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Diabetes Mellitus	Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Hipertensión Arterial Sistémica	Diagnóstico previo de Hipertensión Arterial Sistémica en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Evento Vascular Cerebral	Diagnóstico previo de evento vascular cerebral isquémico en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Diagnóstico previo de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Demencia	Diagnóstico previo de cualquier tipo de Demencia en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de Enfermedad Arterial Periférica	Diagnóstico previo de Enfermedad Arterial Periférica en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Antecedente personal de	Diagnóstico previo de Insuficiencia Renal Crónica	Cualitativa Dicotómica	Si No

Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis	en Hemodiálisis en el paciente.		
Antecedente personal de Cáncer	Diagnóstico previo de Cáncer en el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Etiología de la Pancreatitis Aguda	Probable causa de la pancreatitis aguda, se clasificará como: <ol style="list-style-type: none"> 1) Biliar: si la pancreatitis aguda fue asociado a litiasis biliar. 2) Alcohólica: si la pancreatitis aguda fue asociado a ingesta de alcohol reciente. 3) Triglicéridos: si la pancreatitis aguda fue asociado a niveles plasmáticos de Triglicéridos >1000mg/dl. 4) No determinada: Cuando la pancreatitis aguda no pudo asociarse a alguna de las causas anteriores. 	Cualitativa Politómica Nominal	Biliar Alcohólica Triglicéridos Post. CPRE No Determinada
Puntaje de escala de coma de Glasgow	Escala de aplicación neurológica que permite evaluar el nivel de conciencia del paciente considerando la respuesta verbal, respuesta ocular y respuesta motora.	Cuantitativa Discreta	3-15
Temperatura	Grado o nivel de calor del paciente.	Cuantitativa Continua	°C
Presión Arterial Sistólica	Corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole.	Cuantitativa Discreta	mmHg
Presión Arterial Diastólica	Corresponde al valor mínimo de la presión arterial durante la diástole.	Cuantitativa Discreta	mmHg
Presión Arterial Media	Estimación de la presión de perfusión de órganos corporales utilizando la siguiente formula:	Cuantitativa Discreta	mmHg

	$PAM = PAD + \frac{PAS - PAD}{3}$ <p>Fórmula 2 Presión Arterial Media. Donde PAD es la presión arterial diastólica, y PAS es la presión Arterial Sistólica.</p>		
Frecuencia Cardíaca	Cantidad de latidos cardiacos del paciente por minuto	Cuantitativa Discreta	Latidos por minuto
Frecuencia Respiratoria	Cantidad de respiraciones del paciente por minuto	Cuantitativa Discreta	Respiraciones por minuto.
Peso	Medida de la masa del paciente	Cuantitativa Continua	Kg.
Talla	Medida de la altura del paciente.	Cuantitativa Continua	m
Índice de Masa Corporal	Razón matemática que asocia el peso y la talla del paciente	Cuantitativa Continua	Kg/m ²
Amilasa sérica	Concentración plasmática de Amilasa	Cuantitativa Continua	mg/dl
Lipasa sérica	Concentración plasmática de Lipasa	Cuantitativa Continua	mg/dl
Sodio sérico	Concentración plasmática de Sodio	Cuantitativa Continua	mg/dl
Potasio sérico	Concentración plasmática de Potasio	Cuantitativa Continua	mg/dl
Creatinina sérica	Concentración plasmática de Creatinina	Cuantitativa Continua	mg/dl
Filtrado Glomerular	Cálculo de volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman con fórmula de CKD-EPI a partir de las concentraciones plasmáticas de Creatinina.	Cuantitativa Continua	ml/min
Hemoglobina	Concentración sérica de Hemoglobina.	Cuantitativa Continua	g/dl
Hematocrito	Volumen de glóbulos rojos con relación al total de la sangre	Cuantitativa Continua	1%, 2%, 3%...
Leucocitos	Concentración sérica de Leucocitos	Cuantitativa Continua	Células x 10 ³
Gravedad de Pancreatitis	Estimación gravedad siguiendo los lineamientos recomendados por la revisión de la clasificación de Pancreatitis Aguda del 2012 ⁽⁴⁴⁾ .	Cualitativa Politómica Nominal	Leve Moderadamente Grave Grave

Puntuación APACHE II	Estimación de gravedad usando puntuación de APACHE II ⁽⁴⁶⁾	Cuantitativa Discreta	1,2,3...
----------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------	----------

Durante la etapa de categorización, se excluyeron a los pacientes que cumplieron con alguno de los criterios de exclusión expuestos previamente.

En la segunda etapa se citaron a consulta los pacientes captados en la primera etapa que cumplieron con los criterios de inclusión, no haber presentado algún criterio de exclusión y haber sido localizables. En esta consulta se evaluaron datos clínicos de Diabetes Mellitus como pérdida de peso, polidipsia, polifagia, poliuria y se solicitaron muestras de laboratorio que consistieron en 1) HbA1c y 2) Glucosa en ayuno. En el siguiente cuadro muestro el método de recolección de la información.

Cuadro 2 Operacionalización de variables obtenidas en la segunda etapa del estudio.

Variable	Definición	Clasificación	Método de Medición	Registro
Uso de Insulina durante la Hospitalización	Requerimiento y uso de insulina durante la hospitalización bajo criterio médico.	Cualitativa Dicotómica	Búsqueda sistemática en expediente	Si No
Pérdida de peso	Disminución del 5% de peso comparado con peso habitual.	Cualitativa Dicotómica	Interrogatorio	Si No
Polidipsia	Sensación excesiva de sed o necesidad de ingesta de agua.	Cualitativa Dicotómica	Interrogatorio	Si No
Polifagia	Necesidad imperiosa e ingesta excesiva de alimentos.	Cualitativa Dicotómica	Interrogatorio	Si No
Poliuria	Incremento en la frecuencia y volumen de	Cualitativa Dicotómica	Interrogatorio	Si No

	gasto urinario con respecto a uresis habitual.			
Presión Arterial Sistólica	Corresponde al valor máximo de la presión arterial en sístole.	Cuantitativa Discreta	Se utilizará el método auscultatorio de la presión arterial y posterior a 5 minutos de reposo con paciente en posición sedentaria con esfigmomanómetro de mercurio adaptando el mango de presión en parte superior de brazo insuflando y desinflando para identificar fase I de los ruidos de Korotkoff.	mmHg
Presión Arterial Diastólica	Corresponde al valor mínimo de la presión arterial durante la diástole.	Cuantitativa Discreta	Se utilizará el método auscultatorio de la presión arterial y posterior a 5 minutos de reposo con paciente en posición sedentaria con esfigmomanómetro de mercurio adaptando el mango de presión en parte superior de brazo insuflando y desinflando para identificar fase V de los ruidos de Korotkoff	mmHg
Peso	Medida de la masa del paciente	Cuantitativa Continua	Medición en balanza mecánica de plataforma, con paciente sobre plataforma en bipedestación	Kg

			contralateral a las vigas de medición.	
HbA1c	Cuantificación de la Fracción A1c de la glucosilación de la hemoglobina.	Cuantitativa Continua	Toma de muestra realizada en laboratorio hospitalario, con análisis en equipo COBAS Integra 400 plus.	%
Glucosa	Concentración sérica de glucosa en el paciente.	Cuantitativa Continua	Toma de muestra realizada en laboratorio hospitalario, con análisis en equipo COBAS Integra 400 plus.	mg/dl

El análisis de las muestras se realizó en el laboratorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, utilizando equipo COBAS Integra 400 Plus que se encuentra certificado.

Para el diagnóstico de Diabetes Mellitus y prediabetes durante la segunda etapa del estudio, consideramos las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes del 2018 ⁽⁶⁾ que se muestran en el siguiente cuadro:

Cuadro 3: Criterios para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Prediabetes	Glucosa plasmática en ayuno entre 100 a 125 mg/dL.
	Glucosa plasmática entre 140 a 199 mg/dL a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa con 75gr de dextrosa.
	Hemoglobina Glucosilada entre 5.7 a 6.4%
Diabetes Mellitus	Glucosa en ayuno de ≥ 126 mg/dL.
	Glucosa de ≥ 200 mg/dL a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa con 75gr de dextrosa.
	Hemoglobina Glucosilada $\geq 6.5\%$
	Glucosa plasmática al azar de ≥ 200 mg en presencia de crisis hiperglicémica o síntomas clásicos de hiperglicemia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las características demográficas y bioquímicas de los pacientes que presentaron pancreatitis aguda por primera vez que acudieron al Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante Enero del 2012 hasta Junio del 2017, mayores de 16 años sin diagnóstico previo de Diabetes Mellitus utilizando medidas de tendencia central. Para fines de comparación esta población fue dividida en cuatro grupos determinados por la etiología de la pancreatitis aguda. Para identificar diferencias entre los grupos se utilizó prueba de ANOVA para variables continuas.

La población que asistió a la consulta de seguimiento y que por lo tanto se obtuvieron los resultados de laboratorios, se dividieron en dos grupos, el primero conformado por pacientes que no presentaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa, mientras tanto, el segundo grupo se conformó de pacientes que presentaron alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, ya sea Prediabetes o Diabetes Mellitus. Se compararon los dos grupos y se evaluó el valor-p utilizando prueba T de Student para variables continuas y Chi² para variables cualitativas ordinales. Para el cálculo de estos valores se usó Excel 2013 y SPSS 16.0.

Se consideraron 4 variables que podrían ser factores importantes para el desarrollo de Diabetes Mellitus posterior a la pancreatitis: 1) Antecedente familiar de Diabetes Mellitus, 2) Etiología de la pancreatitis aguda, 3) Gravedad de la pancreatitis y 4) Uso de insulina durante la hospitalización. Sometimos esta información a un análisis de riesgo relativo para identificar posibles factores de riesgo.

Para el cálculo de la incidencia acumulada (definida como la proporción de individuos sanos que desarrollaron la enfermedad a lo largo del periodo del estudio) se utilizó la fórmula de incidencia acumulada:

$$\text{Incidencia Acumulada} = \frac{\text{Número de eventos nuevos}}{\text{Número de individuos susceptibles al comienzo}} \times 100$$

Fórmula 3: Fórmula de la incidencia Acumulada

RESULTADOS

Se revisaron 385 expedientes de pacientes que presentaron Pancreatitis Aguda entre Enero del 2012 a Junio del 2017, de estos pacientes 95 no cumplieron los criterios de inclusión ya que 24 pacientes eran menores de edad, 31 pacientes no cumplieron con los criterios diagnósticos de Pancreatitis Aguda y 40 pacientes ya contaban con diagnóstico previo a la hospitalización de Diabetes Mellitus.

De los 290 pacientes restantes, 124 pacientes cumplieron con algún criterio de exclusión ya que 29 pacientes fallecieron durante la hospitalización, 1 paciente se encuentra en tratamiento con esteroide y 96 expedientes no contaban con la información suficiente para clasificar la gravedad de la pancreatitis aguda.

Finalmente el número de individuos incluidos en este reporte fueron 164 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que no presentaron criterios de exclusión (Figura 2). La información de estos pacientes fue utilizada para describir las características demográficas y bioquímicas de la población como se observa en el cuadro 4.

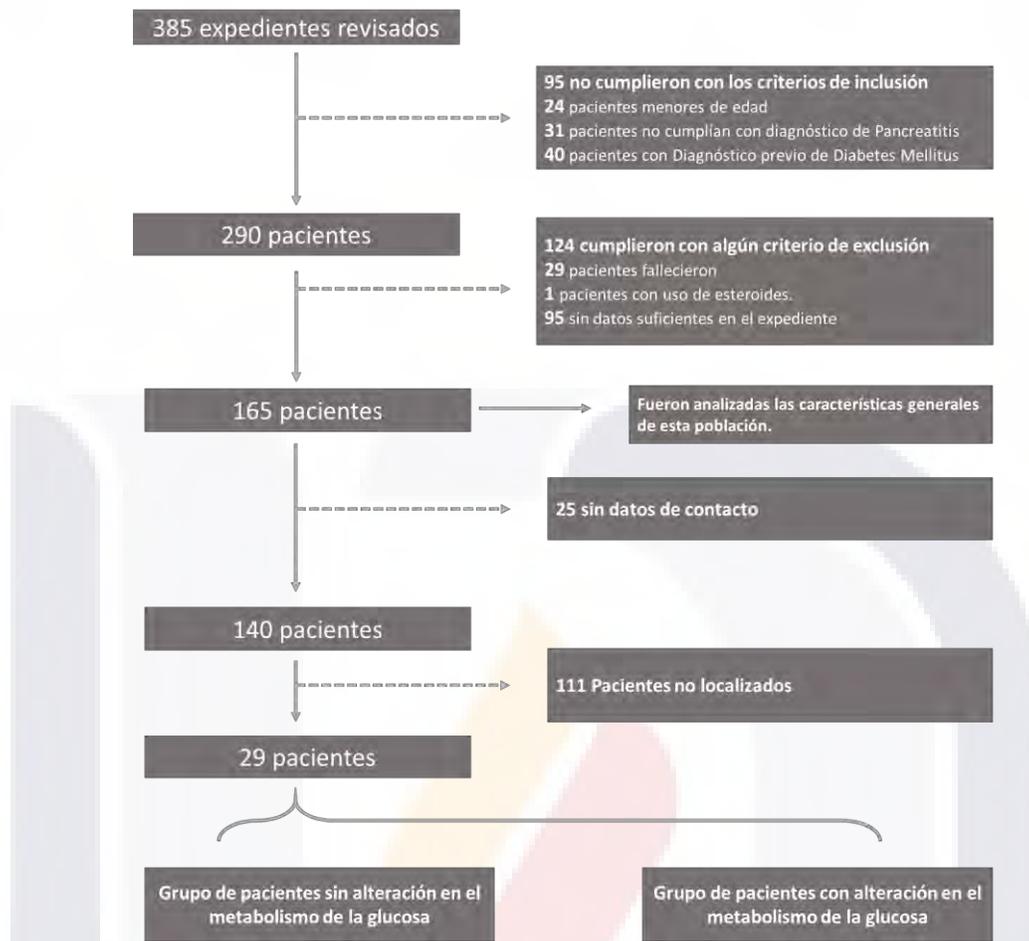


Figura 2: Flujograma del estudio.

La edad promedio de los 164 pacientes fue de 43.2 años (DE \pm 18.9), 102 pacientes (62%) fueron mujeres, 61 pacientes (37%) contaban con antecedente familiar de Diabetes Mellitus, la comorbilidad más frecuente fue Hipertensión Arterial Sistémica en 21 de los pacientes (13%), por otra parte, el promedio de Amilasa fue de 1362.6 mg/dl (DE \pm 1118.8), de Lipasa 2411.8 mg/dl (DE \pm 4024.9), la glucosa plasmática promedio fue de 135.6 mg/dl (DE \pm 79.9), la presión arterial sistólica fue de 121.5 mmHg (DE \pm 16.9) mientras tanto, la presión arterial diastólica promedio en la población fue de 73 mmHg (DE \pm 11.3), la presión arterial media promedio fue de 73 mmHg (DE \pm 11.9), el filtrado glomerular de 94.9 ml/min (DE \pm 32.5), hemoglobina 15.4 g/dl (DE \pm 10.0), Hematocrito 42.8 % (DE \pm 7.3), leucocitos de 12.4 (DE \pm 5.7), las escalas de gravedad contempladas fueron APACHE II la cual presentó un promedio de 4.5 puntos (DE \pm 3.8) y Marshall de 0.5 puntos (DE \pm 3.8).

La distribución de la concentración de glucosa plasmática en el momento del diagnóstico de pancreatitis aguda fue de la siguiente manera: En el 7% de los pacientes (12 personas) fue mayor a 200 mg/dl, en el 37% (61 personas) se encontró entre 126 a 199 mg/dl mientras que en el 55% (91 personas) fue menor a 126 mg/dl.

La principal causa de pancreatitis aguda fue asociada a litiasis biliar en el 70% (114 pacientes), seguida por alcoholismo y de causa no identificada, ambas en 12% (20 pacientes cada una) y por último, la cuarta causa más frecuente fue asociada a hipertrigliceridemia en 6% (10 pacientes).

Cuadro 4: Características clínicas de la Población.

Característica	Biliar	Alcohol	TGL	No determinada	Valor-p	Total
	114 (70%)	20 (12%)	10 (6%)	20 (12%)		164
Edad durante el episodio de Pancreatitis Aguda	43.2 (± 19.8)	35.75 (± 14.7)	41.3(± 9.9)	51.3 (± 18.6)	0.074	43.2 (± 18.9)
Mujeres	86 (75%)	1 (5%)	7 (70%)	8 (40%)		102 (62%)
Antecedente familiar de Diabetes Mellitus	36 (32%)	11 (55%)	5 (50%)	9 (45%)		61 (37%)
Principal Comorbilidad						
Evento Vascular Cerebral Isquémico	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (1%)
Hipertensión Arterial	16 (14%)	1 (5%)	0 (0%)	4 (20%)		21 (13%)
EPOC	3 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		3 (2%)
Demencia	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (1%)
Enfermedad Arterial Periférica	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		2 (1%)
Insuficiencia renal en Hemodiálisis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)		1 (1%)
Cáncer	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		4 (2%)
Amilasa --- mg/dl	1639.8 (± 1183.5)	640.7 (± 459.9)	508.3 (± 322.8)	931.5 (± 748.0)	<0.05	1362.6 (± 1118.8)
Lipasa --- mg/dl	2819.0 (± 4675.5)	1131.6 (± 808.9)	1744.7 (± 1100.0)	1704.1 (± 2063.7)	0.254	2411.8 (± 4024.9)
Glucosa --- mg/dl	119.3 (± 33.8)	195.9 (± 174.2)	209.8 (± 114.3)	131.4 (± 55.7)	<0.05	135.6 (± 79.9)
Presión Arterial Sistólica --- mmHg	120.4 (± 16.1)	125.6 (± 18.7)	119.4 (± 14.6)	125 (± 20.6)	0.448	121.5 (± 16.9)
Presión Arterial Diastólica --- mmHg	71.9 (± 11.1)	78.5 (± 12.1)	76.1 (± 10.8)	72.4 (± 10.5)	0.086	73.0 (± 11.3)
Presión Arterial Media --- mmHg	88.1 (± 11.5)	94.2 (± 13.0)	90.5 (± 11.5)	89.9 (± 12.2)	0.191	89.2 (± 11.9)
Filtrado Glomerular --- ml/min/sc	98.2 (± 30.4)	85.2 (± 38.4)	99.6 (± 31.5)	83.3 (± 36.1)	0.125	94.9 (± 32.5)
Hemoglobina --- g/dl	15.5 (± 11.8)	15.7 (± 3.0)	16.4 (± 2.1)	14.2 (± 2.2)	0.939	15.4 (± 10.0)
Hematocrito --- %	42.3 (± 7.0)	46.6 (± 7.7)	44.4 (± 5.7)	40.7 (± 8.7)	<0.05	42.8 (± 7.3)
Leucocitos --- x10 ³	11.6 (± 5.1)	13.5 (± 6.1)	12.5 (± 3.6)	15.8 (± 7.6)	<0.05	12.4 (± 5.7)
Puntaje APACHE II	4.0 (± 3.1)	6.1 (± 6.1)	3.7 (± 2.2)	6.3 (± 4.4)	<0.05	4.5 (± 3.8)
Pancreatitis Grave según puntaje APACHE II	12 (11%)	6 (± 30%)	1 (10%)	7 (35%)		26 (16%)
Puntaje MARSHAL	0.3 (± 0.7)	1.0 (± 1.6)	0.5 (± 0.8)	1.45 (± 1.7)	<0.05	0.5 (± 1.1)
Pancreatitis Grave según puntaje MARSHAL	11 (10%)	6 (± 30%)	2 (20%)	9 (45%)		28 (17%)

De los 164 pacientes, fueron localizados 29, quienes aceptaron acudir a la consulta de seguimiento y a quienes se les solicitó HbA1c y Glucosa en ayuno.

Se decidió comparar las características clínicas de estos 29 pacientes contra los 164 que conformaron el primer análisis, además contra una muestra al azar caracterizada por 31 pacientes que ingresaron el último año, con el objetivo de comprobar que estos 29 pacientes forman una muestra representativa de la población. No se encontró diferencias significativas entre los grupos (Cuadro 5).

Cuadro 5: Características clínicas del grupo total, de una muestra al azar y de la muestra estudiada.

Características	Total n = 164	Muestra al azar n = 31	Evaluidos n = 29	p **	p ***
Edad	43.2 (± 19)	40 (± 18)	45.1 (± 20.1)	0.419	0.234
Mujeres	102 (62%)	16 (52%)	17 (58.6%)	0.949	0.452
Antecedente familiar de Diabetes Mellitus	61 (37%)	16 (52%)	12 (41%)	0.618	0.483
Etiología Biliar de la Pancreatitis	114 (70%)	16 (52%)	18 (62%)	0.673	0.294
Amilasa --- mg/dl	1362.6 (± 1118.8)	969 (± 871.7)	1129.9 (± 928.6)	0.316	0.503
Lipasa --- mg/dl	2411.8 (± 4024.9)	1908.1 (± 1950.4)	1746.9 (± 1398.4)	0.406	0.726
Glucosa --- mg/dl	135.6 (± 79.9)	169.8 (± 147.7)	180.2 (± 161.2)	0.027	0.802
Presión Arterial Sistólica --- mmHg	121.5 (± 16.9)	122.6 (± 17.9)	119.5 (± 16.8)	0.576	0.505
Presión Arterial Diastólica --- mmHg	73.0 (± 11.3)	73.6 (± 11.9)	72.1 (± 12.3)	0.688	0.634
Presión Arterial Media --- mmHg	89.2 (± 11.9)	89.9 (± 12.6)	87.9 (± 12.7)	0.604	0.543
Hematocrito --- %	42.8 (± 7.3)	43.4 (± 6.9)	43.4 (± 5.6)	0.696	0.992
Leucocitos --- x10 ³	12.4 (± 5.7)	12.9 (± 5.2)	13.5 (± 6.5)	0.356	0.716
Puntaje de escala APACHE II	4.5 (± 3.8)	5.3 (± 4.5)	5.5 (± 5.1)	0.156	0.851
Pancreatitis Grave según puntaje APACHE II	26 (16%)	6 (19%)	7 (27%)	0.166	0.498
Puntaje de escala MARASHALL	0.5 (± 1.1)	1.1 (± 1.5)	0.7 (± 1.3)	0.372	0.334
Pancreatitis Grave según puntaje Marshall	28 (17%)	12 (39%)	6 (23%)	0.458	0.498

** p entre el total versus la muestra analizada.
 ** p entre la muestra al azar versus la muestra analizada

De estos pacientes, 18 desarrollaron alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, mientras que solo 11 pacientes no mostraron alguna alteración del metabolismo de la glucosa. Por lo tanto, la incidencia acumulada a 5 años para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, en cualquiera de sus presentaciones (Prediabetes o Diabetes Mellitus), posterior a la pancreatitis aguda fue de 62%, y la incidencia de Diabetes Mellitus fue de 13%.

Al comparar el grupo sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa versus el grupo con anormalidades no encontramos diferencias significativas en la edad, género, antecedente familiar de diabetes mellitus, etiología de la pancreatitis, días de hospitalización, leucocitos, niveles plasmáticos de amilasa y niveles plasmáticos de lipasa. La concentración plasmática de glucosa durante la hospitalización fue en promedio mayor en los individuos con anormalidades en la glucosa con una significancia limítrofe (p 0.06). Por otra parte, si se encontró diferencia en el uso de insulina hospitalaria (0% en comparación con 27%, respectivamente, p <0.05) y la gravedad de la pancreatitis aguda (9% versus 27%, respectivamente, p <0.05) (cuadro 6).

Cuadro 6: Características clínicas de los 29 individuos agrupados de acuerdo a su condición de tolerancia a la glucosa. Donde DM es Diabetes Mellitus.

Característica	Sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (n=11)	Con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (n=18)	p	Total
Edad --- años	43.7 (±23)	46 (±19.6)	NS	45.1 (±20.19)
Mujeres	63%	55%	NS	58.6%
Antecedente Familiar de DM.	36%	44%	NS	41%
Etiología Biliar	63%	61%	NS	62%
Etiología no biliar	Alcohólica			17%
	No identificada			17%
	Hipertrigliceridemia			4%
Días de Hospitalización	15.3 (±18.3)	9.6 (±13.4)	NS	11.7 (±13.8)
Uso de Insulina durante hospitalización	0%	27%	<0.05	17%
Glucosa --- mg/dl	117 (±4.6)	205 (±19)	0.06	172 (±154)
Grave	9%	27%	<0.05	20%
Leucocitos --- x 10 ³	11.5 (±4.6)	13.2 (±6.2)	NS	12.8 (±5.8)
Amilasa --- mg/dl	1235 (±774)	951 (±505)	NS	1045 (±857)
Lipasa --- mg/dl	1415 (±930)	1782 (±1612)	NS	1660 (±1411)

Se encontró asociación significativa entre cualquier grado de anormalidad de la glucosa con la gravedad de la pancreatitis (RR 2.1; IC 1.04-4.50, valor-p 0.038) y con el uso de insulina durante la hospitalización (RR 2.3; IC 1.4-4.0, p 0.013). Sin embargo, no se observó asociación relevante con el antecedente familiar de Diabetes Mellitus (RR 1.03, IC 0.56-1.89, valor-p 0.9), ni con la etiología biliar de la pancreatitis (RR 0.80, IC 0.44-1.46, valor-p 0.47) (cuadro 7 y figura 3).

Cuadro 7: Riesgo relativo para el desarrollo de alteración en el metabolismo de la glucosa posterior a Pancreatitis Aguda.

Característica	Sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa (n=11)	Con alteraciones en el metabolismo de la glucosa (n=18)	RR (IC95%)	p
Antecedente Familiar de DM	36%	44%	1.03 (0.56-1.89)	0.9
Etiología Biliar	63%	61%	0.80 (0.44-1.46)	0.47
Pancreatitis Grave	9%	27%	2.1 (1.04-4.50)	0.038
Uso de Insulina durante hospitalización	0%	27%%	2.3 (1.4-4.0)	0.0013

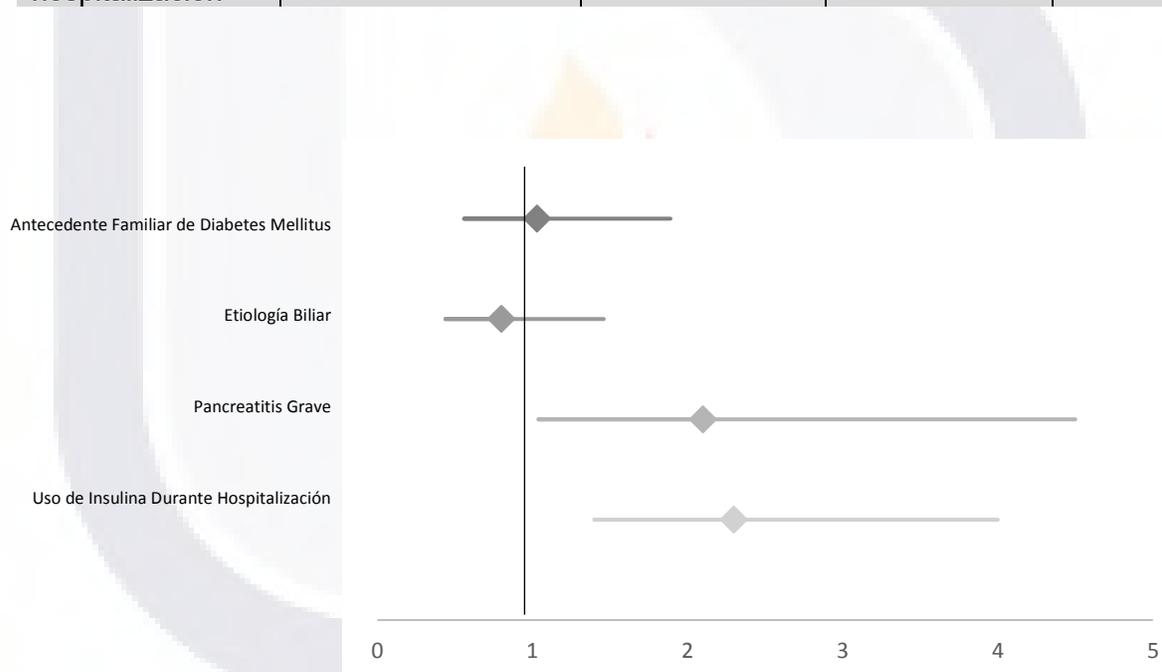


Figura 3: Grafica de Forest del riesgo relativo (IC 95%) para el desarrollo de Diabetes Mellitus posterior a Pancreatitis Aguda

DISCUSIÓN

Este estudio actualiza la información sobre el impacto metabólico que un evento de pancreatitis aguda puede significar sobre la incidencia de anomalías en la tolerancia a la glucosa, sea prediabetes o diabetes mellitus. La mayoría de las publicaciones abordan la influencia de la pancreatitis crónica o la resección pancreática sobre el desarrollo de diabetes mellitus ^(23,36,37,41), pero existe muy poca información sobre la pancreatitis aguda ⁽³⁵⁾, y en general son publicaciones muy antiguas en las que se emplearon criterios diagnósticos de diabetes mellitus que ya están vigentes hoy en día.

El resultado más relevante en la presente investigación es que muestra la elevada frecuencia de anomalías en la tolerancia de la glucosa en un período de tiempo relativamente breve después de un evento de pancreatitis aguda. Es relevante resaltar que la inmensa mayoría de los individuos que conforman esta cohorte no habían recibido seguimiento médico o clínico después de la resolución del episodio agudo y su baja de hospitalización. A pesar de que la pancreatitis aguda es una causa frecuente de hospitalización en hospitales generales ⁽²⁹⁾ no parece haber una sistematización de la evaluación de la función exócrina y endócrina del páncreas una vez que la persona es egresada de la hospitalización. Aún más, las recomendaciones de diferentes asociaciones internacionales de diabetes y las guías de práctica clínica en México ^(42,43) no contemplan a los individuos con antecedentes de pancreatitis aguda como susceptibles de tamizaje para diabetes mellitus en personas asintomáticas. En nuestra revisión bibliográfica no encontramos estudios nacionales que evalúen de manera prospectiva y con criterios diagnósticos actualizados la incidencia de diabetes mellitus después de un evento de pancreatitis aguda.

El 62% de las personas evaluada tuvo alguna modalidad de anomalía de la tolerancia a la glucosa; sea diabetes (13%) o prediabetes (53%). La frecuencia de anomalías encontradas en este estudio es difícil de contrastarla con otras investigaciones ya que generalmente los reportes publicados se enfocan en pancreatitis crónica, o bien individuos que fueron sometidos a resección quirúrgica del páncreas, en diferentes modalidades, por pancreatitis crónica. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) ^(47,48) es el referente para analizar la magnitud del hallazgo de 16% de prevalencia de diabetes mellitus. El informe de ENSANUT 2016 señala una prevalencia nacional de 9.4% de diabetes en el país por lo que la prevalencia de diabetes encontrada en esta muestra de individuos con el antecedente de pancreatitis aguda supera en 52% la

prevalencia nacional. Más relevante quizá es la edad de la población afectada con diabetes. La ENSANUT 2016 señala que la prevalencia de diabetes tiene un pico de presentación entre los 60 y 69 años de edad, tanto en mujeres como hombres ⁽⁴⁸⁾. En la presente investigación los individuos diagnosticados con diabetes tienen un promedio de edad de 46 años, es decir 14 a 20 años del promedio nacional. Lo anterior puede tener serias implicaciones desde el punto de vista de salud pública y morbilidad individual.

La prevalencia de diabetes en el grupo de 40 a 49 años en la población nacional según ENSANUT 2016 es de 8.7% que se contrasta con el 13% de la muestra evaluada en el presente estudio (incremento de poco más del 80% respecto a la media nacional). Con una media de seguimiento de 2.5 años después del evento de pancreatitis aguda, y considerando que previamente no padecían diabetes, se puede proponer la hipótesis de que la inflamación del páncreas constituyó un acelerador para el deterioro de la tolerancia a la glucosa, asociada a una posible disminución en la capacidad para secretar insulina, que hipotéticamente debería haberse desarrollado 15 a 20 años después de no haber ocurrido la pancreatitis. La mitad de los participantes evaluados muestran anomalías de los niveles plasmáticos de glucosa que, si bien no cumplen con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus, son considerados en la actualidad una condición con alta probabilidad de derivar en diabetes en el futuro cercano (prediabetes).

Un objetivo secundario del estudio fue la de explorar la posible asociación de algunas variables conocidas por su potencial de riesgo para diabetes mellitus. De todas ellas solamente tres mostraron una fuerza de asociación relevante, a saber: A) Uso de insulina durante la hospitalización. B) Gravedad de la pancreatitis. C) Hiperglucemia durante la hospitalización (significancia marginal). El uso de insulina durante la hospitalización, aunque puede ser una decisión subjetiva o sujeta a variables mal definidas, en general debe considerarse de manera retrospectiva como el desarrollo de hiperglucemia intensa probablemente con relación directa con el grado de afectación pancreática. En otras entidades clínicas análogas en las que puede haber también hiperglucemia intensa transitoria, como la diabetes gestacional, se ha observado que la dosis de insulina utilizada para el tratamiento de la hiperglucemia es un predictor del desarrollo futuro de diabetes ⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. En el presente estudio el factor de la gravedad de la pancreatitis, determinado por escalas validadas y aceptadas internacionalmente para este propósito, también mostró una asociación significativa con el desarrollo de diabetes en esta muestra de individuos después del evento de pancreatitis. Es factible que la gravedad del evento inflamatorio sistémico

correlacione de manera directa con el daño tisular a nivel del tejido pancreático endócrino, y esto signifique en menor capacidad para producir y secretar insulina, con la hiperglucemia subsecuente. En el mismo sentido apunta el hecho de que los individuos que en este estudio desarrollaron diabetes tuvieron mayores niveles de hiperglucemia durante la hospitalización que aquellos que no tuvieron diabetes.

El objetivo primordial de esta investigación fue determinar de manera prospectiva y estandarizada la incidencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, sea prediabetes o diabetes, en individuos sin diagnóstico previo de diabetes mellitus, que han sufrido un primer evento de pancreatitis aguda. El diseño original del estudio plantea formar una cohorte que será evaluada de manera prospectiva y periódica. Este documento reporta los resultados iniciales de una muestra inicial de 29 de individuos evaluados de manera completa y que cumplieron con los criterios de inclusión. Estas primeras 29 personas representan el 17% de la cohorte total (n 164) y el 60% de la muestra calculada inicialmente (n 48). El estudio tiene como principales fortalezas: 1) Inclusión del total de los individuos hospitalizados entre 2012 y 2017 que cumplieron con criterios estrictos para el diagnóstico de pancreatitis con información suficiente para determinar la gravedad del evento agudo, y obtener las principales variables clínicas y bioquímicas de interés. 2) Obtención prospectiva, estandarizada y centralizada de todas las evaluaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio (glucosa plasmática en ayuno, hemoglobina glicada, HbA1c, y prueba oral de tolerancia a la glucosa de dos horas con carga de 75 g de dextrosa). 3) Un período de evaluación inicial adecuado después del evento índice de pancreatitis aguda. Por tratarse este documento de un reporte inicial y preliminar debemos señalar que el principal inconveniente es el número aún limitado de individuos evaluados que aún no cumple con el tamaño de la muestra inicialmente calculada. Ha sido un serio problema la gran proporción de individuos que no han sido localizados personalmente porque la información de contacto ha cambiado. Sin embargo, se realizó el análisis de una muestra de personas que no han sido localizadas para comparar sus características clínicas y epidemiológicas disponibles, y éstas no muestran diferencias significativas con las personas ya evaluadas, por lo que podemos considerar que no necesariamente implica un sesgo de selección para fines de este reporte. El estudio continúa y pretende localizar y evaluar de acuerdo al protocolo al mayor número posible de individuos que cumplen con los criterios establecidos para su inclusión.

CONCLUSIONES

Los resultados en este estudio, si bien preliminares, permiten concluir que las personas que han tenido un evento de pancreatitis desarrollan de manera precoz algún grado de anormalidad de la tolerancia de la glucosa y alcanzan una prevalencia de diabetes mellitus que duplica a la esperada por grupo de edad. Parece factible que algunos indicadores clínicos fácilmente identificados durante el evento agudo de la pancreatitis, como es el caso del uso de insulina y el grado de la gravedad y la hiperglucemia, puedan ser utilizados como indicadores pronósticos del desarrollo de diabetes.

Proponemos que todo individuo que ha sufrido un evento de pancreatitis aguda deba ser considerado de alto riesgo para desarrollar diabetes mellitus y ser sujeto de una evaluación sistemática de tamizaje para diabetes asintomática, y en caso necesario, acciones clínicas de prevención de diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1. David Weatherall, Brian Greenwood, Heng Leng Chee, and Prawase Wasi, Science and Technology for Disease Control: Past, Present, and Future en Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; New York: Oxford University Press; 2006.
2. Luis H. Toledo-Pereyra, Medical Renaissance, Journal of Investigative Surgery, 28, 127–130, 2015
3. Ritu Lakhtakia, The History of Diabetes Mellitus, Sultan Qaboos University Med J, August 2013, Vol. 13, Iss. 3, pp. 368-370 2013
4. Joan MacCracken MD , Donna Hoel & Lois Jovanovic MD From ants to analogues, Postgraduate Medicine, 101:4, 138-150 1997
5. Piotr Ceranowicz, Jakub Cieszkowski, Zygmunt Warzecha, Beata Kuśnierz-Cabala, and Artur Dembiński, “The Beginnings of Pancreatology as a Field of Experimental and Clinical Medicine,” BioMed Research International, vol. 2015, Article ID 128095, 5 pages, 2015
6. Matthew C. Riddle, MD Standards Of Medical Care In Diabetes Diabetes Care Volume 41, Supplement 1, January 2018
7. Suvi Karuranga, Joao da Rocha Fernandes, Yadi Huang, Belma Malanda. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017
8. Rask-Madsen C, King GL. Vascular complications of diabetes: mechanisms of injury and protective factors. Cell Metab. 2013;17(1):20-33.
9. Zhang, Ping et al. Global economic burden of diabetes and its implications. The Lancet Diabetes & Endocrinology , Volume 5 , Issue 6 , 404 – 405
10. Estadísticas INEGI 2016 disponible en www.inegi.com
11. Health At A Glance 2017: OECD Indicators disponible en www.oecd.org/health/health-at-a-glance.htm
12. Bernardo A. Houssay El descubrimiento de la diabetes pancreática Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 52 N° 1 2015
13. R. Luft, Oskar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889 Diabetologia (1989) 32:399-401

14. George Graham A Review Of The Causes Of Diabetes Mellitus BRITISH MEDICAL Journal 1940
15. Weichselbaum, A., Stangl, E.: Weitere histologische Untersuchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 15, 969-977 (1902).
16. La patogénesis de la Diabetes” (Shields Warren
17. Jennifer E Cade James Hanison The páncreas Anaesthesia and intensive care medicine Volume 18, Issue 10, Pages 527-531 2017
18. Rohit N. Kulkarn The islet B-cell The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 36 (2004) 365–371
19. Yoshifumi Saisho, MD , David Elashoff, PHD , Alexandra E. Butler, MD , Robert A. Rizza, MD, Erica Manesso, PHD, Peter C. Butler, MD, B-Cell Mass and Turnover in Humans Diabetes Care 36:111–117, 2013
20. Husnia I. Marrif, Salma I. Al-Sunousi, Pancreatic β Cell Mass Death, Front. Pharmacol. 7:83. 2016
21. R. Paul Robertson Estimation of B-Cell Mass by Metabolic Tests Diabetes, Vol. 56, October 2007
22. Alexandra E. Butler, Juliette Janson, Susan Bonner-Weir, Robert Ritzel, Robert A. Rizza, Peter C. Butler β -Cell Deficit and Increased β -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes, Diabetes Jan 2003, 52 (1) 102-110.
23. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis Gut 2014;63:818–831.
24. Jeffrey D. Quinlan, MD, Acute Pancreatitis, Volume 90, Number 9 November 1, 2014
25. Dr. José Luis Díaz-Rubio, Dr. Aldo Torre-Delgadillo, Dr. Guillermo Robles-Díaz, Diabetes mellitus en pancreatitis aguda Rev Gastroenterol Mex, Vol. 67, Núm. 4, 2002
26. Hegyi P., Petersen O.H. (2013) The Exocrine Pancreas: The Acinar-Ductal Tango in Physiology and Pathophysiology. In: Nilius B. et al. (eds) Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, Vol. 165. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, vol 165. Springer, Cham
27. Ole H. Petersen y Robert Sutton Ca²⁺ signalling and pancreatitis: effects of alcohol, bile and coffee TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.27 No.2 February 2006

28. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis *Pancreatology*. 2013 Jul-Aug;13(4 Suppl 2):e1-15
29. Anne F. Peery, MD MSCR et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update *Gastroenterology*. 2012 November ; 143(5): 1179–1187.e3.
30. Dhiraj Yadav, Albert B. Lowenfels The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer *Gastroenterology*. 2013 June ; 144(6): 1252–1261.
31. Maryam Nesvaderani, Guy D. Eslick, Associate Professor, Daniel Vagg, Shadi Faraj, Michael R. Cox Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study *International Journal of Surgery* 2015 Nov;23(Pt A):68-74.
32. Somashekar G. Krishna, MD, MPH, Amrit K. Kamboj, MD, Phil A. Hart, MD, Alice Hinton, PhD, Darwin L. Conwell, MD, MS The Changing Epidemiology of Acute Pancreatitis Hospitalizations: A Decade of Trends and the Impact of Chronic Pancreatitis *Pancreas*. 2017 April ; 46(4): 482–488.
33. J.A. González-González, R. Castañeda-Sepúlveda, M.A. Martínez-Vázquez, D. García-Compean, A.R. Flores-Rendón, H.J. Maldonado-Garza, F. Bosques-Padilla y A.A. Garza-Galindo Características clínicas de la pancreatitis aguda en México *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(4):167---173
34. Victor Moreno Munguia. Tesis: Características clínicas y epidemiológicas de la pancreatitis aguda en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, experiencia de 5 años. Febrero 2015.
35. Klaus Johansen, Jorgen Ornholt Frequency of Diabetes After Acute Pancreatitis *Metabolism*, Vol. 21, No. 4 (April), 1972
36. J Eriksson, M Doepel, E Widen, L Halme, A Ekstrand, L Groop, K Hockerstedt Pancreatic surgery, not pancreatitis, is the primary cause of diabetes after acute fulminant pancreatitis *Gut*, 1992, 33, 843-847
37. G. Uomo, F. Gallucci, E. Madrid, S. Miraglia, G. Manes, P.G. Rabitti Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: Long-term outcome of a non-surgically treated series *Digestive and Liver Disease* 42 (2010) 149–152
38. Tomas Symersky, Bas van Hoorn, Ad AM Masclee The Outcome of a Long-Term Follow-up of Pancreatic Function after Recovery from Acute Pancreatitis *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(4):447-453.

39. Deqing Wu, MD, Yaping Xu, MD, Yue Zeng, MD, Xingpeng Wang, MD, PhD Endocrine Pancreatic Function Changes After Acute Pancreatitis *Pancreas* 2011;40: 1006-1011
40. Hsiu-Nien Shen , MD, PhD, Chun-Chieh Yang , MD, Ya-Hui Chang , MSc, Chin-Li Lu , MS, Chung-Yi Li , PhD Risk of Diabetes Mellitus after First-Attack Acute Pancreatitis: A National Population-Based Study *Am J Gastroenterol* advance online publication, 3 November 2015
41. Heriberto Rodea-Rosas, David Valadez-Caballero, Carlos Gutiérrez-Banda, Austreberto Sánchez-González, Francisco Galindo-González, César Athié-Gutiérrez Prevalencia de diabetes mellitus secundaria a necrosectomía pancreática *Cirujano General* Vol. 33 Núm. 2 – 2011
42. Guía De Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de Diabetes Mellitus en el Adulto Mayor Vulnerable. México: Secretaría de Salud; 2013.
43. Guía De Práctica Clínica: Diagnóstico, metas de control ambulatorio y referencia oportuna de Prediabetes y Diabetes Mellitus tipo 2 en Adultos en el Primer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; Marzo 2013.
44. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus *Gut* 2013;62:102-111.
45. Wayne W. Daniel, Chad L. Cross. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences* 10th edition John Wiley & Sons, Inc 2013
46. Knaus WA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29
47. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
48. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 disponible en <https://ensanut.insp.mx/ensanut2016>
49. Denice S. Feig, Bernard Zinman, Xuesong Wang, Janet E. Hux. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* Jul 2008, 179 (3) 229-234.

50. Jeannet Lauenborg, Torben Hansen, Dorte Møller Jensen, Henrik Vestergaard, Lars Mølsted-Pedersen, Peter Hornnes, Henning Loch, Oluf Pedersen, Peter Damm. Increasing Incidence of Diabetes After Gestational Diabetes. *Diabetes Care* May 2004, 27 (5) 1194-1199.
51. Anna J. Lee, Richard J. Hiscock, Peter Wein, Susan P. Walker, Michael Permezel. Gestational Diabetes Mellitus: Clinical Predictors and Long-Term Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* Apr 2007, 30 (4) 878-883.

