

Mortalidad y Complicaciones en Pacientes con Diabetes Mellitus que desarrollan Pancreatitis Aguda. Estudio observacional de casos en el Hospital General de Mexicali de 2014-2017.

Investigador Principal:

Hiram Javier Jaramillo Ramírez.

Titular de la Especialidad en Medicina Interna del Hospital General de Mexicali.

Investigador Responsable:

Arturo Jaimes Vélez.

Residente de Medicina Interna del Hospital General de Mexicali.

Colaboradores:

Ana Luisa Mateos Viramontes.

Residente de Medicina Interna HGR No. 1 “Dr. Carlos MacGregor Sánchez”.

David Rafael Cañez Martínez.

Anestesiología e Investigación Clínica.

Carmen Gorety Soria Rodríguez.

Infectología Pediátrica e Investigación Clínica.

Eduardo Vértiz Cordero.

Jefatura de Enseñanza del Hospital General de Mexicali.

Resumen

Título: Mortalidad y Complicaciones en Pacientes con Diabetes Mellitus que desarrollan Pancreatitis Aguda. Estudio observacional de casos en el Hospital General de Mexicali.

Antecedentes: Existe información de orden epidemiológico en la que se ha reportado un aumento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

La Diabetes Mellitus puede jugar un rol causal en la pancreatitis aguda, los mecanismos subyacentes permanecen desconocidos. Los datos disponibles al momento incluyen a los cambios metabólicos y terapéuticos, que indican que la hiperglucemia en combinación con los factores influyentes en la resistencia a la insulina (factor de necrosis tumoral alfa, factor nuclear beta y amilina) causan incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno en las células acinares pancreáticas.

Algunos estudios han demostrado que pacientes con pancreatitis aguda y diabetes tienen menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria con resultados discordantes.

Los mecanismos propuestos mediante los cuales se favorece a los pacientes diabéticos en el curso de una enfermedad crítica incluyen el efecto antiinflamatorio de algunos fármacos antidiabéticos como la insulina y las tiazolidinonas. Otros mecanismos no biológicos como la mejora en el estilo de vida previo a la presentación del cuadro y el mejor control de la enfermedad pueden explicar, al menos en parte, los hallazgos de mortalidad disminuida en pacientes con Diabetes Mellitus.

Justificación: La necesidad de estudiar las complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus cobra mayor importancia al tener en cuenta la prevalencia de esta enfermedad y la proyección que tiene sobre de la población. La población mexicana es una de las que mayor prevalencia a nivel mundial. Este estudio funcionará como pionero en el estudio de la asociación entre pancreatitis aguda y Diabetes Mellitus en la población mexicana y en específico de Baja California.

Objetivos: Conocer la mortalidad de pacientes diabéticos con diagnóstico de pancreatitis aguda en comparación con la población de pacientes sin historial de diabetes y diagnóstico de pancreatitis aguda.

Conocer la frecuencia de complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda y establecer si existe diferencia entre la cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos.

Conocer el esquema de tratamiento de la cohorte de pacientes diabéticos.

Establecer si el historial de uso de ciertos grupos farmacológicos se encuentra asociados a mortalidad y complicaciones agudas.

Conocer la frecuencia de otras comorbilidades presentes y determinar su asociación con mortalidad y complicaciones en la cohorte de pacientes diabéticos.

Conocer las etiologías más frecuentes de pancreatitis aguda en la población en general y en el grupo de los pacientes con diabetes.

Hipótesis: En la cohorte de pacientes diabéticos con diagnóstico de pancreatitis aguda la mortalidad y las complicaciones asociadas no serán significativamente mayores que en la cohorte de pacientes sin diabetes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

Hipótesis Alternativa: La mortalidad y tasa de complicaciones en pacientes con Diabetes Mellitus y pancreatitis aguda en el Hospital General de Mexicali será significativamente mayor que en el grupo de pacientes no diabéticos hospitalizados con pancreatitis aguda.

Metodología: Se efectuará la búsqueda de los casos de pancreatitis aguda hospitalizados en el Hospital General de Mexicali mediante la identificación en la base de datos del hospital los códigos correspondientes al ICD-9 e ICD-10.

Se recabarán de los pacientes incluidos al estudio las variables del estudio. Dentro de las cuales se incluye la edad, el sexo, comorbilidades, tratamientos actuales, etiología de la pancreatitis aguda, presencia de complicaciones, días de estancia hospitalaria, ingreso a unidad de cuidados intensivos, mortalidad.

El análisis estadístico se efectuará mediante conteo de frecuencias, proporciones y determinación de la asociación calculando Chi cuadrada.

Índice de Contenidos.

A. Resumen	2
B. Marco Teórico	5
C. Antecedentes	6
D. Planteamiento del Problema	8
E. Justificación	9
F. Objetivos	9
G. Hipótesis	9
H. Metodología	10
I. Operacionalización de Variables	11
J. Plan de análisis	14
K. Resultados	15
L. Discusión	16
M. Tablas	18
N. Bibliografía	24

Marco Teórico

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada por el inicio súbito de dolor abdominal, náusea, vómito e incremento en los niveles de enzimas digestivas pancreáticas en el suero y la orina. La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda tiene una enfermedad moderada que solo afecta el páncreas y se resuelve espontáneamente. Sin embargo, del 10% al 20% de los pacientes desarrollan necrosis pancreática y falla orgánica múltiple, lo cual puede llevar a la muerte. Varios factores como la litiasis vesicular, uso de alcohol, comorbilidades y edad afectan el desarrollo y la condición clínica de los pacientes. [1]

La litiasis vesicular es la causa más común. Litos migratorios pueden causar obstrucción transitoria del ducto pancreático, mecanismo que se comparte con otras causas reconocidas. [2]

El alcohol es la segunda causa de pancreatitis aguda. El uso prolongado de alcohol (cuatro a cinco bebidas al día por un periodo de 5 años) se requiere para la asociación a pancreatitis; el riesgo vitalicio de consumidores de alcohol es de 2% a 5%. En la mayoría de los casos, se ha desarrollado pancreatitis crónica y la presentación aguda corresponde a una exacerbación superpuesta. El riesgo es mayor en hombres que en mujeres. [2]

Los fármacos causan menos del 5% de todas las causas de pancreatitis aguda, se han asociado cientos de fármacos a la enfermedad. Los fármacos más frecuentemente implicados son azatioprina, 6-mercaptopurina, didanosina, ácido valproico, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y mesalamina. La pancreatitis inducida por fármacos es usualmente leve. Es común que los pacientes se encuentren en tratamiento con más de un fármaco asociado a pancreatitis, pero es extremadamente difícil el determinar el causante. [2]

Mutaciones y polimorfismos en un número de genes están asociados a pancreatitis aguda, incluyendo mutaciones en los genes codificadores de tripsinógeno catiónico (*PRSS1*), inhibidor de serin proteasa Kazal tipo 1 (*SPINK1*), regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (*CFTR*), quimotripsina C, receptor de detección de calcio y claudina-2. [2]

La causa de pancreatitis aguda ocasionalmente no puede establecerse, y la proporción de personas que se consideran cursan con pancreatitis idiopática aumenta con la edad. Un número de factores potenciales contribuyen a la pancreatitis inexplicada, incluyendo polimorfismos genéticos, exposición al humo y otras toxinas ambientales, así como efectos de enfermedades concomitantes como son la obesidad y diabetes. [2]

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica, con una prevalencia mundial en incremento, la cual tiene impacto en varias enfermedades incluyendo enfermedades cardiovasculares, cáncer y sepsis. En vista del rol primordial del

páncreas endocrino en el metabolismo de la glucosa, el impacto del trastorno de tolerancia a la glucosa en pancreatitis aguda permanece sin estar completamente dilucidado. [3]

Antecedentes

Existe información de orden epidemiológico en la que se ha reportado un aumento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos posterior a reportes aislados de pancreatitis aguda en pacientes usuarios de Exenatide, se determinó que la incidencia de pancreatitis aguda en la cohorte de pacientes diabéticos (337,067) fue mayor en comparación a los pacientes no diabéticos (337,067). Obteniendo un riesgo relativo de 2.83 para pancreatitis aguda y 1.91 para enfermedad biliar. Siendo mayor el riesgo en la cohorte de pacientes menores de 45 años (5.26 vs 2.44 en mayores de 45 años). [3,4]

En otro estudio conducido en el Reino Unido se incluyeron en el análisis 148,903 pacientes diabéticos en comparación con aproximadamente 3 millones de pacientes no diabéticos. Dentro de este análisis se incluyeron a los pacientes con historial de pancreatitis aguda, mismos los cuales se excluyeron de los estudios previamente citados. El riesgo relativo de pancreatitis aguda en pacientes diabéticos en comparación con la población en general fue de 2.49 previo al ajuste con otros factores de riesgo como el tabaquismo y la obesidad. El riesgo ajustado de pancreatitis aguda en los pacientes con diabetes en comparación a la población en general fue de 1.49. [5]

Se realizó un metaanálisis que incluye los estudios previamente citados. La población analizada en ese estudio fue de 10,523 casos de pancreatitis aguda. El análisis de los siete estudios indico que, comparado a la población no diabética, los individuos con diabetes mellitus tienen un 92% de riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Existió una evidencia significativa de heterogeneidad en este análisis. El incremento del riesgo fue independiente de uso de alcohol, coledocolitiasis e hiperlipidemia. [6]

Aunque la Diabetes Mellitus puede jugar un rol causal en la pancreatitis aguda, los mecanismos subyacentes permanecen desconocidos a la fecha. Estudios sistemáticos de revisión de la literatura no encontraron estudios clínicos que se enfocaran en los mecanismos fisiopatológicos de causalidad. Los datos disponibles al momento incluyen a los cambios metabólicos y terapéuticos, que indican que la hiperglucemia en combinación con los factores influyentes en la resistencia a la insulina (factor de necrosis tumoral alfa, factor nuclear beta y amilina) causan incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno en las células acinares pancreáticas. Lo anterior sugiere que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina son factores de importancia en la susceptibilidad de los pacientes diabéticos a cursar con pancreatitis aguda y que el apuntar estos dos aspectos de manera terapéutica pueden ser de utilidad, no solo para la reducción del riesgo de

pancreatitis aguda, sino para reducir la severidad de un ataque establecido en un paciente diabético. [3,7]

Existe información controversial en cuanto al rol de los medicamentos hipoglucemiantes en el desarrollo de pancreatitis aguda. En un estudio de cohorte realizado en España se incluyeron en el análisis a 85,525 pacientes con Diabetes Mellitus, comparados con 200,000 pacientes no diabéticos. Se identificaron 419 casos de pancreatitis aguda, de los cuales 243 casos correspondieron a la población general y 176 en la cohorte de pacientes diabéticos. En el análisis se concluyó la disminución del riesgo de pancreatitis aguda en pacientes usuarios de metformina e insulina, así como un aumento en el riesgo de la misma en pacientes con historial de uso de sulfonilureas (2.58,95%IC: 1.34-4.96). Esta información se comparte con la reportada en otros estudios observacionales, sin embargo, difiere de la obtenida de otro estudio conducido en Taiwán, donde el uso de hipoglucemiantes orales e insulina ofrecieron una disminución del riesgo en general, incluyendo a los pacientes usuarios de sulfonilureas que continuaran el uso por más de tres años. Además, se observó una disminución del riesgo hasta en 0.31 veces en usuarios de más de cinco medicamentos hipoglucemiantes. [8,9]

Existen diferentes reportes de caso en las bases de datos de farmacovigilancia de la Food and Drug Administration los cuales indican la asociación del uso de agentes basados en incretinas: Inhibidores de DPPIV y agonistas de GLP-1. En el programa de desarrollo de los fármacos y en estudios aleatorizados la incidencia de pancreatitis aguda fue similar a la de los pacientes tratados con placebo. Un metaanálisis confirmó estos resultados. Además, se contemplaron estos desenlaces en dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se analizaban desenlaces cardiovasculares, confirmando la disminución del riesgo en comparación de los pacientes tratados con placebo. [3]

Algunos estudios han demostrado que pacientes con pancreatitis aguda y diabetes tienen menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria con resultados discordantes. En un estudio paralelo realizado en la Clínica Mayo en el que se analizó la mortalidad en unidades de cuidados intensivos se observó la disminución de la mortalidad en pacientes diabéticos, de los cuales excluyeron a casos de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar (0.90, 95% intervalo de confianza 0.89–0.91, $p < .001$). Otro estudio retrospectivo realizado en Taiwán se compararon 18,990 pacientes diabéticos con primer episodio de pancreatitis aguda en comparación a 37,980 controles de la población en general. El desenlace primario fue el desarrollo de pancreatitis severa, definida por los criterios modificados de Atlanta y mortalidad hospitalaria. En los resultados se pudo observar que los pacientes diabéticos tenían una mayor predisposición a desarrollar pancreatitis severa (OR 1.21, 95% IC 1.16-1.26), así como un 58% de riesgo de admisión a cuidados intensivos y 30% de complicaciones locales. El riesgo de falla orgánica fue similar en ambos grupos. La mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos fue menor que su contraparte no diabética (OR 0.77, 95% IC 0.65-0.91). [10,11].

Los mecanismos propuestos mediante los cuales se favorece a los pacientes diabéticos en el curso de una enfermedad crítica incluyen el efecto antiinflamatorio de algunos fármacos antidiabéticos como la insulina y las tiazolidinonas. Otros mecanismos no biológicos como la mejora en el estilo de vida previo a la presentación del cuadro y el mejor control de la enfermedad pueden explicar, al menos en parte, los hallazgos de mortalidad disminuida en pacientes con Diabetes Mellitus. [3]

La información que contrasta con la previamente citada se encuentra en diferentes análisis retrospectivos. El primero es un estudio realizado en California, Estados Unidos, en el que se analizaron a los pacientes hospitalizados por primer evento de pancreatitis aguda. De los 84,713 pacientes, el 1.8% fallecieron dentro de las primeras dos semanas de hospitalización. En un modelo multivariado de valoración de riesgo los predictores de mortalidad más importantes fueron la edad entre 65-75 años (OR=2.6, 95% IC: 2.2–3.1 versus <55 años) y la presencia de dos comorbilidades (OR=3.5, IC: 2.7–4.6) o más de tres comorbilidades (OR=7.4, 95% IC: 5.7–9.5). La Diabetes Mellitus estaba presente en 17% de los casos y estaba asociada a aumento del riesgo de falla orgánica en más de dos sistemas (OR=7.4, 95% IC: 5.7–9.5) [12].

En un estudio retrospectivo realizado en China se analizaron 318 pacientes con pancreatitis aguda en dos centros clínicos. Se identificaron a los pacientes con historial de diabetes o con hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% como pancreatitis aguda con diabetes, mientras que los pacientes sin historial de diabetes y sin hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% se clasificaron como pacientes con pancreatitis aguda únicamente. Se analizaron las características clínicas y los datos de pronóstico. De los 318 casos 40 fueron pacientes catalogados como pancreatitis aguda con diabetes. El 25% de los casos de pancreatitis aguda con diabetes se identificaron mediante hemoglobina glucosilada. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes diabéticos en comparación a los no diabéticos (15% vs 1.1%). [13].

Planteamiento del Problema

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa que ha aumentado en incidencia en los últimos años.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en casi todos los países, y sigue aumentando en número y significancia, con el desarrollo económico y la urbanización conduciendo a estilos de vida cambiantes caracterizados por una reducción en la actividad física y aumento en la obesidad. Estimaciones actuales y de la carga futura de la diabetes son importantes para poder asignar recursos comunitarios y sanitarios, para enfatizar el papel de estilo de vida y alentar las medidas para contrarrestar las tendencias de aumento de la prevalencia. (17)

Ha habido varias estimaciones previas del número de personas con diabetes y recientemente el proyecto conocido como Global Burden Disease publicó estimaciones para los años 1980 y 2008 utilizando un complejo enfoque multinivel. La mayoría de los países más poblados del mundo son los que tienen la mayor prevalencia de Diabetes Mellitus. Solo Pakistán y Nigeria, dos de los países más poblados del mundo, no se encuentran dentro de esta lista y fueron reemplazados por Egipto y México en 2011. (17)

El patrón de prevalencia de la diabetes varía considerablemente según el estado de los ingresos de los países. En los países clasificados por el Banco Mundial como naciones de altos ingresos, la mayoría de las personas con diabetes son mayores de 60 años, mientras que para los países de bajos y medianos ingresos la mayoría de las personas con diabetes se encuentran en edad laboral, entre los 40 y 60 años. (17)

La mayoría de los estudios de diabetes se han llevado a cabo en países de altos ingresos en los que los pacientes tienen acceso a una buena atención médica y pueden recibir tratamientos para establecer y mantener un buen control glucémico. En un metaanálisis de 97 estudios prospectivos, que se realizaron principalmente en países de ingresos altos, la diabetes auto reportada cuenta por menos del doble de la tasa de muertes por cualquier causa. En cambio, en los países de ingresos medianos y de bajo ingreso, donde los recursos para gestionar diabetes pueden ser más limitados y los medicamentos de protección vascular pueden ser infrautilizados, los efectos de la diabetes sobre la mortalidad por otras enfermedades podrían ser sustancialmente mayores. (18)

En muchos de esos países, la prevalencia de la diabetes ha aumentado considerablemente en las últimas décadas. México es un país de medianos ingresos que tiene entre las más altas prevalencias de obesidad y diabetes en el mundo, y entre las personas con diabetes en México, el control glucémico es a menudo pobre y a menudo no se combina con el tratamiento para controlar otros factores de riesgo (p. ej., presión arterial y colesterol). (18)

La diabetes es más común y tiene un efecto mucho mayor en la mortalidad en México que en los principales países de altos ingresos. A los 60 a 74 años de edad, aproximadamente una cuarta parte de los participantes en un estudio conducido en la Ciudad de México habían recibido un diagnóstico médico de la diabetes, en comparación con aproximadamente el 7% en el Reino Unido y aproximadamente 15% en los Estados Unidos, e incluso después del ajuste para otros factores de riesgo, la tasa de muerte por cualquier causa entre 35 y 74 años de edad fue aproximadamente cuatro veces mayor entre los participantes con diabetes como entre aquellos sin diabetes. Por el contrario, los metaanálisis de los estudios prospectivos de los países mayoritariamente de alto ingreso mostraron que las personas con diabetes tenían menos del doble de la tasa de muerte por cualquier causa que los que no tenían diabetes. (18)

En el caso específico de Baja California existen algunos reportes del aumento de la incidencia de esta enfermedad proporcionados por un estudio observacional que se condujo en San Quintín, Baja California, una comunidad de 3805 habitantes con 51% de adultos al momento del estudio. Se encontró una prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 del 21,8%, con una mayor prevalencia en mujeres. La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en la comunidad fue alta. Los últimos resultados de la encuesta nacional encontraron una prevalencia de diabetes de 9,6% en las zonas rurales del norte de México, mucho menores que las encontradas en esta comunidad de Baja California. (19)

Por la información anterior se espera que en los próximos años aumente la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad. Por lo que se deben de considerar todos los desenlaces de importancia en la misma. La evidencia es clara en cuanto a la asociación de Diabetes Mellitus y pancreatitis aguda, sin embargo, la evidencia en asociación a la mortalidad y complicaciones agudas es incierta y en algunas ocasiones discrepante. Por lo que la intención de este estudio es el encontrar una asociación de mortalidad en pacientes con diabetes que son hospitalizados por un primer ataque de pancreatitis aguda. Este sería el primer estudio de esta naturaleza en pacientes mexicanos.

Pregunta de Investigación:

¿Los pacientes con pancreatitis aguda y diabetes tienen mayor mortalidad que los pacientes con pancreatitis aguda no diabéticos?

Justificación

La necesidad de estudiar las complicaciones asociadas a la Diabetes Mellitus cobra mayor importancia al tener en cuenta la prevalencia de esta enfermedad y la proyección que tiene sobre de la población. La población mexicana es una de las que mayor prevalencia a nivel mundial. Este estudio es como pionero en el estudio de la asociación entre pancreatitis aguda y Diabetes Mellitus en la población mexicana y en específico de Baja California. [14]

En nuestro medio la presencia de pancreatitis aguda constituye de una manera frecuente un reto terapéutico por la presencia de complicaciones locales y la falla orgánica. Por lo que la identificación de factores de riesgo de estas podrá priorizar el orden de las intervenciones en el desarrollo de la enfermedad.

Otro de los objetivos de este trabajo fué el de fungir como la base de un grupo de estudio de comorbilidades en pancreatitis aguda. De primera instancia de manera local en el Hospital General de Mexicali.

Objetivo General

1. Conocer la mortalidad de pacientes diabéticos con diagnóstico de pancreatitis aguda en comparación con la población de pacientes sin historial de diabetes y diagnóstico de pancreatitis aguda.

Objetivos Específicos

1. Conocer la frecuencia de complicaciones en pacientes con pancreatitis aguda y establecer si existe diferencia entre la cohorte de pacientes diabéticos y no diabéticos.
2. Conocer el esquema de tratamiento de la cohorte de pacientes diabéticos y establecer si el historial de uso de ciertos grupos farmacológicos se encuentra asociados a mortalidad y complicaciones agudas.
3. Conocer las etiologías más frecuentes de pancreatitis aguda en la población en general y en el grupo de los pacientes con diabetes.

Hipótesis

En la cohorte de pacientes diabéticos con diagnóstico de pancreatitis aguda la mortalidad y las complicaciones asociadas no serán mayores que en la cohorte de pacientes sin diabetes con diagnóstico de pancreatitis aguda.

Diseño del Estudio

Estudio retrospectivo longitudinal de cohortes.

Marco Muestral

Se realizó una búsqueda de los casos de pancreatitis aguda ingresados a hospitalización en el Hospital General de Mexicali desde el año 2014 a 2017

Instrumentos para la recolección de datos

Se efectuó la búsqueda de los casos de pancreatitis aguda hospitalizados en el Hospital General de Mexicali mediante la identificación en la base de datos del hospital los códigos correspondientes al ICD-9 e ICD-10.

Criterios de Inclusión

Pacientes con primer episodio de pancreatitis aguda hospitalizados en el área de urgencias, medicina interna, cirugía general o unidad de cuidados intensivos del año 2013 a la fecha.

Confirmación de la enfermedad mediante dos de tres criterios clínicos y paraclínicos:

- a) Dolor abdominal epigástrico característico.
- b) Elevación de amilasa tres veces por encima de su límite superior de la normalidad.
- c) Estudio de imagen confirmatorio u orientador de la enfermedad.

Criterios de Exclusión

Pacientes que no cumplieran con los criterios diagnósticos.

Pacientes con ataque recurrente de pancreatitis aguda, cáncer pancreático, pancreatitis posterior a colangiopancreatografía retrograda endoscópica

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

Pacientes con Diabetes Mellitus diferente de tipo 2.

Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Parámetro de medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de atención	Años	Cuantitativa
Sexo	Condición orgánica que divide a los machos de las hembras	Masculino, femenino	Cualitativa
Diabetes	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento y/o el uso de medicamentos hipoglucemiantes.	Presente, ausente	Cuantitativa
Tiempo de Diagnostico	Tiempo en años transcurrido desde la notificación del diagnostico	Años	Cuantitativa
Biguanidas	Antecedente autoreportado del uso de medicamentos correspondientes a esta clase.	Presente, ausente	Cualitativa
Sulfonilureas	Antecedente autoreportado del uso de medicamentos correspondientes a esta clase.	Presente, ausente	Cualitativa
Insulina	Antecedente autoreportado del uso de	Presente, ausente	Cualitativa

	medicamentos correspondientes a esta clase.		
Tiazolidinedionas	Antecedente autoreportado del uso de medicamentos correspondientes a esta clase.	Presente, ausente	Cualitativa
Inhibidores de a-glucosidasa	Antecedente autoreportado del uso de medicamentos correspondientes a esta clase.	Presente, ausente	Cualitativa
Otros	Uso de medicamentos fuera de los descritos previamente.	Sí, no.	Cualitativa
HTA	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento y/o el uso de medicamentos antihipertensivos.	Presente, ausente	Cualitativa
IAM	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
IC	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
EPOC	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
EVC	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
Ca	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
Cirrosis	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
ERC	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento.	Presente, ausente	Cualitativa
Numero de Cormobilidades	Numero de padecimientos	1, 2, 3, mas de 3	Cualitativa

	previamente listados coexistentes		
Tabaquismo	Se definirá como el antecedente autoreportado del consumo de tabaco.	Presente, ausente	Cualitativa
Etilismo	Se definirá como el antecedente autoreportado del consumo de alcohol.	Presente, ausente	Cualitativa
Dislipidemia	Se definirá como el antecedente autoreportado del padecimiento y/o el uso de medicamentos hipolipemiantes	Presente, ausente	Cualitativa
Insuficiencia respiratoria	Se definirá como la presencia de los siguientes en los primeros 7 días: <ul style="list-style-type: none"> • Saturación al aire ambiente 88% o menor. • Saturación con aporte de oxígeno suplementario 92% o menor • Necesidad de ventilación mecánica. 	Presente, ausente	Cualitativa
Inestabilidad Hemodinamica	Se definirá como la presencia de los siguientes en los primeros 7 días: <ul style="list-style-type: none"> • Tensión arterial media menor a 65mmHg. • Uso de aminas vasoactivas 	Presente, ausente	Cualitativa
Lesión renal aguda	Se definirá como la presencia de los siguientes en los primeros 7 días: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento en la creatinina sérica 0.3mg/dl en las primeras 48 horas, o aumento 1.5 veces la basal en 7 días. 	Presente, ausente	Cualitativa

	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la creatinina sérica 2.0 2.9 veces la basal en 7 días. • Aumento de la creatinina basal 3.0 veces de la basal o creatinina sérica mayor a 4.0mg/dl • Inicio de terapia de sustitución renal. 		
Ingreso a UCI	Traslado del paciente del área de urgencias, cirugía, o medicina interna al área de cuidados intensivos.	Presente, ausente	Cualitativa
Complicaciones Locales	Numero de complicaciones desarrolladas durante la hospitalización: <ul style="list-style-type: none"> • Colecciones peripancreaticas • Pseudoquiste pancreático • Colección necrótica • Necrosis amurallada 	1, 2, 3, 4.	Cuantitativa
Días de estancia	Número de días de estancia hospitalaria desde el ingreso hasta el egreso por mejoría o defunción		
Mortalidad	Fallecimiento independientemente de la causa de ingreso.	Presente, ausente	Cualitativa.

Plan de análisis

El análisis estadístico se efectuó mediante conteo de frecuencias proporciones y determinación de la asociación calculando Chi cuadrada de las variables asignadas para los desenlaces principales, expresado mediante razón de momios. Dentro de los que se encuentra la mortalidad y el compuesto de complicaciones agudas en las que se enlistan; inestabilidad hemodinámica, insuficiencia respiratoria, lesión renal aguda e ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Las complicaciones locales se definieron como la presencia de colecciones peri pancreáticas, pseudoquiste pancreático, colección necrótica y necrosis amurallada durante la hospitalización.

Todos estos parámetros se recolectaron utilizando criterios establecidos en estudios similares, como los citados en los antecedentes, y que se encuentran basados en la escala de evaluación secuencial de la falla orgánica múltiple (SOFA). (15)

También se determinó la frecuencia de las diferentes causas de pancreatitis aguda dentro de los grupos observacionales para determinar la más predominante. Finalmente se evaluó la frecuencia del uso de hipoglucemiantes orales y otros fármacos antidiabéticos en el grupo de pacientes con Diabetes Mellitus.

Hipótesis Alternativa

La mortalidad y tasa de complicaciones en pacientes con Diabetes Mellitus y pancreatitis aguda en el Hospital General de Mexicali será mayor que en el grupo de pacientes no diabéticos hospitalizados con pancreatitis aguda.

Resultados

Dentro del periodo de observación se obtuvieron 400 registros en el expediente electrónico con las claves del ICD-9 e ICD-10 correspondientes al diagnóstico de pancreatitis aguda. De los cuales se incluyeron en el análisis 247 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Dentro de las características generales de los pacientes podemos observar que la gran mayoría corresponde a pacientes no diabéticos con diagnóstico de pancreatitis aguda (n=222) y en número menor a la cohorte de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus y pancreatitis aguda (n=24).

La media de edad en el grupo de pacientes con pancreatitis aguda no diabéticos era de 35.4 años, mientras que la de los pacientes con pancreatitis aguda y Diabetes Mellitus fue de 50.6 años. En el primero hubo una mayor incidencia de casos en el género femenino, mientras que en el grupo de pacientes diabéticos existió una predominancia del género masculino.

No hubo diferencias importantes en las comorbilidades estudiadas en ambos grupos. El 6.7% de los pacientes del grupo de no diabéticos y el 20.8% de los pacientes diabéticos eran hipertensos. El 16.6% de los pacientes no diabéticos tenían consumo de tabaco reportado, mientras que en el grupo de pacientes diabéticos existía el antecedente en 12.5% de los pacientes. El 25.6% de pacientes no diabéticos referían consumo de alcohol, mientras que en la cohorte de pacientes con diabetes se reportaba en el 12.5% de los casos.

La media de tiempo de diagnóstico en los pacientes con Diabetes Mellitus fue de 4.5 años. El 83% se encontraba en tratamiento con biguanidas, 37.5% en tratamiento con sulfonilureas, 2.4% en tratamiento con tiazolidinonas, 2.4% en tratamiento con inhibidores de alfa glucosidasa y 2.4% en tratamiento con insulina. No hubo reporte de uso de otros hipoglucemiantes.

La mortalidad se presentó en un solo caso de la cohorte de pacientes con Diabetes Mellitus y en 13 casos de la cohorte de pacientes no diabéticos. Para el objetivo general se determinó una razón de momios de 0.70, con IC 95% (0.09-5.59), y valor de $p < 0.73$. Para el objetivo de complicaciones agudas se determinó una razón de momios de 0.34, con IC 95% (0.04-2.65), y valor de $p < 0.28$.

Dos pacientes desarrollaron lesión renal aguda. Uno de los cuales desarrollo de igual forma insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica y eventualmente mortalidad. Siendo el único caso en el que se presentaron estas complicaciones en la cohorte de pacientes diabéticos. Este caso se encontraba en tratamiento con sulfonilureas y biguanidas.

En cuanto a las complicaciones en general se presentaron en asociación con el uso de sulfonilureas en 1 caso, biguanidas en 3 casos.

Hubo un caso de colección necrótica en el grupo de pacientes con diabetes, mientras que hubo 9 casos en el grupo de población no diabética. El pseudoquiste se presentó en dos casos en el grupo de población no diabética y un caso desarrolló pseudoquiste pancreático. Estas últimas dos complicaciones locales no se presentaron en ningún paciente de la cohorte de pacientes diabéticos.

La etiología biliar fue la predominante en ambos grupos, seguida de la pancreatitis alcohólica y finalmente la pancreatitis por hipertrigliceridemia.

Discusión

Los resultados obtenidos de este estudio observacional no lograron demostrar de manera estadísticamente significativa la asociación entre Diabetes Mellitus con mortalidad y complicaciones en pacientes que desarrollan un primer episodio de pancreatitis aguda.

Se puede considerar una limitante del estudio el no contar con información en el expediente electrónico con relación al grado de control de la mayoría de los pacientes diabéticos. Lo cual cobra importancia al observar que dentro de la cohorte de pacientes diabéticos la mortalidad y complicaciones fueron menores en comparación al grupo de pacientes no diabéticos. Dentro de las teorías que se mencionaban dentro del marco teórico, es imposible determinar si la tendencia hacia la menor incidencia de mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos está relacionada al grado de control de la enfermedad y la ausencia de inflamación crónica.

Otra limitante del estudio es que no se cuenta con información en el expediente con relación a escalas de severidad de pancreatitis, usadas en otros estudios observacionales como predictoras de mortalidad y complicaciones. Por lo que no es posible determinar la severidad de los cuadros que cursaron con fallas orgánicas, complicaciones y mortalidad.

Tampoco hubo diferencias en los objetivos primarios con relación al uso de medicamentos. Dentro de este rubro existen potenciales confusores y elementos

que pueden condicionar sesgo por error sistemático. Ya que no conocemos el tiempo de exposición a los fármacos. Por lo que no es posible determinar si el uso de cierto grupo farmacológico tiene efecto protector de una manera dosis-dependiente o tiempo-dependiente.

El número de pacientes diabéticos que cursaron con complicaciones y mortalidad es relativamente pequeño y no es posible determinar si los hallazgos son consistentes en otros escenarios.

Una de las fortalezas del estudio es la herramienta con la que se recolectaron los datos. Ya que con el registro de diagnósticos en el expediente electrónico se lograron captar a la totalidad de los casos de pancreatitis aguda que fueron hospitalizados.

La determinación de fallas orgánicas y complicaciones se realizó mediante criterios internacionales bien definidos, para evitar diferencias importantes en la clasificación de los pacientes y mantener la homogeneidad en los criterios diagnósticos.

Los estudios previos en los que se adjudica una mayor tasa de complicaciones en pacientes con diabetes utilizan marcadores sustitutos para completar las escalas de severidad, lo que puede estar sujeto a error sistemático. Es por eso que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser consistentes con los obtenidos en otras cohortes de pacientes con Diabetes Mellitus que no se clasifican mediante escalas de severidad y que no tienen un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, ni complicaciones.

Tampoco hubo diferencias importantes en el número y tipo de comorbilidades en las características de base de los pacientes. Por lo que no se puede atribuir que la predominancia de alguna comorbilidad en especial contribuyera a la mayor incidencia de pancreatitis aguda en los grupos de pacientes.

Por lo que una opción adecuada para determinar la asociación entre el grado de control de la enfermedad y el tiempo de exposición a fármacos es la de un instrumento que pueda aplicarse de manera prospectiva. Esto con la intención de determinar que pacientes con diabetes son los que tienen riesgo de desarrollar complicaciones de pancreatitis aguda.

Lo previo con la intención de continuar el desarrollo de instrumentos predictores de desenlaces en pancreatitis aguda como lo han sido la determinación del nitrógeno ureico en sangre y hematocrito en los últimos años. (16).

Si bien los resultados no lograron demostrar de manera estadísticamente significativa las diferencias en los desenlaces primarios y secundarios, es posible reproducir este mismo modelo, con el ajuste en los instrumentos de recolección de datos. Para continuar el estudio de la enfermedad y esta asociación que puede verse implicada en mecanismos de inflamación crónica o de progresión acelerada de las complicaciones crónicas.

Tablas

Tabla 1. Características basales de las poblaciones observadas.

Variable	Pancreatitis Aguda + Diabetes Mellitus	Pancreatitis Aguda Sin Diabetes Mellitus
Numero	24	222
Edad	50.6	35.4
Sexo	M: 11 h: 13	M: 137 h: 85
Dx de DM	4.5 a	N/a
HTA	5	15
IAM	0	0
ICC	0	0
EPOC	0	1
EVC	0	0
CA	0	0
Cirrosis	0	0
ERC	0	0
Tabaquismo	3	37
Etilismo	3	57
Dislipidemia	3	11

Tabla 2. Mortalidad por grupos.

Mortalidad	SI	NO
Pancreatitis Aguda + Diabetes Mellitus	1	23
Pancreatitis Aguda Sin Diabetes Mellitus	13	209

OR 0.7 IC 95% (0.09-5.59), $p= 0.73436$.

Tabla 3. Complicaciones en General.

Complicaciones	SI	NO
Pancreatitis Aguda + Diabetes Mellitus	1	23
Pancreatitis Aguda Sin Diabetes Mellitus	25	197

OR 0.34 IC 95% (0.04-2.65), $p= 0.28285$

Tabla 4. Complicaciones Individuales.

Lesión renal aguda			SI	NO
Pancreatitis Aguda	+	Diabetes Mellitus	2	22
Pancreatitis Aguda	Sin	Diabetes Mellitus	24	196
Insuficiencia respiratoria			SI	NO
Pancreatitis Aguda	+	Diabetes Mellitus	1	23
Pancreatitis Aguda	Sin	Diabetes Mellitus	25	197
Inestabilidad Hemodinámica			SI	NO
Pancreatitis Aguda	+	Diabetes Mellitus	1	23
Pancreatitis Aguda	Sin	Diabetes Mellitus	25	196
Ingreso a UCI			SI	NO
Pancreatitis Aguda	+	Diabetes Mellitus	1	23
Pancreatitis Aguda	Sin	Diabetes Mellitus	31	191
Complicaciones Locales			SI	NO
Pancreatitis Aguda	+	Diabetes Mellitus	2	22
Pancreatitis Aguda	Sin	Diabetes Mellitus	26	196

OR 0.34 IC 95% (0.04-2.65), $p= 0.28285$

Tabla 5. Mortalidad y Tratamientos Hipoglucemiantes.

Pancreatitis Aguda + Diabetes Mellitus y Mortalidad	SI	NO
Sulfonilureas	1	8
-Sulfonilureas	0	15
Biguanidas	1	19
-Biguanidas	0	4
Tiazolidinedionas	0	0
-Tiazolidinedionas	1	23
Acarbosa	0	0
-Acarbosa	1	23
Insulina	0	1
-Insulina	1	22

OR 0.00 IC95%[NaN - NaN] X2 0.045, $p < 0.831327658379357$

Tabla 6. Complicaciones y Tratamientos Hipoglucemiantes.

Pancreatitis Aguda + y Diabetes Mellitus Complicaciones	SI	NO
Sulfonilureas	1	8
-Sulfonilureas	3	12
Biguanidas	3	17
-Biguanidas	1	3
Tiazolidinedionas	0	0
-Tiazolidinedionas	4	20
Acarbosa	0	0
-Acarbosa	4	20
Insulina	0	1
-Insulina	1	23

OR 0.50 IC95%[0.04 - 5.7] X2 0.320, $p < 0.571607644953332$

OR 0.53 IC95%[0.04 - 6.95] X2 8.382, $p < 0.00378759977071524$

Tabla 7. Etiologías Más Frecuentes.

Etiología	Pancreatitis Aguda + Diabetes Mellitus	Pancreatitis Aguda Sin Diabetes Mellitus
Biliar	12	160
Alcohol	2	24
Hipertrigliceridemia	5	20
Idiopático	5	18

Bibliografía

1. Frossard JL (2008). Acute pancreatitis. *Lancet*; 371: 143-152.
2. Forsmark, Chris E. (2016). Acute Pancreatitis. *N Eng J Med*. 375:1972-81.
3. Kazuhiro Kikuta (2015). Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*; 21(24): 7367-7374.
4. Noel RA (2009). Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*; 32: 834-838.
5. Girman CJ (2010). Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 12: 766-771.
6. Xue Y (2012). Risk of development of acute pancreatitis with pre-existing diabetes: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; 24: 1092-1098
7. Solanki Nicholas S. (2012). Acute pancreatitis due to diabetes: The role of hyperglycaemia and insulin resistance. *Pancreatol* 12, 234-239.
8. Gonzalez-Perez A (2010). Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care*; 33:2580-2585
9. Lai SW (2011). Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on antidiabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*; 106: 1697-1704
10. Graham BB (2010). Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med*; 38: 16-24
11. Shen HN (2012). Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population based study. *Diabetes Care*; 35: 1061-1066.
12. Frey Charles (2007). Co-morbidity is a Strong Predictor of Early Death and Multi-organ System Failure among Patients with Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 11:733–742.
13. Xiaolong Zhao (2012). An increased level of haemoglobin A1C predicts a poorer clinical outcome in patients with acute pancreatitis. *Clinical Endocrinology* 77, 241–245.
14. Guariguata, L (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, 311—321.
15. Vincent JL, Moreno R. (2010). Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*. 2010;14(2):207
16. Efstratios Koutroumpakis (2015). Admission Hematocrit and Rise in Blood Urea Nitrogen at 24 h Outperform other Laboratory Markers in Predicting Persistent Organ Failure and Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis: A Post Hoc Analysis of Three Large Prospective Databases. *American Journal of Gastroenterology*; **110**:1707–1716.
17. Whiting David R (2011). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 94; 311–321.
18. Alegre-Díaz, J. (2016). Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *New England Journal of Medicine*, 375(20), 1961–1971.
19. Pacheco Lorena S. (2018). Prevalence and correlates of diabetes and metabolic syndrome in a rural indigenous community in Baja California, Mexico. *BMC Public Health*, 18:1397.