



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION**

**SALVADOR ZUBIRAN**

“DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A ENFERMEDADES PANCREATICAS.  
CARACTERISTICAS CLINICAS DE UNA POBLACION EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.”

**TESIS**

**PARA OBTENER EN TITULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. PEDRO VALDEZ HERNANDEZ**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. IVAN PEREZ DIAZ**

Ciudad de México, 2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A ENFERMEDADES PANCREATICAS.  
CARACTERISTICAS CLINICAS DE UNA POBLACION EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.”



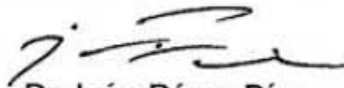
**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNZ



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



**Dr. Alfonso Guías Herrero**  
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNZ  
Profesor Titular del curso de Medicina Interna



**Dr. Iván Pérez Díaz**  
Profesor Adscrito al Servicio de Endocrinología del INCMNZ  
Profesor adscrito al Servicio de Endocrinología  
Tutor de tesis

*Pedro Valdéz*

**Dr. Pedro Valdéz Hernández**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

## Indice General

1. Índice general	3
2. Resumen	4
3. Marco teórico	5
4. Justificación	6
5. Objetivos	6
6. Pacientes y métodos	6
7. Resultados	7
8. Discusión	8
9. Referencias	11

# Resumen

**Título:** Diabetes mellitus secundaria a enfermedades pancreáticas. Características clínicas de una población en un hospital de tercer nivel.

**Introducción:** La diabetes mellitus (DM) secundaria a enfermedades pancreáticas o tipo 3c corresponde a un grupo heterogéneo de DM dentro de clasificación de la ADA en el que se encuentran enfermedades que ocasionan insuficiencia pancreática exocrina y endocrina de manera simultánea. Difiere de los otros tipos de DM en cuanto a fisiopatología y en cuanto a las características de sus pacientes, ya que presentan comorbilidades únicas. Por el momento no está bien establecido en cuanto difiere su curso clínico comparado con resto de los otros tipos de DM. La DM tipo 3c ha sido excluido de los estudios más importantes y grandes conocidos, y las recomendaciones en cuanto a su manejo y seguimiento se basan en lo que está establecido para la DM tipo 1 y 2. Un conocimiento más amplio en el área clínica de la DM tipo 3c nos permitirá establecer recomendaciones específicas.

**Objetivos:** Conocer las principales causas de DM pancreatogénica en la población del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el grado de control glucémico, la prevalencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares y el tipo tratamiento que se encuentran recibiendo.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron para este estudio pacientes que tuvieran cáncer de páncreas. Los pacientes seleccionados se agruparon en dos grandes grupos; aquellos en el que la causa de la DM tipo 3c fue algún tipo de cirugía de resección pancreática y aquellos en el que la causa fue pancreatitis crónica/recurrente. Las variables que se buscaron fueron las siguientes: las enfermedades causales de DM, el tipo de cirugía pancreática que se realizó, marcadores de control metabólico y glucémico, comorbilidades importantes, la presencia de complicaciones agudas y crónicas, el tratamiento actual y la intensidad del mismo.

**Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes para el análisis de variables. Fue necesario reclasificar a 14 (15,7%) pacientes al grupo de DM tipo 3c que previamente se encontraban con el diagnóstico de otro tipo de DM. La edad promedio fue de aproximadamente 50 años y el 43.8% fueron mujeres. Al 56% se le realizó algún tipo de resección y fue la principal causa de DM tipo 3c. La mayoría de las cirugías fueron necrosectomías (36%) seguido de cirugías de Whipple (32%). Se reportaron complicaciones microvasculares en 27 (30.3%) de los pacientes de toda la población. Para el caso de retinopatía, neuropatía y nefropatía la prevalencia fue de 10%, 13.4% y 22.5% respectivamente. Un importante número de pacientes no tuvieron valoración oftalmológica, por lo que la prevalencia de complicaciones microvasculares puede estar subestimada. El control glucémico fue similar entre subgrupos, la HbA1c promedio en toda la población fue de 8.4%. La mayor parte de los pacientes se encontraba en manejo con insulina combinado con algún hipoglucemiante vía oral. Fueron raros los reportes de crisis hiperglicémicas y pocos los pacientes en los que se reportaron hipoglucemias graves. Los casos de pacientes con historia de cardiopatía isquémica y EVC fueron raros. Existió en nuestra población una alta prevalencia de hipertensión arterial sistémica y dislipidemia.

**Conclusiones:** La DM3c es una entidad con fisiopatología diferente a los otros tipos de DM y agrupa a varias enfermedades que se acompañan de comorbilidades únicas. En nuestra población la causa más frecuente de DM3c fueron las secundarias a cirugías con resección pancreática. El control metabólico y la prevalencia de complicaciones microvasculares no difirieron de manera importante a lo conocido de la DM1 y DM2. Resultaron más prevalentes las complicaciones microvasculares entre los pacientes a los que se les realizó necrosectomía a comparación del resto. Los cuadros de hipoglucemias graves se reportaron en pocos de nuestros pacientes, a diferencia de lo que se esperaba de acuerdo a la fisiopatología. Como era de esperarse, la mayoría estaba en tratamiento con insulina. Las complicaciones macrovasculares se presentaron de manera infrecuente a comparación de lo que se conoce en pacientes con DM1 y DM2. Son necesario estudios más grandes y prospectivos para poder establecer diferencias entre este tipo de DM y las demás.

## Marco teórico

La DM es una complicación reconocida de enfermedades que ocasionan destrucción del parénquima pancreático. <sup>1</sup> Este tipo de DM secundaria a enfermedades pancreáticas, es un grupo muy heterogéneo reconocido dentro de la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y está catalogada como relacionadas a enfermedades del páncreas exocrino o también como 3c. La DM 3c corresponde aproximadamente del 5 al 10% de los casos de DM en total.<sup>2</sup> La ADA reconoce dentro de este grupo a las siguientes enfermedades pancreáticas: fibrosis quística, hemocromatosis hereditaria, pancreatitis crónica, pancreatitis fibrocalculosa, cáncer de páncreas, pancreatectomías y otras. Según lo reportado en la literatura, la causa más frecuente de DM 3c es la pancreatitis crónica seguido del cáncer de páncreas. <sup>6</sup> La prevalencia varía de acuerdo al área geográfica; en algunos lugares de Asia puede llegar hasta del 20% de los casos de DM por la alta prevalencia de pancreatitis fibrocalculosa que existen en algunas regiones.<sup>3</sup> No todos los pacientes con enfermedades pancreáticas desarrollarán DM, esto es variable dependiendo de cada enfermedad pancreática. En el caso de la pancreatitis crónica se ha reportado la presencia de DM secundaria del 28 % al 80% de los casos y en el caso de cirugías de resección pancreática va del 50% para las pancreatoduodenectomías y del 100% para las pancreatectomías totales.<sup>4,5</sup> En un estudio realizado en México, la prevalencia fue de 65% para los pacientes postoperados de necrosectomía pancreática. Los factores que más se relacionaron al desarrollo de DM fueron que tuvieran una clasificación Baltazar E por tomografía y la realización más de cuatro debridaciones. <sup>6</sup> En general, a mayor cantidad de tejido pancreático dañado o resecado las probabilidades de desarrollar diabetes serán mayores. También se han descrito casos de DM secundaria con un único episodio de pancreatitis aguda, aunque es difícil establecer si en realidad estos pacientes se encontraban cursando con pancreatitis crónica subclínica. <sup>18</sup>

La DM 3c fue reconocida por primera vez en 1788 por Sir Thomas Cawley en un paciente con pancreatitis crónica. Para que un paciente desarrolle DM se estima que debe ser resecado más del 50% del tejido pancreático.<sup>7</sup> La fisiopatología es muy similar para cada una de las enfermedades que componen a este grupo de DM tipo 3c, sin embargo difieren en algunos puntos. En el caso de la pancreatitis crónica, existe pérdida progresiva del tejido acinar pancreático y cuando existe un déficit de entre el 40 y 50% de células beta se presenta DM clínica; esto por lo general ocurre en etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>1</sup> La presencia de insuficiencia pancreática exocrina y endocrina va de la mano en los casos de pancreatitis y es frecuente que coexistan al momento de la presentación. En un estudio la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con prediabetes o diabetes de reciente inicio posterior a una pancreatitis aguda fue del 40%. <sup>13</sup> Se conoce además que en pacientes clasificados con DM1 y DM2 puede existir algún grado de insuficiencia exocrina sin tener pancreatitis crónica manifiesta como tal, y se ha reportado que puede ser de hasta en el 40% de los casos. Se ha postulado que la insuficiencia exocrina puede ser otra de las complicaciones de la DM.<sup>8</sup> Entre las teorías que se ha propuesto son las siguientes: que puede deberse a falta de estímulo trófico dado por insulina en el tejido exocrino, a una alteración concomitante en la secreción hormonal de otro tipo de islotes, a daño por autoinmunidad, a una enfermedad pancreática oculta y como una complicación de la neuropatía diabética.<sup>18</sup> Además de la deficiencia de insulina, se han descrito otras alteraciones hormonales. Existe una disminución de la actividad del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y del péptido 1 similar a glucagón (GLP 1). Hay disminución de la secreción de glucagón por destrucción de las células alfa, por lo que se ha propuesto que estos pacientes tienen mucho riesgo de presentar cuadros de hipoglucemias frecuentes, aunque los estudios han arrojado resultados contradictorios. Otra hormona que tiene una secreción deficiente en esta enfermedad es el polipéptido pancreático.<sup>1</sup> En el caso de la DM 3c secundaria a pancreatectomías, la prevalencia dependerá de la cantidad de tejido y la parte del páncreas que se resecó. En el caso de pancreatectomías distales el grado de insuficiencia exocrina no resulta significativo, aunque pueden presentar deficiencia en la secreción de insulina más frecuentemente. En el caso de pancreatectomías proximales, se postula que existe una mayor deficiencia exocrina que endocrina.<sup>7</sup> Después de la realización de algún tipo de resección pancreática, se ha estudiado que la sensibilidad periférica a la insulina aumenta debido a que existe una disminución de la producción de glucagón. La función exocrina también se ve afectada y su gravedad dependerá de la cantidad de tejido resecado y que además resulta todavía menor cuando se reseca el duodeno o el píloro.<sup>12</sup> La aparición de DM en estos pacientes depende además del motivo de la cirugía. En un metanálisis de pacientes con DM reciente aparición a quienes se les había realizado pancreatectomía distal, la incidencia de DM fue del 14% cuando se realizó por tumores benignos o malignos y fue de hasta 39% cuando se realizó por pancreatitis crónica. En el 77% de los casos los pacientes eran insulino dependientes.<sup>10</sup> En otro estudio se identificaron los factores de riesgo para el desarrollo de DM en pacientes a quienes se les había realizado pancreatectomía distal. Resultaron significativos la hemoglobina glucosilada mayor a 5.7% y un porcentaje de volumen resecado mayor al 44%. como factores de riesgo independientes. <sup>14</sup>

En el caso de las cirugías de Whipple, se encontró también que la hemoglobina glucosilada también fue un predictor útil. <sup>15</sup> En un estudio en el que se compararon pacientes a quienes se le realizó pancreatometomía total y pacientes con DM tipo 1, no hubo diferencia significativa en cuanto a desenlaces relacionados a la diabetes o con el control de la misma. <sup>24</sup>

El diagnóstico de DM pancreatogénica es de exclusión. Diferentes autores han propuesto criterios para establecer el diagnóstico, aunque no resulta posible excluir del todo que el paciente no se encuentre cursando con otro tipo de diabetes o que coexistan. Se establece el diagnóstico de DM 3c si cumple los siguientes criterios: presencia de insuficiencia exocrina pancreática, estudios de imagen con hallazgos patológicos en páncreas, ausencia de marcadores sugerentes de DM tipo 1, presencia de disfunción de las células beta, que clínicamente no tenga datos sugerentes de DM tipo 2 y que presenten niveles disminuidos de vitaminas liposolubles. Resulta útil también la evaluación de la respuesta del polipéptido pancreático a la hipoglucemia inducida por insulina para establecer el diagnóstico.<sup>3,11,20</sup>

El manejo de este tipo de DM es similar al de los otros tipos de DM, y se basan sobre todo recomendaciones de experto. Un ejemplo son las recomendaciones del Pancreafest 2012 para el tratamiento de la DM 3c secundaria a pancreatitis crónica, en donde se recalca la importancia del manejo nutricional y de la insuficiencia exocrina, sin embargo no se establece un manejo específico y definitivo para el control glucémico.<sup>11</sup> Algunos autores proponen iniciar con insulina mientras otros con metformina, ya que se ha asociado el uso de insulina con el desarrollo de cáncer. En cuanto a la prevalencia de complicaciones microvasculares, existe poca información. En un estudio que se comparan pacientes con DM3c y DM tipo 1, se encontró una prevalencia de retinopatía del 33% en paciente con DM3c por pancreatitis crónica por alcohol y 40% para pacientes con DM1; para la nefropatía se encontró en 26% y 13% respectivamente. En otro estudio en donde se evaluaron pacientes con pancreatitis crónica tropical, se encontró una prevalencia de retinopatía 33%, muy similar al estudio previo. Parece que la prevalencia de complicaciones microvasculares es ser similar al otros tipos de DM.<sup>16,17</sup> La información sigue siendo escasa, y se desconoce por completo en la población mexicana.

## Justificación

A diferencia de la DM tipo 1 y 2 en donde se ha hecho muchos estudios y se cuenta con una información amplia, en el caso de la DM tipo 3c existen escasos estudios. Se desconoce en gran medida su curso clínico y si requiere de algún tratamiento específico. Por el momento el manejo de la DM secundaria a enfermedades pancreáticas está basado en las recomendaciones de los otros tipos de DM más comunes. Un conocimiento más amplio nos podría ayudar a establecer medidas específicas para el tamizaje, seguimiento y control de esta enfermedad.

## Objetivos

### Objetivo general

Conocer las principales características clínicas de los pacientes de con DM secundarias a enfermedades pancreáticas en nuestra población.

### Objetivos específicos

Conocer las principales causas de DM pancreatogénica en nuestra población.

Conocer la prevalencia de complicaciones agudas y crónicas de la DM en esta población.

Conocer el grado de control glucémico y tratamiento para la DM en estos pacientes.

Establecer si existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de DM 3c en nuestra población.

## Pacientes y métodos

**Diseño:** retrospectivo, descriptivo

### Criterios de inclusión

Pacientes con DM3c. Deberán contar con el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad pancreática en cuestión. Las enfermedades pancreáticas deberán ser pancreatitis crónica o recurrente y cirugías que han involucrado algún tipo de resección pancreática. El diagnóstico de DM deberá cumplir con los criterios estipulados por la ADA en su actualización más reciente. En aquellos pacientes en los cuales existe duda sobre su clasificación, se valorarán de manera individualizada y se reclasificarán según sea el caso.

## **Criterios de exclusión**

Diagnóstico previo de DM tipo 1 o tipo 2. DM por cáncer pancreático y por pancreatectomías realizadas por el mismo motivo.

## **Metodología**

Se buscaron en el archivo expedientes de pacientes dentro del periodo de 1987 al 2015 que tuvieran el diagnóstico bien establecido de pancreatitis crónica o recurrente, pancreatectomías distales, Whipple, pancreatectomía total y necrosectomías y que tuvieran además el diagnóstico de DM. De estos, excluyeron pacientes que tuvieran previamente el diagnóstico de DM tipo 1 o 2, así como pacientes que tuvieran cáncer de páncreas ya que se esperan que tengan un periodo de seguimiento suficiente. Se decidió incluir en un mismo grupo a los pacientes con pancreatitis crónica y a los pacientes con episodios de pancreatitis de repetición, ya que en muchos de los casos fue difícil dividir el diagnóstico al analizar los expedientes. También no se analizaron pacientes con hemocromatosis o fibrosis quística por la poca prevalencia de estas enfermedades. Se revisaron expedientes físicos y electrónicos para obtener las siguientes variables: edad, sexo, peso actual, talla, índice de masa corporal (IMC) y último, motivo de realización de cirugía pancreática, hemoglobina glucosilada última y hemoglobina glucosilada promedio en los últimos cinco años, tiempo de aparición de DM en años posterior al diagnóstico de la enfermedad pancreática, tipo de cirugía pancreática, complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) así como su tiempo de aparición al diagnóstico de la DM, diagnóstico de hipertensión arterial y dislipidemia, historia de enfermedad vascular cerebral (EVC), enfermedad arterial periférica, cardiopatía isquémica, número de episodios de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico, episodios de hipoglicemias, tipo de cirugía de resección pancreática, tipo de tratamiento para DM, tratamiento para insuficiencia pancreática y el tiempo de seguimiento. Para el análisis estadístico, los resultados se expresaron en media +/- DE o %. La comparación de las variables categóricas se realizó por medio de la prueba  $\chi^2$ , y mediante t de Students en el caso de las variables continuas. La comparación de grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis o ANOVA. La correlación entre las variables se realizó con el test de Pearson o Spearman. Se tomaron como significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## **Resultados**

Se revisaron 180 expedientes, de los cuales 91 se excluyeron. La mayoría de los pacientes que se excluyeron fueron porque tenían expedientes incompletos, tenían el diagnóstico previo de DM o solo tenían intolerancia a los carbohidratos. Se eligieron 81 pacientes, de los cuales 39 (43.8%) fueron mujeres. La edad promedio fue de 50.6 +/- 15.6 años. El diagnóstico de DM tipo 3c fue dado en la mayoría de los casos por el servicio de endocrinología o clínica de diabetes (60.7% de los casos) seguido del servicio de medicina interna (16.9%); solo el 6.7% fue dado por algún otro servicio. En 14 (15.7%) pacientes, el diagnóstico de DM se reclasificó a tipo 3c, ya que erróneamente se habían diagnosticado como DM tipo 2. La causa de DM3c en 50 pacientes (56%) fue secundaria a algún tipo de cirugía de resección pancreática y el resto (44%) la causa fue por pancreatitis crónica/recurrente. La mayoría de estas cirugías fueron por necrosectomías en el 36% de los casos, seguido de cirugías de Whipple en el 32% y de pancreatectomías distales en el 30%. Solo hubo un caso de pancreatectomía total en nuestro estudio. Las causas más frecuentes de realización de cirugía pancreática (incluyendo cirugías en donde solo hubo derivaciones) fueron por complicaciones de pancreatitis crónica en el 36.9%, complicaciones de pancreatitis aguda en el 26%, cistadenoma mucinoso 4.6%, tumor neuroendocrino 9.2%, insulinoma 3%, tumor pseudopapilar 6.2%, ampuloma 4.6%. El índice de masa corporal actual promedio fue de 24.6 +/- 4.3. La hemoglobina glucosilada promedio fue de 8.4% +/- 2. Se reportaron complicaciones microvasculares en 27 (30.3%) de los pacientes. En el caso de retinopatía diabética, hasta 28 pacientes no tenían valoración por el servicio de oftalmología. Solo el 9% de los pacientes tenían algún grado de retinopatía diabética documentada, de estos, 7 pacientes fueron no proliferativa y 2 proliferativa. La neuropatía diabética se presentó en el 13.4%, 1 caso tenía gastroparesia. La nefropatía fue documentada hasta en el 22.5% de los pacientes. El 11.2% de los pacientes tenían solo microalbuminuria, solo 1 paciente tenía documentada proteinuria, 7 pacientes tenían algún grado de enfermedad renal crónica, y solo 1 paciente se encontraba en terapia sustitutiva renal. El 29.2% de los pacientes tenían el diagnóstico de HAS y el 45% el diagnóstico de DLP. Tan solo el 5.6% de los pacientes tenían historia de cardiopatía isquémica y el 3.4% tenían historia de EVC. No se documentaron episodios de hipoglicemia hasta en 62 pacientes (69.7%), se catalogaron como ocasionales en 15.7% de los casos y frecuentes en 14.6%. Se realizó cirugía Puestow a 15 pacientes (16.8%). El 42.7% de los pacientes estaban siendo tratados con combinación de insulina e hipoglucemiantes, el 32.6% solo con insulina y el 21.4% solo con un hipoglucemiante. Solo 2 pacientes se encontraban sin tratamiento.



El 44.9% de los pacientes se encontraba recibiendo algún suplemento enzimático para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina. Solo el 11.2% tuvo algún episodio de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico.

Las comparaciones se realizaron entre los pacientes con pancreatitis crónica /recurrente y a los que se les realizó cualquier tipo de cirugía con resección pancreática (tabla 1).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de complicaciones microvasculares, episodios de hipoglucemias, control glucémico (HbA1c promedio), tipo de tratamiento, requerimiento de insulina, hipertensión arterial o dislipidemia. Se realizó además la comparación entre los subgrupos de los pacientes que se les realizó algún tipo de cirugía de resección pancreática, (tabla 2) se excluyó al grupo de pancreatectomía total, ya que solo incluía a 1 solo paciente. Tampoco se encontró alguna diferencia significativa con las mismas variables que se usaron para la comparación previa con pacientes sin cirugía de resección pancreática. Se realizó otra comparación analizando todas las complicaciones microvasculares entre los paciente sin ninguna cirugía de resección pancreática con los que sí lo tenían. Debido a que fueron pocos los pacientes por subgrupos, no se realizaron comparaciones estadísticas, solo se expresaron en números y porcentajes. El tiempo de aparición de complicaciones microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía) desde el diagnóstico de DM resulto ser similar.

## Discusión

La DM es una complicación bien reconocida de enfermedades del páncreas exocrino o de cirugías que involucren resección parcial o total del parénquima pancreático. Las consecuencias de este tipo de diabetes parecen ser similares a los de la DM 1 y 2 según la poca información con la que se cuenta. Sin embargo, dado que se trata de una DM con fisiopatología única y se acompaña de comorbilidades diferentes, es posible que el curso clínico sea diferente. Hay pocos estudios en la literatura en donde se evalúen todas las características clínicas en conjunto y por separado según la etiología. El número de paciente identificados fue menor de lo que esperábamos (solo 89) para el volumen de pacientes con enfermedades pancreáticas que se atendieron en nuestro hospital. Esto se explica a que muchos de estos perdieron seguimiento. En nuestro estudio fue necesario reclasificar a 14 pacientes (15,7%) que en realidad tenían DM 3c, cifra que fue menor que en el estudio de Ewald,<sup>9</sup> sin embargo no resultó una cantidad poco significativa. El índice de masa corporal promedio de nuestra población fue de 24.6 +-4.3, y entre subgrupos este valor fue similar para todos. Cuando se comparó el promedio de IMC último que se registró en el expediente con el primero que se registró antes del diagnóstico de DM (o el más inmediato posterior al diagnóstico en caso de no encontrarse) no se encontraron diferencias significativas. Esto concuerda con lo que se espera con pacientes que no tienen DM tipo 2, sin embargo se esperaba a que tuvieran un IMC más bajo en pacientes, por la malnutrición con la que se acompaña la insuficiencia pancreática. Es importante que exista algún grado de insuficiencia pancreática para establecer el diagnóstico de DM3c <sup>3,1</sup>; sin embargo solo el 44.9% se encontraba recibiendo algún suplemento enzimático para el tratamiento de la insuficiencia pancreática. Es probable que exista un subregistro importante de pacientes con estén siendo tratados con enzimas pancreáticas y/o que la insuficiencia pancreática no haya sido lo suficientemente grave. Se ha pensado que este tipo de DM3c es de difícil control por ser "frágil" al tratamiento.<sup>5</sup> En nuestro estudio se encontró una HbA1c promedio de 8.4%+-2, el cual no está muy alejada de la población general con DM 1 y 2. En un estudio del Reino Unido, se documentó una cifra muy similar de HbA1C al de nuestro estudio en pacientes que tenían DM3c. <sup>21</sup> Los episodios de hipoglucemias que fueron documentados se presentaron solo en el 30.3% de nuestra población, y de la mitad de los casos fueron frecuentes o graves. Esta baja incidencia de cuadros de hipoglucemia ya había sido observada en otros estudios. <sup>21, 22</sup> Nuestro único paciente al que se le realizó pancreatectomía total llegó a presentar cuadros de hipoglucemias graves, sin embargo es necesario un mayor número de pacientes para establecer conclusiones, ya que en otros estudios la pancreatectomía total no significó necesariamente mal control glucémico o cuadros graves de hipoglucemias graves <sup>22</sup>. Fueron pocos los pacientes que presentaron cetoacidosis y EHNC, que es lo esperado al tener disminuida la acción de hormonas contrarreguladoras.<sup>5</sup> Uno de los puntos que más nos interesó analizar al realizar este estudio, fueron la prevalencia de complicaciones microvasculares. En el caso de retinopatía resultó ser menor que lo reportado en otros estudios. <sup>23, 16,17</sup> Sin embargo, una limitante importante fue que una buena parte de nuestra población no tenía tamizaje y que el tiempo de seguimiento no fue el suficiente para el desarrollo de esta complicación. La nefropatía fue documentado en el 22.5% de los pacientes, lo que concuerda con otros estudios.

Al igual que en el caso de la retinopatía no se tuvo un seguimiento lo suficientemente largo.<sup>17</sup> Al analizarse por subgrupos, la prevalencia de complicaciones microvasculares fueron significativamente diferentes. Fueron más frecuentes en pacientes a los que se les realizó necrosectomía, esto a pesar de que el control glucémico y el tiempo de seguimiento fue similar entre subgrupos. Además los requerimientos de insulina fueron mayores y hubo más pacientes que se estaban manejando con hipoglucemiantes a la vez, aunque esto sin significancia estadística. Es difícil explicar este hallazgo, ya que la cantidad de tejido pancreático resecaado fue muy variable para cada caso así como la gravedad para cada episodio de pancreatitis.

La prevalencia de HAS y dislipidemia fue alta en nuestra población y fue muy similar para todos los grupos. Los casos de pacientes con historia de cardiopatía isquémica o EVC fueron pocos. Se esperaba que con múltiples factores de riesgo cardiovascular, nuestros pacientes presentarían mayor prevalencia de estas enfermedades, aunque también hay que tomar en cuenta que se trató de una población relativamente joven. Hay que tomar en cuenta que el IMC promedio estaba casi dentro de normalidad, lo que sugiere que la obesidad pudiera ser un factor muy importante para el desarrollo de cardiopatía isquémica y EVC.

En conclusiones, la DM 3c es una entidad relativamente frecuente que se tiende a infraestimar y suele clasificarse erróneamente. Es posible que no se le dé importancia debido a que el seguimiento y tratamiento de esta enfermedad es igual a la de los otros tipos de DM. El objetivo de nuestro estudio fue describir las principales características clínicas en una población mexicana. Con los resultados de nuestro estudio no fue posible establecer si existen diferencias importantes a la de los otros tipos de DM. En el estudio de nuestra población resultó que el control glucémico resultó ser similar al de otros tipos de DM. Al igual que en estudios recientes, fueron pocos los pacientes en los que se reportó hipoglucemias graves. Las limitantes de nuestro estudio es que solo es descriptivo y retrospectivo, fue poco el número de nuestra población que se encontraba en seguimiento y muchos de nuestros pacientes tenían un tiempo corto de evolución. Es necesario que exista una mayor población y sobre todo un mayor tiempo de seguimiento.

**Tabla 1. Comparación de pacientes que tuvieron algún tipo de cirugía de resección pancreática y los que no tuvieron**

	Sin cirugía de resección cirugía de resección n=39	Con cirugía de resección n=50	
Edad (años)	49.36+-15.2	51.6+-16	p=0.51
Sexo mujer (%)	15(38%)	24(48%)	p=0.37
IMC último (kg/m2)	24.3+-3.7	24.7+-4.8	p=0.7
HbA1c promedio (%)	8.2%+-2.2	8.4%+-2	p=0.66
Complicaciones microvasculares n(%)	13,(33%)	14(28%)	p=0.58
Retinopatía	5 (13%)	4(8%)	
Neuropatía	5(13%)	6(12%)	
Nefropatía	9(23%)	11(22%)	
Episodios de hipoglucemias n(%)	27(69%)	35(70%)	p=0.97
Sin episodios	7(18%)	7(14%)	
Ocasionales	5(12.8%)	8(16%)	
Frecuentes			
Tratamiento para DM n(%)	9(23.1%)	10(20%)	p=0.38
Un hipoglucemiante	0	1(2%)	
Varios hipoglucemiantes	14(35.9%)	15(30%)	
Insulina	15(38.5%)	23/(46%)	
Insulina e hipoglucemiante	1(2.6%)	1(2%)	
Sin tratamiento			
Requerimientos de insulina promedio (unidades)	25.5 +-23.4	23+-19.6	p=0.59
Hipertensión arterial n (%)	11(28.2%)	15(30%)	p=0.85
Dislipidemia n(%)	16(41%)	24(48%)	p=0.51
Tiempo de seguimiento de DM (años)	10.3+-7.4	8.6+-6.8	p=0.27
Tiempo de aparición de DM (años)	4.5+-5.9	2.8+-3.18	p=0.086

Los valores están expresados en media+-DS o n(%).

IMC índice de masa corporal, HbA1c hemoglobina glucosilada,

HbA1c promedio: en un periodo máximo de 5 años.

Hipoglucemias ocasionales: en pocas ocasiones requirió ajustes al tratamiento.

Hipoglucemias frecuentes: El tratamiento requiere en varias ocasiones ajustes al tratamiento u ocurrieron episodios graves de hipoglucemia

En el caso de retinopatía, hasta 28 pacientes (31.5% de la población) no tuvieron tamizaje

Tabla 2. Comparación de subgrupos de pacientes a quienes se les realizó algún tipo de cirugía pancreática

	Whipple N=16	Pancreatectomía distal N=15	Necrosectomía N=18	
Edad (años)	51+-15.2	49.5+-15.2	54.9+-17.6	p=0.93
Sexo mujer (%)	7(43%)	11(73%)	5(27.8%)	p=0.8
IMC último (kg/m2)	23.4+-4.6	25.5+-5.9	25.7+-3	p=0.45
Hb A1c promedio (%)	8%+-1.4	8.9%+-2.5	8.4%+-2.1	p=0.29
Complicaciones microvasculares n(%)	3(18.8%)	2(13.3%)	9(50%)	p=0.016*
Retinopatía	0	0	4(22%)	
Neuropatía	1(100%)	1(6.7%)	4(22%)	
Nefropatía	3(18.8%)	2(13.3%)	6(33.3%)	
Episodios de hipoglucemias n(%)	9(56.2%)	13(86.7%)	13(72.2%)	p=0.57
Sin episodios	2(12.5%)	0	5(27%)	
Ocasionales	5(31.2%)	2(13.3%)	0	
Frecuentes				
Tratamiento para DM	3(18.8%)	6(40%)	1(5.6%)	p=0.43
Un hipoglucemiante	1(6.3%)	0	0	
Varios hipoglucemiantes	6(37.5%)	2(13.3%)	6(33.3%)	
Insulina	6(37.5%)	7(46.7%)	10(55.6%)	
Insulina e hipoglucemiante	1(6.3%)	0	1(5.6%)	
Sin tratamiento				
Requerimientos de insulina promedio (unidades)	17.3+-14.5	21.3+-22.8	30.6+-19.4	p=0.29
Hipertensión arterial	4(25%)	3(20%)	8(44.4%)	p=0.27
Dislipidemia	6(37.5%)	8(53.3%)	10(55.5%)	p=0.53
Tiempo de seguimiento de DM (años)	8.6+-7.7	6.4+-4.3	10.7+-7.6	p=0.29
Tiempo de aparición de DM (años)	3.8+-4.1	2.2+-2.6	2.4+-2.6	p=0.34

Los valores están expresados en media+-DS o n(%).

IMC índice de masa corporal, HbA1c hemoglobina glucosilada,

Se eliminó de la comparación al subgrupo de pancreatectomía total ya que solo había un paciente

\*Significancia estadística

## Referencias

1. Meier J, Giese A. Diabetes associated with pancreatic disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2015, 31:400–406.
2. American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2010, 33: 62–69.
3. Nils E, Reinhard B. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)-Are we neglecting an important disease?. *Eur Jour of Inter Med* 2013, 24:203–206.
4. Rickels R, Bellin M, Toledo F, Robertson P, Andersen A. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from Pancreafest 2012. *Pancreatology* 2013, 13:336-342.
5. Slezak L, Andersen D. Pancreatic Resection: Effects on Glucose Metabolism. *World J Surg* 2001 25, 452–460.
6. Rodea-Rosas H, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic necrosectomy. *Cir Gen* 2011;33:91-96
7. Ghigo E, Porta M. Diabetes secondary to endocrine and pancreatic disorders. *Front Diabetes*. 2014, 22: 119–143
8. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008 31:165–169.
9. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 338–342.
10. De Bruijn K, Van Eijck C. New-onset Diabetes After Distal Pancreatectomy: A Systematic Review. *Ann Surg* 2015;261:854–861
12. Khal S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine insufficiency after pancreatic surgery. *BP and R Clin Gastroenterol* 2004, 18:947-955.
13. Das S, Kennedy J, Murphy R, Phillips A, Windsor J, Petrov M. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20:17196-17205.
14. Shirakawa S, Matsumoto I, et al. Pancreatic volumetric assessment as a predictor of new-onset diabetes following distal pancreatectomy. *J Gastrointest Surg* 2012 16:2212–2219
15. Hamilton L, Jeyarajah R. Hemoglobin A1c can be helpful in predicting progression to diabetes after Whipple procedure. *HPB*, 2007; 9: 26-28
16. Mohan R, Rajendran B, Mohan V, et al. Retinopathy in tropical pancreatic diabetes. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1487-1489
17. Levitt N, Adams G, Salmon J. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and I PPM. *Diabetes care* 1995 18:971-974.
18. Díaz-Rubio J, Torre-Delgado A, Robles-Díaz G. Diabetes mellitus en pancreatitis aguda. *Rev Gastroenterol Mex* 2002, 67:278-284
19. Hardt P, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: A complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Experimental Diabetes Research* 2011, 2011:761950.
20. Ewald N, Hardt P. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013 19(42): 7276–7281

21. S. Price, D. Cole, J.C. Alcolado Diabetes due to exocrine pancreatic disease—a review of patients attending a hospital-based diabetes clinic. *Q J Med* 2010; 103:759–763
22. Jethwa P, Sodergren, M. Diabetic control after total pancreatectomy. *Digestive and Liver Disease* 2006;38:415–419.
23. Couet C, Genton P The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes care*. 1985 8:323-8
24. Roberts K, Blanco G, Webber J, et al. How severe is diabetes after total pancreatectomy? A case-matched analysis. *HPB* 2014, 16:814-821