

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

Protocolo de tesis

**“Evaluación de la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos con
pancreatitis aguda recurrente y crónica en un tercer nivel de atención”**

para obtener el Diploma de

SUBESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICION PEDIATRICA

Presenta

Dra. Anel García Montalvo

Director de tesis

Dr. José de Jesús Vargas Lares

Guadalajara, Jalisco 2018



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.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

Autor:

Anel García Montalvo. Médico residente de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica en UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. Belisario Domínguez 735 Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. 36350070. Correo: anelgmontalvo@gmail.com

Asesor:

José de Jesús Vargas Lares. Médico Adscrito al área de hospitalización. Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. Belisario Domínguez 735 Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. 36350070. Correo: j_jesus_vg_ls@hotmail.com.

Investigadores asociados:

Dr. Juan Carlos Barrera de León. Doctor en Ciencias Médicas, Pediatra Neonatólogo. Investigador asociado B IMSS. SNI Nivel I CONACYT. Jefe de División de Educación en Salud. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente. Belisario Domínguez 735 Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco. México. 36350070. Correo: juan.barrerale@gmail.com

Lugar donde se realizará el estudio:

Área de consulta médica de gastroenterología pediátrica y de hospitalización de Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente Guadalajara Jalisco, México.

ÍNDICE

I. ABREVIATURAS	4
II. RESUMEN	6
III. MARCO TEÓRICO	
Introducción	7
Antecedentes	28
Planteamiento del problema	32
Justificación	34
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
Diseño	37
Operacionalización de las variables	38
Análisis estadístico	41
Desarrollo del estudio	46
Consideraciones éticas	44
Financiamiento, recursos humanos e infraestructura	45
V. RESULTADOS	46
Discusión	70
Conclusiones	75
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
VII. ANEXOS	
Anexo 1 Carta de Consentimiento Bajo Información	79
Anexo 2 Hoja de recolección de datos	80
Anexo 3 Tabla de valores bioquímicos e índices HOMA.	82
Anexo 4 Programa de trabajo	83

I. Abreviaturas

ADA: Asociación Americana de Diabetes

CFTR: Receptor de conductancia transmembrana de fibrosis quística

GIP: Polipéptido insulínico dependiente de glucosa

CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica

CPRM: Colangiopancreato resonancia magnética

CR: Cociente de riesgo

CTRC: Gen de la quimotripsina CC

DM: Diabetes Mellitus

DMT3c: Diabetes tipo 3c.

EGF: factor de crecimiento epidérmico

ENSANUT: Encuesta Nacional de Nutrición

EUS: Ultrasonido endoscópico

GLP-1: péptido 1 similar a glucagón

FSIVGTT: Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuentemente muestreada

HbA1c: hemoglobina glucosilada

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HOMA B: Homeostasis Model Assessment for B cell.

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of IR

HOMA-IS: Homeostasis Model Assessment of insulin sensitivity

IA2: Antígeno de insulina 2.

IC: Intervalo de confianza

ID: Índice de disponibilidad de insulina

IFN-c: Interferón C

IGF-1: factor de crecimiento de la insulina-1

IL-1: Interleucina 1

INSPPIRE: International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure

IP: Insuficiencia pancreática

KGS: Kilogramos

MTS: Metros

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico

PA: Pancreatitis aguda

PAR: Pancreatitis aguda recurrente

PC: Pancreatitis crónica

PDAC: Adenocarcinoma pancreático ductal

PP: Polipéptido pancreático

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

RI: Resistencia a la insulina

RR: Riesgo relativo

SPINK 1: Proteasa de kinasa sérica 1

TAC: Tomografía axial computarizada

TGF- α : factor de crecimiento transformador alfa

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

VIP: Polipéptido intestinal vasoactivo.

II. Resumen

Título. “Evaluación de la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y crónica en un tercer nivel de atención”

Introducción. La insuficiencia pancreática endocrina es consecuencia de pancreatopatías crónicas como pancreatitis crónica. Se manifiesta por intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal descriptivo para evaluar el estado de la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos de 1 año hasta 15 años, 11 meses y 29 días, con diagnóstico pancreatitis aguda recurrente y crónica en seguimiento en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la UMAE CMNO del hospital de pediatría del IMSS de enero del 2014 hasta Septiembre del 2017. Se excluyeron pacientes con diagnóstico prediabetes o diabetes mellitus, endocrinopatías, fibrosis quística, uso esteroides, insulina o hipoglucemiantes orales, en los últimos 6 meses o episodio de pancreatitis aguda en los últimos 2 meses.

Objetivos. El objetivo fue evaluar la función pancreática endocrina mediante glucosa basal en ayuno, hemoglobina glucosilada A1C, curva de tolerancia a glucosa e Insulina sérica total en ayuno basal. Se evaluó la presencia de resistencia a la insulina y función de células beta mediante el cálculo de los índices HOMA-B, HOMA-IR, HOMA-IS e índice de disponibilidad de insulina (ID). Se describieron las características de los episodios de pancreatitis de acuerdo a gravedad, temporalidad y etiología, la presencia de calcificaciones y/o disfunción pancreática exocrina y se clasificó de acuerdo a OMS el estado nutricional. El protocolo se aprobó por el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y el Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico de Occidente del IMSS. La investigación no cuenta con financiamiento. Se analizaron los datos mediante el paquete de software SPSS 22 (IBM Corp, Armonk, NY, United States).

Resultados. En la población estudiada se encontró riesgo incrementado de diabetes o prediabetes en el 22% (2/9) mediante los criterios de ADA, ningún paciente cumplió criterios de diabetes. Se encontró presencia de resistencia a la insulina en el 44% (4/9) mediante HOMA IR. La función de células beta se encuentra conservada en todos los pacientes, sin embargo con datos de disminución de sensibilidad a insulina y disponibilidad de la misma mediante las determinaciones de HOMA-B e ID, respectivamente. La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue del 66%.

Conclusiones. Existe alteración de la función pancreática endocrina en población pediátrica con pancreatitis aguda recurrente y crónica, desde los primeros años de evolución de la enfermedad, a pesar de encontrarse clínicamente asintomáticos. Para evaluación, el índice de HOMA y sus derivados, pueden ser herramientas útiles, accesibles, por su sencillez y su reproducibilidad, en población pediátrica donde la evaluación de la función pancreática endocrina mediante pruebas dinámicas pueden ser de difícil aplicación.

III. Marco teórico

Introducción

La pancreatitis aguda recurrente y crónica en pediatría es un problema emergente. Se estima que alrededor del 10% al 35% de los pacientes con pancreatitis aguda tendrán recurrencia. ⁽¹⁾

La pancreatitis crónica es una enfermedad inflamatoria progresiva que conduce a un daño irreversible del páncreas con la consiguiente insuficiencia exocrina y endocrina. La insuficiencia pancreática endocrina es una consecuencia de la pancreatitis crónica y se manifiesta por intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus. El riesgo de desarrollar diabetes en los pacientes con pancreatitis crónica a lo largo de la vida es muy variable, ya que se estima entre 25-75% y se ha documentado que esto depende en parte de la etiología de la enfermedad y tiempo de evolución de la enfermedad, ya que su incidencia se incrementa a través del tiempo, por lo que hay una fuerte correlación entre la duración de la enfermedad y el desarrollo de diabetes, estimándose el 20% a 6 años, 50% a los 10 años y hasta el 83% a los 25 años. Otros factores asociados son la extensión del daño pancreático, el antecedente de realización de cirugía de resección pancreática, así como la presencia de insuficiencia pancreática exocrina y/o de calcificaciones como marcadores de pancreatitis crónica avanzada. ⁽²⁾

Existen pocos estudios que caracterizan la fisiopatología y la historia natural de la diabetes mellitus inducida por pancreatitis crónica, por lo que es además poco conocida la función endocrina en estos pacientes antes del desarrollo de diabetes mellitus. ⁽²⁾

La presencia de diabetes mellitus que resulta de pancreatopatías como la pancreatitis aguda recurrente o crónica se clasifica según la asociación americana de diabetes dentro del grupo de diabetes pancreatogénica, también conocida como diabetes tipo 3c. De acuerdo al consenso PancreasFest 2012 la diabetes pancreatogénica es más común de lo

antes previsto, por lo que todo paciente con pancreatitis crónica debe ser monitorizado para evaluar el desarrollo de diabetes, especialmente aquellos con larga evolución de la

enfermedad, sometidos a pancreatectomía parcial, y aquellos con inicio temprano de enfermedad calcificada, ya que pudieran estar en mayor riesgo. ⁽³⁾

La diabetes mellitus 3c difiere de la DM2 debido al difícil control metabólico, la alta prevalencia de enfermedad ósea metabólica, deficiencias nutricionales, y un mayor riesgo de cáncer de páncreas, ya que conlleva un aumento de 12 a 33 veces el riesgo de desarrollarlo, por lo que deben implementarse estrategias sanitarias para una mejora en la sospecha, detección y conocimiento de esta condición para así desarrollar estrategias preventivas y de intervención temprana de factores de riesgo modificables. ⁽³⁾

Definición

La pancreatitis es una condición inflamatoria del páncreas. Se reconocen dos formas: aguda y crónica. La pancreatitis aguda es un proceso reversible, mientras que la pancreatitis crónica es irreversible. La pancreatitis aguda (PA) es más prevalente y la mayoría de los pacientes tienen un solo episodio en la vida, con recuperación completa y solo un pequeño grupo tienen episodios recurrentes con riesgo incrementado para pancreatitis crónica. ^{(3) (4)}

La pancreatitis aguda recurrente (PAR) se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios a lo largo de la vida, con normalización de las enzimas pancreáticas entre los episodios, en un paciente sin pancreatitis crónica o pseudoquistes pancreáticos. Según el simposio de Atlanta, consiste en al menos dos episodios de PA con resolución completa o casi completa de los signos y síntomas entre uno y otro. No se dispone de estimaciones confiables del riesgo de recurrencia en pacientes pediátricos. Los reportes de series de casos estiman que alrededor del 10% al 35% de los pacientes tendrán recurrencia, otros estudios han reportado tasas de recurrencia entre 27-31% a 4 años. ^{(3) (4) (5)}

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio crónico, consecuencia de la destrucción del tejido pancreático exocrino, sustitución del tejido por fibrosis de manera irreversible y en algunos casos, pérdida de la función pancreática endocrina. Su incidencia y prevalencia no se conocen, sin embargo puede presentarse a cualquier edad. Múltiples pacientes tienen historia de PAR, antes de presentar los cambios anatómicos y funcionales irreversibles propios de la PC. El estudio INSPIRE define a la PC en presencia de: dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos, insuficiencia exocrina y una imagen característica, o insuficiencia endocrina más hallazgos de imagen. ^{(3) (4) (6)}

Epidemiología

Angelopoulos et al en 2005 reportó una incidencia de PC de 3–10 por 100,000 habitantes. El estudio INSPIRE en 2012 estimó una prevalencia de 31 a 40 casos por año de PAR y alrededor de 11 a 20 casos anuales de PC. ^{(6) (7)}

Fisiopatología

La pancreatitis aguda resulta del daño al parénquima pancreático y una subsecuente respuesta inflamatoria a órganos y tejidos distantes. El modelo prevalente refiere que una lesión no determinada, produce señales no fisiológicas a los receptores de calcio produciendo activación intracelular prematura de tripsinógeno, lo cual conduce a lesión acinar, produciéndose edema e inflamación local del parénquima pancreático, con producción y liberación de mediadores inflamatorios (citocinas y quimiocinas), las cuales producen una respuesta inflamatoria sistémica. La magnitud de esta respuesta inflamatoria determina la severidad clínica y puede llevar a complicaciones como necrosis, choque y falla a distintos órganos. Recientemente este modelo de autodigestión ha cambiado, ya que en algunos pacientes existe una respuesta aberrante de proteínas no plegadas que resulta en daño al retículo endoplásmico que puede activar vías apoptóticas. La fisiopatología de los episodios recurrentes es paralela a los que presentan un solo episodio, aunque estos pacientes pueden tener modificadores genéticos adicionales que aumentan la probabilidad de desarrollar otros episodios. ⁽⁴⁾

Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la PC se desconocen, se concuerda en que resulta de la secuela de una destrucción por inflamación de larga evolución caracterizado por cambios morfológicos y reemplazo fibrótico del parénquima pancreático de manera irreversible, con formación de calcificaciones e irregularidades del conducto pancreático o evidencia histológica de fibrosis, pérdida de células acinares y células de islotes e infiltrados inflamatorios. Se sugiere que estos cambios inician tras un episodio de PA que en lugar de resolverse, en individuos susceptibles continúa el proceso destructivo. La susceptibilidad y la frecuencia de progresión son influenciadas por modificadores genéticos y ambientales, considerándose que las crisis repetidas de PA inducen la PC, teoría denominada "necrosis-fibrosis". En recientes investigaciones se ha involucrado a litostatina, cuya función evitaría la precipitación de las sales de cloruro cálcico, otra teoría sugiere que la activación inapropiada del citocromo p450 aumenta el estrés oxidativo y con

ello el daño pancreático y últimamente se han descrito unas células en tejido pancreático semejantes a las células estelares del hígado que participan en la génesis de la fibrosis hepática. Estas diferentes teorías no son excluyentes mutuamente. ^{(4) (8)}

Etiología

La etiología más común de la pancreatitis es biliar, seguida de la asociada a enfermedad sistémica, secundaria a medicamentos, trauma abdominal y metabólica sucesivamente. La etiología hereditaria o genética se relaciona a PAR y PC. La pancreatitis autoinmune, la secundaria a anormalidades anatómicas pancreatobiliares y pancreatitis fibrosante idiopática también están asociadas a PAR y crónica. La pancreatitis tropical juvenil era considerada la causa más común de PC en niños, especialmente en países en desarrollo, después de la fibrosis quística, sin embargo actualmente la causa es idiopática en la mayoría de los casos con reportes que varían del 74 hasta el 85% según la serie reportada. ^{(8) (9)}

Diagnóstico

El diagnóstico de PA en pediatría se realiza con los criterios de Atlanta, de los cuales se requieren al menos 2 de 3 criterios: 1) dolor abdominal característico o compatible 2) elevación de lipasa o amilasa sérica al menos ≥ 3 veces el límite superior normal y/o 3) estudios de imagen compatibles. Los criterios diagnósticos para cada episodio de PAR son los mismos descritos para la PA. La mayoría de los pacientes presentan episodios recurrentes de PA, sin embargo otros presentan una forma clínica de dolor continuo o intermitente de intensidad variable, y en un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico debe considerarse en pacientes con diabetes mellitus, malabsorción e ictericia obstructiva de causa indeterminada. ^{(2) (4)}

La pancreatitis crónica se define por criterios morfológicos de dos formas diferentes, la forma calcificada crónica y la obstructiva crónica, aunque esta última es muy rara en el niño. Debido a la dificultad para realizar diagnóstico histológico, se define a la PC de acuerdo a INSPIRE en presencia de: 1) dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos o 2) insuficiencia exocrina y una imagen característica o 3) insuficiencia endocrina más hallazgos de imagen. ⁽⁶⁾

Dentro de las herramientas de imagen utilizadas se encuentran:

-TAC: Las características cardinales son atrofia de tejido pancreático, calcificaciones, y dilatación del conducto pancreático principal. Tiene una sensibilidad de 74-90% y una especificidad del 84-100%.

-CPRE: Precisa para hallazgos de PC de manera temprana, de acuerdo a la clasificación de Cambridge. Su papel en el diagnóstico ha disminuido por las nuevas técnicas disponibles, que son más seguras y menos invasivas.

-Ultrasonido endoscópico: mínimamente invasivo, tiene sensibilidad de 75% y especificidad del 80%.

-CPRM: Comparable a la TAC para detección de grandes anomalías estructurales. La CPRM con secretina permite una evaluación funcional del páncreas. ⁽¹⁰⁾

Cuando los resultados de los estudios de imagen son negativos o dudosos, las pruebas de función pancreática son útiles para confirmar o descartar la presencia de insuficiencia exocrina leve como un marcador sustituto de PC temprano. ⁽¹¹⁾

La insuficiencia pancreática (IP) exocrina se define como la secreción disminuida de enzimas pancreáticas, bicarbonato, o ambas, la cual resulta en malabsorción de nutrientes, siendo la esteatorrea, la principal manifestación clínica. Existen pruebas directas e indirectas para evaluar la función exocrina. Las pruebas directas miden la actividad enzimática de la secreción pancreática y la producción de bicarbonato, mediante la estimulación con la administración de 1 o 2 secretagogos, la cual es la prueba estándar, puede detectar IP leve o moderada, pero la mayor desventaja es que es invasiva, técnicamente muy laboriosa, poco práctica y no está disponible en la mayoría de los centros. Las pruebas indirectas (sin estimulación) consisten en la medición de las enzimas pancreáticas o su sustrato, en suero, aliento o heces. La medición del zimógeno elastasa 1 es la más utilizada alrededor del mundo, interpretándose como niveles normales >200 mg/g de heces secas, insuficiencia pancreática (IP) <200mg/g y niveles <100 mg/g como IP severa. Su sensibilidad varía de 86-100%. Los niveles anormalmente bajos de enzimas pancreáticas, la presencia de esteatorrea y otras pruebas tienen baja sensibilidad y especificidad, por lo que su rol es únicamente como apoyo diagnóstico. ^{(10) (11)}

Evaluación de la función endocrina del páncreas en pancreatitis

El páncreas es clave en la homeostasis de la glucosa. Son bien conocidos los cambios descritos en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes con PA, los cuales se caracterizan por la presencia de hiperglucemia, cambios en la secreción de insulina y glucagón hasta en el 50% de los casos después de un episodio agudo. La disfunción endocrina con hiperglucemia y glucosuria es común durante la fase pancreatitis aguda, pero esta suele ser autolimitada y con recuperación funcional de la glándula; sin embargo puede persistir después de un episodio agudo disfunción endocrina en grado variable. ^{(2) (7)}

La insuficiencia pancreática endocrina manifestada por intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus son consecuencia de la pancreatitis crónica. Esta forma de diabetes mellitus se clasifica según la asociación americana de diabetes (ADA) dentro del grupo de diabetes pancreatogénica, también conocida como diabetes tipo 3c (DMT3c). ⁽²⁾

El riesgo de desarrollar diabetes en los pacientes con PC a lo largo de la vida es muy variable, ya que se estima entre 25-75% y se ha documentado que esto depende en parte de la etiología de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad, la extensión del daño pancreático, el antecedente de realización de cirugía de resección pancreática, así como la presencia de insuficiencia pancreática exocrina y/o de calcificaciones como marcadores de PC avanzada. Con respecto a los pacientes con calcificación pancreática, se informa que aproximadamente el 60-70% de estos pacientes desarrollaran DM y datos recientes refieren que después del desarrollo de calcificaciones se incrementa el riesgo hasta 1.32 veces. ⁽²⁾

La incidencia de insuficiencia endocrina se incrementa a través del tiempo, por lo que hay una fuerte correlación entre la duración de la enfermedad y el desarrollo de diabetes, estimándose hasta el 20% a 6 años, 50% a los 10 años y 83% a los 25 años. Uomo et al, en 2010 reportó una frecuencia de diabetes del 15,7%, después de un episodio de pancreatitis necrotizante aguda, tratados conservadoramente, algunos desde el 3er año después del episodio agudo. Das et al en 2014 reportó una frecuencia de prediabetes del 15% y de DM del 23%. El 15% de los pacientes que desarrollaron DM fue dentro de los primeros 12 meses después del primer episodio de PA, y el riesgo se incrementó significativamente a los 5 años (riesgo relativo 2.7, IC 95%1.9-3.8), concluyendo que los pacientes después de un episodio de PA tienen un riesgo mayor al doble de desarrollar

DM en los siguientes 5 años. Conjuntamente se ha reportado un incremento en la incidencia. En un estudio reciente de PC en niños se encontró una prevalencia de diabetes mellitus del 9.1% contrario al 0% reportado en un estudio previo de Wang, et al. ^{(2) (7) (12) (13)}

La diabetes relacionada a pancreatitis tradicionalmente se ha asociado a pancreatitis alcohólica o a pancreatitis tropical calcificada de larga duración; sin embargo es poco conocida la función endocrina en pacientes con PC antes del desarrollo de diabetes mellitus, particularmente en mujeres, pacientes sin calcificaciones o sin etiología alcohólica. ^{(2) (14)}

Se ha propuesto que la presencia de un medio pancreático en estado de inflamación produce disminución significativa de la masa de células de los islotes. Los islotes son más vulnerables al estrés oxidativo ya que expresan niveles bajos de enzimas antioxidantes en comparación con otros tejidos, lo que contribuye a la disfunción de las células β de manera temprana en el curso de la enfermedad, con pérdida eventual de esta población celular, que a su vez conduce a reducción de la capacidad de secreción de insulina, insuficiencia pancreática endocrina y eventualmente a la franca expresión de diabetes mellitus en un subconjunto de pacientes. ^{(14) (15)}

Consecuencia de la destrucción en los islotes, además de la pérdida de la secreción de insulina, hay disminución de la secreción del resto de hormonas glucoreguladoras (glucagón y polipéptido pancreático) secundario a la expresión de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , TNF- α , e IFN- γ . Conjuntamente el estado inflamatorio persistente contribuye también a una secreción anormal de las hormonas incretinas (péptido 1 similar a glucagón y polipéptido insulínico dependiente de glucosa) las cuales a su vez son afectadas por la insuficiencia exocrina. ⁽¹⁶⁾

La destrucción de la masa celular de los islotes, difiere de aquella debida a DM1 u otras patologías pancreáticas, ya que conlleva a una disfunción de las células beta en un medio inflamatorio. Dentro de los eventos que conducen a la disfunción de estas células se conoce que hay elevación temprana de las citocinas circulantes, pero su pertinencia a la disfunción celular y el estado diabético no es claro. Se entiende que los cambios en el flujo interno del tejido pancreático que surgen de la inflamación crónica y la liberación de

citoquinas puede conducir a destrucción celular y alteración de los mecanismos de señalización alterando el funcionamiento de las células, pero no están claros los disparadores y perpetuadores de la respuesta inflamatoria en la PC, sosteniéndose hasta el momento la expresión temprana inducida de citocinas proinflamatorias. Cambios cualitativos y cuantitativos en las vías de señalización de citocinas determinan el destino de las células beta para vivir y proliferar o para conducirse a disfunción y apoptosis. ⁽¹⁵⁾

La apoptosis de las células beta es mediada por células T CD8, células T CD4, dependientes de FAS/FAS L, proteína de membrana miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) altamente expresado en linfocitos activados, mientras que la activación transitoria del receptor de interleucina 1 estimula la traducción y la transcripción de la síntesis y secreción de insulina. La estimulación sostenida de este receptor causa deterioro funcional progresivo de células beta por necrosis y mecanismos apoptóticos. Aparentemente los eventos celulares y moleculares que conducen a la apoptosis representan versiones no controladas de las respuestas adaptativas normales de los islotes al medio ambiente nocivo causado por citoquinas inflamatorias. Se sugiere que el interferón c inhibe la translocación nuclear del gen PDX-1 (gen regulador durante la formación del páncreas embrionario), esto se correlaciona con el área de células beta y las funciones de islotes en condiciones in vitro. Existe involucro de otros factores de transcripción como mafA y neuroD. Hay además respuesta inadecuada de los islotes a los secretagogos como la glucosa. ⁽¹⁵⁾

Se desconoce si la diabetes pancreatogénica debido a PC es idéntica a las otras formas de DMT3c como la secundaria a pancreatectomía, cáncer de páncreas, o fibrosis quística; sin embargo parece semejar a la diabetes asociada a resección pancreática, en la que la masa de las células beta esta reducida según la extensión de la enfermedad o la resección pancreática y existe deficiencia de polipéptido pancreático (PP), consecuencia de una PC avanzada, así como después de una pancreatectomía parcial o total (16). En la tabla a continuación se muestran las características fisiopatológicas de las células beta en los diferentes tipos de diabetes.

Tabla. Características de la disfunción de las células beta en los diferentes tipos de diabetes.

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2	Diabetes tipo 3c
Causas	Destrucción de los islotes	Resistencia a la insulina	Secundaria (a inflamación y fibrosis)
Masa de cel. B	Disminuida	No reducida inicialmente	Reducida
Área de cel. B	70-80% reducida	Relativamente reducida	Relativamente reducida

Apoptosis de cel. B		(cerca del 30%)	(cerca del 30%)
Si		Si	Menos vulnerable a apoptosis en estadios tempranos
Mecanismos moleculares de muertes cel. B	Activación de NF-kb mediada por linfocitos T	Glucotoxicidad	Inflamación y fibrosis crónica

Tomado de Sasikala et al. B-Cell Dysfunction in Chronic Pancreatitis. Dig Dis Sci.2012;5;1764 –1772 (16)

Esta alteración de la morfología, la reducción de la masa y el número de las células beta resultan en insuficiencia endocrina. La pérdida de la masa celular parece ocurrir de manera tardía en el curso de la enfermedad, debido a que los islotes de Langerhans son resistentes a la destrucción temprana, sin embargo la disfunción celular se desarrolla en las primeras etapas debido a la exposición al medio inflamatorio y a medida que avanza la enfermedad hay destrucción progresiva tanto las células beta, alfa e incluso de las células PP, el cual es regulador de la expresión y disponibilidad de receptores hepáticos de insulina, esto lleva a una pérdida de la expresión del receptor de insulina hepático y disfunción del mismo. Se ha reportado una reducción de la respuesta de insulina hasta del 47% antes de la expresión evidente de diabetes clínica. ⁽¹⁵⁾

Si bien esta teoría de la pérdida de la masa de células β pancreáticas debida a necrosis y/o resección se ha considerado la principal causa de diabetes, en un estudio donde se evaluó el desarrollo prediabetes o diabetes después de un evento de PA, de los pacientes que desarrollaron prediabetes o diabetes, el 70% de los pacientes tenía escasa necrosis pancreática (<30%), solo el 22% tenía resección de tejido. Además, no hubo relación de la gravedad de la pancreatitis sobre el riesgo de desarrollar diabetes, lo que sugiere que la DM puede desarrollarse debido a otros mecanismos distintos de la necrosis. La evidencia acumulativa sugiere que el riesgo de diabetes no está influenciado por procedimientos quirúrgicos electivos distintos de la pancreatectomía distal. Se han encontrado anticuerpos de ácido glutámico descarboxilasa y antígeno de insulina 2 (IA2) en pacientes con DM autoinmune latente y DM 1, por lo que es posible que la pancreatitis desencadene una respuesta en individuos genéticamente susceptibles que ya corren el riesgo de desarrollar DM. ⁽¹⁵⁾

Asimismo, recientemente se sugirió que ciertos factores metabólicos, como la obesidad y la hipertrigliceridemia, que ponen en riesgo de desarrollar la denominada PA metabólica, también podrían colocar a los individuos en mayor riesgo de desarrollar diabetes después de la pancreatitis. La propia DM preexistente es considerada un factor de riesgo para

pancreatitis, lo que subraya la base compleja de los cambios metabólicos asociados con pancreatitis. (12)

Por otro lado, las células alfa productoras de glucagón parecen ser más resistentes a los efectos de la PC. Los pocos estudios publicados al respecto, son divergentes y contradictorios, ya que se ha descrito incremento temprano y rápido en el glucagón mayor al observado en sujetos normales, otros refieren que en general los niveles basales se mantienen, aunque la respuesta tras estímulo esta reducida; por el contrario otros han informado que existe reducción significativa de la secreción basal en pacientes con PC con diabetes establecida, en comparación con pacientes con DM 1, DM2 y controles sanos. Estas variaciones observadas en los niveles de glucagón se han atribuido a las interacciones entre las células alfa y la secreción variable de la insulina por las células beta. Así mismo, la malabsorción de proteínas contribuye a la disminución de la secreción de glucagón (7). A continuación se muestra una tabla comparativa de los hallazgos clínicos y de laboratorio que diferencian la DM1, DM2, DMT3c.

Tabla. Hallazgos clínicos y de laboratorio en los diferentes tipos de diabetes			
Parámetro	DMT 1	DMT 2	dm3c (pancreatógena)
Cetoacidosis	Común	Raro	Raro
Hiper glucemia	Severo	Leve	Leve
Hipoglucemia	Común	Raro	Común
Sensibilidad periférica a insulina	Normal o incrementada	Disminuida	Incrementada
Sensibilidad hepática a insulina	Normal	Normal o disminuida	Disminuida
Niveles de insulina	Bajo	Alto	Bajo
Niveles de glucagón	Normal o alto	Normal o alto	Bajo
Niveles de PP	Normal o bajo (tardío)	Alto	Bajo
Niveles de GIP	Normal o bajo	Variable	Bajo
Niveles de GLP-1	Normal	Variable	Variable
Edad típica de inicio	Niñez o adolescencia	Adulthood	Cualquiera
Etiología típica	Autoinmune	Obesidad o edad	Pancreatitis crónica, post-resección pancreas , Post-op, PDAC

Abreviaturas: DMT1 (diabetes mellitus tipo 1, DMT2 (diabetes mellitus tipo 2), DMT3c (diabetes mellitus tipo 3), PP (polipéptido pancreático), GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa), GLP-1 (péptido 1 similar a glucagón), PC (pancreatitis crónica), PDAC (adenocarcinoma pancreático ductal). (16)

Eje enteroinsular, hormonas Gastrointestinales y función de los islotes

Las incretinas polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP1) tienen efectos insulínicos sobre los islotes, es decir, son las hormonas liberadoras de insulina más importantes en este eje y se liberan rápidamente después de las comidas. Las posibles alteraciones del eje enteroinsular en la diabetes pancreática fueron examinadas inicialmente en los años setenta; sin embargo hoy en día

su participación en situaciones patológicas es ambigua, ya que estudios más recientes han indicado la modulación de este eje por una serie de cofactores como resección intestinal o gástrica, tipo de nutriente ingerido y medicación. Recientemente se demostró que tras una prueba con glucosa oral o mezcla de nutrientes los niveles de GIP se elevan significativamente en pacientes con PC en comparación con sujetos sanos. ⁽⁷⁾

Las hormonas gastrointestinales (HGI) ejercen diferentes acciones y control sobre las funciones de los islotes. La leptina tiene un efecto inhibitorio sobre la liberación de insulina inducida por la glucosa, mientras que el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) aumenta la secreción de insulina en presencia hiperglucemia y aumenta la secreción de glucagón en hipoglucemia. En la PC existe una perturbación considerable en las HGI que puede causar alteraciones en la función endocrina pancreática, por ejemplo, la concentración sérica de leptina se reduce independientemente de la etiología de la pancreatitis, posiblemente como resultado de la reducción de la insulina y maldigestión. Además, se han encontrado niveles de VIP elevados y regulación a la alta de la unión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformador α (TGF- α) que resultan en la activación de la protein kinasa C y kinasa pi3, lo que puede también contribuir a la fisiopatología de PC y la disfunción de células beta. Conjuntamente, el factor de crecimiento de la insulina-1 (IGF-1) junto a las hormonas gastrointestinales contribuye a la regulación de la función e interacción de los islotes. ^{(9) (15)}

Un mecanismo clave de alto riesgo en el desarrollo de diabetes en pacientes con pancreatitis crónica es la disfunción de los islotes con la deficiente producción de insulina. Se ha demostrado una deficiencia leve de insulina incluso antes del desarrollo de diabetes, siendo más severa en pacientes con DMT3c establecida. Se ha descrito en pacientes con PC, pero sin diabetes menor índice de disposición de insulina, el cual es una medición de la secreción de insulina ajustada para sensibilidad de insulina tomada de la PTOG, comparado con controles sanos pareados por edad, sexo e IMC, con déficit más pronunciados en aquellos con PC calcificada. Lo cual puede deberse a dos mecanismos potenciales; en primer lugar, en el curso de la PC se ha postulado que el entorno inflamatorio y el aumento de la concentración de citoquinas en el parénquima pancreático median la disfunción de las células β antes de la pérdida franca de células β . En segundo

lugar, a medida que avanza la enfermedad la fibrosis extensa del páncreas exocrino destruye lentamente el tejido pancreático de los islotes. ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾

Conjuntamente a la menor disposición de insulina, existe disminución de la sensibilidad total a insulina, que refleja primariamente la insulina periférica mediada por ingesta de glucosa. Un estudio que utilizo marcadores para evaluar la producción de glucosa endógena (hepática), normalmente suprimidos por la insulina, encontró una producción de glucosa endógena basal elevada, suprimible durante infusión hiperinsulinémica en pacientes con diabetes 3c en comparación con controles sanos. Otro estudio mostró una mayor sensibilidad a la insulina en pacientes con DM3c comparado con pacientes con DM1. Métodos precisos para medir la sensibilidad y secreción de insulina (incluyendo el clamp euglicémica-hiperinsulinémica y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa) han demostrado la presencia de resistencia a la insulina en pacientes con PC. Estos estudios sugieren que la resistencia a la insulina es probablemente un factor que contribuye a la diabetes secundaria a pancreatitis crónica; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta noción, y establecer si la resistencia a la insulina observada es una causa o consecuencia de la hiperglucemia. ⁽¹⁷⁾

La causa de la persistente producción hepática de glucosa y resistencia hepática a insulina aislada en la DM3c parece ser multifactorial, con la deficiencia de respuesta a polipéptido pancreático (PP) jugando un papel muy importante, ya que regula la expresión y la disponibilidad de receptores hepáticos a insulina y la disminución de esta disponibilidad en PC puede revertirse mediante administración de PP. En adición a la disponibilidad alterada de la insulina, la función hepática alterada de la insulina en PC se ha vinculado a la activación de mediadores inflamatorios I- κ B kinasa- β y NF- κ B. El bloqueo de la activación de NF- κ B resulta en mejoría de la sensibilidad hepática a insulina. ⁽¹⁷⁾

Existe una correlación lineal entre la insuficiencia pancreática endocrina y exocrina, ya que la pérdida de tejido exocrino y la dilatación de los ductos, podría crear a su vez alteraciones morfológicas significativas en los islotes con cambios microvasculares. En los pacientes que desarrollan DM, generalmente coexiste insuficiencia pancreática exocrina. Hay una estrecha interacción de la estimulación de proteasas (quimotripsina), amilasa y producción de bicarbonato con la secreción de insulina basal y péptido C. Conjuntamente las alteraciones o defectos en la secreción y/o función de la insulina, de las hormonas

similares a insulina y el glucagón que llevan a hiperglucemia, pueden a su vez afectar la síntesis y liberación de enzimas del páncreas exocrino. La DM asociada a PC y a fibrosis quística, sigue un patrón similar, ya que presentan una secreción de péptido C y glucagón alterada, en comparación con aquellos que tienen una función exocrina conservada. ^{(6) (13)}. Debido a que niveles bajos de elastasa fecal se han observado en DM1 y DM2, la presencia solamente de insuficiencia exocrina en pacientes con pancreatitis crónica, no justifica un diagnóstico de diabetes pancreatogénica. Además, debido a que la DM 2 ocurre en el 8% de la población general, es posible tener DM2 sobrepuesta a una diabetes pancreatogénica. ⁽³⁾

Todo lo anterior hace que en esta población la homeostasis de la glucosa sea compleja, existiendo como ya se expuso, datos variables sobre el papel del glucagón, las respuestas de la incretina prandial, así como la alteración en la sensibilidad y resistencia a la insulina, teniendo un espectro clínico de diabetes más “frágil”, con grandes oscilaciones en la glucemia, difíciles de controlar, debido a que la deficiencia de insulina resulta en aumento de la sensibilidad a la insulina con riesgo potencial de sobre medicación a pesar de dosis pequeñas de insulina, y la deficiencia de glucagón produce una pérdida de conciencia de hipoglucemia y la capacidad de respuesta con neuroglucopenia resultante. Además la insuficiencia exocrina que conduce a malabsorción de nutrientes resulta en alteración de la liberación de insulina mediada por incretinas debido a una secreción alterada de GLP-1 y GIP del intestino delgado proximal y distal. La terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas ha demostrado restaurar la secreción de insulina y mejora la liberación de insulina inducida por ingesta de nutrientes, demostrando tener un impacto importante. ^{(2) (14)}
^{(15) (16) (18)}

En adición, la presencia en estos pacientes de factores de riesgo preexistentes para DM2 (ej. resistencia a insulina, obesidad, malos hábitos dietéticos) complican aún más la regulación óptima en el metabolismo de la glucosa, lo que lleva a los pacientes con diabetes secundaria a PC tienen a menudo la característica de requerir tempranamente suplementación exógena de insulina. Además no está claro si el inicio de la hiperglucemia y la calidad del control glucémico están directamente relacionados con la destrucción de los islotes en el páncreas. ⁽¹⁸⁾

Pruebas de evaluación de la función pancreática endocrina

El consenso italiano para PC recomienda la evaluación inicial de la función endocrina mediante niveles de glucosa en ayuno. De acuerdo al PancreasFest 2012 la diabetes pancreatogénica debe investigarse en todo paciente con pancreatitis crónica, para lo cual como evaluación inicial debe incluirse la determinación de glucosa en ayuno y hemoglobina glucosilada (HBA1c), los cuales deben repetirse anualmente; y en caso de alguna alteración en cualquiera de ellos, debe realizarse una evaluación más profunda, mediante la prueba de curva de tolerancia oral a la glucosa. ⁽³⁾

Los niveles de glucosa sanguínea son finamente regulados por mecanismos neurales y hormonales. En ayunas, los niveles de glucemia dependen fundamentalmente de la producción hepática (endógena) de glucosa (85%). De este modo, los niveles de glucemia en ayunas deben permanecer entre 70 y 100 mg/dl después de 8 horas de ayuno. Si un individuo ingiere una comida rica en carbohidratos, la glucosa que es absorbida a nivel de intestino delgado ingresa a la circulación sanguínea y, en segundos, estimula una rápida secreción de insulina por parte de las células beta. Del mismo modo, se produce una supresión de la secreción de glucagón por parte de las células α del páncreas. La insulina promueve la captación de glucosa por las células hepáticas, adiposas y principalmente en el tejido muscular (85%) para su posterior utilización. De este modo, los niveles de glucemia regresan a los valores normales. ⁽¹⁹⁾

La evaluación del porcentaje de la fracción A1c de la hemoglobina glucosilada o glucohemoglobina (HBA1c) se utiliza para evaluar la homeostasis de la glucosa a largo plazo. Su sensibilidad diagnóstica es significativamente más baja que la de los criterios glucémicos en determinados grupos de alto riesgo como los adolescentes con obesidad; en estos, se ha sugerido que el hallazgo de HBA1c superior a 5.7% podría considerarse una indicación para la realización de PTOG. En caso de que el recambio de hematíes este alterado, como ocurre en las anemias hemolíticas o anemias ferropénicas, el diagnóstico de diabetes no puede confirmarse utilizando HBA1c y solo es posible utilizarlo basado en los criterios basados en la glucemia. ^{(20) (21)}

De acuerdo a la definición de la Asociación Americana de Diabetes 2017 (ADA por sus siglas en inglés), la alteración en la glucosa en ayuno definida como una glucemia sérica en ayuno de 100-125 mg/dl o HbA1c de 5.7-6.4% constituyen a la categoría de riesgo incrementado de diabetes o prediabetes. Una glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl o HbA1c mayor o igual a 6.5% puede indicar la presencia de diabetes. En ausencia de hiperglucemia inequívoca (glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl), los resultados deben ser confirmados repitiendo las pruebas a menos que ambos apoyen el diagnóstico.

(3)

Criterios de la Asociación Americana de Diabetes para definir criterios de riesgo incrementado y Diabetes			
	Normal	Alterado ^b	Diabetes
HbA1c (%)	< 5.7	5.7-6.4	> 6.5
Glucosa en ayuno (mg/dl)	<100	100-125	> 126
Glucosa 2-hrs (mg/dl) en PTOG	<140	140-199	> 200
Glucosa al azar (mg/dl)			> 200 ^d

a) Durante una curva de tolerancia oral a Glucosa
b) Cualquier medición de glucemia alterada es consistente con incremento de riesgo de diabetes o pre-diabetes, aunque el riesgo es continuo a través de los rangos que se vuelven desproporcionadamente en los límites más altos de cada rango.
c) Cualquier medición de glicemia en rangos de diabetes requiere confirmación mediante repetición de la prueba, al menos 2 o más determinaciones que indiquen glucemia en rangos de diabetes, en cuyo caso el diagnóstico de diabetes se confirma.
d) Suficiente para el diagnóstico de diabetes cuando se acompaña de síntomas clásicos de hiperglucemia (poliuria y polidipsia)

Cuando las pruebas de detección inicial sugieren intolerancia a la glucosa, es decir aquellos individuos que tengan una determinación alterada de la glucosa en ayuno o HbA1c, la evaluación adicional recomendada es mediante una prueba estándar de tolerancia a la glucosa. Un análisis concomitante de insulina y péptido C pueden ayudar en distinguir diabetes mellitus tipo 2 de tipo 3c. (3)

Prueba de tolerancia oral a glucosa (PTOG)

Es una prueba que mide la capacidad del organismo para regular los niveles sanguíneos de glucosa, utilizada para establecer el diagnóstico de prediabetes o diabetes mellitus. Consiste en la medición de glucosa sérica después de un periodo de ayuno establecido (8-10 horas de ayuno nocturno), tomada basalmente y a las 2 horas seguidas de una carga oral de glucosa con 1.75gr/kg de dextrosa hasta un máximo de 75grs. La ingesta oral de glucosa mimetiza más cercanamente la fisiología normal, por lo que se prefiere a la administración de dextrosa intravenosa. (19)

Para la ADA el diagnóstico de DM mediante esta prueba se realiza con la determinación de glucosa sérica tras 2hrs de la ingesta mayor o igual a 200 mg/dl, y una tolerancia alterada a glucosa o prediabetes se define como una determinación a las 2hrs posterior a

la ingesta mayor o igual a 140-199mg/dl. Mientras que no existen criterios estandarizados para la interpretación de los resultados a 1hr posterior a ingesta, un nivel mayor o igual a 200mg/dl probablemente representa un deterioro de la función celular beta en pacientes con enfermedad pancreática. Si se sospecha que la presencia de resistencia a insulina está asociada a DM2, una determinación de insulina sérica en ayuno podría ayudar a documentar hiperinsulinemia. ⁽³⁾

La PTOG se puede utilizar para hacer evaluaciones adicionales que pueden ser de utilidad como el índice de sensibilidad a la insulina (ISI). En adición a la medición clínica de glucosa en ayuno y 2 horas después de la carga oral de glucosa este índice requiere la medición de insulina en ayuno y a las 2 horas, incluso algunos requieren mediciones de glucosa e insulina a tiempos intermedios (ej. 30, 60, 90,150 y 180 min después de la carga oral a glucosa). Si se requiere la toma múltiple de muestras, un acceso intravenoso para la extracción de sangre es ideal. ⁽¹⁹⁾

La PTOG a pesar de ser un método comúnmente utilizado para evaluar la función endocrina y ser considerada una prueba benigna, algunos niños se rehúsan a tomar la solución glucosada, algunos se quejan de nausea y es relativamente incómodo para los pacientes ya que se deben tomar muestras de sangre varias veces, por lo que como resultado de algunos estudios se toman solo muestras únicas para la evaluación funcional. Otras limitaciones incluyen:

1. No siempre está disponible.
2. Es invasiva, costosa y consume tiempo.
3. La glucemia tiene una variación aleatoria amplia.
4. Sólo da información del estado glucémico de un sujeto en un momento dado.
5. Un resultado anormal debe confirmarse con una segunda medición.

En adición a la secreción y sensibilidad de la insulina, la variabilidad en los resultados puede deberse al tiempo de vaciamiento gástrico, los niveles de glucemia a nivel esplácnico y la secreción de incretinas. La reproducibilidad de PTOG para el diagnóstico de tolerancia a glucosa en ayuno alterada, es pobre en jóvenes obesos y la correlación de

2 PTOG es baja, sugiriendo que cambios en las condiciones de la prueba (incluyendo factores desconocidos) pueden influir en los resultados. ⁽²²⁾

Con este enfoque se pueden perder pacientes que tengan disfunción pancreática y glucosa sérica normal, por lo que existen otras medidas que se puede utilizar para la evaluación adicional de la función endocrina como la evaluación de la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta. ⁽²³⁾

El estándar de oro para medir la sensibilidad a la insulina y la función de las células β pancreáticas son es el clamp hiperinsulinémico-euglicémico e hiperglicémico, respectivamente. El modelo de análisis mínimo de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuentemente muestreada (FSIVGTT) es una alternativa, sin embargo, estos procedimientos son invasivos, costosos y no son aplicables a la práctica clínica habitual o para estudios epidemiológicos a gran escala. Por lo tanto, existen medidas de sustitución fiables pero simples, en pediatría para evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células β pancreáticas. ^{(24) (25)}

La determinación de la glucemia y la insulina en ayuno son necesarias para identificar las alteraciones de la homeostasis de la glucemia y reflejan fundamentalmente la secreción de insulina y la sensibilidad hepática y periférica. Además, tienen una alta sensibilidad y especificidad en identificar a sujetos con resistencia a la insulina. La cuantificación de la resistencia a la insulina se puede realizar por diferentes métodos indirectos, basados en la medida de los niveles de glucemia e insulina en ayuno o tras PTOG ^{(24) (25)}. Entre ellos se destacan:

-Insulina en ayuno: se utiliza como medida de estimación simple de la función pancreática de células beta y sirve como estimación sustitutiva de la sensibilidad a la insulina. En la edad pediátrica, se considera hiperinsulinemia cuando los niveles de insulina basal son superiores a 10,5 μ U/ml en niños prepúberes y superiores a 15 μ U/ml en niños púberes. ⁽²⁶⁾

-Índice HOMA y los derivados de este, se pueden utilizar para la evaluación adicional de la función endocrina. El índice HOMA (descrito por Turner y perfeccionado por Matthews) se emplea como medida de RI y simplifica el procedimiento matemático asumiendo (aunque

no es exactamente así una relación simple en el *feedback* glucosa-insulina. Este índice, por haber sido validado frente al clamp, sigue siendo el más utilizado como patrón secundario en la mayoría de las publicaciones. Sin embargo, debe recordarse que es apenas una forma simplificada del programa HOMA, provisto en 1985 para fines de investigación por la Universidad de Oxford. Junto al HOMA IR, es conveniente calcular los índices HOMA-%S (% de Sensibilidad) y HOMA-%B (% de Beta-secreción). Se ha referido alteración en estos pacientes: HOMA-IR elevado, HOMA-B disminuido, lo que traduce disfunción de células beta. ⁽²³⁾

-Índice HOMA-IR (por sus siglas en inglés Homeostasis Model Assessment of for Insulin Resistance): Se utiliza para evaluar la presencia de resistencia a la insulina (RI) con alta sensibilidad y especificidad. Refleja la secreción de insulina y su sensibilidad hepática y periférica, sin embargo de esta última, ofrece poca información. ⁽²⁶⁾

Bank et al dividió a los pacientes con PC en dos grupos, aquellos con PTOG alterada y con PTOG normal, y evaluó la reserva de insulina, reportando que los pacientes con PTOG anormal tenían una secreción atenuada de insulina el 70-90% de ellos. Cavallini et al sugirió que las anomalías en el metabolismo de la glucosa en pacientes con PC ocurren como resultado no precisamente de una producción alterada de insulina, sino como resultado de una resistencia a la insulina de manera coexistente. Sin embargo, la causa particular de la RI es todavía cuestionable. En el estudio los pacientes con PTOG normal liberaron inicialmente insulina a una velocidad similar a la de los controles sanos después de la prueba de glucagón a los 5 minutos, aunque más adelante la respuesta secretora se redujo. Este agotamiento funcional del páncreas endocrino podría revelarse sólo después de la estimulación máxima con glucagón, mientras que la estimulación submáxima con la prueba oral de tolerancia a la glucosa puede no revelar la reserva de insulina alterada. (7)

-Índice HOMA-IS (Homeostasis Model Assessment of insulin sensitivity) se utiliza a partir de la evaluación del modelo de HOMA, para la estimación de la sensibilidad a la insulina ($HOMA-IS = 22,5 / [I \times G]$), se expresa en porcentaje, siendo el ideal 100%.

-Índice HOMA-B originalmente reportado por Matthews et al, es el modelo de evaluación de homeostasis de células beta, expresado como $HOMA-B\% = 20 \times I / [G - 3,5]$, donde la insulina es expresada en $\mu U/mL$ y la glucosa en $mmol/L$.⁽³²⁾

En 2002, el grupo de Oxford elaboró un nuevo programa, que evalúa la relación metabolito hormona incluyendo ciertos parámetros empíricos y calcula: HOMA2-IR (insulinorresistencia), HOMA2-S% (% Sensibilidad), HOMA2-B% (% beta secreción). El Homa-2 es una actualización y adaptación hecha por Jonathan Levy y col. en Oxford, la cual establece una relación no lineal entre glucosa e insulina (que se ajusta mejor a la realidad fisiológica). Toma en cuenta las variaciones en la resistencia hepática y en la tisular periférica. Considera aumentos en la curva de insulinos secreción cuando las glucemias superan 180 mg/dL, y también el pequeño aporte de la proinsulina. El HOMA-Calculator se halla disponible en internet para fines de investigación.

Otras estimaciones simples de la función pancreática de células beta incluyen el índice insulinogénico donde se utilizan los niveles de insulina expresada $\mu U/mL$ (I) y glucosa sérica glucosa en ayunas en $mmol/L$ (I/G), así como la proporción glucosa (mg/dL)/insulina en $microU/mL$ (G/I). Índice para estimar la disponibilidad de insulina o eficiencia de función células β , se obtiene multiplicando el porcentaje de secreción de células beta (HOMA-B%) por-IR (expresado como porcentaje de sensibilidad) dividido entre 100 y se expresó como porcentaje. La función de las células beta deteriorada se categorizó a nivel de ID < 60%, por considerarse punto discriminatorio entre normales y diabéticos.⁽²⁷⁾

La evaluación de la reserva pancreática endocrina, y sobre todo, la funcionalidad de la masa de células beta pueden ser estimadas mediante la determinación de los niveles de péptido C sérico, ya sea mediante una PTOG o mediante una prueba de mezcla de nutrientes. La capacidad secretora de las células beta puede medirse de manera más precisa mediante la respuesta de insulina o péptido C a la prueba de arginina potenciada con glucosa, pero esta prueba no está disponible de manera rutinaria. Así mismo la evaluación de la respuesta de polipéptido pancreático (PP) a hipoglucemia inducida por insulina, infusión de secretina o ingesta de mezcla de nutrientes pueden ser herramientas diagnósticas adicionales, sin embargo es poco factible su realización, además de no estar estandarizadas por lo que no se realizan de manera rutinaria en la práctica diaria.⁽²⁸⁾

Los pacientes con episodios previos de pancreatitis también pueden desarrollar diabetes tipo 1 o 2 independientemente de su condición patológica del páncreas exocrino. Con el fin de clasificar a los pacientes con DMT3c correctamente y en orden de distinguir entre los diferentes tipos de diabetes, se ha propuesto que la presencia de anticuerpos contra los islotes consistente con DM1, y la presencia de evidencia clínica o bioquímica de resistencia a insulina asociada a DM2 ayuda a distinguirlos. ⁽²⁸⁾

No hay criterios diagnósticos para DMT3c universalmente aceptados. Conceptualmente el diagnóstico se puede hacer en pacientes que cumplen los siguientes 3 criterios: aquellos que cumplen con los criterios de diabetes, aquellos que tienen una enfermedad exocrina del páncreas, y aquellos en los que es razonablemente seguro que la diabetes es secundaria a su enfermedad pancreática exocrina. Debido a la falta de criterios diagnósticos establecidos, Ewald y Bretzel et al proponen criterios diagnósticos en 2014, los cuales se refieren en la tabla a continuación. ^{(17) (28)}

Criterios diagnósticos propuestos para diabetes mellitus tipo 3c
Criterios mayores (deben estar presentes)
-Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (elastasa fecal 1 monoclonal <200ug/g o pruebas directas exocrinas)
-Imagen patológica del páncreas (ultrasonido endoscópico, RMN, TAC)
-Ausencia de anticuerpos anti-islotes (excluir diabetes mellitus tipo 1) , respuesta deficiente de PP a prueba oral con nutriente (para excluir DM2)
Criterios menores (sugestivos, pero no específicos)
-Secreción polipéptido pancreático ausente.
-Secreción alterada de incretina (ej. GLP-1)
-No excesiva resistencia a insulina (ej. HOMA-IR)
-Alteración de la función de células beta (prueba de tolerancia oral o intravenosa a glucosa alterada, HOMA-B, relación péptido C/glucosa)
-Niveles bajos de vitaminas liposolubles (A,D,E, K)

HOMA-IR: Modelo de evaluación de homeostasis de resistencia a insulina. HOMA-B: Modelo de evaluación de homeostasis de células beta.
GLP 1: (polipéptido insulínico dependiente de insulina) (16, 28)

Sin embargo, estos criterios, están limitados por múltiples factores, incluyendo el solapamiento de características de DM tipo 1 y DM2 de larga evolución, pobre estandarización en los métodos utilizados para determinar alteración de la función de células β y resistencia a la insulina, ausencia de publicaciones de calidad sobre la alteración de la homeostasis de la glucosa en DMT3c, la presencia coexistente de resistencia a la insulina en muchos pacientes y la pobre disponibilidad de adecuados recursos de laboratorio y radiológicos. Las características clínicas de los pacientes pueden ayudar para refinar estos criterios en el futuro. En ausencia de marcadores definitivos, la causalidad de la diabetes, debida a enfermedad exocrina se realiza ya sea por la

presencia de destrucción avanzada o cirugía de resección de páncreas en pacientes con PC. ⁽¹⁷⁾

Antecedentes

Deqing Wu et al en 2010, evaluó la función pancreática endocrina en pacientes adultos después de un episodio de pancreatitis aguda mediante la determinación de glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, insulina sérica en ayuno y péptido C, utilizó el índice de HOMA-IR para evaluar resistencia a la insulina y HOMA-B% para evaluar la función de células beta. El 32% tuvo HOMA-IR anormal, más alta entre pacientes con pancreatitis inducida por hiperlipidemia. El 8% tuvo HbA1anormal, pero sin diferencia respecto a controles ($P=0.311$). Los niveles de glucosa sérica, insulina y péptido C fueron más altos en los pacientes con antecedente de pancreatitis que en los controles ($P=<0.01$). Los valores de la función de las células β y de resistencia a insulina fueron significativamente diferentes entre los pacientes y los controles sanos ($P <0,01$), el HOMA-IR fue más alto en pacientes con PA ($P <0.01$). En el análisis de regresión logística se observó que la obesidad, hiperlipidemia, y síntomas relacionados a diabetes se asociaron a insuficiencia endocrina, concluyéndose que existe alteración de la función pancreática endocrina con resistencia a la insulina después de un episodio de PA, sin relación entre la severidad de PA. ⁽²³⁾

Andersson et al en 2010 evaluó en una cohorte la función pancreática endocrina en adultos tras un episodio de PA comparando la severidad del mismo (leve versus severa). La función pancreática endocrina se evaluó mediante glucemia sérica en ayuno, péptido C sérico (basal 0,15, 30, 60 y 120 min), hemoglobina glucosilada e insulina (basal y a los 120 min), PTOG y se calculó HOMA-IR. Se encontraron niveles de glucemia plasmática más alta en el grupo de pacientes después de PA severa (9.2 mmol/L vs 7.0 mmol/L, $P=0.044$) y de HbA1 en el mismo grupo ($P=0.041$). Se detectó presencia de DM o PTGO alterada en el 79% después de un episodio severo y 42% después de pancreatitis leve ($P=0.037$). No hubo diferencia significativa en la presencia de DM comparada con diferentes etiologías. El HOMA-IR tuvo una tendencia, aunque no significativa de ser más bajo en pacientes con DM y/o PTGO después de PAS comparado con PA leve. ⁽²⁹⁾

Vujasinovic en 2014, evaluó la función endocrina en 100 pacientes adultos después de un episodio de pancreatitis aguda y pancreatitis aguda recurrente. El 75% tuvo un episodio y el 25% tuvieron 2 o más episodios (PAR). La función endocrina se evaluó mediante hemoglobina A1c o PTOG, realizándose diagnóstico de DM3c acorde a los criterios de la ADA. Se detectó DM3c en el 14% (14/100) de los pacientes. La DM3c fue más frecuente en pacientes con antecedente de PA severa ($P < 0.031$), pero también estuvo presente en pacientes con episodio leve y moderado. Hubo diferencia significativa según la gravedad de PA entre los pacientes con T3cDM y sin diabetes ($P = 0,031$). No hubo diferencia significativa en cuanto género, edad, tiempo de evolución entre el episodio de PA y la inclusión en el estudio y el número de episodios en pacientes con DM3c. ⁽²⁴⁾

Ito et al en 2007 en una cohorte de pacientes adultos con pancreatitis crónica refirió una tasa acumulada de diabetes mellitus del 28.9% durante un período de seguimiento de 8 años. Se desarrolló DM en el 35,3% (49 de 139) de los pacientes con PC calcificada y en el 26,7% (72 de 269) sin calcificación, indicando que el inicio de la calcificación pancreática resultó en un aumento de 1,32 veces en el riesgo de DM3c. Según etiología la mayor tasa de aparición de DM fue en la etiología alcohólica, representando el 34,3%, seguido por etiología idiopática con una tasa de 23.0% y 16.7% para etiología biliar. ⁽³⁰⁾

Schrader en el 2010, evaluó la masa de células β mediante biopsia después de una pancreatectomía parcial y determino la presencia de diabetes mellitus en pacientes con PC, observando que el área de células beta no difirió en aquellos que posteriormente desarrollaron diabetes ($0,66 \pm 0,15\%$) y los que no la desarrollaron ($0,62 \pm 0,08\%$, $p = 0,45$). No hubo asociación en el tiempo de evolución o la duración de los síntomas en la PC y la presencia de diabetes. Concluyó que la hiperglucemia en pacientes con PC se asocia con una reducción del área de las células beta, sin embargo, el área reducida no predice el desarrollo de la misma, sugiriendo que existen otros factores determinantes para desarrollo de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en estos pacientes como la alteración en la respuesta a insulina tras varios estímulos, la función de las células β y la resistencia a la insulina. ⁽¹⁸⁾

Pan et al en 2011, tras una cohorte de 22 años en pacientes con pancreatitis crónica, detectó una prevalencia de DM del 28% (564 pacientes), una frecuencia acumulativa a 10

años del 27.9% (25.6–30.3%, IC 95%). En el análisis de regresión logística 9 predictores se incluyeron: edad al inicio de PC, edad al diagnóstico de PC, sexo masculino, alcohol, tabaco, esteatorrea, estenosis biliar, pseudoquistes pancreáticos y estrategia de tratamiento. Se identificaron 5 factores de riesgo independientes para el desarrollo de DM3c: sexo masculino (cociente de riesgo 1.51; IC 95%, 1.08–2.11; $P<0.02$), abuso de alcohol (CR, 2.00; IC 95%, 1.43–2.79; $P<0.001$), esteatorrea (CR 1.46; IC 95%, 1.01–2.11; $P<0.047$), estenosis biliar (CR 2.25; IC95%, 1.43–3.52; $P<0.001$), pancreatectomía distal (CR, 3.41; 95% IC, 1.80–6.44; $P<0.001$).⁽³¹⁾

Lundberg et al en 2016 publicó las alteraciones tempranas en la glucemia en pacientes adultos con pancreatitis crónica no diabéticos mediante curva de tolerancia a glucosa intravenosa (dextrosa a 0.3 g/kg), evaluó la secreción de insulina en respuesta a secretagogos orales e intravenosos, la supresión del glucagón postprandial y el eje de la incretina. Encontró niveles de glucosa central significativamente más elevados tras estimulación con alimento en pacientes con PC comparado con controles sanos (412 vs 306mg/dl*min, $P=0.09$), aunque en rangos no diabéticos. Los niveles de glucosa en la PTG intravenosa estuvieron más elevados en el grupo de PC, aunque no hubo diferencia significativa en el AIRglu. El índice de sensibilidad a insulina (SI) fue menor en el grupo con PC (0.04 vs 0.73 $P=0.004$) indicando que los pacientes con PC tienen menor sensibilidad a insulina que los controles sanos. Al ajustarse la secreción de insulina para el índice SI, la media del índice de disposición (ID) fue significativamente menor en PC que en pacientes sanos (0.15 vs 0.16, $P=0.01$) sugiriendo un defecto en la secreción de insulina. Los pacientes con calcificaciones, tuvieron niveles más altos de glucemia y HbA1. La media del índice de ID se encontraba disminuida en el 70% de estos pacientes, concluyendo que existen elevaciones modestas pero significativas en los niveles de glucosa posprandial, una menor respuesta de péptido C posprandial, hiperglucagonemia basal y posprandial y una menor sensibilidad a la insulina comparada con controles sanos, además de una deficiencia de insulina más pronunciada en pacientes con PC con calcificaciones, lo que puede representar un estadio más avanzado de la fibrosis y de la destrucción de islotes. Este déficit temprano en la regulación de la glucosa en PC parece ser resultado de pequeños déficits en la producción de insulina y una elevación anormal del glucagón antes de la clásica deficiencia de glucagón de la PC en estadios avanzado complicada con DM.⁽²⁾

Vandana et al publicó en 2011 una cohorte de 176 pacientes pediátricos con pancreatitis; de los cuales 140 tuvieron 1 episodio de pancreatitis aguda, 29 tenían pancreatitis aguda recurrente y 7 tenían pancreatitis crónica. El 4.5% (8 pacientes) desarrollaron diabetes mellitus. Los pacientes que desarrollaron DM post-pancreatitis, tenían mayor tendencia a tener sobrepeso. Cinco de los 8 pacientes tenían algún tipo de desorden convulsivo y 4 tenían otra comorbilidad neurológica como retraso mental o parálisis cerebral. Siete de los 8 pacientes tuvieron un solo episodio de pancreatitis y 1 tenía PAR. La pancreatitis severa se asoció a hiperglicemia. El 41% de los pacientes con hiperglucemia requirieron insulina. Se concluyó que en algunos casos el desarrollo de DM post-pancreatitis se asocia a alteración neurológica (retraso mental, desorden convulsivo y uso de anticonvulsivantes) y opuesto a lo reportado en adultos que desarrollan DM después de pancreatitis crónica, los niños pueden desarrollar DM debido a un solo episodio de PA o PAR. ⁽³²⁾

Wejnarska et al en 2016 publicó una cohorte de 276 niños con pancreatitis crónica, los dividió en dos grupos, un grupo de inicio temprano (diagnostico antes de los 5 años) conformado por 55 pacientes y un grupo de inicio tardío conformado por 225 pacientes, y evaluó el curso de la enfermedad. La función endocrina se evaluó mediante glucosa en ayuno o PTOG (después de una carga de 1.75 g/kg, máximo 75g), se tomaron valores de referencia para glucosa en ayuno <126 mg/dL y <200 mg/dL, respectivamente. La frecuencia de insuficiencia endocrina fue similar en los dos grupos. El diagnóstico de diabetes mellitus en pacientes con PC de inicio temprano fue de 11.8% (6/55) y del 8.4% (19/225), pero sin significancia estadística. ⁽³³⁾

Kumar et al en 2016 en un estudio transversal multicéntrico en 80 pediátricos con pancreatitis crónica, evaluó la función endocrina mediante la determinación de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y PTOG. Se detectó diabetes mellitus en 9 de ellos (9,1%). El control glucémico en sangre en estos niños fue pobre, con una media de HbA1c de 9,5. Siete niños con diabetes mellitus fueron tratados con insulina, un niño con un agente hipoglucémico oral y otro control dietético únicamente. ⁽³⁴⁾

Poddar et al en 2017 publicó una cohorte de 156 niños con pancreatitis crónica, reportando que 8 de 142 (5.6%) desarrolló diabetes mellitus. No hubo diferencia en la

distribución de insuficiencia pancreática endocrina o exocrina en PC calcificada (8.3%) y pancreatitis crónica no calcificada (3.6%).⁽⁹⁾

Planteamiento del problema

La diabetes y la intolerancia a la glucosa son complicaciones de la pancreatitis crónica, el riesgo de desarrollar diabetes a lo largo de la vida en estos pacientes se estima entre 25% hasta el 75%. La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, progresiva y multisistémica que afecta de manera temprana e independiente la calidad de vida a una edad temprana con un gran impacto social que repercute la economía familiar e institucional y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. El riesgo general de muerte entre las personas con diabetes es casi el doble que el de las personas sin diabetes. En adición tanto la PC y la diabetes son factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma de páncreas.

Desde la perspectiva de salud y económica las personas con DM requieren por lo menos 2-3 veces los recursos sanitarios en comparación con las personas sin ella, y el cuidado de la diabetes representa hasta un 15% del presupuesto sanitario nacional. La carga socioeconómica de la prediabetes es paralela a la de la DM, aproximadamente el 40% de ellos progresan a diabetes en los siguientes 5 a 10 años, por lo que la OMS recomienda el cribado selectivo de individuos con alto riesgo de alteración de la homeostasis de la glucosa, como los pacientes con pancreatopatías crónicas, permitiendo la identificación temprana de tolerancia alterada a la glucosa y la implementación de estrategias para prevenir o retardar el inicio de diabetes en estos pacientes.

La mayoría de los estudios en pancreatitis aguda y recurrente en población pediátrica se han centrado principalmente en la función exocrina y los pocos estudios que han evaluado la función endocrina pancreática han sido de cohortes pequeñas, pacientes con larga evolución de la enfermedad o aquellos en los que ya está expresada la presencia de diabetes, además son discordantes en sus resultados, la población estudiada es heterogénea, con diferente etiología y se han evaluado diferentes períodos de tiempo, por lo que es difícil sacar conclusiones apropiadas.

La falta de datos contemporáneos y los pocos datos disponibles apunta a la necesidad urgente de estudios prospectivos con el fin de evaluar con precisión las características especiales de los trastornos en la homeostasis de la glucosa en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica, ya que la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de DM puede contribuir a la reducción potencial de factores modificables y desarrollar herramientas de intervención oportuna.

Por lo anterior surge la interrogante de cómo se encuentra la función pancreática endocrina y las alteraciones tempranas en la homeostasis de la glucosa en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica en población pediátrica.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el estado de la función endocrina en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y crónica en población pediátrica en un tercer nivel de atención?

Justificación

Magnitud

En nuestro país no contamos con prevalencia de PAR y PC en población pediátrica, sin embargo se conoce el incremento reportado de eventos de pancreatitis en los últimos años en población pediátrica a nivel mundial. El Hospital Infantil de México reportó una incidencia de PA aproximada de 47 casos del 2001 al 2006 y nuestra unidad, el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente reportó una incidencia de 25 casos anuales del 2009 al 2012. Aproximadamente el 30% de los pacientes con episodio agudo tendrán recurrencia. El riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con pancreatitis crónica a lo largo de la vida se estima entre 25% hasta el 75%.

Existen pocos estudios sobre las alteraciones en la homeostasis de la glucosa y la prevalencia de diabetes inducida por pancreatitis crónica en población pediátrica. Su prevalencia e importancia clínica se ha subestimado, siendo raramente considerada en la práctica diaria. Realizar escrutinio para detección de intolerancia hidratos de carbono o diabetes franca en población de riesgo es importante debido a que en nuestro país la diabetes es un problema de salud pública; ocupa el primer lugar en mortalidad en América Latina y el tercer lugar en el mundo. De acuerdo a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) la mortalidad por cada 100,000 mil habitantes en México representa más del doble que en Brasil, más del triple que en Chile y 14 veces más que Reino Unido. Los costos que genera a las instituciones de salud pública son enormes y en consecuencia, diversos países han declarado que es insostenible continuar con este ritmo de gasto por diabetes, como ha sido el caso de la Secretaría de Salud en México, lo que representa una carga social de gran tamaño, ya que se trata de un padecimiento de alta prevalencia y prioridad como problema de salud en el país. La mayor carga económica de la diabetes en México para el año 2013 era para los hogares, le siguen en orden de importancia por su peso relativo, el IMSS, la SSA y, finalmente, el ISSSTE, resaltando que el impacto económico para el IMSS es más del doble que para la SSA y cuatro veces más que el del ISSSTE. Funsalud reveló que para 2013 la carga económica de la enfermedad,

considerando los costos directos e indirectos se estimó en 362,859.82 millones de pesos, lo que en ese periodo equivalió a 2.25 % del PIB.

Trascendencia

Con nuestro estudio pretendemos encontrar el grado y tipo de alteración de la función endocrina del páncreas entre los pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y crónica en población pediátrica mexicana, ya que no existe un estudio de estas características reportado hasta el momento. Esta evaluación será de utilidad para la detección oportuna de insuficiencia endocrina en pacientes de alto riesgo, para tratamiento pertinente, y así disminuir las complicaciones asociadas, así mismo evaluar si las herramientas disponibles de escrutinio utilizadas internacionalmente además de accesibles y factibles para los profesionales de la salud son buenos métodos de tamizaje para nuestra población.

Factibilidad

En el servicio de consulta externa de Gastroenterología y nutrición pediátrica de nuestra unidad cuenta con una población de pacientes que son derivados de sus hospitales regionales o de zona así como foráneos de otras ciudades ya que se trata de un Hospital de referencia, por lo que se cuenta con un número adecuado de pacientes, además el laboratorio cuenta con la infraestructura necesaria para la realización de toda la batería de exámenes de laboratorio necesarios para el escrutinio o tamizaje de estos pacientes, y son controlados y evaluados por médicos gastroenterólogos. El servicio cuenta actualmente con 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de PAR y PC, de los cuales 12 están considerados como PAR y 3 como PC.

Vulnerabilidad

Nuestro estudio es descriptivo, en población cautiva y no establecerá causalidad. Nuestro estudio será de muestra pequeña, heterogénea y tampoco contaremos con un grupo comparativo de niños por edad y sexo, por lo que nuestros resultados tendrán validez interna pero no podrán extrapolarse a población abierta.

Hipótesis

Por el tipo de estudio descriptivo, no requiere de una hipótesis.

Objetivos

Generales

Evaluar la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y crónica en un tercer nivel de atención.

Específicos

1) Evaluar la función pancreática endocrina mediante: glucosa basal en ayuno, hemoglobina glucosilada b A1C, curva de tolerancia a glucosa basal y a los 120 minutos e Insulina sérica total en ayuno basal.

2) Evaluar la presencia de resistencia a la insulina, función de células beta mediante:

-Determinar el índice de HOMA IR.

-Determinar el índice de HOMA-B.

-Determinar el índice de HOMA-IS.

-Determinar el índice de disponibilidad de insulina (ID).

-Determinar el perfil basal de lípidos a través de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos séricos.

3) Clasificar de acuerdo a OMS el estado nutricional actual del paciente mediante IMC como normal, sobrepeso u obesidad.

4) Evaluar la presencia de resistencia a insulina clínica ante presencia de acantosis nigricans, obesidad abdominal.

5) Describir características de los episodios de pancreatitis de acuerdo a gravedad, temporalidad y etiología, presencia de calcificaciones y disfunción pancreática exocrina mediante elastasa fecal y/o presencia de esteatorrea en coprológico.

IV. Material y Métodos

Diseño de estudio. Transversal descriptivo.

Universo del estudio

Niños de 1 año hasta 15 años, 11 meses y 29 días con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente y/o crónica en seguimiento en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica de la UMAE del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS de enero del 2014 hasta Septiembre del 2017.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

-Diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente en seguimiento en consulta externa de gastroenterología de UMAE pediatría en CMNO.

-Diagnóstico de pancreatitis crónica en seguimiento consulta externa de gastroenterología de UMAE pediatría en CMNO.

Criterios de exclusión

-Endocrinopatías que involucren alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

-Diagnóstico de fibrosis quística.

-Diagnóstico de prediabetes o diabetes mellitus.

-Uso previo o bajo tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales.

-Uso de esteroides en los últimos 6 meses.

-Episodio de pancreatitis aguda en los últimos 2 meses.

Criterios de eliminación

Pacientes con exámenes de laboratorio incompletos, no reportados o datos antropométricos incompletos.

Operacionalización de las variables

-Variable dependiente: Glucosa en ayuno, insulina en ayuno, hemoglobina glucosilada, prueba de tolerancia oral a glucosa, índice de resistencia a insulina (HOMA IR), índice de HOMA-B, índice HOMA-IS e Índice de disponibilidad de insulina (ID).

-Variable independiente: Pacientes con pancreatitis aguda recurrente y pancreatitis crónica.

Definición operacional de variables

Variable	Definición Conceptual	Unidad de Medición	Tipo de variable	Tratamiento estadístico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Cuantitativa discreta.	mediana y rango intercuartílico
Peso/ masa corporal	Es la magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo.	Kilogramos	Cuantitativa continua	mediana y rango intercuartílico
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina.	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje.
Estatura/Talla	Distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.	Metros	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
IMC	talla en kg/altura en m ²	Kg/m ²	Cuantitativa continua.	. mediana y rango intercuartílico
Sobrepeso	Se define mediante IMC (talla en kg/altura en m ²), a partir del percentil 85 del IMC.		Cualitativa ordinal	Frecuencias y porcentajes
Obesidad	Se define mediante IMC (talla en kg/altura en m ²), a partir del percentil 95 del IMC		Cualitativa ordinal	Frecuencia, porcentajes
Amilasa	Enzima pancreática. Valor normal: 0-115 u/L	UI/ml	Cuantitativa Continua	medianas y rangos intercuartílico
Lipasa	Enzima pancreática. Valor normal: 0-160 u/L	UI/ml	Cuantitativa continua	medianas y rangos intercuartílico
Colesterol total	Medida de colesterol sérico incluyendo HDL, VLDL, LDL	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad sérica	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
HDL	Lipoproteínas de alta densidad	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
Glucemia ayuno	Niveles de glucosa sérica en ayuno de 6-8 hrs.	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
Hemoglobina glicosilada	La fracción A1c de la hemoglobina glicosilada o glucohemoglobina (HBA1c) es una heteroproteína sérica que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a	%	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico

	cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4. Es un indicador de homeostasis de glucosa a largo plazo.			
Insulina en ayuno	Hormona producida por las células β del páncreas, que se encarga de regular la cantidad de glucosa de la sangre.	$\mu\text{UI/ml}$	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
Curva de tolerancia oral a la glucosa	Consiste en la medición de glucosa sérica después de un periodo de ayuno (8-10 horas de ayuno nocturno), tomada basalmente y a las 2 horas seguidas de una carga oral de glucosa con 1.75gr/kg de dextrosa, hasta un máximo de 75grs.	mg/dl	Cuantitativa continua.	mediana y rango intercuartílico
Prediabetes	Determinación de glucosa en sangre en ayunas ($\geq 5,6\text{mmol/L}$ (100mg/dL) o $\geq 6,1\text{mmol/L}$ (110mg/dL) y $< 7,0\text{mmol/L}$ (126mg/dL).	1) Presente 2) Ausente	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje
Diabetes	Glucosa en ayuno $\geq 7,8\text{ mmol/L}$ (140 mg /dL) o glucosa en ayuno $\geq 7,0\text{mmol/L}$ (126 mg/dL). *Al menos en dos determinaciones.	1) Presente 2) Ausente	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje
HOMA-IR	Por sus siglas en ingles Homeostasis Model Assessment. Se calculó HOMA con la fórmula de Matthews; $\text{HOMA} = \frac{[\text{Glicemia (mmol/Lt)} \times \text{Insulinemia } \mu\text{UI/mL}]}{22,5}$. Unidades de glicemia: $\text{mol/L} = \frac{[\text{mg/dL}]}{18}$. En niños prepúberes el percentil 95 es de 2.4 en acuerdo a las cifras sugeridas por Acosta et al para una población normal y en púberes de 3, y por arriba de estos valores se considera que existe resistencia a la insulina. Para HOMA 2 > 1.64 (percentil 75).		Cuantitativa continua.	Mediana y rango intercuartílico
HOMA-B	Estima la función de células beta mediante: $(20 - \text{insulina basal en ayuno}) / (\text{glucosa basal en ayuno} - 3.5)$. Para HOMA-B y HOMA2-B la cifra normal es 100%.	%	Cuantitativa continua	mediana y rango intercuartílico
HOMA -IS	Por sus siglas en ingles Homeostasis Model Assessment of insulin sensitivity se utiliza a partir de la evaluación del modelo de HOMA, para la estimación de la sensibilidad a la insulina ($\text{HOMA-IS} = \frac{22,5}{\text{I} \times \text{G}}$). Para HOMA-S y HOMA2-S la cifra normal es 100%. Se considera disminución de la sensibilidad para HOMA S $< 37,8\%$ ($< \text{perc } 25$) y para HOMA 2 S $< 59,5\%$ ($< \text{perc } 25$). Acorde a sexo se refiere para mujeres $< 42\%$ y para hombres $< 47\%$.	%	Cuantitativa continua	mediana y rango intercuartílico
Índice de disponibilidad de insulina	Índice para estimar la disponibilidad de insulina o eficiencia de función células B, se obtiene multiplicando el porcentaje de secreción de células beta (HOMA-B%) por-IR (expresado como porcentaje de sensibilidad) dividido entre 100 y se expresó como porcentaje. La función de las células beta deteriorada se categorizó a nivel de ID $< 60\%$, por considerarse punto discriminatorio entre normales y diabéticos.	%	Cuantitativa continua	mediana y rango intercuartílico
Esteatorrea	Presencia de secreciones lipídicas en las heces fecales. escasa, moderada, abundante.	+	Cualitativa Ordinal	Frecuencia y porcentaje
Elastasa fecal	El zimógeno elastasa 1 es sustrato de enzimas pancreáticas en heces. 1) Normal ($> 200\text{mg/g}$ de heces secas) 2) Insuficiencia pancreática leve ($< 200\text{mg/g}$) 3) IP severa ($< 100\text{mg/g}$)	mg/g	Cualitativa ordinal	Frecuencia y porcentaje
Pancreatitis aguda recurrente	Presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios a lo largo de la vida, con normalización de enzimas pancreáticas entre los episodios, en un paciente sin pancreatitis crónica o pseudoquistes pancreático.		Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje
Pancreatitis	Presencia de dolor abdominal típico más hallazgos de		Cualitativa	Frecuencia y porcentaje

crónica	imagen característicos ductales y/o parenquimatosos como calcificación, atrofia, dilatación ductal en la imagen o insuficiencia exocrina y una imagen característica.		nominal	
Etiología de pancreatitis	1 Malformación de vía biliar 2 Genética (mutación) 3 Biliar 4 Autoinmune 5 Obesidad (metabólicas, endocrinológica) 6 Infecciosa 7 > 1 etiología. 8 No determinada		Cualitativa Nominal	Frecuencia, porcentaje,
Severidad de pancreatitis	Clasificación de severidad topográfica mediante Balthazar 1. Leve: Grado A, B, C 2. Severa: D, E.		Cualitativa Ordinal	Frecuencia, porcentaje,
Necrosis pancreática	1. Presente 2. Ausente		Cualitativa Nominal	Frecuencia, porcentaje,
Calcificaciones pancreática	1. Presente 2. Ausente		Cualitativa Nominal	Frecuencia, porcentaje,

Cálculo del tamaño de muestra y método de muestreo

Debido a que no existen estudios publicados en niños que evalúen exclusivamente la función endocrina de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente y crónica que nos permitan realizar el cálculo de muestra, se incluirán todos los pacientes captados en el servicio.

Análisis estadístico

Los datos de la hoja de recolección se vaciaron en el paquete de software con la versión SPSS 23 (IBM Corp, Armonk, NY, United Estados) para realizar una base y se analizará con estadística descriptiva las variables nominales con frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas con mediana y rango intercuartilico de acuerdo a la distribución de los datos.

Desarrollo del estudio

1.- Se realizó revisión de expediente electrónico, expediente en físico de los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente y crónica capturados en la clínica de páncreas de CMNO Hospital de Pediatría desde enero 2014 hasta septiembre del 2017. Se contactó a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección vía telefónica invitando a la participación de estudio.

-Dentro de los criterios de selección se incluyó a todos los pacientes que cumplieron criterios de pancreatitis aguda recurrente (de acuerdo al grupo INSPPIRE mediante la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios a lo largo de la vida, con normalización de enzimas pancreáticas entre los episodios, en un paciente sin pancreatitis crónica o pseudoquiste pancreático) o pancreatitis crónica (dolor abdominal típico más hallazgos de imagen característicos ductales y/o parenquimatosos como calcificación, atrofia, dilatación ductal) o insuficiencia exocrina mediante elastasa fecal <100 y/o esteatorrea e imagen característica. Se registraron etiología de pancreatitis y la severidad mediante clasificación de Baltazar en tomografía computarizada tomada de los expedientes físicos y/o electrónicos.

2. Los pacientes que cumplieron los criterios de selección y aceptaron la participación del estudio, se les asignó un día para realizar una visita hospitalaria donde se firmó consentimiento informado para su participación. Se consignaron mediante hoja de recolección de datos realizada por el investigador los datos sociodemográficos: fecha de nacimiento, edad, sexo, lugar de residencia, así como los antecedentes heredofamiliares y personales patológicos.

-Durante la visita se actualizó antropometría. Se midió el peso en kilogramos mediante báscula electrónica seca 220 y estatura corporal/talla en metros. Los niños se midieron en estadiómetro telescópico de la báscula electrónica previamente referida. Para determinar la estatura, el sujeto se situó en posición antropométrica con la cabeza orientada según el plano de Frankfort. Sin zapatos, el sujeto se colocó en la base dura y horizontal de la báscula electrónica, con la punta de los pies levemente separados y los talones juntos. La cabeza, los hombros, las nalgas y los talones se mantuvieron en contacto con el plano vertical, luego mediante la escuadra en el vértice de la cabeza para obtener la medición. Se identificaron signos de resistencia a insulina o condiciones asociadas a resistencia a insulina (acantosis nigricans, obesidad). Se calculó el índice de masa corporal (IMC), utilizando la fórmula clásica de Quetelet: $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$. El estado nutricional se evaluó utilizando las tablas de crecimiento de la OMS de altura para la edad y el IMC para la edad para clasificar sobrepeso a partir del percentil 85 del IMC y obesidad a partir del percentil 95.

3-Finalmente se realizaron determinaciones séricas por medio del personal de laboratorio clínico de la UMAE Hospital de Pediatría en turno matutino. Se realizaron las pruebas mediante las especificaciones que rigen dicho laboratorio. Mediante punción venosa periférica previo ayuno nocturno de 8-10 horas, con los pacientes en reposo, se realizó determinación de glucosa (en mg/dl), hemoglobina glucosilada mediante el programa D-10 HbA1c 220-0101, perfil de lípidos sérico (colesterol total, HDL, VLDL, LDL, triglicéridos), amilasa, lipasa. La determinación de insulina sérica libre se tomó mediante la misma punción venosa, se colocó la muestra en tubo seco, se centrifugó, posteriormente se refrigeró, se congeló el suero y se envió a laboratorio central donde se procesó mediante método radioinmunoensayo (RIA). La prueba de tolerancia oral a glucosa (PTGO) se realizó el mismo día, posterior a recabar glucosa basal en ayuno (tiempo 0) y corroborar que no existiera hipoglucemia o hiperglucemia extremadamente alta que contraindicara la

continuación del estudio. Posteriormente, los pacientes ingirieron una carga oral de glucosa anhidra mediante la administración oral de dextrosa a dosis de 1.75gramos x kg de peso (máximo 75grs), disueltos en agua tal y como lo establece la Organización Mundial de la Salud. Esta solución se ingirió en un lapso de 5 minutos. Dos horas después, se realizaron determinaciones de glucemia sérica post-carga a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Se utilizaron los criterios de la ADA para el diagnóstico de DM mediante esta prueba, con la determinación de glucosa sérica tras 2hrs de la ingesta mayor o igual a 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/L), y una tolerancia alterada a glucosa o prediabetes se define como una determinación a las 2hrs posterior a la ingesta mayor o igual a 140 2h ($\geq 7,8$ mmol/L) - 199mg/dl ($< 11,1$ mmol/L).

En base a los criterios de la ADA, se realizó la interpretación de los estudios para clasificarlos según los valores de glucemia sérica:

-Prediabetes o riesgo incrementado de diabetes se definió con determinación de glucosa en sangre en ayunas ($\geq 5,6$ mmol/L (100mg/dL) o ≥ 6.1 mmol/L (110mg/dL) y < 7.0 mmol/L (126mg/dL) o HbA1c de 5.7-6.4%.

-Diabetes se definió como glucosa en ayuno $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) o HbA1c mayor o igual a 6.5%.

-En la edad pediátrica, se consideró hiperinsulinemia cuando los niveles de insulina basal fueron superiores a 10,5 μ U/mL en niños prepúberes y superiores a 15 μ U/mL en niños púberes.

-Se realizó la determinación de índice de HOMA y sus derivados (mediante glucosa basal e insulina sérica).

-Se estimó el índice de resistencia a la insulina con la fórmula HOMA-IR, mediante determinación de insulina en ayuno (μ U/mL) x glucosa en ayuno (mml/lt)/22.5. En niños pre púberes el percentil 95 es de 2.4 en acuerdo a las cifras sugeridas por Acosta et al para una población normal y en púberes de 3, y por arriba de estos valores se considera que existe resistencia a la insulina.

-Se estimó la sensibilidad a insulina mediante HOMA-IS a partir de la evaluación del modelo de HOMA, mediante la fórmula $HOMA-IS\% = 22,5 / [I \times G]$, el resultado se expresa

en porcentaje, siendo ideal 100%. Se considera disminución de la sensibilidad para HOMA S < 37,8% (< percentil 25) y para HOMA 2 S <59.5% (< percentil 25). Acorde a sexo se refiere para mujeres < 42% y para hombres < 47%.

-Se estimó la función de células beta mediante: $HOMA-B\% = (20 - \text{insulina basal en ayuno} / \text{glucosa basal en ayuno} - 3.5)$, el resultado se expresa en porcentaje, siendo ideal 100%. Se considera disminución de la beta secreción para HOMA-B% < 67.6% (< percentil 25) y para HOMA2-B% < 73% (<percentil 25).

-Se calculó el índice de disponibilidad de insulina (ID) o eficiencia de la función de las células β , multiplicando porcentaje de secreción de células beta (HOMA-B%) por RI (expresado como porcentaje de sensibilidad) dividido entre 100 y se expresó como porcentaje. La función de las células beta deteriorada se categorizó a nivel de ID < 60%, por considerarse punto discriminatorio entre normales y diabéticos.

4. La información clínica, complicaciones, los datos de laboratorio previos y estudios de imagen se recogieron mediante una revisión del expediente físico y expediente electrónico, se registraron los datos registrados en la hoja de recolección de datos.

Aspectos Éticos

El estudio se realizó de acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General en Salud en materia de investigación, título segundo, capítulo I, artículos 13, 14 y 17, donde se establece que los estudios que emplean riesgo a través de procedimientos comunes en exámenes físicos de diagnósticos o rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, colección de excretas y extracción de sangre por punción venosa, de acuerdo a su naturaleza se consideran de riesgo mínimo, por lo que requirió consentimiento informado por parte de los familiares responsables del menor. El protocolo se presentó para su revisión y aprobación ante el Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y el Comité Local de Ética en Investigación (CLEI) de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico de Occidente del IMSS con número de registro R-2018-1302-007.

Recursos, financiamiento y viabilidad

Recursos humanos

Contamos con especialistas en pediatría, subespecialistas en gastroenterología pediátrica con experiencia en el manejo de pacientes con PAR y PC en un Hospital Pediátrico de Tercer nivel de atención. Además de un departamento de laboratorio con equipo de laboratorio y diagnóstico con moderno y de vanguardia y el personal es experimentado en el manejo de pacientes pediátricos.

Financiamiento

Esta investigación no cuenta con ningún financiamiento, ya que los exámenes de laboratorio realizados a los pacientes son de rutina para su atención en el servicio y son procesados en nuestra unidad hospitalaria, así mismo los costes derivados de papelería y software serán solventados por los investigadores del proyecto.

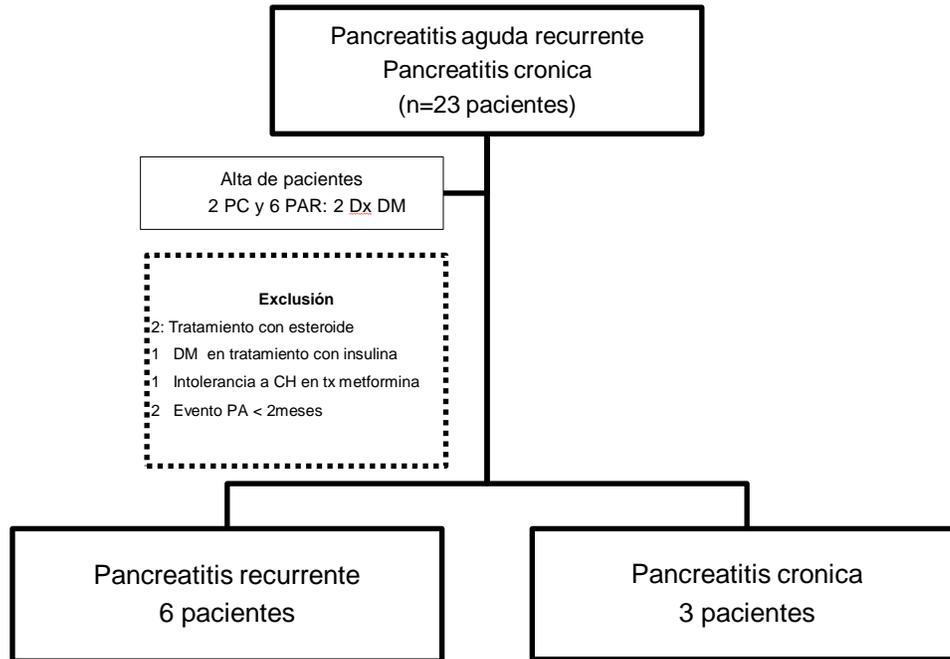
La captura de los datos de los pacientes se llevó a cabo por el médico residente de segundo año de gastroenterología pediátrica que es la tesista, y con el director de tesis se realizaron el análisis estadístico y el procesamiento de los datos. La redacción y formato del documento final estuvieron a cargo de los investigadores asociados que son gastroenterólogos y endocrinólogos pediatras y del director de tesis.

V. Resultados

Mediante la búsqueda en base de datos de pacientes hospitalizados (Enero 2014-Septiembre 2017) y libreta de citas de consulta externa del servicio de gastroenterología y Nutrición pediátrica de UMAE CMNO Hospital de pediatría, se reclutaron 23 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente (PAR) y pancreatitis crónica (PC) que se encontraban en seguimiento en el período de enero del 2014 a Septiembre 2017; de los cuales 8 pacientes (2 con diagnóstico de PC y 6 con PAR) se dieron de alta en 2017, 4 pacientes por mayoría de edad, 1 por zonificación (a Ciudad Obregón), 1 paciente con patología hematológica en tratamiento con L-asparginasa, 1 sin acudir a citas subsecuentes. De los 8 pacientes egresados del servicio, 2 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus (DM), en tratamiento con insulina, diagnosticada posterior a los eventos de pancreatitis.

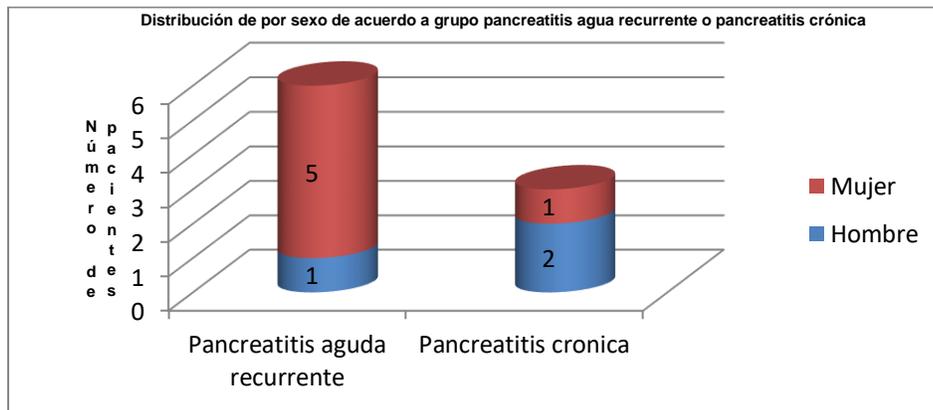
De los 15 pacientes restantes (11 con PAR y 4 con PC), de acuerdo a los criterios de exclusión, se excluyeron 6 pacientes (1 por ser portador de panhipotituitarismo, endocrinopatía que involucra alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y encontrarse en tratamiento con esteroide, 1 paciente por ser portador de vasculitis y enfermedad renal en manejo con esteroide, 1 con diagnóstico de prediabetes en tratamiento con metformina, 1 con diagnóstico de diabetes mellitus en tratamiento con insulina, y 2 pacientes por presentar episodio de pancreatitis aguda en los últimos 2 meses; por lo que finalmente se incluyeron a 9 pacientes en el estudio, 6 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente y 3 con diagnóstico de PC (los 3 pacientes tienen PC calcificada, con calcificaciones en tomografía, 2 en cabeza y uno en cola de páncreas, 2 de ellos con cambios ecosonograficos con dilatación y tortuosidad de conducto de wirsung). El flujograma a continuación muestra proceso de selección.

1. Flujograma que muestra la inclusión de pacientes de acuerdo a los criterios de selección.

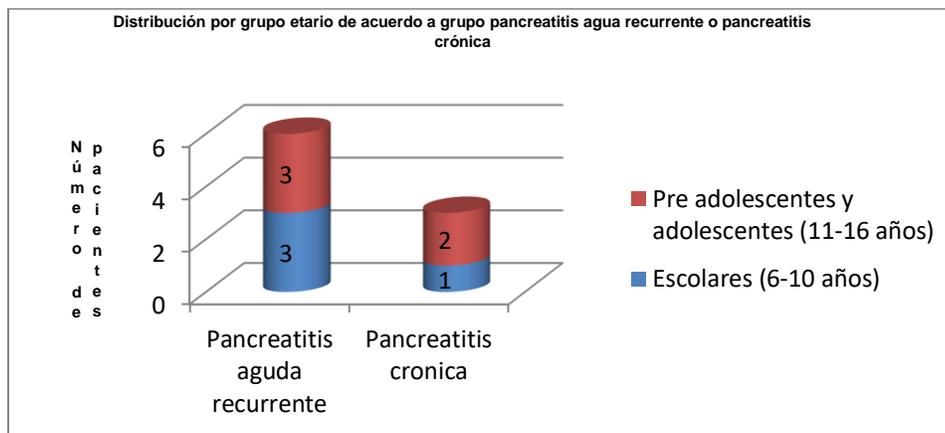


Dentro de los 9 pacientes incluidos en estudio, los 6 pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente, uno de ellos presenta dolor abdominal crónico y dos de ellos con estudios de imagen con datos de cronicidad (1 con dilatación y tortuosidad de conducto pancreático principal y otro con calcificaciones en parénquima); sin embargo sin contar con estudios de imagen para corroborar si cumplen criterios para clasificarse dentro de pancreatitis crónica acorde a criterios propuestos por grupo INSPPIRE en 2012. En relación al sexo 6 (66.6%) fueron del sexo femenino y 3 (33.3%) del sexo masculino. De acuerdo al grupo etario 3 (33%) eran escolares (6 a 10 años) y 6 (66%) adolescentes (11-16 años), con un rango de edad de 6 años a 15 años, mediana de edad de 12 años y rango intercuartilico 5.5 años.

Grafica 1. Distribución de por sexo de acuerdo a grupo pancreatitis agua recurrente o pancreatitis crónica.



Grafica 2. Distribución de acuerdo al grupo etario de acuerdo a grupo pancreatitis agua recurrente o pancreatitis crónica.



En relación a los antecedentes heredofamiliares ninguno de los 9 pacientes tuvo historia familiar en línea directa de diabetes o prediabetes, pero uno de los padres de 1 paciente tenía antecedente de patología biliar. Otro de los pacientes tenía antecedente familiar de cáncer de páncreas (abuelo paterno). Respecto a los antecedentes personales patológicos, un paciente tenía antecedente personal de asma bronquial, 2 pacientes patología neurológica (1 retraso global del desarrollo, 1 de ellos con epilepsia en tratamiento con levetiracetam y valproato de magnesio); 1 paciente con antecedente de polidactilia.

Referente al estado nutricional al diagnóstico 2 tenían sobrepeso y 3 de ellos obesidad al momento del diagnóstico del primer episodio de pancreatitis. En relación al estado nutricional actual de los pacientes, el índice de masa corporal promedio fue de 21.19, con un rango entre 14.35 y 26.14. Mediante la clasificación de la OMS en base a percentil de IMC para edad y sexo fueron catalogados como obesos 4 pacientes (IMC > percentil 95), 2 pacientes con sobrepeso (IMC percentil > 85) y 3 pacientes con peso normal. Ninguno de los pacientes tuvo datos clínicos de resistencia a insulina (acantosis nigricans).

Tabla 1. Clasificación de estado nutricional según percentil IMC para OMS por de acuerdo a tipo de pancreatitis.

No. Paciente	Peso (Kg)	Talla (mts)	IMC	Percentil IMC	Clasificación OMS
1	39.2	1.49	17.6	36.97	Normal
2	18.1	1.12	14.35	26.28	Normal
3	65.2	1.62	21.19	84.82	Normal
4	52.9	1.31	30.8	99.27	Obesidad
5	35.5	1.26	22.4	>99	Obesidad
6	26	1.19	18.36	85.28	Sobrepeso
7	53	1.54	20.78	90.83	Sobrepeso
8	62	1.54	26.14	99.37	Obesidad
9	55.6	1.51	24.38	96.65	Obesidad

El número de pacientes está asignado como identificación, acorde a la hoja de recolección de datos. Índice de masa corporal con la fórmula $IMC = \text{peso en kilogramos} / \text{talla}^2 \text{ en metros}$.

Referente a las características propias de la enfermedad, respecto a la evolución de la patología, la mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad (primer episodio de pancreatitis) hasta su inclusión en el estudio fue de 3 años, con un rango entre 8 meses a 8 años. Se clasificaron de acuerdo al tiempo de evolución en años en 3 grupos: menos de 2 años (2 pacientes), de 2 a 5 años (6 pacientes) y más de 5 años (1 paciente). La mediana de edad de presentación del primer cuadro fue de 7 años, con rango de 5 a 10 años, por lo que ninguno se consideró de inicio temprano (antes de los 5 años). La mediana del número de episodios agudos de pancreatitis que presentaron los pacientes fueron 4 episodios. De acuerdo al tipo de pancreatitis los pacientes con PAR tuvieron un rango entre 2 a 6 episodios de pancreatitis aguda (un paciente 2 episodios, 2 pacientes 3 episodios, 2 pacientes 5 episodios y 1 paciente 6 episodios). Los pacientes con PC

también tuvieron un rango de 2 a 6 episodios (un paciente 2 episodios, uno 4 episodios y un paciente 6 episodios).

A continuación se muestran una tabla con distribución del número de episodios de acuerdo a tipo de pancreatitis.

Tabla 2. Número de episodios de acuerdo a tipo de pancreatitis.

Número de episodios	Pancreatitis aguda recurrente (n=6)	Pancreatitis crónica (n=3)	Porcentaje % (n=9)
2 episodios	1	1	22%
3 a 5 episodios	4	1	55%
> 6 episodios	1	1	22%
Total	6 (66%)	3 (33%)	100%

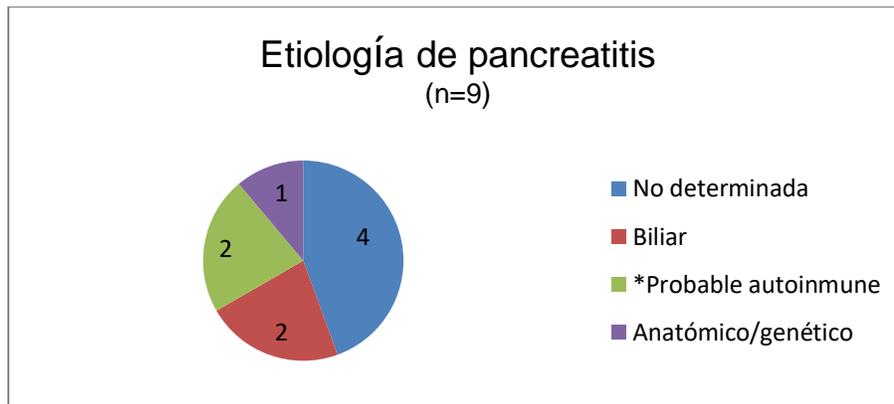
Referente a la severidad de los cuadros se clasificaron en 3 grupos según el antecedente de solo cuadros leves, un cuadro severo o más de un evento de pancreatitis severa, respectivamente. El 55% (5/9) tuvo solo cuadros leves, el 22% (2/9) tuvo antecedente de 1 evento de pancreatitis severa y 22% (2/9) antecedente de 2 cuadros de pancreatitis severa.

Tabla 3. Distribución de los episodios de severidad de acuerdo a tipo de pancreatitis.

Severidad de episodios	Pancreatitis aguda recurrente (n=6)	Pancreatitis crónica (n= 3)	Porcentaje % (n=9)
Pancreatitis leve	3	2	55% (5/9)
1 evento de pancreatitis severa	1	1	22% (2/9)
2 o más eventos de pancreatitis severa	2	0	22% (2/9)
Total	6	3	100% (9/9)

En relación a etiología de los pacientes con PAR uno de ellos de etiología biliar, uno con probable etiología autoinmune y 4 de ellos sin etiología definida. De los pacientes con PC, uno de ellos con una variante anatómica de vía biliar (vesícula biliar en gorro frigio, drenaje independiente de colédoco y conducto pancreático), además de genético (mutación heterocigoto del gen PRSS1), uno etiología biliar y 1 probable etiología autoinmune, como se expone a continuación en una gráfica con la distribución de acuerdo a la etiología.

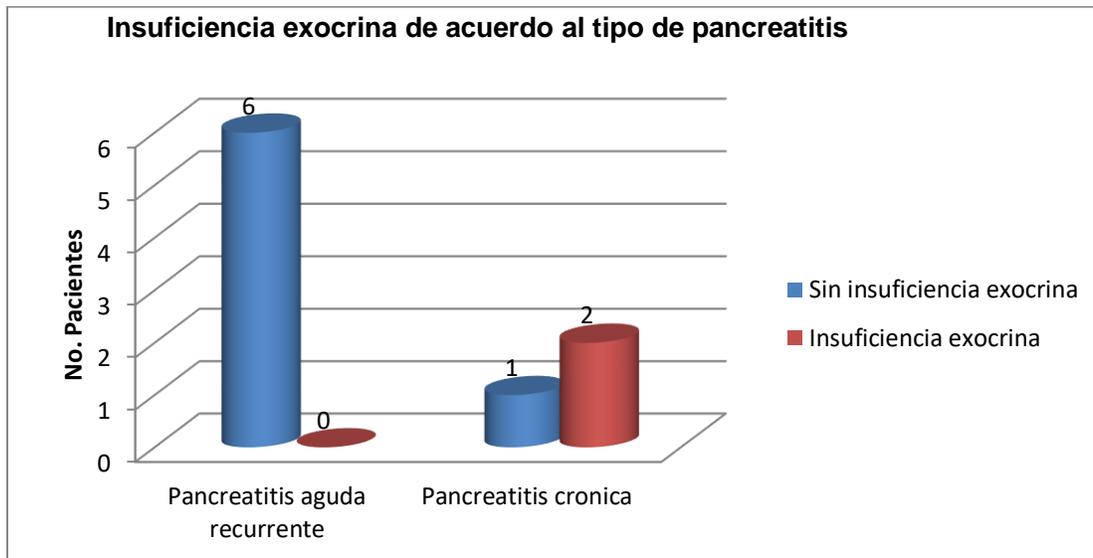
Gráfica no 3. Gráfica de pastel con la distribución de etiología de pancreatitis.



*Etiología probable, no confirmada.

En relación a la presencia de insuficiencia pancreática exocrina mediante determinación de elastasa fecal y/o esteatorrea en coprológico, el 33% contaban con determinación de elastasa fecal (1 de los pacientes con PC y 2 con PAR) y el 100% contaban con coprológico (9 pacientes). La prevalencia de insuficiencia pancreática fue de 22% (2 pacientes), ambos pacientes del grupo de pancreatitis crónica calcificada; el diagnóstico se realizó en uno de los pacientes con resultado anormal de elastasa fecal (insuficiencia moderada 109, coprológico sin esteatorrea), y en el otro paciente mediante el hallazgo de esteatorrea escasa en estudio de heces, el tercer paciente con PC sin esteatorrea detectada. De los 6 pacientes con PAR el 22% (2/6) contaban con determinación de elastasa fecal, ambas en rango normal, todos contaban con coprológico, sin presencia de esteatorrea.

Gráfica 4. Insuficiencia exocrina de acuerdo al tipo de pancreatitis.



En relación a determinación de enzimas pancreáticas séricas un paciente dentro del grupo de PC, tuvo los niveles séricos más bajos para amilasa y lipasa (33 y 32 u/L respectivamente), una paciente presento cifra en ayuno normal de amilasa (62), pero hiperlipasemia (1243), además de náusea y dolor abdominal, con control de enzimas en las siguientes 4hrs de 144 y 1898 para amilasa y lipasa respectivamente. En la siguiente tabla se muestra la presencia de insuficiencia exocrina de acuerdo al tipo de pancreatitis.

Tipo pancreatitis	No. Paciente	Enzimas pancreáticas	
		Amilasa (u/L)	Lipasa (u/L)
Pancreatitis crónica	1	62	72
	2	82	48
	3	33	32
	4	109	439
Pancreatitis Aguda Recurrente	5	39	64
	6	47	160
	7	62/144	1243/1898
	8	39	76
	9	43	64

Los párrafos sombreados en gris claro representan niveles más bajos y los sombreados con gris oscuro representan niveles anormales (elevados) para edad.

Respecto al perfil de lípidos, la prevalencia de dislipidemia fue del 44% (4/9), el 22% por hipoalfalipoproteinemia en 2 pacientes (uno del grupo de PC y uno de PAR), y el 22% por hipertrigliceridemia en 2 pacientes (ambos de PAR), el resto del perfil de lípidos se reportó normal acorde a edad y sexo.

Tipo pancreatitis	No. Paciente	Perfil de lípidos (mg/dl)				
		COLT T	VLD L	LDL	HD L	TAG
Pancreatitis crónica	1	76	5	34	34	24
	2	172	18	98	56	88
	3	136	22	72	42	110
	4	148	22	71	56	108
	5	168	17	106	43	84
Pancreatitis Aguda Recurrente	6	140	28	68	44	139
	7	169	33	95	41	164
	8	127	22	69	36	111
	9	156	15	92	50	74

Los párrafos sombreados en gris claro representan niveles anormales (bajos) y los sombreados con gris oscuro representan niveles anormales (elevados) para edad. COLT Colesterol total, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), TAG (triacilgliceroles), expresados en mg/dl.

Durante la revisión de expedientes y la evaluación clínica del paciente referente a datos de cronicidad en pacientes con diagnóstico de PAR, uno de ellos refirió dolor abdominal/lumbar crónico, pero sin estudios de imagen sugestivos de cronicidad y en otros dos pacientes se refieren estudios de imagen con calcificaciones en páncreas, sin reproducirse las imágenes en estudios ulteriores, por lo que continúan dentro del grupo de pancreatitis aguda recurrente.

Evaluación de la función pancreática endocrina

Respecto al estado metabólico de la función endocrina, la mediana de glucemia central en ayuno fue 91mg/dl (rango de 86mg/dl a 101mg/dl). De acuerdo a los criterios de ADA los valores de la glucemia basal estaban dentro de límites normales en 8 (88.88%) pacientes y 1 (11.11%) de ellos presentó niveles de glucemia alterada en ayuno, siendo la misma paciente que presentó HB1Ac en rangos de prediabetes (paciente del grupo de PC). La mediana para glicohemoglobina fue de 5.3% (mínima 5.0-máxima 5.9). Siguiendo los criterios de ADA, con la curva de tolerancia a la glucosa oral 8 (88.88%) pacientes presentaron curva normal y 1 (11.11%) de ellos tuvo datos intolerancia a carbohidratos con niveles de glucemia a los 120 min en rangos de prediabetes (paciente del grupo de PAR).

Por lo anterior en la población estudiada, la prevalencia de prediabetes fue del 22% (2 pacientes), uno con diagnóstico de PAR (glucemia a las 2 horas en rangos de prediabetes) y otro con diagnóstico de PC (glucosa basal en ayuno y HB1Ac anormal en rango de prediabetes), ambos adolescentes. El tiempo de evolución de los pacientes que presentaron prediabetes fue de 2 y 3 años. Los dos pacientes con datos de insuficiencia endocrina tenían antecedente de al menos un cuadro de severidad. De los pacientes evaluados solo 1 paciente (11%) tenía antecedente de valoración previa de estudio de función pancreática endocrina mediante glucosa en ayuno y PTGO, referida normal.

Tipo pancreatitis	No. Paciente	Curva de Tolerancia oral a Glucosa					HAB1C %	Porcentaje % Prediabetes
		Basal mg/dl (mmol/L)	30 min mg/dl	60 min mg/dl	90 min mg/dl	120 min mg/dl		
Pancreatitis crónica	1	90 (5)	116	77	94	75	5.3	
	2	86 (4.77)	143	112	95	112	5.5	
	3	101 (5.61)	-	-	-	99	5.9	11%
Pancreatitis Aguda Recurrente	4	93 (5.1)	115	102	78	85	5.1	
	5	91 (5.055)	142	72	94	89	5.2	
	6	88 (4.88)	58	78	83	78	5.3	
	7	95 (5.27)	109	120	-	148	5.4	11%
	8	95 (5.27)	133	138	109	125	5	
	9	87 (4.83)	-	-	-	97	5.5	
Total								22% (2/9)

Los párrafos sombreados en gris claro representar niveles anormales (elevados) en rangos de prediabetes de acuerdo a clasificación de ADA.

La prevalencia de insuficiencia pancreática endocrina e insuficiencia pancreática exocrina concomitante fue del 11% (1/9), en un paciente con PC. A continuación se muestra una tabla con la distribución de insuficiencia pancreática y/o exocrina, y otra tabla con presencia de insuficiencia endocrina y severidad de cuadro.

	Insuficiencia exocrina		Porcentaje %
	Si	No	
Insuficiencia endocrina	1	1	22%
Sin insuficiencia endocrina	1	6	77%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de insuficiencia exocrina y endocrina.

Tabla 8. Presencia de Prediabetes en relación a severidad de cuadro de pancreatitis			
Severidad	Si	No	Porcentaje %
Sin cuadros de severidad	0	5	55%
1 cuadro de pancreatitis severa	1	1	22%
> 2 cuadros de pancreatitis severa	1	1	22%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de insuficiencia endocrina.

Tabla 9. Presencia de prediabetes acorde a etiología de pancreatitis			
Etiología	Si	No	Porcentaje %
Biliar	0	2	22%
Anatómico/genético	0	1	11%
Probable autoinmune	2	0	22%
No determinada	0	3	33%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de insuficiencia endocrina.

En la población estudiada acorde a grupo etario, hubo una prevalencia de hiperinsulinemia del 33% (3/9), todos los pacientes del grupo de pancreatitis aguda recurrente. La mediana de los niveles séricos de insulina total en ayuno fue de 10.97 μ U/ml (mínima 5.92-máxima 25.01). Los niveles más bajos los presentó un paciente con diagnóstico de PC. El resto de los resultados se expresa en las siguientes tablas.

Tabla 10. Presencia de hiperinsulinemia de acuerdo al tipo de pancreatitis				
Tipo pancreatitis	No. Paciente	Insulina μ U/ml	Interpretación	Porcentaje % Hiperinsulinemia
Pancreatitis crónica	1	8.73	Normal	
	2	5.92	Normal	
	3	10.97	Normal	
Pancreatitis aguda Recurrente	4	13.74	Normal	
	5	14.58	Elevado	11%
	6	8.05	Normal	
	7	18.29	Elevado	11%
	8	25.01	Elevado	11%
	9	6.58	Normal	
Total				33% (3/9)

El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de hiperinsulinemia.

Tabla 11. Presencia de hiperinsulinemia de acuerdo al estado nutricional

Tipo de Pancreatitis	Insulina normal	Hiperinsulinemia	Porcentaje %
Pancreatitis crónica calcificada			
Normal	3	0	33%
Pancreatitis aguda recurrente			
Sobrepeso	1	1	22%
Obesidad	2	2	44%
Total (n=9)	6 (66%)	3 (33%)	100% (9/9)

El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de hiperinsulinemia.

Tabla 12. Presencia de hiperinsulinemia de acuerdo al grupo etario

Tipo de Pancreatitis	Insulina normal	Hiperinsulinemia	Porcentaje %
Escolar (n=4)	2	2	44% (4/9)
Adolescente (n=5)	4	1	55% (5/9)
Total (n=9)	6 (66%)	3 (33%)	100%

En relación al número de cuadros, de los 3 pacientes con hiperinsulinemia, uno tenía antecedente de 2 cuadros, uno 5 cuadros y uno 6 cuadros. Respecto a hiperinsulinemia y tiempo de evolución, los 3 pacientes con hiperinsulinemia se encuentran en el grupo de evolución de 2 a 5 años. En relación a severidad 1 paciente con hiperinsulinemia sin antecedente de cuadros severos y los otros dos pacientes con hiperinsulinemia tenían antecedente de más de un cuadro de severidad. Los 3 pacientes con hiperinsulinemia tenían niveles de glucemia basal en ayuno normal.

Para la determinación de resistencia a insulina utilizando HOMA-IR y HOMA 2IR, hubo una prevalencia de 44% (4/9), todos del grupo de pancreatitis aguda recurrente. Hubo una correlación del 100% con resultados anormales (resistencia a insulina) para HOMA-IR y HOMA 2IR, acorde a los valores para cada uno. La mediana para HOMA IR fue de 2.35 (mínimo 1.25- máximo 5.85). La mediana para HOMA 2 IR fue de 1.46 (mínimo 0.76 - máximo 3.18). Todos los pacientes tenían al menos dos años de diagnóstico de la enfermedad. En relación a severidad, dos de los pacientes no tenían antecedente de cuadros severos y los otros dos pacientes tenían antecedente de más de un cuadro de severidad. Referente al número de cuadros y HOMA IR elevado, los pacientes tuvieron

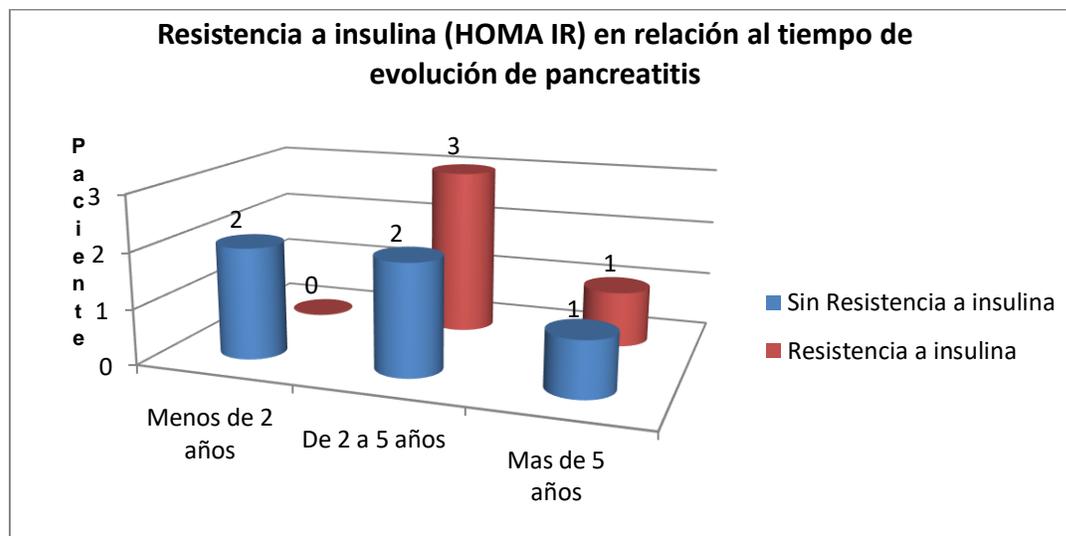
antecedente de 2, 3, 5 y 6 cuadros. De los 2 pacientes con intolerancia a carbohidratos, solo 1 tuvo resistencia a insulina, el otro con HOMA IR normal. A continuación se muestra una gráfica con la presencia de resistencia a insulina en relación al tiempo de evolución.

Tabla 13. Resistencia a insulina de acuerdo al tipo de pancreatitis

Tipo pancreatitis	No. Paciente	HOMA-IR	Interpretación	Porcentaje % Resistencia a insulina
Pancreatitis crónica	1	1.94	Normal	
	2	1.25	Normal	
	3	2.35	Normal	
Pancreatitis aguda Recurrente	4	3.29	Elevado	11%
	5	3.27	Elevado	11%
	6	1.74	Normal	
	7	4.28	Elevado	11%
	8	5.85	Elevado	11%
	9	1.41	Normal	
Total				44% (4/9)

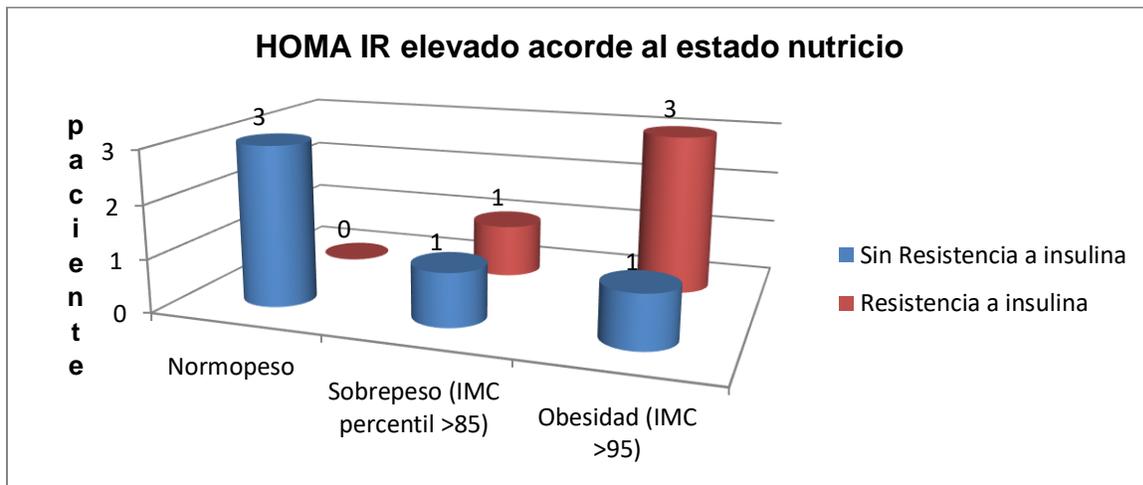
El área sombreada con gris claro muestra el paciente con presencia de resistencia a insulina.

Gráfica 5. Resistencia a insulina (HOMA IR elevado) en relación al tiempo de evolución.



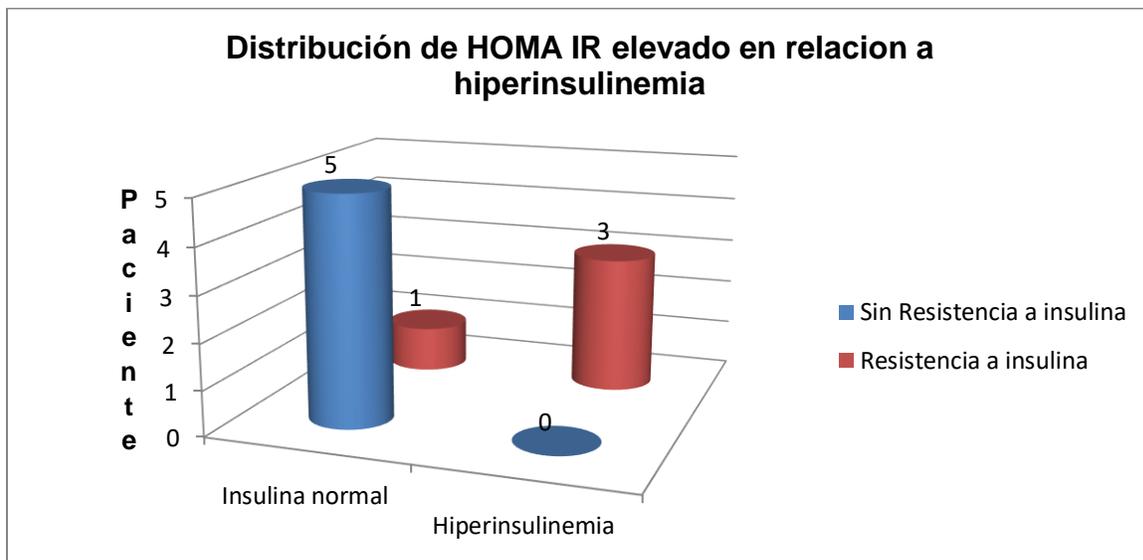
El 100% (4/4) de los pacientes con resistencia a insulina tenía más de 2 años de evolución de la enfermedad.

Gráfica 6. Presencia de HOMA IR elevado acorde al estado nutricional.



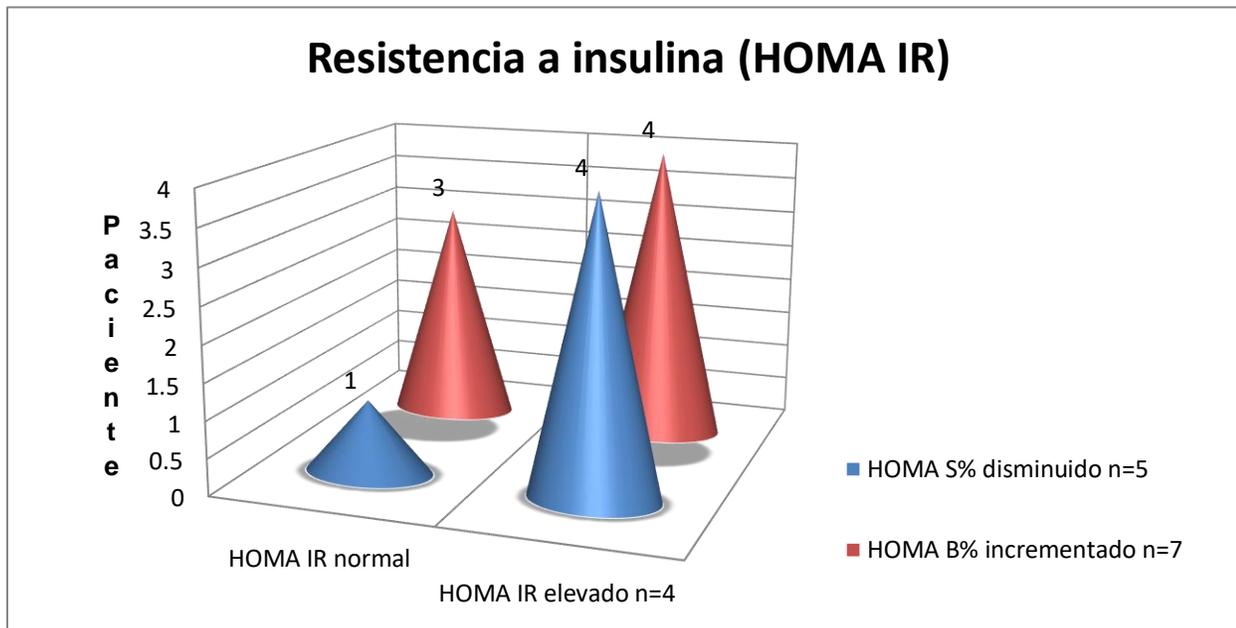
El 100% (4/4) de los pacientes con resistencia a insulina tenía sobrepeso u obesidad.

Gráfica 7. Distribución de HOMA IR elevado acorde a la presencia de hiperinsulinemia.



El 75% (3/4) de los pacientes con resistencia a insulina tenía hiperinsulinemia.

Gráfica 8. HOMA IR elevado acorde a HOMA-S% y HOMA-B% alterados.



El 100% (4/4) de los pacientes con HOMA IR elevado, tuvieron además HOMA S% disminuido y un HOMA B% incrementado.

Se realizó estimación de la función de las células beta mediante la determinación de sensibilidad a insulina (HOMA-S%, HOMA-2S%), secreción de insulina o beta secreción (HOMA-B%, HOMA-2B%) y eficacia de células B mediante índice de disponibilidad de insulina (ID).

La prevalencia de disminución de sensibilidad a insulina mediante HOMA S% y HOMA 2S% acorde a fue de 55% (5/9 pacientes), en 1 paciente con PC y el resto con PAR. Hubo una correlación del 100% con resultados anormales (resistencia a insulina) para HOMA-IR y HOMA 2IR, acorde a los valores para cada uno. La mediana de HOMA S% fue de 42.5%, (mínimo 17 - máximo 80). La mediana de HOMA 2S% fue de 68.6%, (mínimo 31.4 - máximo 131.2%). Acorde a grupo etario 2 eran escolares y 3 adolescentes. Todos los pacientes tenían más de 2 años de evolución de la enfermedad. En relación al número de cuadros, se presentaron datos de HOMAS% disminuido desde pacientes con 2 cuadros hasta más de 6 cuadros. En relación a la severidad 2 no tenían antecedente de cuadros severos, uno tenía antecedente de 1 cuadro y 2 pacientes tenían más de un cuadro. De los 5 pacientes con sensibilidad disminuida 2 tienen probable etiología autoinmune y 3 sin

etiología definida. Un paciente tenía concomitante a sensibilidad a insulina disminuida insuficiencia exocrina.

Tabla 14. Relación entre sensibilidad a insulina de acuerdo al tipo de pancreatitis

Tipo pancreatitis	No. Paciente	HOMA-IS %	Interpretación	Porcentaje %
Pancreatitis crónica	1	51.54	Normal	
	2	80.00	Normal	
	3	42.55	Disminuida	11%
Pancreatitis aguda Recurrente	4	30.39	Disminuida	11%
	5	30.58	Disminuida	11%
	6	57.47	Normal	
	7	23.36	Disminuida	11%
	8	17.09	Disminuida	11%
	9	70.92	Normal	
Total				44% (5/9)

Gráfica 9. Presencia de sensibilidad a insulina (HOMA S%) disminuido con el estado nutricional.

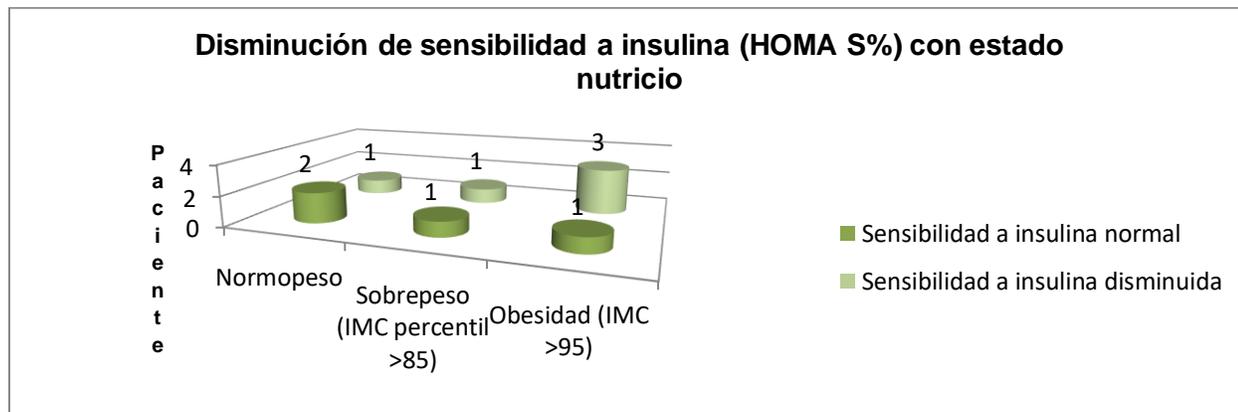


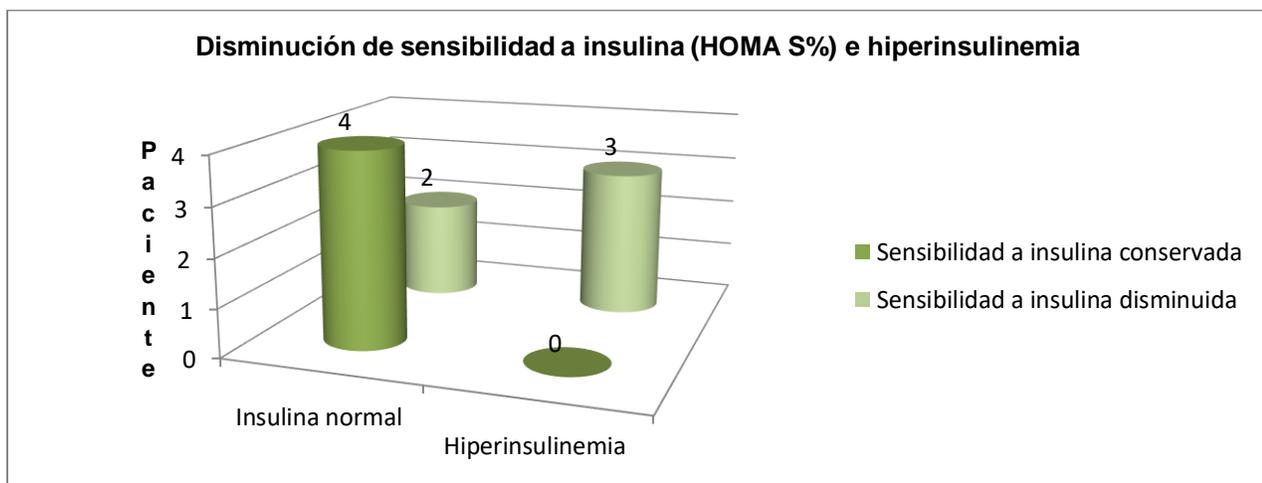
Tabla 15. Disminución de sensibilidad a insulina (HOMA S%) y prediabetes

Prediabetes	Sensibilidad a insulina (HOMA S%)		Porcentaje %
	Normal	Disminuida	
Si	0	2	22%
No	4	3	77%
Total (n=9)	4 (44%)	5 (55%)	100% (9/9)

Tabla 16. Relación de disminución de sensibilidad a insulina (HOMA S%) y resistencia a insulina (HOMA IR)

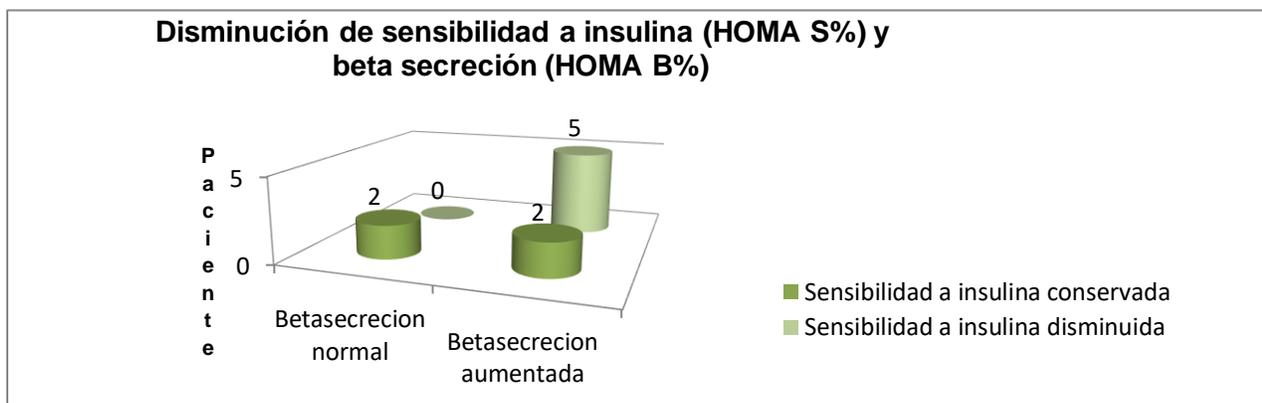
Resistencia a insulina (HOMA IR)	Sensibilidad a insulina (HOMAS)		Porcentaje %
	Normal	Disminuida	
Normal	4	1	55%
Aumentada	0	4	44%
Total (n=9)	4 (44%)	5 (55%)	100% (9/9)

Gráfica 10. Presencia de disminución de sensibilidad a insulina (HOMA S%) e hiperinsulinemia.



El 100% (3/3) de los pacientes con hiperinsulinemia tuvieron HOMA S% disminuida.

Gráfica 11. Disminución de sensibilidad a insulina (HOMA S%) y beta secreción.



El 100% (5/5) de los pacientes con HOMA S% disminuida, tuvieron beta secreción incrementada (HOMA B%).

Tabla 16. Disminución de sensibilidad a insulina (HOMA S%) y disminución de disponibilidad de insulina

Índice de disponibilidad a insulina (ID)	Sensibilidad a insulina (HOMA S%)		
	Normal	Disminuida	Porcentaje %
Normal	2	0	22%
Disminuido	2	5	77%
Total (n=9)	4 (44%)	5 (55%)	100% (9/9)

El 100% (5/5) de los pacientes con HOMA S% disminuida, tuvieron disminución de disponibilidad de insulina.

Beta secreción (HOMA-B%)

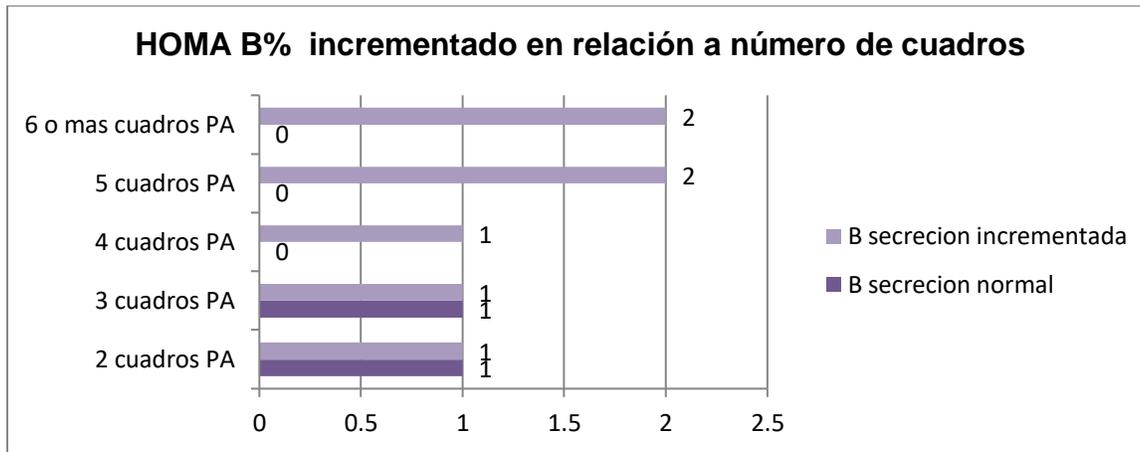
La prevalencia de beta secreción incrementada fue de 77% (7/9) para HOMA B y 66% para HOMA2-B, acorde a límites de cada uno. De los 7 pacientes con HOMA-B% incrementado 2 tenían PC, el resto PAR. La mediana para HOMA B% fue 116.16% (mínimo 93.22-máximo 282,59). La mediana para HOMA 2B% fue 103.6% (mínimo 187.6-máximo 191.6). De los pacientes sin cuadros previos de severidad 4/5 tuvieron HOMA B incrementado, 1 de los 2 pacientes con antecedente de 1 cuadro severo y los 2 pacientes con antecedente de más de dos cuadros de severidad tuvieron secreción de insulina incrementada. De acuerdo a la etiología tuvieron HOMA B% incrementada 1 de los 2 de etiología biliar, 3 de los 4 de los idiopáticos, los 2 de probable etiología autoinmune y el paciente con alteración anatómica-mutación. En relación a número de cuadros de los pacientes con 2 y 3 cuadros el 50% de cada grupo (1/2) tenía incrementada la B secreción, mientras que de los pacientes con antecedente de cuatro o más cuadros el 100% para cada grupo tenía incrementada el HOMA B%, como se muestra en la gráfica a continuación.

Tabla 17. Relación de beta secreción de acuerdo al tipo de pancreatitis

Tipo pancreatitis	No. Paciente	HOMA-B %	Interpretación	Porcentaje % Beta secreción incrementada
Pancreatitis crónica	1	116.40	Incrementada	11%
	2	93.22	Normal	
	3	103.98	Incrementada	11%
Pancreatitis aguda	4	171.75	Incrementada	11%
	5	187.52	Incrementada	11%
	6	116.66	Incrementada	11%
	7	206.66	Incrementada	11%

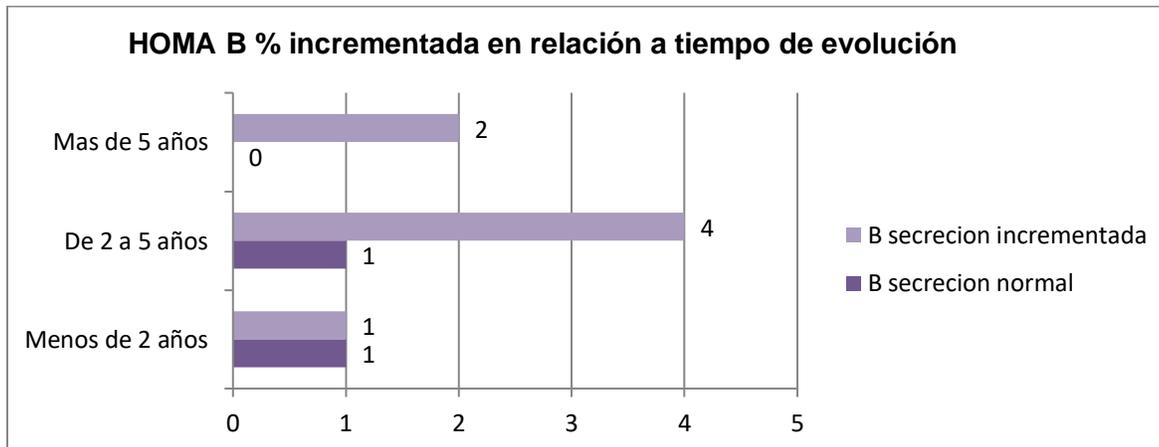
Recurrente	8	282.59	Incrementada	11%
	9	98.94	Normal	
Total				77% (7/9)

Grafica 12. HOMA B% incrementado en relación a número de cuadros.



El 100% de los pacientes con antecedente de 4 o más evento de pancreatitis tuvo HOMA B% incrementada. Grupo 4 cuadros (1/1), grupo 5 cuadros (2/2), grupo más de 6 cuadros (2/2).

Grafica 13. HOMA B incrementada en relación a tiempo de evolución.



El 100% (2/2) de los pacientes con más de 5 años de evolución de pancreatitis tuvo HOMA B% incrementada.

Grafica 14. HOMA B incrementada en relación al estado nutricional.

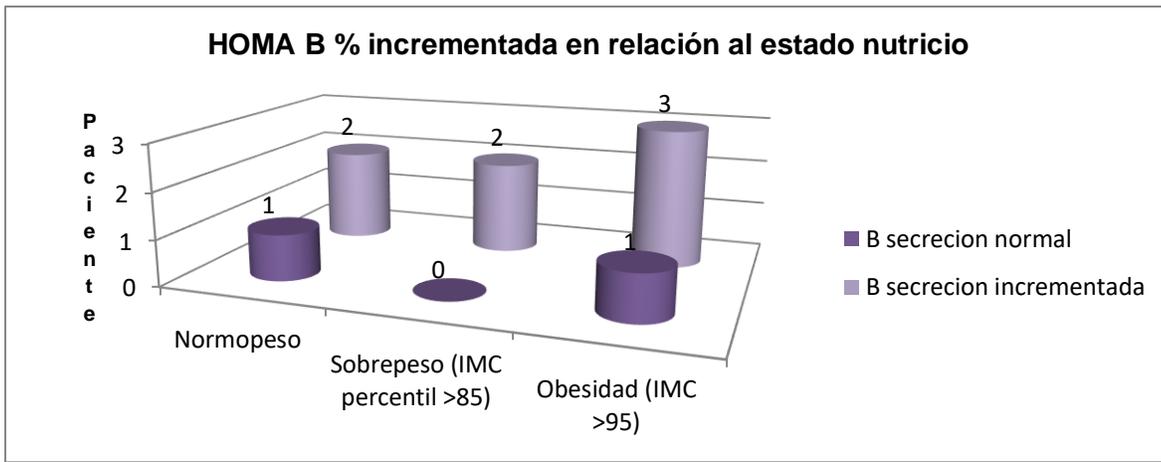


Tabla 18. HOMA-B % y presencia de prediabetes

Prediabetes	Beta secreción (HOMA B %)		Porcentaje %
	Normal	Aumentada	
No	2	5	77%
Si	0	2	22%
Total (n=9)	2 (22%)	7(77%)	100% (9/9)

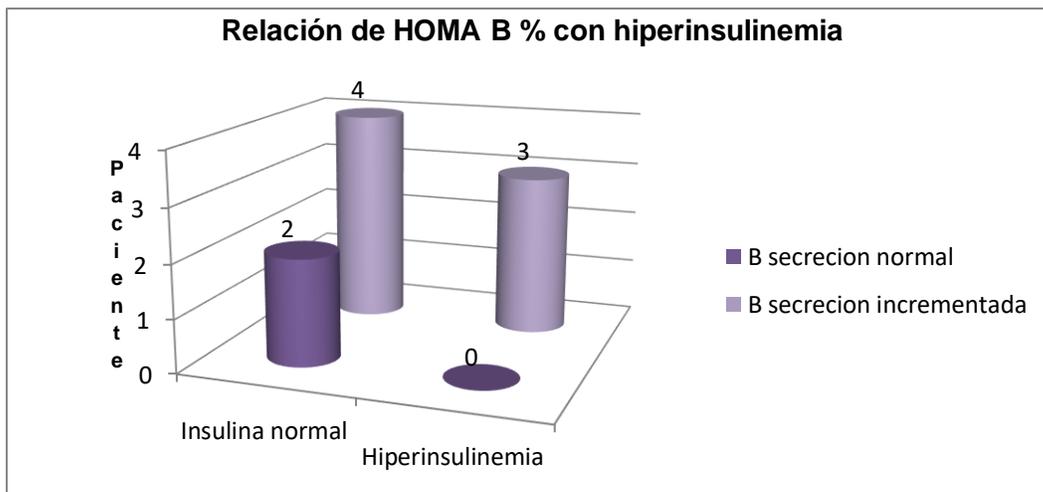
El 100% (2/2) de los pacientes con intolerancia a carbohidratos tuvo incrementada Beta-secreción.

Tabla 19. Relación de HOMA B % e insuficiencia exocrina

Insuficiencia exocrina	Beta secreción HOMA B %		Porcentaje %
	Normal	Aumentada	
No	2	5	77%
Si	0	2	22%
Total (n=9)	2 (22%)	7(77%)	100% (9/9)

El 100% (2/2) de los pacientes con insuficiencia exocrina tuvo incrementada beta-secreción.

Gráfica 15. Relación de HOMA B % con hiperinsulinemia.



El 100% (3/3), de los pacientes con hiperinsulinemia tuvo incrementada beta secreción.

Tabla 20. Beta secreción (HOMA B %) y resistencia a insulina (HOMA IR)

Resistencia a insulina (HOMA IR)	Beta secreción (HOMA B %)		Porcentaje %
	Normal	Aumentada	
Normal	2	3	55%
Aumentada	0	4	44%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El 100% (4/4) de los pacientes con resistencia a insulina tuvo incrementada beta secreción.

Tabla 21. Beta secreción (HOMA B %) y disponibilidad de insulina (ID).

Índice de disponibilidad a insulina (ID)	Beta secreción (HOMA B%)		Porcentaje %
	Normal	Incrementada	
Normal	1	1	22%
Disminuido	1	6	77%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

Disponibilidad de Insulina o eficacia de célula β .

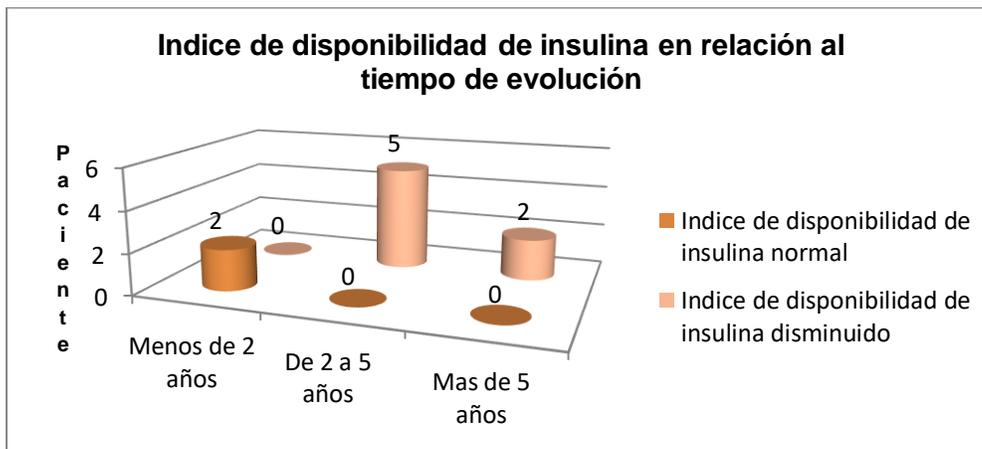
La prevalencia de disminución de la disponibilidad de insulina o alteración de la eficacia de la célula beta fue de 77% (7/9), en 2 de los 3 pacientes con PC y 5 de 6 de los pacientes con PAR. La mediada del ID fue de 57.34 % (mínimo 44.24 - máximo 74.57). El 100% de los pacientes adolescentes tienen ID disminuido (5/5), y el 50% de los escolares (2/4). En relación al número de cuadro presentaron ID disminuido desde los pacientes 2 cuadros en adelante, siendo en el 100% (2/2) de los pacientes con más de 6 cuadros.

Tabla 22. Índice de disponibilidad de insulina (ID) de acuerdo al tipo de pancreatitis

Tipo pancreatitis	No. Paciente	ID %	Interpretación	Porcentaje % ID disminuido
-------------------	--------------	------	----------------	----------------------------

Pancreatitis crónica	1	59.99	Disminuido	11%
	2	74.57	Normal	
	3	44.24	Disminuido	11%
Pancreatitis aguda Recurrente	4	52.19	Disminuido	11%
	5	57.34	Disminuido	11%
	6	67.04	Normal	
	7	48.27	Disminuido	11%
	8	48.29	Disminuido	11%
	9	70.16	Disminuido	11%
Total				77% (7/9)

Gráfica 16. Índice de disponibilidad de insulina en relación al tiempo de evolución.



El 100% (7/7) de los pacientes con más de 2 años de evolución de la enfermedad tuvo disminuido el índice de disponibilidad.

Tabla 23. Índice de disponibilidad de insulina y en relación a antecedente de severidad de cuadro de pancreatitis.

Severidad	Índice de disponibilidad de insulina		Porcentaje %
	Normal	Disminuido	
Sin cuadros de severidad	2	3	55%
1 cuadro de pancreatitis severa	0	2	22%

> 2 cuadros de pancreatitis severa	0	2	22%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El 100% (4/4) de los pacientes con antecedente de cuadro de pancreatitis severa tuvo disminuido el índice de disponibilidad.

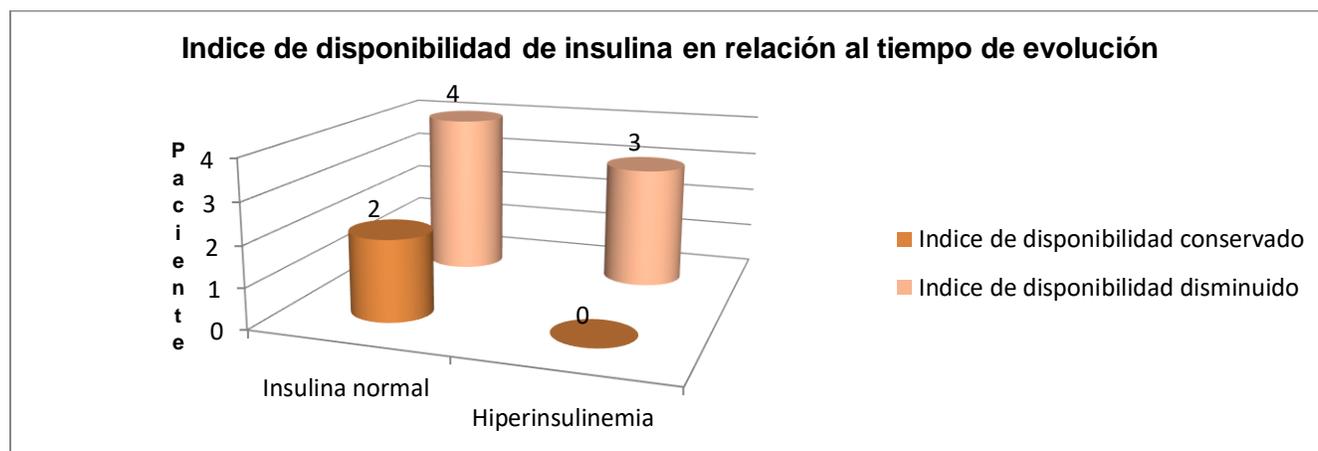
Tabla 24. Índice de disponibilidad de insulina acorde a etiología.

Etiología	Índice de disponibilidad de insulina		
	Normal	Disminuido	Porcentaje %
Biliar	2	0	22%
Anatómico/genética	0	2	22%
Probable autoinmune	0	1	11%
No determinada	0	4	44%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

Todas las etiologías se relacionaron con ID disminuido, excepto la etiología biliar.

Los dos pacientes con prediabetes, los dos pacientes con insuficiencia exocrina, los dos pacientes con hipoalfalipoproteinemia y los tres pacientes con hiperinsulinemia tuvieron ID disminuido. De los pacientes con hipertrigliceridemia 1 de los 2 tuvo ID disminuida.

Gráfica 17. Índice de disponibilidad de insulina en relación al tiempo de evolución.



El 100% (3/3) de los pacientes con hiperinsulinemia tuvo disminuido el índice de disponibilidad.

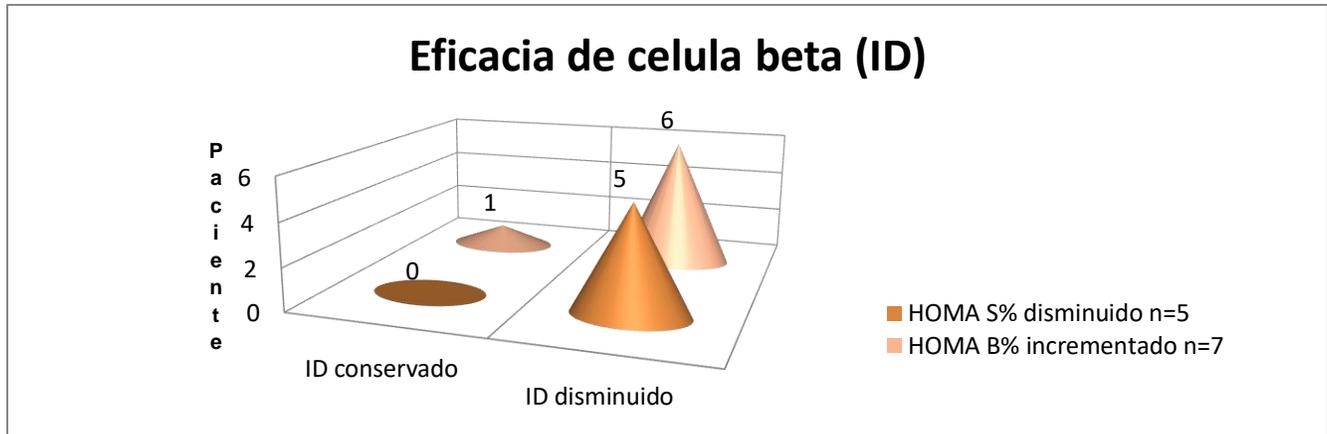
Tabla 24. Índice de disponibilidad a insulina (ID) y HOMA IR.

Resistencia a insulina (HOMA IR)	Índice de disponibilidad a insulina (ID)		
	Normal	Disminuido	Porcentaje %

Normal	2	3	55%
Aumentada	0	4	44%
Total (n=9)	2 (22%)	7 (77%)	100% (9/9)

El 100% (4/4) de los pacientes con resistencia a insulina tuvo disminuido el índice de disponibilidad.

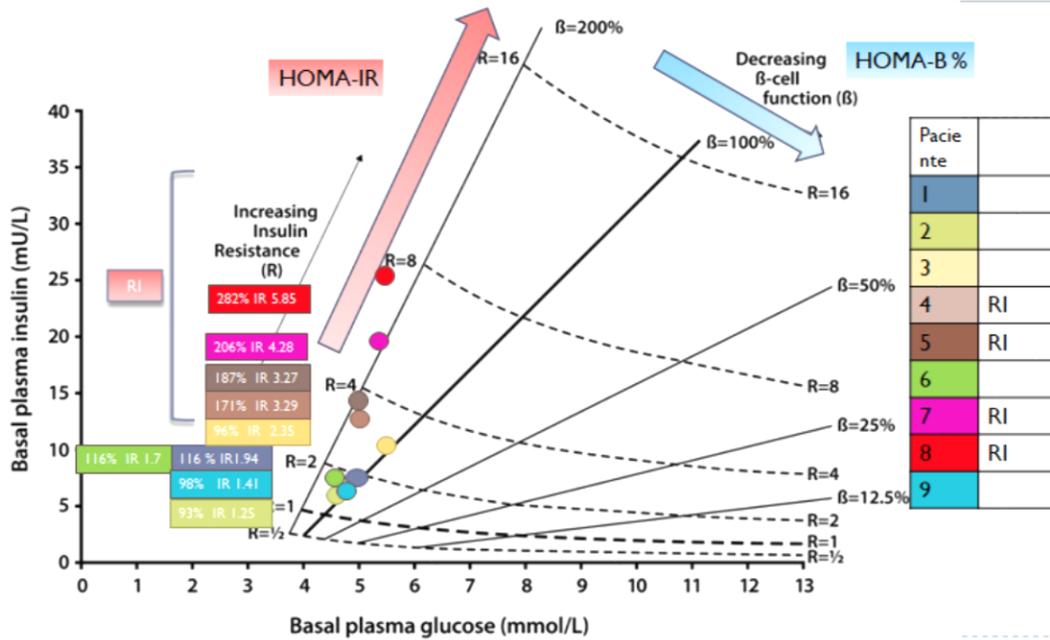
Gráfica 17. Índice de disponibilidad de insulina en relación al tiempo de evolución.



El 100% (5/5) de los pacientes con sensibilidad a insulina disminuida (HOMA S%) tuvo disminuido el índice de disponibilidad. El 85% (6/7) de los pacientes con beta secreción incrementada (HOMA B%) tuvo disminuido el índice de disponibilidad

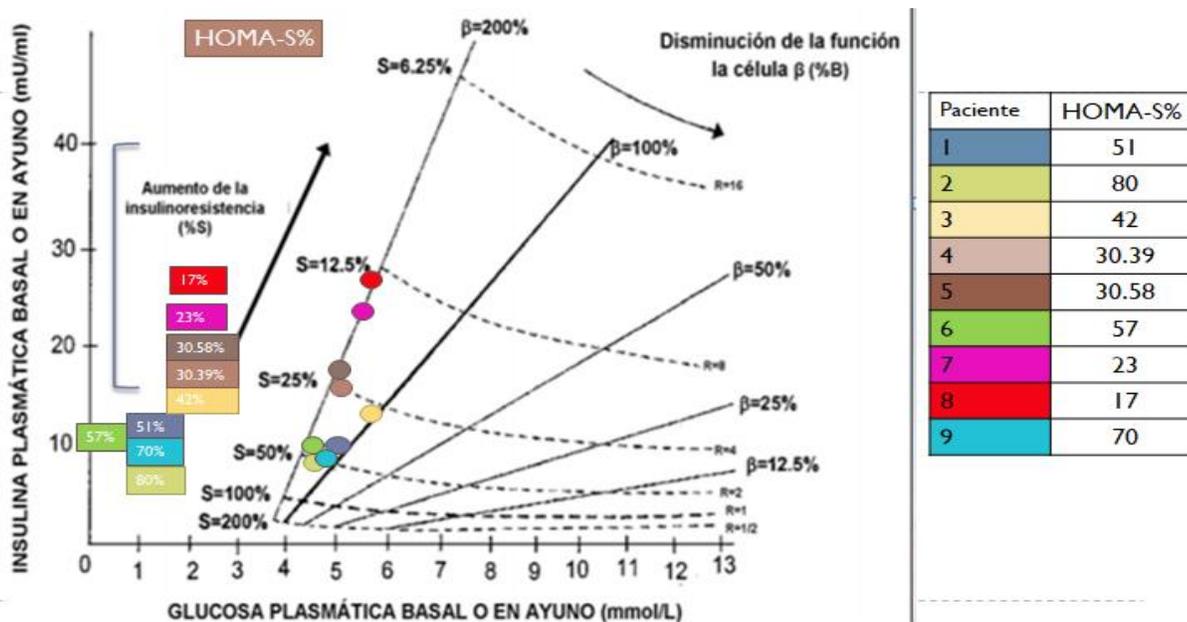
En las siguientes graficas se muestra un resumen de los resultados de los pacientes modelo HOMA representados por colores, en relación a los niveles de HOMA IR y HOMA B.

Gráfica 18. Representación de los pacientes en la gráfica de modelo de HOMA-IR-HOMA B%.



A continuación una representación de los pacientes en la gráfica de modelo de HOMA-S% HOMA B%.

Gráfica 19. Representación de los pacientes en la gráfica de modelo de HOMA-S%.



Discusión

En la población estudiada, la prevalencia de prediabetes de acuerdo los criterios de ADA fue del 22% (2/9 pacientes), ambos en rangos de prediabetes, ambos adolescentes, ambos con menos de 3 años de evolución de la enfermedad. Por la naturaleza descriptiva del estudio y al ser una población muy pequeña no fue posible realizar cálculo para determinación de asociaciones; sin embargo se encontraron algunas tendencias que se comentaran a continuación. Al igual que lo reportado por Schrader en el 2010 ⁽¹⁸⁾, no hubo relación en el tiempo de evolución. Uno de los pacientes tenía concomitantemente datos de insuficiencia exocrina, mismo que reporto los niveles séricos más bajos de amilasa y lipasa, los cuales pueden considerarse como datos de apoyo para insuficiencia exocrina.

Así como en otras series se refiere que en esta población la realización de curva de tolerancia oral a la glucosa mejora el rendimiento diagnóstico en la detección de disfunción temprana del metabolismo hidrocarbonado, en nuestro estudio aunque se detectó alteración en la misma frecuencia en las pruebas (glucemia en ayuno y/o HBA1C, PTGO); mediante PTGO se detectó un paciente con intolerancia a carbohidratos, con glucemia en ayuno y HBA1c normal). A este respecto, los estudios efectuados recientemente sobre el valor diagnóstico de las determinaciones de la glucemia basal sobre la población general obtienen una baja sensibilidad para la detección de DM, la cual oscila entre el 37% y el 60%. Estos criterios actualizados han sido los utilizados en este estudio y nos han permitido la detección de 11% de pacientes con alteraciones del metabolismo glucídico, que habían pasado inadvertidos con la determinación de la glucemia basal. Esto resulta importante ya que actualmente se dispone de suficientes evidencias de que la intolerancia a hidratos de carbono, aún por debajo de los valores límite de la DM, supone ya un factor de riesgo cardiovascular.

En nuestro estudio no se detectó diabetes en ninguno de los pacientes, sin embargo se debe tomar en cuenta que dentro de la población cautiva de pacientes con PAR y PC de nuestro servicio en el periodo valorado (23 pacientes), egresaron durante el periodo 8 pacientes, de los cuales el 8.6% (2/23) con PAR desarrollaron DM durante el curso de la enfermedad. Así mismo se excluyó 1 paciente por diagnóstico de intolerancia a carbohidratos en tratamiento con metformina y otro por diagnóstico de DM, en tratamiento con insulina, siendo una prevalencia de disfunción pancreática del 17.39% (4/23) de la población cautiva inicial, similar a lo reportado en otras series.

Al igual que lo reportado por Andersson⁽²⁹⁾ y colaboradores en 2010 y Vujasinovic⁽²⁴⁾ en 2014 en población adulta, donde reportan mayor disfunción endocrina en pacientes con antecedente de eventos severos, en nuestro estudio también hubo relación con antecedente de severidad del cuadro. En el estudio de Vujasinovic en 2014⁽²⁴⁾, al igual que en nuestro estudio, no hubo diferencia en cuanto género, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y número de episodios en la presencia de disfunción endocrina. Tampoco hubo relación entre la presencia de prediabetes con el tipo de pancreatitis (PAR o PC) o presencia de calcificaciones; sin embargo, a diferencia de lo reportado por Andersson referido previamente, donde no hubo diferencia entre la presencia de disfunción pancreática endocrina comparada con diferentes etiologías, en nuestro grupo se encontró relación con etiología presumible (ambos probable etiología autoinmune). No relación con resistencia a insulina. Acorde a Kumar et al⁽³⁴⁾ donde se refiere que los pacientes con PC sin diabetes, tienen niveles más altos de HB1Ac en rangos pre diabéticos, en nuestro estudio no hubo relación con el tipo de pancreatitis y la presencia de hiperinsulinemia.

La prevalencia de hiperinsulinemia fue de 33% (3/9), no hubo relación con el tipo de pancreatitis, número de episodios o tiempo de evolución de la enfermedad, pero si una relación con la presencia de resistencia a insulina mediante HOMA IR, además una tendencia con los pacientes con malnutrición por exceso (sobrepeso y obesidad). Todos los pacientes con hiperinsulinemia tenían más de dos años de evolución de la pancreatitis.

La estimación de resistencia a insulina mediante HOMA-IR fue de 44% (4/9). No hubo relación con número de cuadros presentados, severidad de los cuadros, ni bioquímicamente con intolerancia a carbohidratos, dislipidemia o insuficiencia exocrina; pero si con la presencia de hiperinsulinemia, estado nutricional, siendo este último el más relacionado, ya que el 100% de los pacientes con RI tenían sobrepeso u obesidad). Así mismo el 100% de los pacientes con RI tenían como es esperarse disminución de la sensibilidad a insulina, además de incremento en la beta secreción. Como lo descrito por Kumar previamente referido, el IMC se correlaciona de manera positiva con la insulina en ayuno y la resistencia a insulina (HOMA-IR). Sin embargo es importante tomar en cuenta que en la pubertad la secreción de IGF1 de acuerdo a su similitud con insulina, condiciona mayor predisposición a resistencia a insulina y aumento de esteroides sexuales, que inducen resistencia relativa; sin embargo las alteraciones se presentaron en ambos grupos (escolares y adolescentes). Hubo una relación inversamente proporcional entre

disminución de la sensibilidad a insulina mediante HOMA IS, índice de disponibilidad de insulina disminuido y presencia de resistencia a insulina mediante HOMA IR elevado; a mayor cifra de resistencia a insulina menor porcentaje de sensibilidad y menor índice de disponibilidad de la misma, traduciendo disminución en la eficacia de la célula B. Así mismo se encontró una relación directamente proporcional con HOMA B% incrementada.

En la población estudiada se encontró una prevalencia alta de obesidad y sobrepeso, 44% y 22% respectivamente, así mismo prevalencia de dislipidemia del 44%. Nuestra población tiene alta prevalencia resistencia a insulina, como lo referido anteriormente para el metabolismo de carbohidratos, el déficit de insulina condiciona hipoalfalipoproteinemia e hipertriglicemia, lo que pudiera explicar lo encontrado en nuestros pacientes.

Al igual que Lundberg et al⁽²⁾ quien publicó las alteraciones tempranas en la glucemia en pacientes adultos con pancreatitis crónica no diabéticos, donde refirió que los pacientes con PC tienen menor sensibilidad a insulina que los controles sanos. En nuestro caso no hubo controles, sin embargo se observó franca disminución de sensibilidad a insulina en el 55% de los pacientes. Todos los pacientes con disminución de la sensibilidad a insulina tenían más de dos años de evolución de la enfermedad. Hubo relación con la presencia de prediabetes y malnutrición por exceso. El 100% de los pacientes con resistencia a insulina, hiperinsulinemia tenían HOMA S disminuido. Así mismo el 100% de los pacientes con disminución de la sensibilidad a insulina tuvieron incremento de la beta secreción y disminución de la disponibilidad a insulina. No hubo relación entre disminución de la sensibilidad con el grupo etario, número de cuadros, severidad de los mismos o etiología.

La prevalencia de beta secreción se encontró incrementada cerca el 80% de la población estudiada (7/9). Fue la única medición con diferencia en HOMAB y HOMA 2 del programa HOMA calculator, ya que este último detectó alteración en 66% en lugar de 77% con el primero (HOMA B). No hubo relación con la severidad de los cuadros o etiología, pero sí una tendencia con el número de cuadros, además una relación moderada con el IMC, no tan fuerte como en HOMA IR y HOMA S%. Así mismo, hubo relación con la presencia de insuficiencia exocrina, endocrina e hiperinsulinemia.

Finalmente se encontró una prevalencia elevada de disminución en la disponibilidad de insulina o ineficacia de la célula beta (77% ID disminuido), siendo este índice el más

relacionado con la edad (alterado en el 100% de los adolescentes), así mismo con el número de cuadros (100% de los pacientes con más de 6 cuadros), tiempo de evolución de la enfermedad (100% en los pacientes con más de 2 años de diagnóstico), severidad (100% antecedente de cuadro severo), presencia de insuficiencia exocrina, endocrina, hipoalfaloproteïnemia, hiperinsulinemia, resistencia a insulina (100% de cada grupo), llamando la atención que se presentó en cualquier etiología excepto biliar.

Los más relevante en nuestro estudio fue la alta prevalencia de resistencia a insulina en la población estudiada, que se relaciona con el incremento exponencial de la beta secreción, la cual acorde a lo reportado es un estadio temprano antes de presentarse el déficit de insulinos secreción por agotamiento, es decir la β -claudicación y la franca expresión de diabetes mellitus. Como se observó en la población estudiada, a pesar del incremento de la beta secreción directamente proporcional a los niveles de resistencia a insulina, hay una disminución en la disponibilidad de la insulina, es decir alteración de la eficacia de la célula β .

A pesar de ser una muestra pequeña, se observó tendencia a relacionarse con antecedente de episodios severos, etiología presumiblemente autoinmune, obesidad y por el contrario a lo previamente reportado sin encontrar relación con la presencia de calcificaciones o disfunción exocrina.

Las limitaciones de nuestro estudio son la naturaleza del mismo, por ser transversal, muestra pequeña de población cautiva, por lo que solo tienen validez interna. La relación de disfunción pancreática endocrina con la disfunción pancreática exocrina es débil ya que solo un pequeño porcentaje de los pacientes contaban con elastasa fecal, siendo esta un estudio más sensible para detección de insuficiencia temprana, por lo que solo se pudo realizar la estimación mediante presencia de esteatorrea en muestra única, la cual tiene una sensibilidad muy baja y solo detecta insuficiencia del páncreas exocrino en estadios muy tardíos.

No se realizaron pruebas de estimulación de secreción de insulina (glucosa o arginina intravenosa) los cuales han mostrado ser los métodos metabólicos más confiables para estimar la masa de células B, sin embargo por ser imprácticos, la PTGO es comúnmente usada y válida para estimar la función de células B y la sensibilidad a insulina. Predecir la

masa y/o funcionalidad de las células β del páncreas a través de pruebas metabólicas es difícil porque los niveles de glucosa e insulina, la curva de tolerancia oral a la glucosa están influenciados no solo por la masa de células β , sino por la función de la misma, los efectos de la incretina y la sensibilidad a la insulina. La heterogeneidad de la respuesta secretora de las células β o beta secreción es bien conocida y su secreción varía considerablemente entre individuos con masa celular similar.

Conclusiones

Existe alteración de la función pancreática endocrina en población pediátrica con pancreatitis aguda recurrente y crónica, desde los primeros años de evolución de la enfermedad, a pesar de encontrarse clínicamente asintomáticos. Para evaluación, el índice de HOMA y sus derivados, son herramientas útiles, accesibles, por su sencillez y su reproducibilidad, en población pediátrica donde la evaluación mediante pruebas dinámicas puede ser dificultosa. Estos índices se interrelacionan y se complementan, por lo que, a la par de la realización de estudios bioquímicos habituales para el estudio del metabolismo de carbohidratos, se recomienda la estimación la realización de estas pruebas complementarias para la evaluación integral pancreática endocrina.

Se identificó alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como hiperinsulinismo y resistencia a la insulina en gran parte de la población estudiada.

Aunque la población estudiada es pequeña, al tratarse la pancreatitis aguda recurrente y crónica de una enfermedad de baja prevalencia, nuestra muestra se considera representativa; sin embargo, se necesitan estudios epidemiológicos a gran escala que caractericen a esta población.

Bibliografía

- 1) Harrison X, Bai H, Lowe M, Husain S. What Have We Learned About Acute Pancreatitis in Children?. *JPGN*. 2011; 52(3): 262–270.
- 2) Lundberg R, Beilman G, Dunn T, Pruett T, Freeman M, Ptacek P, et al. Early Alterations in Glycemic Control. *Pancreas*. 2016; 45: 565–571.
- 3) Rickels M, Bellin M, Toledo F, Robertson R, Andersen D, Chari S, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013; 13: 336-342.
- 4) Srinath AI, Lowe ME. Pancreatitis. *Pediatric in review*. 2013; 34(2): 79-90.
- 5) Hernández Calleros. Estudio del paciente con pancreatitis aguda recurrente. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010; 75(Supl 2): 93-5.
- 6) Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013;13 : 336-342.
- 7) Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2005; 5:122–131.
- 8) Escrigas PJ, García JL. Pancreatitis en el niño. *Protocolos de la AEP*. 2010; 2: 163-173.
- 9) Poddar, Yachha SK, Borkar V, Srivastava A, Saraswat VA. Clinical profile and treatment outcome of chronic pancreatitis in children: a long-term follow-up study of 156 cases. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2017; 52 (6-7): 773-778.
- 10) Lee P, Stevens T. Chronic Pancreatitis Disease management. *Cleveland clinic*; 2014. Disponible: <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease-management/gastroenterology/chronic-pancreatitis/>
- 11) Taylor C, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe M, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *JPGN*. 2015; 61: 144–153.
- 12) Das SL, SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2014; 63: 818–831.

- 13) Uomo G, Gallucci F, Madrid E, Miraglia S, Manes G, Rabitti PG, et al. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: Long-term outcome of a non-surgically treated series. *Digestive and Liver Disease*.2010; 42:149–152.
- 14) Chowdhury SD, Chacko A, Ramakrishna BS, Dutta AK, Augustine J, Koshy AK, et al. Pancreatic diabetes. *Tropical Gastroenterology*. 2009; 30(2):71–75.
- 15) Sasikala M, Talukdar R, Pavan KP, Radhika G, Rao GV, Pradeep R, et al. B-Cell Dysfunction in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2012; 57: 1764–1772.
- 16) Andersen D. et al. Management of Endocrine Failure in Chronic Pancreatitis. *Pancreapedia*. 2016.
- 17) Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz MZ, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(3): 226–237.
- 18) Schrader H, Menge BA, Zeidler C, Ritter PR, Tannapfel A, Uhl W, et al. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*. 2010 53:1062–1069
- 19) Fernández N. *Manual de Laboratorio de Fisiología*. Quinta Edición. Editorial McGraw-Hill; 2011.
- 20) Knop FK, Vilsboll T, Hojberg PV, Larsen S, Madsbad S, Holst JJ, et al. The insulinotropic effect of GIP is impaired in patients with chronic pancreatitis and secondary diabetes mellitus as compared to patients with chronic pancreatitis and normal glucose tolerance. *Regulatory Peptides*. 2007; 144: 123–130.
- 21) *Guía de práctica clínica Prevención y diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente pediátrico en el primer nivel de atención*. Actualización 2015.
- 22) Brown RJ, Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15: 151-161.
- 23) Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine Pancreatic Function Changes After Acute Pancreatitis. *Pancreas*.2011; 40: 1006-1011.
- 24) Vujasinovic M, Tepes B, Makuc J, Rudolf S, Zaletel J, Vidmar T, et al. Pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus and serum nutritional markers after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(8): 18432- 18438.
- 25) American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Sup. 1): S81-S90.
- 26) Muñoz Calvo M.T. Síndrome Metabólico. *Pediatr Integral*.2007; 11(7): 615-622.

- 27) Gungor N, Saad R, Janosky J , Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr.*2004; 144: 47-55.
- 28) Ewald N, N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.*2013;19(42):7276-7281
- 29) Andersson B, Pendse ML, Andersson R. Pancreatic. Function, quality of life and costs at long-term follow-up after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.*2010; 16(39): 4944-4951.
- 30) Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 291–297.
- 31) Pan J, Xin L, Wang D, Liao Z, Lin JH, Bai-Rong L, et al. et al. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Chronic Pancreatitis A Cohort of 2011 Patients. *Medicine.*2016; 95(14): 32-51.
- 32) Raman VS, Loar RW, Renukuntla VS, Hassan K V., Fishman DS, Gilger MA, et al. Hyperglycemia and Diabetes Mellitus in Children with Pancreatitis. *J Pediatr.* 2011; 158: 612-6.
- 33) Wejnarska K, Kolodziejczyk E, Wertheim-Tysarowska K, Dadalski M, Sobczynska-Tomaszewska A, Kierkus J, et al. The Etiology and Clinical Course of Chronic Pancreatitis in Children With Early Onset of the Disease. *JPGN* 2016;63: 665–670.
- 34) Kumar et al. Clinical Profile and Outcome of Chronic Pancreatitis in Children. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* 2016; 6(57):45-47

Anexos

Anexo 1. Carta de Consentimiento

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre de Estudio: Evaluación de la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y crónica en un tercer nivel de atención.

Patrocinador externo: No aplica

Lugar y Fecha: ____ de _____ del 2018 en CMNO UMAE Hospital de Pediatría

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: Realizar examen para detección de intolerancia a los carbohidratos o diabetes en población de riesgo niños con enfermedades crónicas del páncreas es importante debido a que en México la diabetes es un problema de salud pública y mediante la detección temprana se puede mejorar la atención, disminuir factores de riesgo y evitar complicaciones asociadas.

Procedimientos: Pesar y medir al niño. Tomar muestra de sangre por piquete en la vena (3-5ml) para medir los niveles de glucosa, insulina y grasas en la sangre en 3 tiempos el mismo día: antes, a la hora y a las 2 horas después de tomar una bebida azucarada.

Posibles riesgos y molestias: Dolor al momento de tomar la muestra en piel, sangrado o infección en sitio de la punción o piquete. Sabor desagradable de la bebida azucarada, dolor abdominal, náusea y/o vómito.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Conocer cómo se encuentra la función del páncreas endocrino, para detectar de manera temprana alteraciones que requieran tratamiento.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se entregará el resultado de los exámenes, en caso de encontrarse alterados, se corroborarán y las alternativas de tratamiento en caso de requerirse.

Participación o retiro: Es voluntario el ingreso al estudio. Se recabará firma de aprobación para el seguimiento y aporte de datos futuros y se permitirá el retiro del protocolo en cualquier momento que el familiar lo solicite.

Privacidad y confidencialidad: Los resultados serán confidenciales guardando privacidad de los datos.

En caso de colección de material biológico marque con una X:

No autorizo que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: No aplica

Beneficios al término del estudio: Se proporcionará un plan de tratamiento orientado a cada paciente, además se informará a los familiares sobre comorbilidades asociadas.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Anel García Montalvo Tel. cel (331) 606 80 43

Dr. José de Jesús Vargas Lares Tel. cel (331) 256 10 89

Colaboradores: Dr. Juan Carlos Barrera de León Tel. cel (333) 137 82 80

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, Ciudad de México. CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

-Se me explica que la participación de mi hijo (a) consiste en una toma de muestra de sangre

-Se me informa que mi hijo puede retirarse en cualquier momento del estudio y que esta decisión no afectará la atención que recibe en el IMSS.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
U.M.A.E. HOSPITAL DE PEDIATRIA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA PEDIATRICA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Título: Evaluación de la función pancreática endocrina en pacientes pediátricos con pancreatitis aguda recurrente y crónica en tercer nivel de atención.

Caso No: _____

Ficha de Identificación

Nombre: _____ Afiliación: _____ 3 _____
Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad (años): ___ meses: ___ Sexo: _____ Teléfono: _____
Residencia: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

1. Familiar de primer grado (padre, madre, hermanos) con diagnóstico de prediabetes o diabetes: Si _____ No _____
2. Con antecedente de pancreatitis Si _____ No _____

EVENTOS DE PANCREATITIS

Etiología: a) Biliar b) Medicamentosa c) Enfermedad multisistémica d) Trauma e) Infecciosa f) Metabólica g) Hereditaria h) Idiopática Ultrasonido: a) Litiasis vesicular b) Edema pancreático c) Colecciones pancreáticas d) Líquido libre e) Quiste de colédoco Tomografía: Clasificación Baltazar : A) B) C) D) E). Hallazgos: A) normal b) Edema pancreático c) Colecciones pancreáticas d) Líquido libre e) Quiste de colédoco
--

1. Edad al diagnóstico de primer episodio de pancreatitis: _____ Etiología: _____

Gravedad: Debato: _____ Us _____ Baltazar: _____ Hallazgos _____

Días de estancia hospitalaria: _____

2. Edad al diagnóstico de segundo episodio de pancreatitis: _____ Etiología: _____

Gravedad: Debato: _____ Baltazar: _____ Hallazgos _____

Días de estancia hospitalaria _____ Intervalo (meses) de episodio previo: _____

3. Edad al diagnóstico de tercer episodio de pancreatitis: _____ Etiología: _____

Gravedad: Debato: _____ Baltazar: _____ Hallazgos _____

4. Número de eventos: _____

5. Criterios de cronicidad:

-Datos de cronicidad en imagen: Us () TAC () CRM () Resultado: Normal () Anormal ()

a) Pseudoquiste: _____ b) Calcificaciones: _____

Especificar localización:

-CPRE: No _____ Si _____ Fecha de realización: _____ Resultado: Normal () Anormal ()

Hallazgos: _____

-Dolor abdominal crónico: Si _____ No _____

-Función exocrina:

Anexo 3. Tablas de referencia.

1. Límites de referencia de perfil de lípidos por grupo de edad y sexo en niños.

Cuadro I. Límites de referencia de colesterol y triglicéridos por grupo de edad y sexo.				
Edad (años)	Colesterol (mmol/L)		Triglicéridos (mmol/L)	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
0 - 1	2.40 - 5.10	2.97 - 5.04	0.52 - 1.45	0.52 - 1.31
1 - 3	2.51 - 5.10	2.86 - 5.00	0.48 - 1.52	0.48 - 1.43
4 - 6	2.40 - 5.09	2.96 - 5.11	0.44 - 1.30	0.46 - 1.49
7 - 9	2.71 - 5.10	2.52 - 5.12	0.46 - 1.60	0.46 - 1.56
10 - 12	2.79 - 5.13	2.75 - 5.20	0.43 - 1.51	0.49 - 1.70
13 - 15	2.55 - 5.11	2.37 - 5.11	0.52 - 1.63	0.44 - 1.46
16 - 18	2.85 - 5.13	2.35 - 5.18	0.55 - 1.40	0.47 - 1.57

Tomado de Valores de referencia de colesterol y triglicéridos en niños. Rev Latinoamer Patol Clin, Vol. 59, Núm. 1, pp 16-22 Enero - Marzo, 2012. La Habana, Cuba.

2. Valores de corte para índices calculados con fórmula de HOMA.

Tabla 1: valores de corte para índices calculados con el HOMA-fórmula

	HOMA-IR	HOMA-%S	HOMA-%B
V. corte superior, perc.75	2.64		
V. corte inferior, perc.25		37.8%	67.6%

Tabla 2: valores de corte para índices calculados con el programa HOMA2

	HOMA2-IR	HOMA2-%S	HOMA2-%B
V. corte superior, perc.75	1.67		
V. corte inferior, perc.25		59.9%	73.0%

Anexos 4. Cronograma de actividades.

	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Febrero 2018
Elaboración de protocolo			X	x	x	X	X					
Ingreso/aprobación CLIES									x	X	x	X
Captura de información											x	X
Análisis estadístico											X	X
Presentación de resultados												X
Examen de grado												X