



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

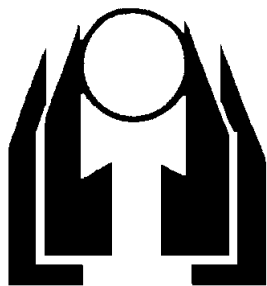
**VARIACION ANUAL DE LA INCIDENCIA DE LA PANCREATITIS
AGUDA**

T E S I S
:
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
C I R U G I A G E N E R A L

P R E S E N T A
DR. PASQUINELY VELASCO GARCIA

ASESOR:
DR. RAÚL SÁNCHEZ LOZADA.

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU”



México, D.F. Julio del 2008.



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.

DR- FRANCISCO GONZALEZ MARTÍNEZ
DIRECOR DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. CESAR ATHIE GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR
CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO
JEFE DE SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. RAÚL SÁNCHEZ LOZADA
CIRUJANO ADSCRITO
UNIDAD DE URGENCIAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

DR. PASQUINELY VELASCO GARCÍA
RESIDENTE DE 4^º AÑO
CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme estar en esta vida.

A mis padres y hermanos por la educación, el amor y la comprensión.

A mi esposa por el amor y el apoyo que me ha otorgado.

Al Dr. Raúl Sánchez Lozada por sus consejos y por el apoyo brindado para la realización de esta tesis.

A mis Maestros por su apoyo y enseñanzas.

A mis compañeros y amigos durante la Residencia por los buenos momentos.

Al Hospital General de México por ser parte fundamental en mi formación.

A todos los pacientes que pusieron su Salud y confianza en mis manos.

INDICE

Agradecimientos	4
Introducción	5
Epidemiología	6
Fisiopatología	8
Etiología	11
Diagnóstico	13
Clasificación	15
Tratamiento	19
Complicaciones	22
Justificación	24
Trascendencia	25
Hipótesis y problema	26
Material y Métodos	27
Resultados	29
Discusión	47
Anexo	51
Referencias	53

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda se define como el proceso inflamatorio agudo del páncreas ¹; algunos autores recalcan su carácter no infeccioso. Esta inflamación abarca un espectro que puede ir desde un edema microscópico intersticial y necrosis grasa del parénquima pancreático hasta hemorragia². Además, es distintivo que la pancreatitis aguda puede involucrar otros tejidos regionales o sistemas remotos al páncreas.

Una característica importante es la naturaleza reversible de la pancreatitis aguda. Esta fue señalada desde el consenso de Marsella de 1963 ^{3,4}. En el mismo se recalco que en la pancreatitis aguda los cambios anatómicos y funcionales del páncreas deben de desaparecer una vez resuelto el proceso inflamatorio. En caso de persistir los mismos se hablara de pancreatitis crónica, una entidad diferente.

Sin embargo, la distinción entre pancreatitis aguda y crónica no siempre es fácil. Se han descrito varias entidades que parecen figurar en puntos intermedios, tales como las pancreatitis agudas recurrentes ^{5,6} o bien los casos de pancreatitis aguda que se dan en el contexto de una pancreatitis crónica.

De forma practica, nosotros caracterizamos la pancreatitis crónica como el proceso de larga evolución, sin cuadros de agudización y acompañado de cambios funcionales ². Aunque estos pacientes generalmente cursan con dolor crónico, este por lo regular no es lo que hace que el paciente solicite atención de urgencia. En caso de que esto ocurra procuramos descartar la manifestación aguda

de la pancreatitis. El diagnóstico de certeza de la pancreatitis crónica es histológico ² aunque puede ser sugerido por cambios anatómicos como irregularidad en el sistema de conductos pancreáticos valorada por pancreatografía endoscópica, calcificaciones en los mismos y las alteraciones funcionales ⁷. Típicamente estos pacientes cursan con algún tipo de intolerancia a la glucosa, siendo este dato más frecuente que la incapacidad de absorber las grasas ingeridas

EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia mundial de la pancreatitis aguda es muy variable; se ha reportado una incidencia de 380 casos por millón de habitantes por año ⁸. El rango abarca desde 800 en los Estados Unidos ⁹, hasta 120 casos por millón de habitantes en Japón ¹⁰. En México no se cuenta con datos sobre la incidencia de la enfermedad, sin embargo, de acuerdo al reporte de causas de mortalidad del sector salud, en el año de 1999 ¹¹ la pancreatitis aguda y otras enfermedades del páncreas, constituyeron la causa número 20 de defunciones. Para el año de 2000 ¹² esta frecuencia se incremento siendo la causa número 19. Estos datos son sumamente trascendentes, sobre todo si consideramos que en dicha estadística se incluyen padecimientos crónicos degenerativos, oncológicos y traumáticos, que son las causas más frecuentes de mortalidad.

En el Hospital General de México, se realizó una revisión de las causas de hospitalización encontrando que en el periodo de 1996 a 2000 ¹³, la pancreatitis aguda confirmada fue responsable de aproximadamente 72 ingresos al año. Para el periodo de 2001 a 2002

esta cifra se incremento a aproximadamente 100 casos al año ¹⁴. Este aparente incremento en la incidencia de la pancreatitis aguda ya fue reportado por otros autores ^{15,16, 17, 18} y coincide con las estadísticas de mortalidad del sector salud ya mencionadas.

No obstante, este incremento en la frecuencia de la enfermedad puede ser un reflejo de la mejoría en el diagnóstico y reporte de los casos ⁹. Este fenómeno fue reportado en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" ¹⁹, en donde a partir de la

implementación de un protocolo de manejo estandarizado para la pancreatitis aguda en 1997 mejoraron el diagnóstico de la misma, principalmente a expensas de la forma leve de la enfermedad, que es la que más comúnmente pasa desapercibida

La distribución de la pancreatitis aguda es similar de forma independiente al sexo ²⁰, aunque si se considera la etiología, la biliar es más frecuente en las mujeres y a la inversa, la alcohólica es más común en los hombres ²¹. Se ha descrito que la mayor incidencia ocurre entre los adultos de la tercera y cuarta década de la vida, reportándose un segundo pico de frecuencia a partir de los 50 años. En el Hospital General de México encontramos que el 62% de los pacientes con pancreatitis aguda fueron del sexo masculino, con una edad promedio de 37 años ¹³.

Aunque los datos sobre el costo que significa la atención de estos pacientes son dispares, dependiendo del país e institución, en el HGM encontramos que los días de estancia promedio de estos pacientes fueron 17, pero un 44% de ellos requirieron ser manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos, con un tiempo promedio de 11

días cada uno¹³. Si a lo anterior se suma el consumo de recursos materiales, humanos, y de otros medios de diagnóstico y tratamiento, entonces tendremos una idea aproximada sobre el costo real de esta patología a los servicios de salud.

FISIOPATOGENIA

El concepto básico sobre la fisiopatogenia de la pancreatitis aguda fue descrito por Chiari en 1896 ²². Señaló que la pancreatitis aguda era consecuencia de la liberación intersticial y digestión del páncreas por sus propias enzimas activadas de forma prematura. Este concepto aparentemente elemental persistió y finalmente ha sido confirmado por la mayoría de los trabajos de investigación ^{23,24,25,26}.

En forma normal, el páncreas tiene una función endocrina y una exocrina ²⁷. La primera consiste en la producción de hormonas entre las que figuran la insulina, somatostatina, glucagon y péptido intestinal vasoactivo. La porción exocrina se encarga de producir enzimas digestivas figurando entre las principales la tripsina, quimiotripsina, amilasa, elastasa, colagenasa y diversas peptidasas. Estas enzimas tienen un papel importante en la digestión, sobre todo de las proteínas. Al tener gran capacidad lítica son producidas en su mayoría en forma de proenzimas inactivas, se almacenan en gránulos dentro de las células acinares. Son excretadas al duodeno por el conducto pancreático en forma conjunta con líquido biliar en respuesta a

estímulos tales como la secretina y la colecistoquinina y la mediación del sistema nervioso simpático.

En la porción inicial del intestino delgado las proenzimas son lisadas parcialmente por enzimas producidas en la mucosa

duodenal que reciben la denominación genérica de enterocinasas. De esta forma las proenzimas se convierten en las enzimas activas. Adicionalmente las proenzimas generan un efecto de cascada, ya que una vez activadas activan a su vez al resto de las mismas. La principal proenzima en este fenómeno es el tripsinogeno por su capacidad, una vez activado como tripsina, de activar el resto de las proenzimas.

De acuerdo a lo postulado por Chiari, la pancreatitis aguda es resultado de la activación temprana de estas proenzimas cuando aún se encuentran almacenadas dentro de las células acinares pancreáticas. Este concepto se denomina activación temprana de zimógenos. La mayoría de los modelos experimentales de pancreatitis han confirmado este fenómeno como causal de la enfermedad. Trabajos recientes han conducido a plantear la posibilidad de que la activación prematura de los zimógenos sea un fenómeno que ocurre de forma espontánea y habitual en el acino pancreático ^{28 , 29 , 30}. Esto puede deberse y ser favorecido por la elevada concentración osmolar de proenzimas que se alcanza dentro de los gránulos de almacenamiento.

El páncreas cuenta con varios mecanismos de defensa encaminados a evitar la pancreatitis aguda. De forma inicial, en los gránulos de almacenamiento, junto con las proenzimas, se incluyen sustancias capaces de bloquear los zimógenos activados prematuramente. La principal de ellas es el Inhibidor de la Tripsina

Secretoria Pancreática (ITSP) ^{30, 31}, cuya capacidad de bloqueo abarca hasta el 10% del tripsinogeno de un gránulo³⁰, en caso de activarse. En caso de que el ITSP sea superado por el volumen de enzimas, la célula actúa mediante la excreción de los gránulos que contienen enzimas activas hacia el espacio extracelular ^{32, 33}. Si estas enzimas se liberaran dentro de la célula la destruirían y provocarían la activación de la totalidad de los zimógenos que contiene. En el medio extracelular el daño será limitado, siempre y cuando la cantidad de enzimas sea pequeña. El mecanismo excretor es realizado y depende de la integridad del sistema de microtubulos del citoesqueleto de la célula acinar ^{33, 34}.

En caso de que los mecanismos sean superados, las células acinares son lisadas y la totalidad de sus zimógenos activados. Clínicamente esto constituye la pancreatitis aguda.

El organismo cuenta con mecanismo de defensa encaminados a limitar el daño. En la sangre existen bloqueadores capaces de inactivar la mayoría de las enzimas generadas por el páncreas ³⁵. La existencia de estos bloqueadores séricos y su enorme capacidad

hacen que la posibilidad de que el daño sistémico de la pancreatitis aguda pueda deberse a estas enzimas sea muy remota. Las tendencias actuales atribuyen las manifestaciones sistémicas a un fenómeno inflamatorio desencadenado por el daño inicial al páncreas y en el cual intervienen tanto citosinas como radicales libres ³⁶.

ETIOLOGÍA.

Las causas más frecuentes de la pancreatitis aguda son la litiasis biliar y el alcoholismo, juntas justifican poco más del 80% de los casos ^{9, 21, 37, 38}. En el Hospital General de México, el 49% de los casos se debe a la litiasis y el 37% alcohólica ¹³. Muchas otras causas han sido descritas, figurando la medicamentosa, postoperatoria, traumática, isquémica, por desnutrición y por causas metabólicas. Además se estima que entre el 20 y el 30% de los casos esta puede ser idiopática ^{9, 39}. Recientemente se han vinculado estos últimos casos con la presencia de lodo biliar ⁴⁰, microlitiasis ⁴¹ o disfunción del esfínter de Oddi ^{42, 43, 44}.

Basándonos en los datos sobre la fisiología de la pancreatitis aguda, es posible explicar la forma en que actúan los factores mencionados para generar la pancreatitis aguda. Podemos hablar de dos mecanismos etiopatogénicos ³⁰; el daño celular directo y un mecanismo de obstrucción al flujo de líquido pancreático acompañado

de estimulación sostenida del páncreas. Muchas de las causas descritas de pancreatitis aguda pueden ejercer su efecto nocivo por las dos vías.

El daño de la célula acinar origina la pancreatitis aguda debido a que la célula afectada es incapaz de aplicar satisfactoriamente los mecanismos de defensa ya mencionados para evitar la pancreatitis. Como ya mencionamos, la activación prematura de los zimógenos puede darse en circunstancias normales, entonces la célula lesionada no puede defenderse, por no poder generar la cantidad

necesaria de bloqueadores de las enzimas o por no poder excretar los gránulos llenos de enzimas activas. Esto desencadena la pancreatitis aguda.

Entre las causas de pancreatitis que actúan de esta forma se incluyen el alcohol, la isquemia, el traumatismo y el uso de medicamentos. Se ha observado además que factores como la acidosis y la hipercalcemia, además de impedir el funcionamiento adecuado de la célula acinar, favorecen la activación prematura de los zimógenos.

La obstrucción del flujo del líquido pancreático fue la primera causa descrita de pancreatitis aguda, vinculándose principalmente con la litiasis biliar. Sin embargo posteriormente se demostró que la sola obstrucción no siempre generaba pancreatitis aguda, condicionándose su aparición a la estimulación sostenida del páncreas. Esta estimulación es mediada generalmente por acción hormonal a través de la secretina y la colecistoquinina. También se ha señalado el papel del sistema nervioso simpático.

Estos dos mecanismos patogénicos han sido debidamente corroborados y han permitido elaborar nuevas guías para el manejo.

DIAGNOSTICO.

El cuadro clínico de la pancreatitis aguda es muy amplio, ya que abarca desde molestias abdominales vagas, con discreta distensión; hasta el denominado “drama pancreático” con abdomen

agudo, peritonitis y ataque al estado general. Lo anterior hace que en muchas ocasiones no se logre hacer el diagnóstico adecuado.

Característicamente los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, generalmente en epigastrio, en cinturón o transfixivo (98 %), la náusea (88%) y vómito (82%). Otras manifestaciones son la fiebre (10 %) , distensión abdominal con íleo (10%), y la ictericia (40 %) . Si el médico encargado de la valoración inicial del paciente con síndrome doloroso abdominal considera la posibilidad de pancreatitis aguda, se puede realizar el diagnóstico correcto hasta en el 76% de los casos.

Una vez que se sospecha la pancreatitis aguda es necesaria su confirmación. Existen dos modalidades para hacerlo. La primera se basa en los cambios funcionales secundarios a la inflamación pancreática y la segunda a los cambios anatómicos. Los cambios funcionales se reflejan en determinaciones séricas, la primera fue la cuantificación de amilasa, descrita en 1929. Aunque esta prueba es la

más difundida tiene dos limitantes, la primera es que la elevación de dicha enzima es pasajera, manteniéndose solamente durante las primeras 48 a 72 horas de inicio de la enfermedad. Este rápido descenso se debe a que se incrementa su excreción urinaria. Algunos autores, por tanto han sugerido su determinación precisamente en orina, mejorando su utilidad. El otro inconveniente es la poca especificidad de la enzima. Se ha señalado que la amilasa puede encontrarse elevada hasta en el 70 % de los pacientes con dolor abdominal. Otras entidades que típicamente la elevan son la perforación de víscera hueca, la isquemia intestinal y el traumatismo.

Se han descrito otras determinaciones enzimáticas para el diagnóstico. La principal de ellas es la lipasa. Esta tiene la ventaja de mantenerse con valores séricos elevados por más tiempo además de ser muy accesible. Existen estudios que demuestran que la capacidad diagnóstica mejora cuando se hace en forma conjunta la determinación de amilasa y lipasa.

Al comparar la exactitud de estas determinaciones enzimáticas, con la sospecha clínica, hemos concluido que estas enzimas únicamente tienen valor para confirmar el diagnóstico, en caso de resultar elevadas, pero no permiten excluirlo en caso de ser normales, siempre y cuando el cuadro sea de pancreatitis aguda.

La segunda forma de diagnosticar la pancreatitis aguda se basa en la observación directa de los cambios anatómicos de la glándula. Dentro de este grupo tienen utilidad las radiografías de abdomen (aumento del espacio entre curvatura mayor del estómago y colón transversal), el ultrasonido, la tomografía y la laparotomía exploradora.

Las radiografías simples son el estudio menos específico y su principal utilidad consiste en descartar otras causas de dolor abdominal o bien valorar cambios pulmonares tempranos, que pueden tener valor pronóstico. El ultrasonido abdominal es una alternativa útil, de bajo costo y fácil de realizar, sin embargo su valor es limitado debido al inconveniente presentado por el aire en estómago e intestino; sin embargo, se ha visto que si es realizado por un experto y se usa una ventana acústica adecuada, tal como el bazo, su certeza se incrementa notablemente. Además tiene la ventaja de permitir valorar el sistema biliar, lo que ayuda a establecer la etiología de la pancreatitis

La tomografía abdominal es el método de imagen más usado en el diagnóstico de la pancreatitis aguda. Permite una valoración integral del páncreas, detectando desde incrementos pequeños de volumen, hasta la presencia de colecciones y, mediante la administración en bolo de contraste intravenoso (pancreatografía dinámica), zonas de necrosis. Diversos autores han señalado que los cambios tomográficos tienen valor pronóstico en la pancreatitis aguda. No obstante lo difundido de su uso, actualmente se considera que la tomografía solo se debe de realizar en los casos en que se este tratando con una pancreatitis severa, debido a que se ha descrito que el uso temprano del medio de contraste intravenoso puede propiciar la necrosis al bloquear la microcirculación del páncreas inflamado. Además, el medio oral al ser hiperosmolar ejerce un efecto estimulante del páncreas al pasar al duodeno, lo que también puede agravar la enfermedad. Un reciente consenso señala que la tomografía solamente se debe de realizar en los casos severos y entre los días 3 y 10 de evolución de la enfermedad.

La laparotomía exploradora como forma de diagnóstico es valida solo en los casos confusos, con cuadros de peritonitis o en que se debe descartar una urgencia abdominal. Esta modalidad es usada en aproximadamente el 10% de los pacientes. Típicamente los hallazgos son el aumento de tamaño y consistencia del páncreas, la presencia de “jabones” e incluso necrosis y hemorragia. En esos casos se sugiere una valoración completa de la cavidad para descartar otras complicaciones, en caso de litiasis biliar se debe de resolver, solo si se trata de una enfermedad severa y de acuerdo a las condiciones del paciente. En los casos en que no hay mayores alteraciones se procede a concluir el

procedimiento y continuar el manejo medico. Cuando un paciente es intervenido quirúrgicamente, nosotros lo consideramos un factor de riesgo y lo clasificamos como con enfermedad severa.

CLASIFICACIÓN

Una vez que se realiza el diagnóstico de pancreatitis aguda, el siguiente paso a realizar es la estadificación de la enfermedad de acuerdo a su severidad. Este paso es fundamental ya que permite el tratamiento adecuado del paciente y permite hacer un pronóstico de su evolución. Nosotros consideramos que la investigación de la etiología debe de dejarse para un momento posterior.

La clasificación empleada es la establecida en el simposium de Atlanta de 1992, en el cual se divide la pancreatitis aguda en leve y severa. La primera consiste en la enfermedad inflamatoria pero de curso limitado y sin mayor repercusión sistémica. Esta variedad es la presentación más frecuente, constituyendo entre el 75 y 90% de los casos. Típicamente la mortalidad es menor al 5% y una vez resuelta el paciente no tiene secuelas.

Lo contrario ocurre con la pancreatitis aguda severa. En esta el paciente presenta además del proceso inflamatorio, necrosis del páncreas, la cual puede ser estéril o infectada, abscesos y pseudoquistes; y falla orgánica. Aunque el consenso de Atlanta también considero la presencia de mas de 3 criterios de Ranson como determinante de severidad, varios autores, incluyéndonos, no han encontrado una relación estrecha, por lo que optamos por no usarlos. En base a lo anterior, son dos tipos de determinantes de severidad: uno anatómico, representado por la necrosis pancreática (y sus secuelas tardías: pseudoquistes y abscesos) y otro funcional;

la falla orgánica. Esta variedad es menos frecuente, reportándose entre el 25 al 10% de los casos, pero su mortalidad es alta encontrándola entre el 20 y 60%. Además las secuelas y complicaciones también son frecuentes.

Se ha señalado un periodo crítico de entre 48 y 72 horas en el cual se establece la forma de la enfermedad que presentara el paciente. Cuando esto ha ocurrido, y como veremos mas adelante, la función del tratante, es limitada. Por tanto existe un periodo crítico de hasta 3 días en el cual un paciente con una enfermedad inicialmente leve se puede volver severa. En este lapso es esencial un diagnóstico y manejo adecuado.

Debido a la trascendencia de identificar de forma temprana a los pacientes que presentaran la pancreatitis severa, se han descrito y diseñado diversos métodos para conseguirlo. Estas estrategias se pueden dividir en tres grupos: los marcadores bioquímicos, las escalas fisiológicas y bioquímicas, y los métodos de imagen.

Los marcadores bioquímicos se fundamentan en la premisa de la medición de sustancias, principalmente séricas, que en base a su valor, permitan detectar los pacientes con o que van a desarrollar enfermedad severa. Aunque el valor de estos marcadores sería indudable, no se ha logrado identificar ninguno que reúna los requisitos de exactitud necesarios. Entre las sustancias investigadas se encuentran citocinas, enzimas séricas, reactantes y marcadores inflamatorios; los mejores resultados se han logrado con la proteína C reactiva.

Las escalas fisiológicas y bioquímicas se basan en diversos parámetros clínicos y de laboratorio que en base a su presencia dan un puntaje a cada paciente. El prototipo de las mismas lo consisten

los criterios de Ranson, aunque se han descrito varias escalas. Aunque los elementos considerados varían, casi todas estas escalas han demostrado su utilidad y en la actualidad son la mejor alternativa para predecir la severidad.

Por último están las escalas basadas en los estudios de imagen. Dentro de ellas se incluye la clasificación de Balthazar. Sin embargo, su valor clínico es limitado, sobre todo si consideramos que se basan en cambios anatómicos, lo cual ha sido señalado por varios investigadores como un factor secundario en la evolución hacia la severidad. Además, como ya se mencionó, en la actualidad no se recomienda la evaluación tomográfica de todos los pacientes, por las posibles complicaciones. Siendo la tomografía el estudio en que se basan estas escalas, consideramos que la mayoría están destinadas a desaparecer.

Existe otra consideración importante que hacer respecto a la clasificación de la pancreatitis aguda. En años recientes varios autores han señalado que el principal determinante de mortalidad y morbilidad en la misma es la presencia de falla orgánica, señalándose que la misma solamente se relaciona en un 50% de los casos con la necrosis pancreática, independientemente de su extensión. Además se ha mencionado que hasta el 80% de los pacientes que presentan falla orgánica lo hacen después de su ingreso, lo que permite inferir que es susceptible de evitar con el manejo. Estos mismos autores señalan que la necrosis sin falla orgánica presenta una mortalidad del 0%. Por tanto, estos descubrimientos hacen pensar que en un futuro será necesario modificar la clasificación de la pancreatitis aguda.

TRATAMIENTO.

El manejo de la pancreatitis aguda leve es principalmente médico. Se basa primordialmente en la vigilancia del paciente, con la finalidad de detectar en forma temprana datos de severidad. Entre las indicaciones específicas se incluyen el ayuno, mientras el paciente presente dolor, vómito o íleo (en estas condiciones se puede considerar el uso de aspiración nasogástrica); la adecuada reposición de líquidos intravenosos, guiándose en la uresis principalmente y, la analgesia adecuada, incluyendo de ser necesario analgésicos potentes. En cuanto el paciente puede ingerir alimentos se reinicia la alimentación oral, si no hay dolor, se considera que el proceso se ha limitado y se valora el egreso. Por lo regular estos pacientes son hospitalizados un promedio de 7 días y en nuestra institución su morbimortalidad es de 0.

En estos pacientes no existen datos que fundamenten el uso de antibióticos, ni el uso de tomografías. La cirugía se reserva a las pancreatitis biliares generalmente en un lapso de 3 a 4 semanas después del egreso.

En el caso de los pacientes con pancreatitis aguda severa, se considera que el manejo siempre debe de realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Dentro de las indicaciones se considera la nutrición, reposición de líquidos, antibióticos, analgesia, monitoreo estrecho y, por último, la cirugía.

Dentro del primer rubro, se considera esencial la nutrición. El estado nutricional es un importante determinante de severidad en la pancreatitis aguda, por lo tanto, se evalúa de forma inmediata al ingreso de los pacientes. Nosotros empleamos para la misma el índice de Detsky o Valoración Nutricional Global Subjetiva, en base

a su confiabilidad y facilidad de aplicación. En la misma se consideran tres grupos, pacientes bien nutridos, pacientes bien nutridos pero con potencial de desnutrición y pacientes desnutridos. A los pacientes del segundo grupo se les inicia el apoyo nutricional en un lapso no mayor a 5 días, mientras que a los desnutridos a su ingreso. La vía usada de elección es la enteral, siempre y cuando sea factible.

La adecuada reposición de líquidos es esencial. Se ha señalado el papel que la hipoperfusión y la isquemia intestinal juegan en la aparición de la falla orgánica. Esta se basa en la administración de cristaloides y se utilizan como guías para la misma la presión venosa urinaria, la uresis y marcadores sericos de perfusión adecuada como el déficit de base.

El uso de antibióticos se encuentra fundamentado en la pancreatitis severa ya que se ha demostrado que disminuyen las complicaciones infecciosas así como la mortalidad. Estos se basan básicamente en tres esquemas validados por la literatura, consistentes en imipenem, cefuroxima y, la asociación de ofloxacina con metronidazol. Aunque muchos otros antibióticos se distribuyen adecuadamente en el páncreas y tiene un espectro que cubre los microorganismos patógenos principales, no hay datos disponibles de su utilidad en grandes series.

La analgesia es esencial y debe de realizarse en cuanto se realiza el diagnóstico de la enfermedad y se descartan otras urgencias quirúrgicas, sobre todo abdominales. Para lograrla no se debe dudar en usar medicamentos potente, incluso se pueden considerar los opiáceos, ya que no se ha demostrado que estos sean perjudiciales en la pancreatitis.

El monitoreo de estos pacientes se basa en su vigilancia clínica estrecha con determinación continua de signos vitales y parámetros fisiológicos como la PVC, uresis y presión intraabdominal, además de un estricto control de líquidos y peso diario. Desde el punto de vista laboratorial, empleamos la toma mínima de cada 12 hrs. de biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, cuagulograma y gasometría. Otros estudios tales como pruebas de función hepática se realizan en base a la evolución del paciente.

Las indicaciones de cirugía se limitan a la pancreatitis severa y se han descrito claramente. Básicamente incluyen los cuadros de abdomen agudo, la necrosis infectada, complicaciones de la necrosis tales como perforaciones intestinales o sangrado, y el síndrome compartamental abdominal. En los casos de litiasis biliar la primera opción debe de ser una colangiopancreatografía endoscópica retrograda. En forma general la intervención se ha señalado como un factor de severidad, cuando esta indicada debe de abreviarse lo más posible.

En el caso de la necrosis infectada, el procedimiento debe de limitarse al drenaje y retiro del material infectado, no se debe de realizar necrosectomía, ya que esto favorece los sangrados y la infección subsiguiente. Únicamente se debe de retirar el tejido necrótico de las colecciones. Es muy controvertido el uso de drenajes, irrigación o laparostomía. Existen reportes en la literatura de buena respuesta al manejo médico por lo que se ha sugerido que la necrosis infectada solamente es indicación de cirugía si hay deterioro del paciente o no responde al manejo médico por más de 48 hrs.

COMPLICACIONES.

A pesar de los constantes avances en el tratamiento médico y quirúrgico, la mortalidad de la pancreatitis aguda severa se ha mantenido constante. En nuestro hospital esta sobrepasa del 80%. De forma similar las complicaciones se presentan en alrededor del 20% de los pacientes. Estas se pueden dividir en tempranas y tardías. Las primeras, son las presentadas durante la evolución inicial del paciente y a su vez se dividen en dos grupos que denominaremos inmediatas y mediatas. Las inmediatas son la principales causas de muerte en las primeras horas de ingreso del paciente, y predominante las conforman la insuficiencia respiratoria secundaria a SIRPA, el choque irreversible, y alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas, que en conjunto son manifestaciones de falla orgánica.

Las complicaciones tempranas mediatas se presentan en un lapso que va de 2 a 3 días del ingreso hasta las 4 semanas. Entre estas se incluyen predominantemente las infecciosas, las derivadas de la necrosis y procedimientos quirúrgicos, como perforaciones intestinales, trombosis viscerales, fístulas, oclusión y el síndrome hipertensivo abdominal. La mayor parte de estas complicaciones son responsables de una alta mortalidad y morbilidad y es muy importante su diagnóstico oportuno.

Las complicaciones tardías se presentan 4 semanas después del inicio de la pancreatitis aguda. El lapso de tiempo fue establecido en el simposium de Atlanta en base a reportes de epidemiología. Las principales son los abscesos y pseudoquistes

pancreáticos. Los abscesos se definen como colecciones purulentas con escaso o nulo tejido necrótico, deben de diferenciarse de la necrosis infectada, su manejo consiste en el drenaje percutáneo. Su mortalidad y morbilidad son de menos de la mitad de los casos de necrosis infectada.

Los pseudoquistes son colecciones de líquido pancreático en el páncreas o en contigüidad al mismo. Se deben a necrosis que involucra el sistema de conductos. Su manejo depende de su tamaño, los menores de 6 cms de diámetro por lo regular se reabsorben. Los mayores deben de manejarse quirúrgicamente, siendo el tratamiento una derivación interna. Algunos de estos pseudoquistes se pueden infectar, en cuyo caso, se manejan como abscesos.

Aunque por definición, en la pancreatitis aguda, no existen secuelas funcionales, se ha descrito que hasta en el 20% de los pacientes con necrosis pancreática se presenta cierto grado de insuficiencia endocrina y exocrina. La manifestación más frecuente es intolerancia a la glucosa. Además, cierta cantidad de pacientes con pancreatitis alcohólica pueden evolucionar hacia pancreatitis crónica, manifestando dolor continuo.

JUSTIFICACION

Algunos estudios muestran que existe una variación circanual en el inicio de enfermedades graves, como es el caso de los trastornos cardiovasculares de inicio abrupto, como ejemplo, el embolismo pulmonar fatal^{45,46}, el evento cerebral vascular^{47,48} y la ruptura de aneurismas aórticos^{49,50}. Al igual se han encontrado patrones característicos del inicio o exacerbación de enfermedades gastrointestinales en determinadas estaciones del año. Por ejemplo la mayor incidencia de la enfermedad ulcerosa péptica se ha encontrado en otoño e invierno^{51,52,53,54}, y de la colitis ulcerativa en otoño y primavera^{55,56,57}.

Existen pocas publicaciones a nivel mundial a cerca de la variación en la incidencia anual de la pancreatitis. En un estudio realizado en la población Alemana no se encontró variación alguna⁵⁸. En Finlandia se realizó un trabajo donde se observo una mayor incidencia de pancreatitis aguda alcohólica en los meses de mayor consumo de alcohol, y este incremento en el consumo de alcohol se asociaba fuertemente con los días festivos. En la pancreatitis de etiología biliar no encontraron variación estacional alguna⁵⁹.

En Italia se observó que existe una variación circanual del inicio de la pancreatitis. Con alta frecuencia de pancreatitis tanto biliar como alcohólica durante la primavera, así como mayor tasa de mortalidad secundaria en los meses de clima frío.

En México no hay estudios que determinen la variación en la incidencia anual de la pancreatitis aguda.

El presente trabajo tiene como propósito conocer la variación anual en la incidencia de la pancreatitis en nuestro hospital, así

como determinar si esta variación tiene alguna relación con los cambios ambientales predecibles que se llevan a cabo cíclicamente.

TRASCENDENCIA

El conocer que hay variación anual en la incidencia de la pancreatitis aguda en nuestro medio nos permitiría pensar que hay factores de riesgo inherentes al ambiente que participan de alguna manera en la etiología y/ o fisiopatología de la pancreatitis aguda.

Al encontrar resultados positivos en nuestra muestra ello nos daría la pauta para pensar que en otras instancias de Salud de la región se presenta la misma o una distribución anual similar de la enfermedad, de ser así, la presente información serviría para extender o abrir nuevas rutas de investigación que nos permitan comprender mejor el comportamiento de la pancreatitis en nuestra población, y de esta manera establecer medidas que tengan un impacto positivo en la prevención, tratamiento y/o recuperación de los pacientes que están en riesgo o que son víctimas de esta enfermedad.

PROBLEMA

¿Factores ambientales influyen en la aparición de la pancreatitis aguda?

HIPOTESIS

Si los factores ambientales influyen en la aparición de la pancreatitis aguda, entonces esta cambiara en incidencia a lo largo del año.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la incidencia anual de la pancreatitis aguda y su relación con factores ambientales.

ESPECIFICOS

- Establecer las características demográficas de un grupo de pacientes con pancreatitis aguda confirmada
- Determinar las principales causas de la pancreatitis aguda
- Determinar la fecha de presentación de la enfermedad
- Establecer la relación entre la fecha de presentación de la pancreatitis aguda con el sexo de los pacientes y la etiología de la enfermedad
- Detectar una posible relación entre la fecha de presentación del cuadro de pancreatitis aguda con factores climáticos y ambientales.

TRASCENDENCIA

El conocer que hay variación anual en la incidencia de la pancreatitis aguda en nuestro medio nos permitiría pensar que hay factores de riesgo inherentes al ambiente que participan de alguna manera en la etiología y/ o fisiopatología de la pancreatitis aguda.

Al encontrar resultados positivos en nuestra muestra ello nos daría la pauta para pensar que en otras instancias de Salud de la región se presenta la misma o una distribución anual similar de la enfermedad, de ser así, la presente información serviría para extender o abrir nuevas rutas de investigación que nos permitan comprender mejor el comportamiento de la pancreatitis en nuestra población, y de esta manera establecer medidas que tengan un impacto positivo en la prevención, tratamiento y/o recuperación de los pacientes que están en riesgo o que son víctimas de esta enfermedad.

PROBLEMA

¿Factores ambientales influyen en la aparición de la pancreatitis aguda?

HIPOTESIS

Si los factores ambientales influyen en la aparición de la pancreatitis aguda, entonces esta cambiara en incidencia a lo largo del año.

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar la incidencia anual de la pancreatitis aguda y su relación con factores ambientales.

ESPECIFICOS

- Establecer las características demográficas de un grupo de pacientes con pancreatitis aguda confirmada
- Determinar las principales causas de la pancreatitis aguda
- Determinar la fecha de presentación de la enfermedad
- Establecer la relación entre la fecha de presentación de la pancreatitis aguda con el sexo de los pacientes y la etiología de la enfermedad
- Detectar una posible relación entre la fecha de presentación del cuadro de pancreatitis aguda con factores climáticos y ambientales.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal consistente en la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes ingresados al Hospital General de México del 1 de Enero de 2005 al 31 de Diciembre de 2007, con diagnóstico de pancreatitis aguda. Los datos se colectaron en hojas individuales (ANEXO I) en donde se registraron edad, sexo, causa de la pancreatitis, evolución de la enfermedad y resultados de la misma.

Criterios de inclusión: Se consideraron todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de México con diagnóstico de pancreatitis aguda confirmado por el cuadro clínico de la enfermedad más valores elevados de amilasa sérica (más de cinco veces del valor basal de la misma considerado como de 50 u/dl), por ultrasonido, tomografía axial computada (alteraciones en el tamaño o densidad del páncreas) o por laparotomía exploradora (cambios inflamatorios visibles en el páncreas); entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre del 2007.

Criterios de no inclusión: Los pacientes con el diagnóstico de pancreatitis aguda tratados previamente en otra institución diferente al Hospital General de México, o bien que egresaron del hospital sin haber concluido su tratamiento por alta voluntaria.

Criterios de exclusión: Pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de pancreatitis aguda, o aquellos cuyos expedientes clínicos se encontraban incompletos

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLES.

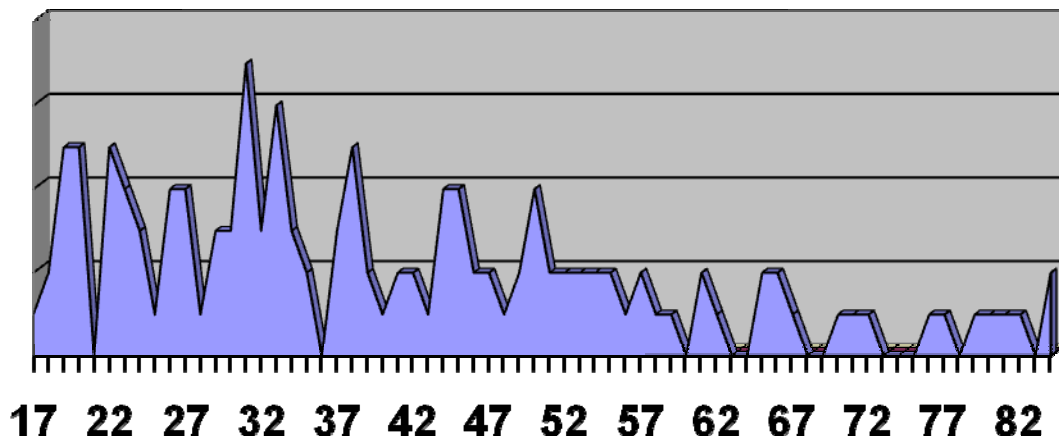
Las variables contempladas en el trabajo se definieron de forma operativa como;

Variable independiente: Definir la fecha de ingreso de los pacientes con pancreatitis aguda al servicio de urgencias de Hospital General de México, determinando día, mes y año.

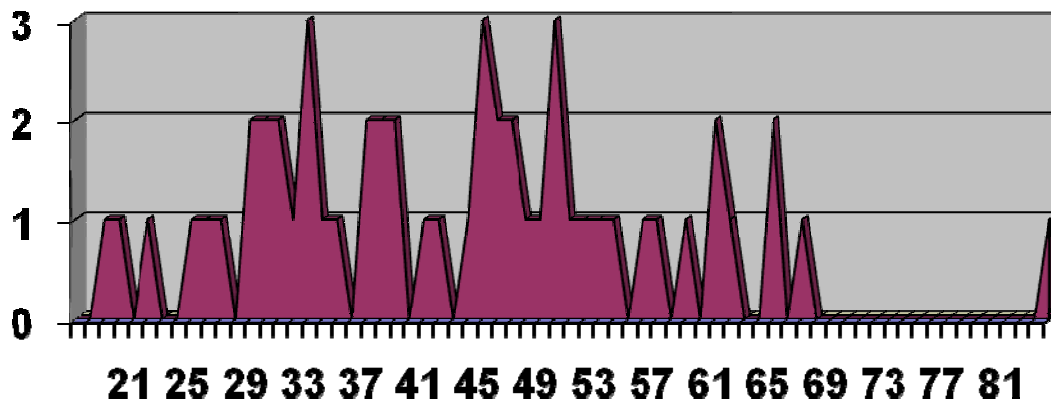
Variable dependiente: El número de casos de pancreatitis que se presentaron en el periodo comprendido del 1 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2007.

RESULTADOS

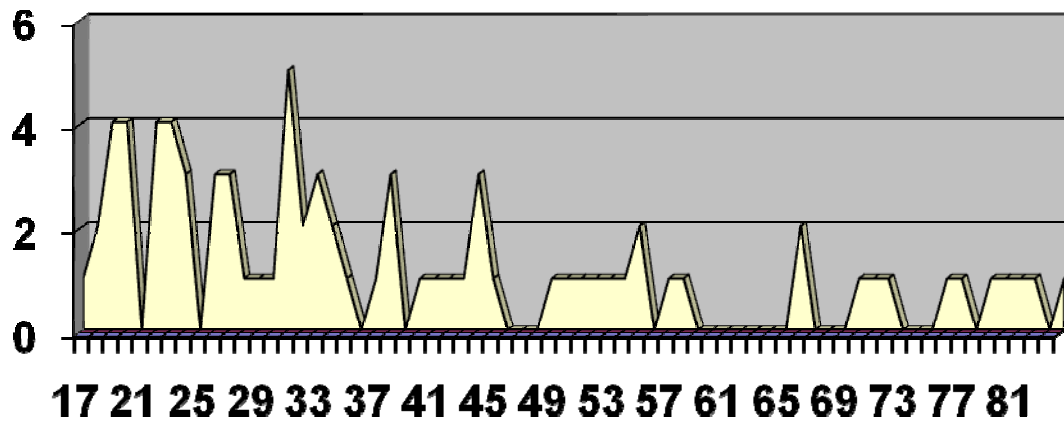
Se encontraron 131 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con rango de edad de 17 a 84 años y una edad promedio de 40 años. De estos pacientes el 40.5 % (n = 53) fueron del sexo masculino, con un rango de edad de 19 a 84 años y una edad promedio de 41 años. El 59.5 % (n = 78) fueron mujeres, con rango de edad de 17 a 84 años y edad promedio de 39 años. En la **grafica 1** se muestra la distribución pos edades de los pacientes, en la **grafica 2** los del sexo masculino, en la **gráfica 3** los del sexo femenino y en la **gráfica 4** se comparan todos los pacientes.



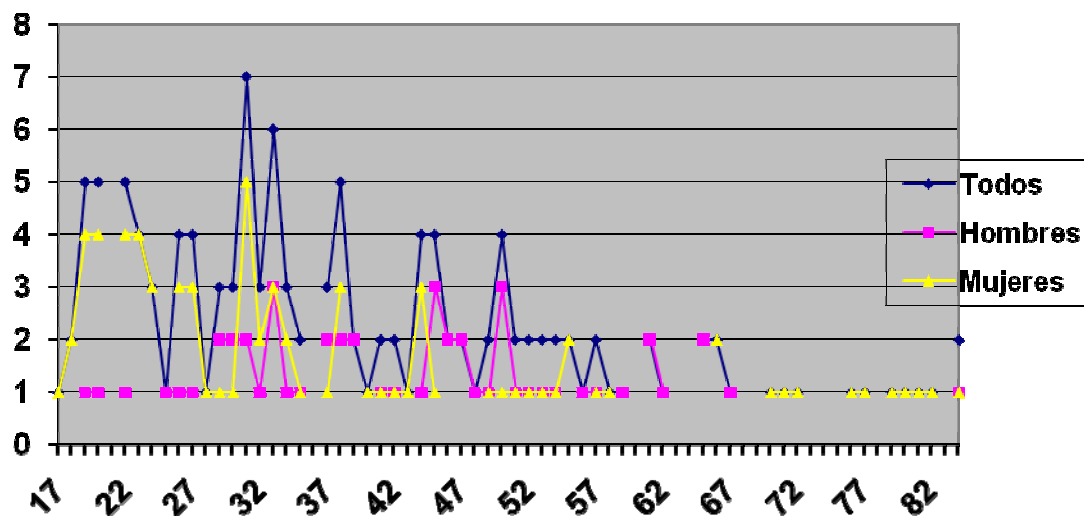
GRAFICA 1 Distribución por edades



GRAFICA 2 Distribución por edades en hombres



GRAFICA 3 Distribución por edades en mujeres



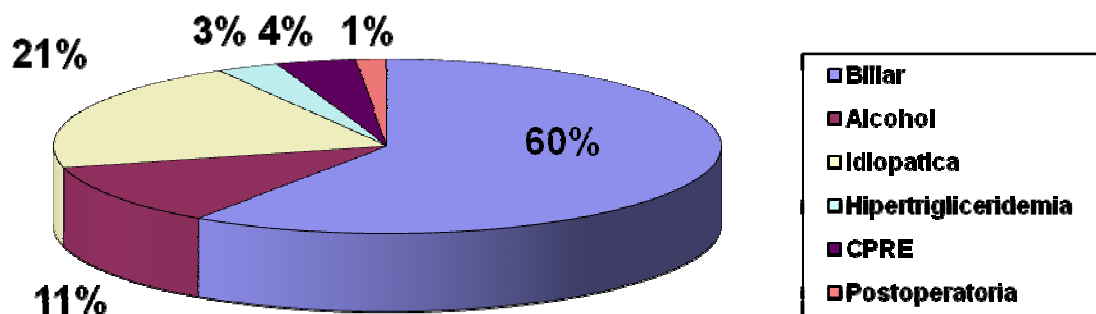
GRAFICA 4. Distribuciones por edades, comparación entre hombres y mujeres.

Las causas de la pancreatitis aguda se presentan en la **tabla 1**, indicándose además su distribución de acuerdo al sexo de los pacientes. Estos resultados se detallan en las **graficas 5, 6 y 7**.

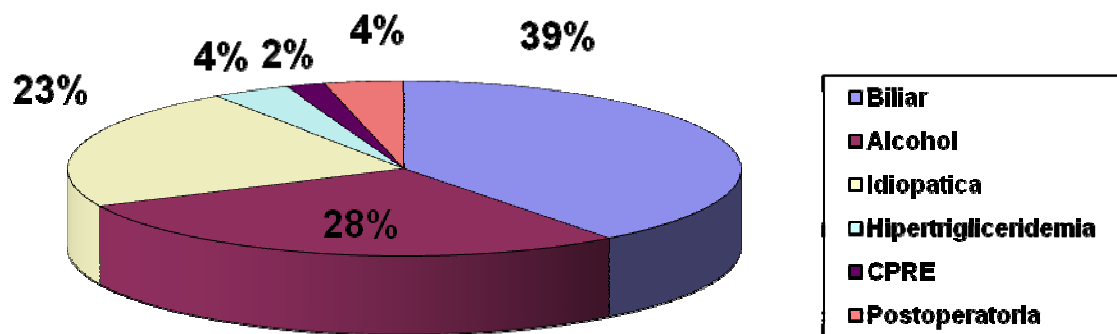
CAUSA	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
BILIAR	21	57	78
ALCOHOLICA	15	0	15
POST CPRE*	1	4	5
HIPERTRIGLICERIDEMIA	2	2	4
POSTOPERATORIA	2	0	2
IDIOPATICA	12	15	27

* CPRE: Colangio Pancreatografía Endoscópica Retrograda

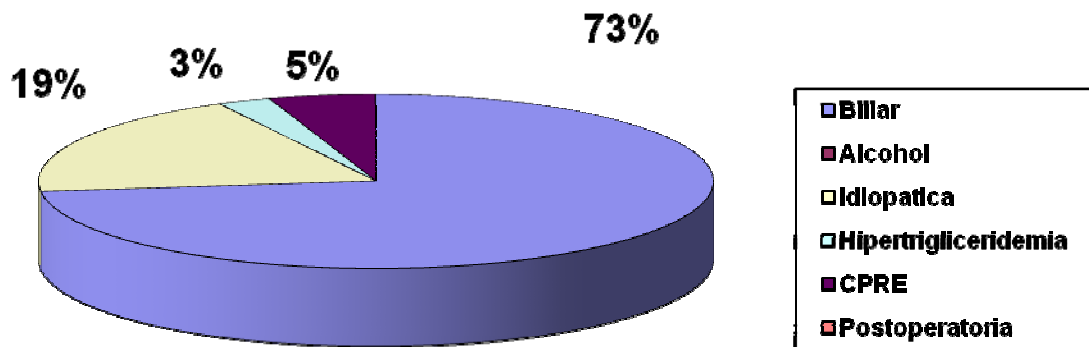
TABLA 1. Causas de la pancreatitis



GRAFICA 5. Causas de pancreatitis



GRAFICA 6. Causas de pancreatitis en hombres

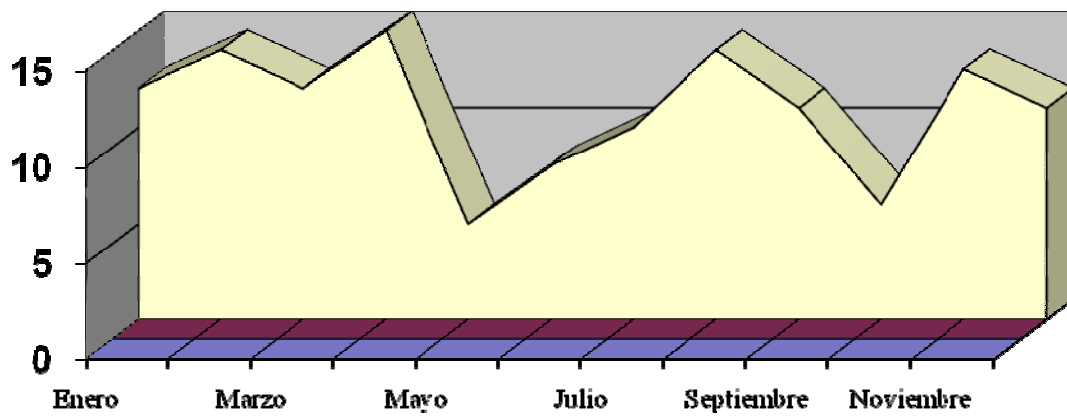


GRAFICA 7. Causas de pancreatitis en mujeres

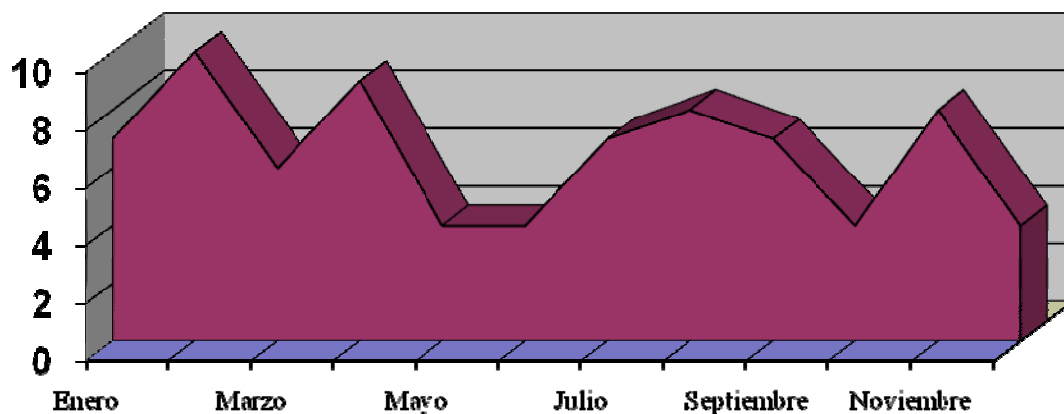
En la **tabla 2** se presentan las fechas de ingreso de los pacientes de acuerdo al mes del año, en general y de acuerdo al sexo. Se presentaron un promedio de 10.9 casos por mes con un rango de 5 a 15 casos. La desviación estándar (s) fue de 3.1754 y la varianza (s^2) de 10.083. Los resultados se presentan en las **gráficas 8, 9, 10 y 11**. En vista de que se encontraron distribuciones normales se realizó análisis inferencial para obtener el coeficiente de confiabilidad (IC) a valores de 90, 95 y 99%. Los resultados se presentan en la **tabla 3**.

MES	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
ENERO	5	7	12
FEBRERO	4	10	14
MARZO	6	6	12
ABRIL	6	9	15
MAYO	1	4	5
JUNIO	4	4	8
JULIO	3	7	10
AGOSTO	6	8	14
SEPTIEMBRE	4	7	11
OCTUBRE	2	4	6
NOVIEMBRE	5	8	13
DICIEMBRE	7	4	11

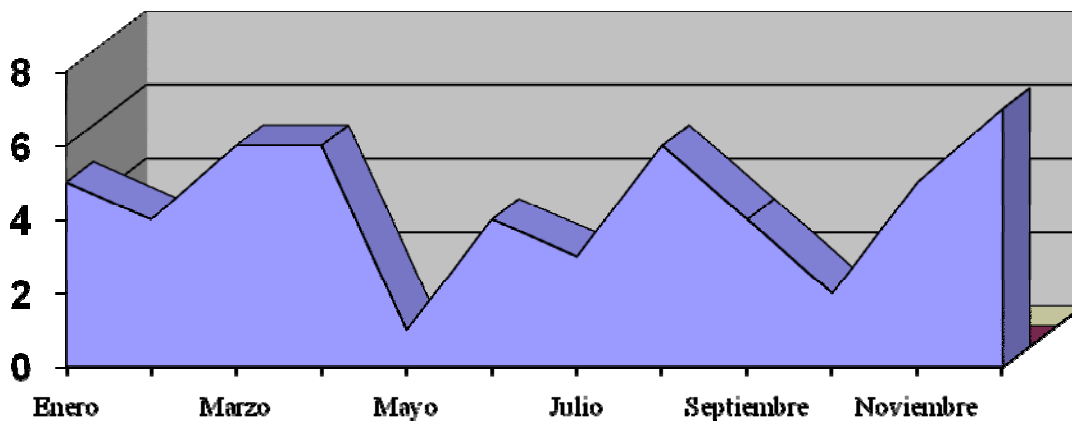
TABLA 2. Fecha de ingreso de los pacientes



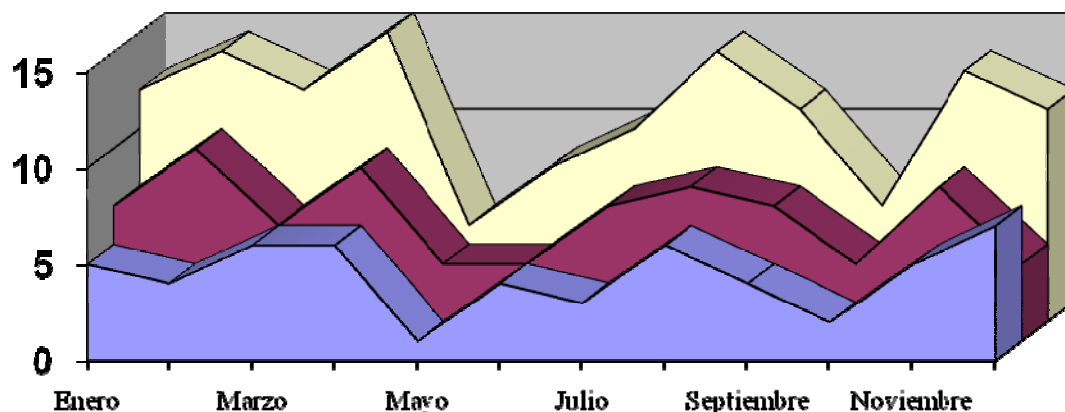
GRAFICA 8. Fechas de ingreso de los pacientes



GRAFICA 9. Fechas de ingreso de los pacientes femeninos



GRAFICA 10. Fechas de ingreso de los pacientes masculinos



GRAFICA 11. Comparación entre ambos sexos y población total

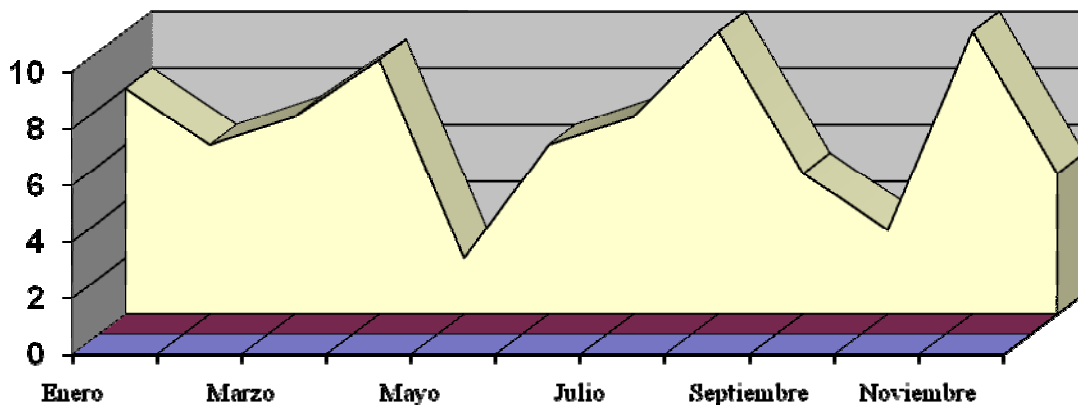
IC 99%	IC 95%	IC 90%
10.9 ± 2.159	10.9 ± 1.646	10.9 ± 1.386

TABLA 3. Coeficientes de confiabilidad para la población general, con valores de dispersión esperados.

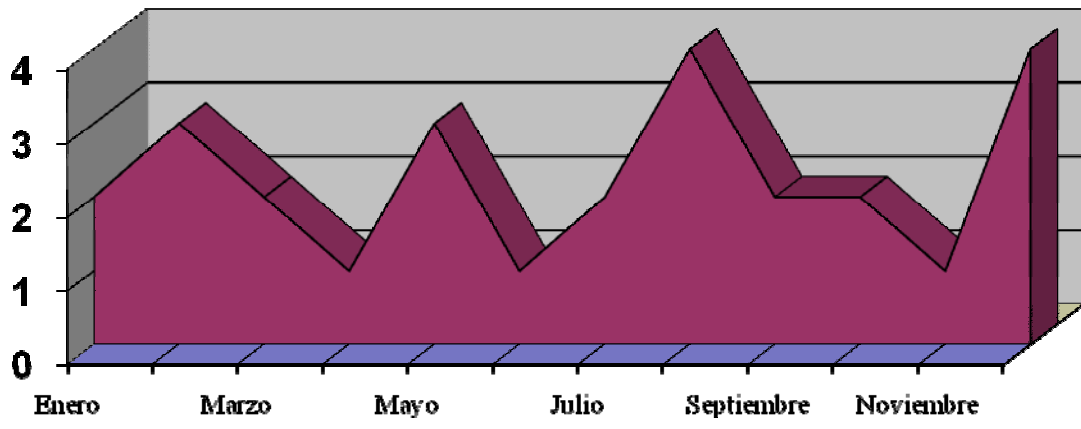
A continuación se distribuyeron los pacientes de acuerdo a la causa de la pancreatitis. Debido a que existieron tres causas principales, solo se tomaron en cuenta las pancreatitis de origen biliar (n= 78), las idiopáticas (n=27) y las de origen alcohólico (n=15). Los resultados de acuerdo al mes de ingreso se presentan en la **tabla 4** y en las **graficas 12, 13, 14 y 15**.

MES	ORIGEN BILIAR	IDIOPATICAS	ALCOHOLICAS
ENERO	8	2	1
FEBRERO	6	3	2
MARZO	7	2	3
ABRIL	9	1	3
MAYO	2	3	0
JUNIO	6	1	0
JULIO	7	2	0
AGOSTO	10	4	0
SEPTIEMBRE	5	2	0
OCTUBRE	3	2	1
NOVIEMBRE	10	1	3
DICIEMBRE	5	4	2

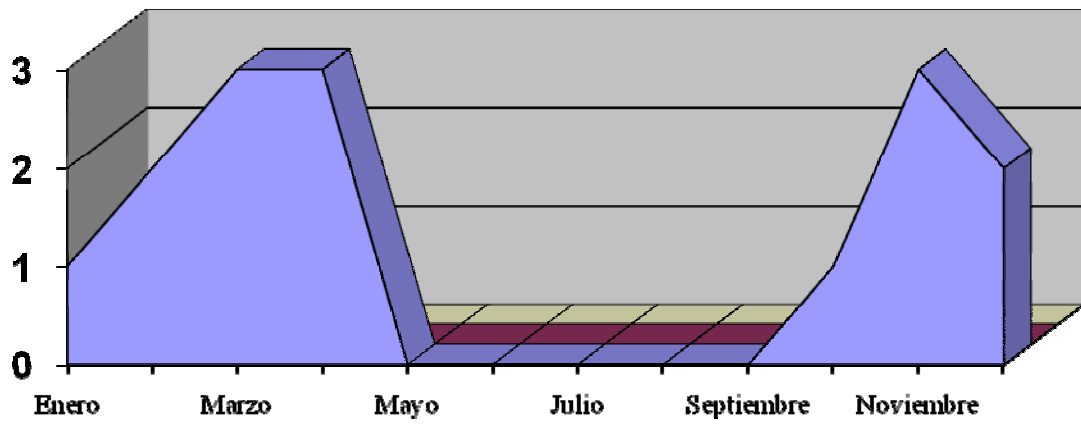
TABLA 4. Fechas de ingreso de los pacientes por causa de la pancreatitis aguda



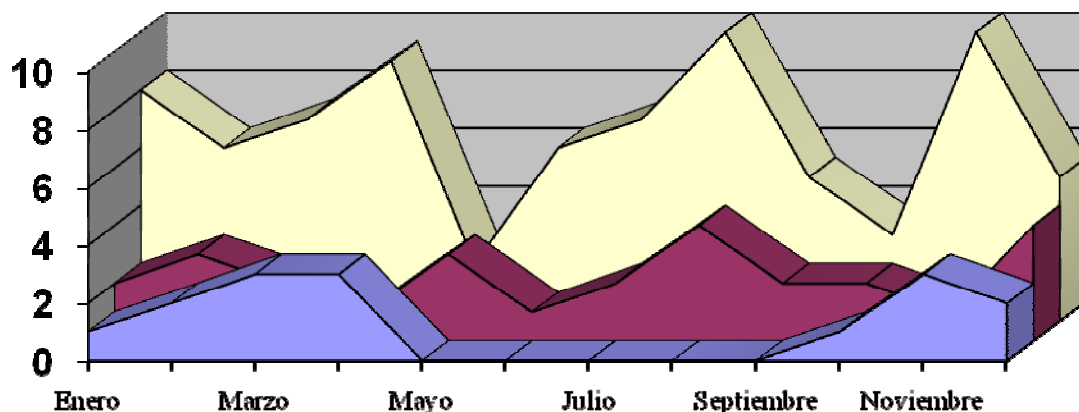
GRAFICA 12. Fecha de ingreso de pacientes con pancreatitis biliar



GRAFICA 13. Fecha de ingreso de pacientes con pancreatitis idiopatica



GRAFICA 14. Fecha de ingreso de pacientes con pancreatitis alcohólica



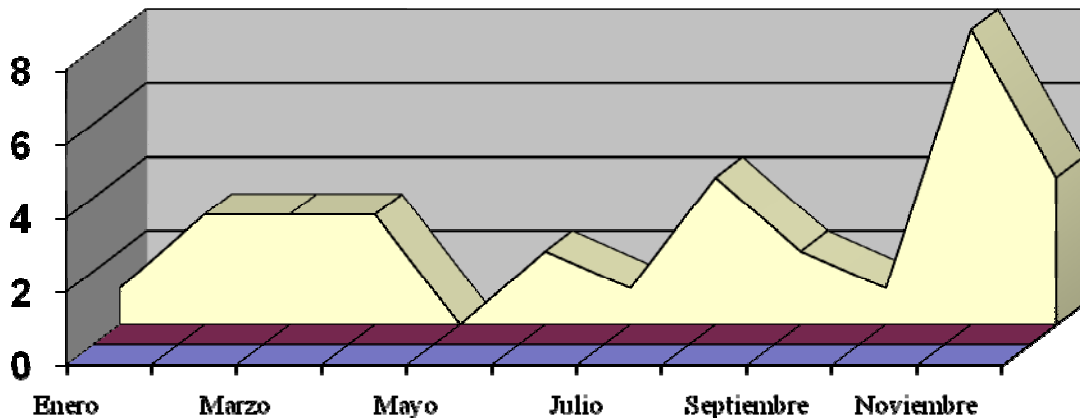
GRAFICA 15. Comparación de las fechas de ingreso en las diferentes etiologías

Finalmente se dividieron los pacientes de acuerdo al año de ingreso (2005, 2006 o 2007) y se determinó su fecha de ingreso. Los resultados se presentan en la **tabla 5** y en las **graficas 16, 17, 18 y 19**. En el año de 2005 el número de casos fue 32 con un rango de 0 a 8 por mes, el promedio fue 2.66, la desviación estándar (s) fue 2.103 y la varianza (s^2) de 4.422. En 2006 el número de casos fue 65 con un rango de 3 a 8 por mes, el promedio fue 5.4, la desviación estándar (s) fue 1.378 y la varianza (s^2) de 1.898. Por último, en 2007 el número de casos fue 34 con un rango de 0 a 5 por mes, el promedio fue 2.83, la desviación estándar (s) fue 1.642 y la varianza (s^2) de 2.696.

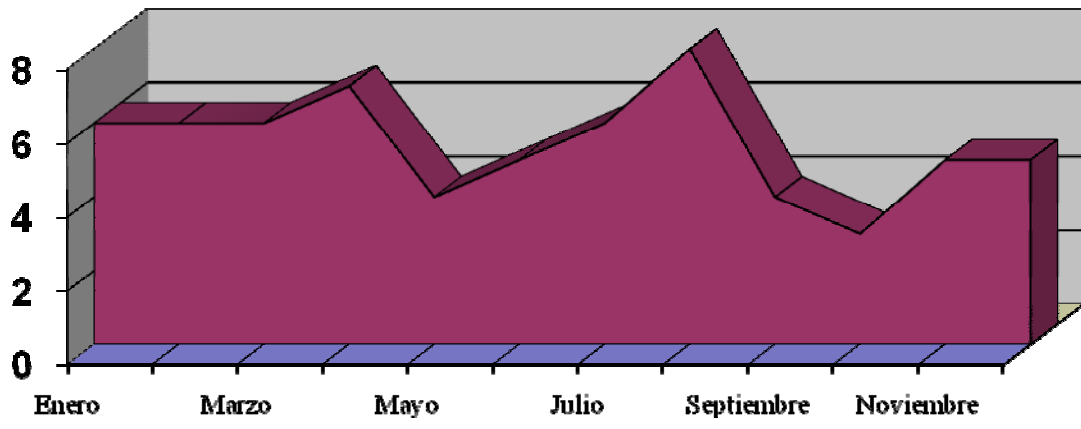
En la **tabla 6** se presenta el coeficiente de confiabilidad (IC) a valores de 90, 95 y 99% para las poblaciones de cada año del estudio.

MES	2005	2006	2007
ENERO	1	6	5
FEBRERO	3	6	5
MARZO	3	6	3
ABRIL	3	7	5
MAYO	0	4	1
JUNIO	2	5	2
JULIO	1	6	3
AGOSTO	4	8	2
SEPTIEMBRE	2	4	4
OCTUBRE	1	3	2
NOVIEMBRE	8	5	0
DICIEMBRE	4	5	2

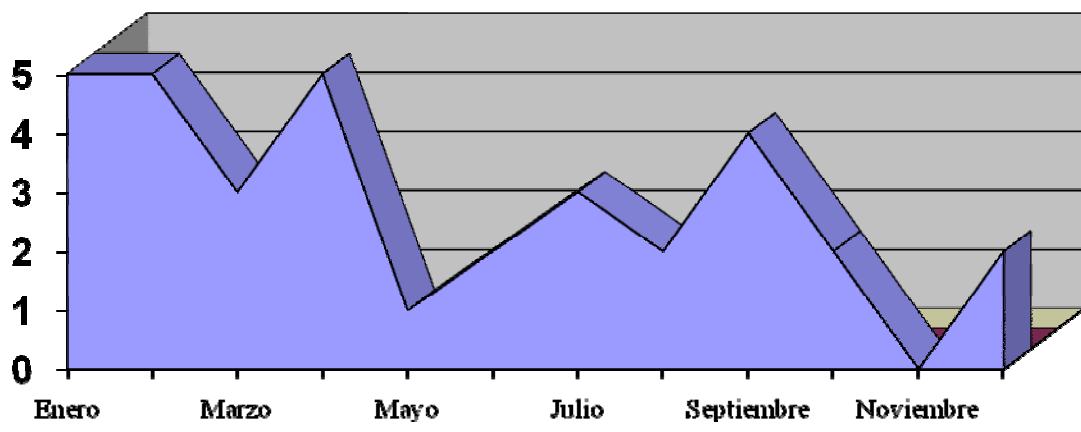
TABLA 5. Fechas de ingreso de los pacientes por año



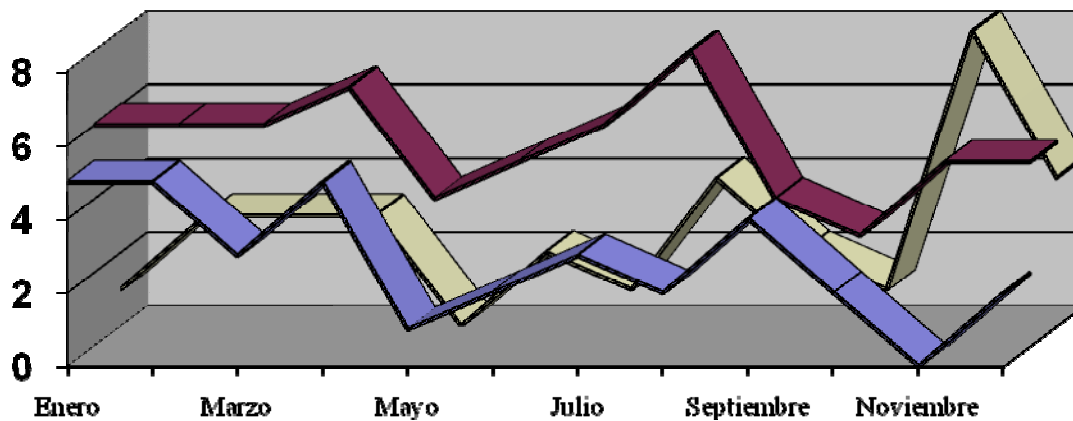
GRAFICA 16. Fechas de ingreso de los pacientes en el año de 2005



GRAFICA 17. Fechas de ingreso de los pacientes en el año de 2006



GRAFICA 18. Fechas de ingreso de los pacientes en el año de 2007



GRAFICA 19. Comparación de las fechas de ingreso de los pacientes en los años de 2005, 2006 y 2007

AÑO	IC 99%	IC 95%	IC 90%
2005	2.66 ± 0.947	2.66 ± 0.722	2.66 ± 0.608
2006	5.4 ± 0.406	5.4 ± 0.310	5.4 ± 0.260
2007	2.83 ± 0.577	2.83 ± 0.440	2.83 ± 0.370

TABLA 6. Coeficientes de confiabilidad por año, con valores de dispersión esperados.

ANALISIS DE RESULTADOS

La población estudiada (n = 131) tuvo una edad promedio de 40 años con un rango amplio desde los 17 a los 84 años, aunque la mayoría fueron de sexo femenino, la diferencia no fue importante respecto a los del sexo masculino (60 vs 40%). De igual forma las edades promedio de los pacientes fueron similares en ambos sexos (39 las mujeres y 41 años los hombres). La **grafica 4** nos permite observar que la distribución de edades de los pacientes fue similar en ambos sexos respecto a las frecuencias y los rangos, aunque la presentación de casos de pancreatitis en los hombres prácticamente concluyo a los 67 años, ya que después de esta edad solo se presento un caso de 84 años (**grafica 2**).

La principal causa de la pancreatitis fue la biliar (59%), seguida por la idiopática (21%) y la alcohólica (11%). Las otras causas de la enfermedad fueron más bien raras. Sin embargo al revisar las distribuciones de causas de acuerdo al sexo se encontraron diferencias importantes. En el caso de los hombres (**grafica 6**), las principales causas fueron la biliar (39%) y la alcohólica (28%). Mientras que en caso de las mujeres (**grafica 7**) la gran mayoría de los casos (73%) fueron de origen biliar, seguidos por los casos idiopáticos (19%), y no se encontró un solo caso de pancreatitis alcohólica. Este último dato refleja indudablemente un sesgo importante en la población de estudio que amerita mayor estudio.

En cuanto al principal objetivo de este estudio, se observo (**grafica 8**) que las fechas de ingreso de los pacientes presentaron

una variación importante respecto al mes del año. Aunque existieron picos de mayor incidencia en los meses de febrero, abril, agosto y noviembre (**tabla 2**), estos no fueron tan marcados como los decrementos en frecuencia en los meses de mayo y octubre. Si tomamos en cuenta la desviación estándar de la población, solo salio del rango esperado el incremento de frecuencia del mes de abril, pero se mantienen fuera del mismo los descensos de mayo y octubre. Al obtener los coeficientes de confiabilidad, encontramos que estas variaciones fueron significativas, ya que la distribución esperada debía de ser casi uniforme de acuerdo al tamaño de la población si en verdad no existieran factores externos que la determinaran.

Esta distribución se observo también al dividir a los pacientes de acuerdo al sexo. En el caso de las mujeres (**grafica 9**), las mayores frecuencias fueron en febrero, abril, agosto y noviembre y los de baja frecuencia fueron en mayo-junio, octubre y diciembre. En los hombres (**grafica 10**) los incrementos fueron en los meses de marzo-abril, agosto y diciembre, con decrementos en mayo y octubre. Al comparar las distribuciones (**grafica 11**), encontramos que estas fueron muy similares con picos de máxima frecuencia parecidos pero los meses de baja frecuencia fueron constantes y casi idénticos.

Al dividir la población de acuerdo a las principales causas de la pancreatitis aguda se encontró también una notable variación en el número de ingresos a lo largo del año. Los casos de pancreatitis biliar (**grafica 12**) se incrementaron en abril, agosto y noviembre, y disminuyeron en mayo y octubre. La pancreatitis idiopática (**grafica 13**) aumento en febrero, mayo, agosto y diciembre para disminuir en abril, junio y noviembre. Los casos de pancreatitis alcohólica

(**grafica 14**) tuvieron una distribución especial, con aumento en marzo-abril y noviembre, y ningún caso reportado entre los meses de mayo a septiembre. Esta frecuencia quizás estuvo determinada por el escaso número de pacientes ($n=15$) de este último grupo.

Hasta este momento los resultados nos hacen ver que la frecuencia de pancreatitis varia a lo largo del año, con picos de incidencia y decremento, siendo estos últimos los más constantes sin importar el sexo de los pacientes o la causa de la pancreatitis. Con el objetivo de establecer si este es un fenómeno cíclico, se dividió a los pacientes en grupos diferentes de acuerdo al año de ingreso.

Los años de 2005 y 2007 tuvieron prácticamente el mismo numero de casos (32 y 34 respectivamente), mientras que en 2006 el numero de casos fue mucho mayor (65 casos). De forma consistente con este hecho, en el grupo de 2006 la desviación estándar y la varianza fueron las menores. A mayor población se espera que las medidas de dispersión sean menores, si no existen factores externos que la determinen.

Al graficar los diferentes años se repitió el fenómeno de frecuencias de casos diferentes en cada mes En el 2005 (**grafica 16**) el incremento de casos ocurrió en el mes de noviembre, con disminución en mayo y octubre. En 2006 (**grafica 17**), el incremento fue en abril y agosto, con decremento en mayo y octubre. Finalmente en el 2007 (**grafica 18**), los casos fueron más frecuentes en enero-febrero, abril y septiembre, con disminución en mayo y noviembre.

Al comparar los diferentes años (grafica 19), se encontró que las graficas fueron similares, sin embargo en todas fueron constantes los meses de disminución de casos más que los de

incremento. En todos los años existieron disminución de casos en mayo y en octubre, excepto en 2007 cuando el decremento de octubre se desplazo un mes a noviembre.

Los coeficientes de confiabilidad obtenidos en cada año demostraron que las variaciones en el número de casos siempre fueron significativas tanto en incremento como en disminución de los mismos.

DISCUSIÓN

Varios estudios muestran que existe mayor frecuencia de enfermedades graves del aparato cardiovascular en determinadas épocas del año⁴⁵⁻⁵⁰. Pero también la variación estacional del inicio de diferentes enfermedades gastrointestinales está documentado. Algunos estudios reportan que la mayor incidencia de la enfermedad ulcerosa péptica se encuentra en otoño e invierno, y de la colitis ulcerativa en otoño y verano⁵¹⁻⁵⁴.

Existen pocas publicaciones a nivel internacional que relacionen la presencia de un mayor número de casos de pancreatitis en determinados meses o estaciones del año.

Investigadores de poblaciones de ciertos países del mundo encuentran asociación de un mayor número de episodios de pancreatitis en determinadas estaciones del año, dicha asociación en algunos casos, tiene relación con los meses de mayor consumo de alcohol⁶¹. También se reporta que los eventos de pancreatitis ocurridos durante los meses de clima frío, se caracterizan por presentar una mayor tasa de mortalidad⁶⁰.

Hasta ahora la única relación que se ha encontrado a favor de la variación estacional de la pancreatitis es el vínculo entre los usos y costumbres de la población y la mayor frecuencia de casos de pancreatitis por un lado, y por el otro, la mayor severidad de los episodios de pancreatitis en los meses de clima frío. Se desconoce si la variación de las funciones corporales que se lleva a cabo en

cada estación del año incrementa o disminuyen de alguna manera el riesgo de pancreatitis.

La variación diaria de algunas funciones biológicas se han encontrado como posibles cofactores en el desarrollo de enfermedades gastrointestinales importantes, como ejemplo la relación entre los niveles de melatonina y el desarrollo de úlcera duodenal, observando que el aumento de la secreción de los niveles de melatonina actúa como protector de la mucosa gastrointestinal al inducir la producción de prostaglandinas y óxido nítrico⁶¹.

En estudios experimentales al inducir pancreatitis en ratas y exponerlas a la oscuridad presentaron menos severidad y mortalidad. Tomando en cuenta que la melatonina tiene una secreción cíclica, luz-oscuridad, se llegó a la conclusión de que la melatonina disminuye la producción de radicales libres, incrementa la acción de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa con lo que disminuye la muerte celular en su fase de mayor secreción, la oscuridad⁶².

Al medir niveles séricos de melatonina durante el día y durante la noche a lo largo de todos los meses del año se observó que los niveles diurnos no tienen variaciones significativas, sin embargo los niveles nocturnos presentaron elevación significativa en determinados meses del año⁶².

Debido a que los fenómenos climatológicos, ambientales y los ciclos luz oscuridad varían entre los diferentes países dependiendo de la latitud a la que se encuentren, el estudio de la participación de estos fenómenos en el desarrollo y severidad de la pancreatitis se debe de individualizar, inclusive en las diferentes regiones de un mismo país.

En la presente investigación se observó un decremento de los casos de pancreatitis significativo y constante en los tres años analizados, la disminución tuvo lugar en los meses de Mayo y Octubre-noviembre. En nuestro medio no existen investigaciones que determinen la fluctuación de los niveles séricos de melatonina en los diferentes meses del año, por ello no podemos establecer alguna relación existente que justifique nuestros resultados, pero sí queda abierta esta posible relación para futuras investigaciones.

En Italia encontraron una relación entre los meses con clima frío y la presentación de casos de pancreatitis con mayor morbilidad y mortalidad independientemente de la causa⁵⁹. En nuestro estudio no tomamos en cuenta la variación de la severidad y/o mortalidad de la enfermedad.

Revisamos los registros mensuales del servicio meteorológico nacional de los años 2005,2006 y 2007 en cuanto a la variación de la temperatura, y al relacionarlo con la variación anual de la pancreatitis en nuestro estudio no encontramos resultados significativos.

En Finlandia el aumento de los casos de pancreatitis alcohólica se relacionó estrechamente con los meses de mayor consumo de alcohol secundario a los festejos⁶⁰. En el estudio presentado por los finlandeses el 70% de las pancreatitis tenían como causa el alcohol a diferencia de nuestro estudio donde el 11% de 131 casos se adjudican al alcohol, y no encontramos predominio de pancreatitis alcohólica en los meses de mayor festejo.

En los tres años analizados del presente estudio se observó una disminución significativa y constante de los casos de pancreatitis en Mayo y Octubre-noviembre, desconocemos si la

variación de las funciones fisiológicas que hay con los cambios de estación aumente o disminuyan el riesgo de pancreatitis.

Al encontrar que existe una variación anual en la incidencia de la pancreatitis y que el patrón de decremento de los casos se repite cíclicamente en los tres años analizados, podemos concluir que existen factores biológicos y/o sociales que tienen una participación importante en la presentación de la enfermedad.

La presente información nos sirve para que se abran nuevas rutas de investigación que nos ayuden finalmente en la prevención, tratamiento y recuperación de los pacientes que estén en riesgo o sean víctimas de esta enfermedad.

ANEXO 1

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:		EXP:
Edad:		Sexo:
Ingreso:		Egreso:
DIAGNÓSTICO DE INGRESO:	PESO:	TALLA:
ETIOLOGÍA:		
TIEMPO DE EVOLUCIÓN:		
SÍNTOMAS:		
ETIOLOGÍA: BILIAR ETÍLICA IDIOPÁTICA POSTCPRE POSTRAUMÁTICA POSTOPERATORIA HIPERLIPÉMICA OTRA		
VALORACIÓN NUTRICIONAL GLOBAL SUBJETIVA: A B C		
TELE DE TÓRAX: NORMAL SI NO	DERRAME PLEURAL UNILATERAL DERRAME PLEURAL BILATERAL	
ULTRASONIDO: COLELITIASIS PANCREATITIS	DILATACIÓN DE LA VÍA BILIAR NORMAL.	
TOMOGRFÍA: NECROSIS BALTAZAR:	PORCENTAJE:	
HIPOXIA SEVERA DISNEA OLIGURIA SANGRADO DIGESTIVO. CONFUSIÓN. CHOQUE INFECCIÓN ABDOMEN A TENSIÓN.		

HEMATOCRITO LEUCOCITOS GLUCOSA DHL TGO CREATININA SECUESTRO DE LIQUIDOS AMILASA LIPASA ALBUMINA NA K CL CALCIO PH PO2 PCO2 EXCESO DE BASE HCO3 SATURACIÓN APACHE			
---	--	--	--

ANTIBIÓTICOS: DIAS:

TIPO:
CAMBIO
CULTIVOS

CIRUGÍA: PROCEDIMIENTO

DIA REOPERACIÓN

ESTANCIA EN UCI DÍAS

INDICACIÓN

APOYO NUTRICIONAL

DURACIÓN

COMPLICACIONES PSEUDOQUISTE ABSCESO NECROSIS INFECTADA OTRAS

DEFUNCIÓN

CAUSA.

REFERENCIAS

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128: 586.
2. Crawford JM, Cotran RS. El páncreas. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins: Patología estructural y funcional. Quinta edición. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. España 1998. p.993.
3. Sarles H. Proposel adopted unanimously by the participants of the symposium, Marseilles 1963. *Bibliotheca Gastroenterológica* 1965; 7: 7.
4. Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification of Marseilles, Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 : 641.
5. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545.
6. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: Data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1959.
7. Claim JE, Pearson RK. Diagnóstico de la pancreatitis crónica: ¿se requiere un parámetro?. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 787.
8. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998; 42: 886.

9. Banks PA. Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (supl. 1): S226 – 30.
10. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243.
11. Dirección General de Estadística e Informática. Estadística de egresos hospitalarios de la Secretaria de Salud, 1999. *Salud Publica de México* 2000; 42: 456.
12. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaria de Salud. Estadística de egresos hospitalarios del sector público del Sistema Nacional de Salud, 2000. *Salud Publica de México* 2002; 44: 158.
13. Sánchez-Lozada R, Ortiz-González J, Carvajal de Nova DM, et al. Pancreatitis aguda: experiencia de 5 años en el Hospital General de México. Trabajo presentado en el XXV Congreso Nacional de Cirugía General. Resumen en *Cir Gen* 2001; 23 (supl. 1): S80.
14. Archivo clínico. Hospital General de México. 2003.
15. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724.
16. Wilson C, Imrie CW. Changing pattern of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961- 1985. *Br J Surg* 1990; 77: 731.
17. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255.

18. McKey CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984- 1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302.
19. Ortega-Caudillo L, Herrera-Esquivel J, Obregón-Casanueva L, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas a un manejo protocolizado de la pancreatitis aguda. *Cir Gen* 2003; 25: 103.
20. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AL. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br. J Surg* 1987; 74: 398.
21. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999; 86: 465.
22. Alvarez-Castelló R. Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar sometidas a vagotomía. *Cir Ciruj* 2002; 70: 267.
23. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198.
24. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76.
25. Lankisch PG, Banks PA. *Pancreatitis*. New York. Springer, 1998.
26. Topazian M, Gorelick FS . Acute pancreatitis. In: Yamada T, Añpers DH, Laine L, et al. *Textbook of gastroenterology*, 3 Ed. Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins. 1999. p. 2121.
27. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología medica*. Décima edición.. McGraw-Hill-Interamericana editores. México 2001. p. 889.

28. Grady T, Mah'moud M, Otani T, et al. Zymogen proteolysis within the pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. *Am J Physiol* 1998; G1010: 275.
29. Figarella C, Mischczuk-Jamska B, Barret A. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens: activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1988; 369: 293.
30. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenia de la pancreatitis aguda. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 661.
31. Marks WH, Ohlsson K. Isolation and partial characterization of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1982; 717: 91.
32. Hirano T, Saluja A, Ramarao P. Apical secretion of lysosomal enzymes in rabbit pancreas occurs via secretagogue regulated pathway and is increased after pancreatic duct obstruction. *J Clin Invest* 1991; 87: 865.
33. O'Konsky MS, Pandol SJ. Effects of caerulein on the apical cytoskeleton of the pancreatic acinar cell. *J Clin Invest* 1990; 86: 1649
34. O'Konsky MS, Pandol SJ. Cholecystokinin JMV-180 and caerulein effects on the pancreatic acinar cell cytoskeleton. *Pancreas* 1993; 8: 638.

ANEXO 1

HOJAS DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:		EXP:
Edad:		Sexo:
Ingreso:		Egreso:
DIAGNÓSTICO DE INGRESO:	PESO:	TALLA:
ETIOLOGÍA:		
TIEMPO DE EVOLUCIÓN:		
SÍNTOMAS:		
ETIOLOGÍA: BILIAR ETÍLICA IDIOPÁTICA POSTCPRE POSTRAUMÁTICA POSTOPERATORIA HIPERLIPÉMICA OTRA		
VALORACIÓN NUTRICIONAL GLOBAL SUBJETIVA: A B C		
TELE DE TÓRAX: NORMAL SI DERRAME PLEURAL UNILATERAL NO DERRAME PLEURAL BILATERAL		
ULTRASONIDO: COLELITIASIS DILATACIÓN DE LA VÍA BILIAR PANCREATITIS NORMAL.		
TOMOGRAFÍA: NECROSIS PORCENTAJE: BALTAZAR:		
HIPOXIA SEVERA DISNEA OLIGURIA SANGRADO DIGESTIVO. CONFUSIÓN. CHOQUE INFECCIÓN ABDOMEN A TENSIÓN.		

HEMATOCRITO LEUCOCITOS GLUCOSA DHL TGO CREATININA SECUESTRO DE LIQUIDOS AMILASA LIPASA ALBUMINA NA K CL CALCIO PH PO2 PCO2 EXCESO DE BASE HCO3 SATURACIÓN APACHE			
---	--	--	--

ANTIBIÓTICOS: DIAS:

TIPO:
CAMBIO
CULTIVOS

CIRUGÍA: PROCEDIMIENTO

DIA REOPERACIÓN

ESTANCIA EN UCI DÍAS

INDICACIÓN

APOYO NUTRICIONAL

DURACIÓN

COMPLICACIONES PSEUDOQUISTE ABSCESO NECROSIS INFECTADA OTRAS

DEFUNCIÓN

CAUSA.

REFERENCIAS

1. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993; 128: 586.
2. Crawford JM, Cotran RS. El pancreas. En: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins: Patología estructural y funcional. Quinta edición. Ed. McGraw-Hill-Interamericana. España 1998. p.993.
3. Sarles H. Proposel adopted unanimously by the participants of the symposium, Marseilles 1963. Bibliotheca Gastroenterológica 1965; 7: 7.
4. Sarles H, Adler G, Dani R, et al. The pancreatitis classification of Marseilles, Rome 1988. Scand J Gastroenterol 1989; 24 : 641.
5. Sarles H, Sarles JC, Camatte R, et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. Gut 1965; 6: 545.
6. Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, et al. An update on recurrent acute pancreatitis: Data from five European countries. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1959.
7. Claim JE, Pearson RK. Diagnóstico de la pancreatitis crónica: ¿se requiere un parámetro?. Surg Clin North Am 1999; 79: 787.
8. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. Gut 1998; 42: 886.

9. Banks PA. Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (supl. 1): S226 – 30.
10. Sunamura M, Lozonschi L, Takeda K, Kobari M, Matsuno S. Criteria for diagnosis of acute pancreatitis in Japan and clinical implications. *Pancreas* 1998; 16: 243.
11. Dirección General de Estadística e Informática. Estadística de egresos hospitalarios de la Secretaría de Salud, 1999. *Salud Publica de México* 2000; 42: 456.
12. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño de la Secretaría de Salud. Estadística de egresos hospitalarios del sector público del Sistema Nacional de Salud, 2000. *Salud Publica de México* 2002; 44: 158.
13. Sánchez-Lozada R, Ortiz-González J, Carvajal de Nova DM, et al. Pancreatitis aguda: experiencia de 5 años en el Hospital General de México. Trabajo presentado en el XXV Congreso Nacional de Cirugía General. *Resumen en Cir Gen* 2001; 23 (supl. 1): S80.
14. Archivo clínico. Hospital General de México. 2003.
15. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN. Acute pancreatitis: A lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26: 724.
16. Wilson C, Imrie CW. Changing pattern of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961- 1985. *Br J Surg* 1990; 77: 731.
17. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34: 1255.

18. McKey CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg* 1999; 86: 1302.
19. Ortega-Caudillo L, Herrera-Esquivel J, Obregón-Casanueva L, et al. Morbilidad y mortalidad asociadas a un manejo protocolizado de la pancreatitis aguda. *Cir Gen* 2003; 25: 103.
20. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AL. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br. J Surg* 1987; 74: 398.
21. Appelros S, Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg* 1999; 86: 465.
22. Alvarez-Castelló R. Evolución de la pancreatitis aguda experimental en ratas Wistar sometidas a vagotomía. *Cir Ciruj* 2002; 70: 267.
23. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1198.
24. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998; 175: 76.
25. Lankisch PG, Banks PA. *Pancreatitis*. New York. Springer, 1998.
26. Topazian M, Gorelick FS . Acute pancreatitis. In: Yamada T, Añpers DH, Laine L, et al. *Textbook of gastroenterology*, 3 Ed. Philadelphia. Lippincott-Williams & Wilkins. 1999. p. 2121.

27. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología medica. Décima edición.. McGraw-Hill-Interamericana editores. México 2001. p. 889.
28. Grady T, Mahímoud M, Otani T, et al. Zymogen proteolysis within the pancreatic acinar cell is associated with cellular injury. Am J Physiol 1998; G1010: 275.
29. FigarellaC, Miszczuk-Jamska B, Barret A. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens: activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1. Biol Chem Hoppe Seyler 1988; 369: 293.
30. Karne S, Gorelick FS. Etiopatogenia de la pancreatitis aguda. Surg Clin North Am 1999; 79: 661.
31. Marks WH, Ohlsson K. Isolation and partial characterization of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in the rat. Biochim Biophys Acta 1982; 717: 91.
32. Hirano T, Saluja A, Ramarao P. Apical secretion of lysosomal enzymes in rabbit páncreas occurs via secretagoge regulated pathway and is increased after pancreatic duct obstruction. J Clin Invest 1991; 87: 865.
33. O´Konsky MS, Pandol SJ. Effects of caerulein on the apical cytoskeleton of the pancreatic acinar cell. J Clin Invest 1990; 86: 1649
34. O´Konsky MS, Pandol SJ. Cholecystokinin JMV-180 and caerulein effects on the pancreatic acinar cell cytoeskeleton. Pancreas 1993; 8: 638.

35. Lassen A, Ohlsson K. Protease inhibitors in acute pancreatitis: correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 779.
36. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27: 749.
37. Tomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AL. Epidemiology and outcome of the acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 398.
38. Sánchez-Lozada R, Acosta-Rosero AV, Chapa-Azuela O, Hurtado-Lopez LM. Etiología como determinante de severidad en la pancreatitis aguda. *Gac Med Mex* 2003; 139: 27.
39. Glazer G, Mann DV. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998; 42 (Supp. 2) : S1.
40. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 589.
41. Chebli JM, Herrari AP, Silva MR, et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology. *Arq Gastroenterol* 2000; 37: 93.
42. Tomas A, Vida F, Ponce J. Acute recurrent pancreatitis in a patient with Oddi's dysfunction. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 279
43. Sherman S, Jamidar P, Reber H. Idiopathic acute pancreatitis: endoscopic approach to diagnoses and therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1541.

44. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705.
45. Gellerani M, Manfredini R, Ricci L, Grandi E, Cappato R, Calo G, Sudden death from pulmonary thromboembolism: chronobiological aspects. *Eur Heart J* 1992;13:661-665.
46. Manfredini R, Gellerani M, Salmi R, Zamboni P, Fersini C. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patient: evidence of winter peak. *J Int Med Res* 1994;22:85-89.
47. Gellerani M, Portaluppi F, Maida G, Chiericato A, Calzolari F, Trapella G. Circadian and circannual rhythmicity in the occurrence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1996; 27: 1793-1797.
48. Gellerani M, Trapella G, Manfredini R, Pasin M, Napolitano M, Migliore A. Acute intracerebral hemorrhage: and circannual patterns of onset, *Acta Neurol Scand* 1994; 89:280-286.
49. Manfredini R, Portaluppi F, Salmi R, Zamboni P, la Cecilia O, Kuwornu Afi H, Regoli F, Bigoni M, Gellerani M. Variation in the occurrence of nontraumatic rupture of thoracic aorta. *Am J Emerg Med* 1999;17:672-674.
50. Metha HR, Manfredini R, Hassan F, Sechtem U, Bossone E, Oh Jk, Cooper JV, Smith DE, Portaluppi F Penn M, Hutchison S, Nienaber CA, Isselbacher EM, Eagle KA. Chronobiological patterns of acute aortic dissection. *Circulation* 2002; 106: 1110-1115.
51. Hall WH, Read RC, Mesard L, Lee LE Robinette CD. The Calendar and Duodenal Ulcer. *Gastroenterology* 1972;62:1120-4.

52. Fich A Goldin E, Zimmerman J Rachmilewitz D. Seasonal variations in the frequency of endoscopically diagnosed duodenal ulcers in Israel. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:380-2.
53. Bendahan J Giboa S, Paran H Neufeld D, Pomerantz I Nivis B, et al. Seasonal pattern in the incidence of bleeding caused by peptic ulcer in Israel. *AM J Gastroenterol.* 1992; 87:733-35.
54. Nomura T, Ohkusa T, Araki A. Chuganji Y Momoi M. Takashimizu I et al. Influence of climate factors in the incidence of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:619-23.
55. Lankish P, Assmus C, Pfllichthofer D. The calendar and acute pancreatitis. *Pancreas* 1998,16;465-7.
56. Tivon K Cohen P. Seasonality in duodenal ulcer disease; possible relationship with circannually cycling neurons enclosed in the biological clock. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1189-1190.
57. Thomopoulos KC, Kastsakoulis EC, Margaritis VG, Mimidis KP Vagianos CE. Seasonality in the prevalence of acute upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:576-579.
58. Paul GL, Christin A, Diana P. The calendar of acute pancreatitis. *Pancreas*;1998:16.4:465-467.
59. Massimo G, Benedetta B, Raffaella S. Seasonal variation in the onset of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology.* 2004. 15;10(22):3328-3331.
60. S. Raty. J Sead. H Alho. Alcoholic, but Biliary, Pancreatitis Varies Seasonally in Occurrence. *Scand J Gastroenterol.*2003;38;794-797.

61. Jolonta J. Tomasz B. Stanislaw J. Melatonin as organoprotector in the stomach and the pancreas. J Pineal Res. 2005;38:73-83.
62. Afser B. Huya C. Serop A. Melatonin protects against pancreatobiliary inflammations an associated remote organ injury in rats. J Pineal Res. 2004;37:261275.