

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS -LEON



TESIS

Para optar al Título de:
Doctor en Medicina y Cirugía

**Factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados
en el HEODRA, León, Enero 2008 – Julio 2010.**

Autora: Xilonen Segovia Moreno Pino
Carlos José Nájar Travers

Tutor: Dr. Ricardo Cuadra Solórzano
Médico Internista.

Asesor: Dr. Rodolfo Peña PhD
Prof. Titular Dpto. salud pública

León, febrero de 2011

Dedicatoria

Dedicamos la presente tesis a Dios por ser nuestro guía espiritual y darnos la oportunidad de servir y ayudar a los demás.

A los seres que más amamos en este mundo.

Nuestros padres que nos han dado la vida, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándonos y brindándonos todo su amor.

A nuestra hija Lya Valentina, por ser la fuente de inspiración y motivación para superarnos cada día más y así poder luchar para que la vida nos depara un futuro mejor.

Agradecimiento

Primero y antes que nada dar gracias a Dios, por estar con nosotros en cada paso que damos, por fortalecer nuestros corazones e iluminar nuestra mente y por haber puesto en nuestro camino a aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el período de estudio.

A las autoridades del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, especialmente al Dr. Ricardo Cuadra, Francisco Tercero y Dr. Edgar Delgado quienes nos han brindado el apoyo y material necesario para llevar a cabo el presente estudio.

A todas y cada una de las personas que de una u otra manera contribuyeron en la realización de dicho estudio.

Opinión del tutor

Considero que esta monografía reúne los requisitos metodológicos y científicos establecidos por las autoridades universitarias, para la conclusión de estudios de médico general.

La actividad investigativa formal en su sentido amplio, es muy pobre en nuestro país y difícilmente la realización de un estudio permite compensar dicho fenómeno, sin embargo da las pautas al autor para entrar en contacto con el proceso, lo cual es de suma importancia.

Me parece que la realización del presente estudio, permitió a los autores tener una visión cercana de lo arduo que esta actividad puede ser y con ello espero que en un futuro se conviertan en médicos investigadores, dado que los cambios son permanentes y constantes y así poder construir al acervo médico científico de nuestro país.

ÍNDICE

Contenido	Páginas
Introducción.....	1
Justificación.....	3
Planteamiento del problema.....	4
Hipótesis.....	5
Objetivos.....	6
Marco teórico.....	7
Materiales y Métodos.....	20
Resultados.....	24
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Recomendaciones.....	28
Bibliografía.....	29
Anexos.....	31

Introducción

La pancreatitis aguda, es una enfermedad inflamatoria del páncreas y puede ser edematosa (leve) o necrotizante (severa) y representa un reto diagnóstico en pacientes con dolor abdominal. Los casos leves se resuelven sin complicaciones graves en el 80% de los pacientes, pero tiene complicaciones y una mortalidad considerable en hasta un 20% de los pacientes y constituye una carga importante en morbilidad y en costos hospitalarios. En los Estados Unidos representa más de 300,000 visitas a emergencia anualmente, con un incremento sostenido y una estancia promedio de 7 días.¹⁻⁴

Estudios de incidencia de pancreatitis aguda presentan grandes diferencias regionales. Estas diferencias son probablemente producto de diversos criterios diagnósticos de pancreatitis aguda utilizada en los diferentes países y regiones. Los informes publicados desde el año 2000 han revelado que las tasas de incidencia anual oscilan de 5 a 80 por 100,000 habitantes, pero muchos estudios sugieren un incremento en la incidencia en los últimos años a nivel global.⁵ Por otro lado casi el 25% de pacientes con pancreatitis agudas tienen recurrencias.⁶

Esta tendencia es desconcertante ya que la pancreatitis representa una carga para el sistema nacional de atención en salud de los países. Por ejemplo: en los Estados Unidos se estima que el costo total de hospitalización por pancreatitis aguda en el 2003 fue de 2.2 billones de dólares (IC 95%: 2.0-2.3 billones) a un costo promedio por hospitalización de 9,870 dólares (IC 95%: 9,300-10,400), y un costo promedio por día de estancia de 1,670 dólares (IC 95%: 1,620-1,720).⁷

En relación a los factores de riesgo descritos en la literatura, refieren que la pancreatitis aguda ocurre con mayor frecuencia entre los 30 y 70 años, cuando su causa es alcohólica su edad promedio es entre 30-40 años, en cambio en la litiásica se presenta entre 40-60 años. La frecuencia en ambos sexos es aproximadamente similar, variando según la etiología, siendo mayor frecuente en el sexo masculino cuando es de origen alcohólico, pero más frecuente en mujeres cuando es de origen biliar.²⁰

En un reciente estudio Ruíz (2008)⁸ realizó un estudio de casos y controles en el HEODRA y encontró que el alcoholismo fue un factor de riesgo significativo en la pancreatitis aguda. Sin embargo, se reportó un sesgo de selección debido a que muchos casos fueron manejados por el servicio de Medicina Interna y no por el de Cirugía.

El presente es un estudio de casos-controles realizado en el período comprendido Enero 2008-Julio 2010 con la finalidad de identificar los factores de riesgo asociados con pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados (en los servicios de Medicina y Cirugía) del HEODRA.

Justificación

Es reconocido que la pancreatitis aguda tiene alta morbilidad y que requiere de estudios sobre factores de riesgo relacionados con la misma. No obstante hay pocas investigaciones en Nicaragua que hayan estudiado factores asociados a dicha entidad. El presente estudio de casos y controles pretende contribuir a identificar factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el HEODRA.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el HEODRA, durante el período Enero 2008 – Julio 2010.

Hipótesis

La enfermedad del tracto biliar y el alcoholismo son los principales factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el HEODRA.

Objetivo General

Determinar los factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el HEODRA, durante el período Enero 2008 – Julio 2010

Marco Teórico

Epidemiología^{3,4}

La pancreatitis aguda es un problema creciente lo que plantea importantes secuelas médicas, quirúrgicas y financieras. En una reciente revisión sistemática se presenta las tendencias en la incidencia del primer ataque de pancreatitis aguda (PA) a partir de datos longitudinales de 12 estudios. La edad media del primer ataque fue en la sexta década. Este resultado se explica por un aumento de la incidencia de pancreatitis biliar entre las mujeres blancas mayores de 60 años. Las causas más comunes fueron los cálculos biliares (11% -56%), idiopática (8% -44%) y el alcohol (3% -66%). Sin embargo las microlitiasis oculta, es probablemente responsable de la mayoría de los casos de Pancreatitis Aguda idiopática.

La Pancreatitis Aguda biliar se encontró que era más común en sujetos de sexo femenino, la pancreatitis alcohólica es más común entre los hombres y la pancreatitis idiopática similares en ambos sexos. La incidencia de la Pancreatitis Aguda se ha presentado con un marcado aumento. La explicación de este aumento en la incidencia podría explicarse por las pruebas de rutina de enzimas pancreáticas en pacientes con dolor abdominal en los servicios de emergencia, otra explicación es el aumento en la incidencia de la enfermedad de cálculos biliares y la obesidad en la población.

Etiología^{3,4}

Con el fin de optimizar manejo inmediato y prevenir la recurrencia de la Pancreatitis aguda es esencial identificar la etiología. En el mundo occidental, la enfermedad del tracto biliar (38%) y el alcoholismo (36%) son responsables de la mayoría de los casos de Pancreatitis Aguda. Sin embargo, hasta en el 10% de los casos, la causa de la Pancreatitis Aguda sigue siendo desconocida (idiopática). A continuación se presentan los principales factores de riesgo:

1. Alcohol

El alcohol es uno de los dos principales factores etiológicos de la pancreatitis aguda. Según un estudio de cohorte realizado en Alemania entre 1988 y 1995 la incidencia de la pancreatitis aguda alcohólica, entre los que tienen el mayor consumo de alcohol (60 g/día) fue 91.5/100,000 por año para los hombres y 81.9/100,000 por año para las mujeres. Sin embargo, incluso en el grupo de mayor riesgo, el riesgo de pancreatitis aguda alcohólica durante un período de 25 años fue sólo de 2%-3%. Esto sugieren que otros factores también contribuyen a la aparición de pancreatitis aguda alcohólica.

2. Colelitiasis

La colelitiasis es otro factor etiológico principal de pancreatitis aguda. Según un estudio hecho en los Estados Unidos, de 89 (3,4%) de 2583 pacientes con colelitiasis desarrollaron pancreatitis durante el de período seguimiento, y el riesgo relativo (RR) de pancreatitis en los pacientes, colelitiasis fue de 14/35 hombres y 25.12 para las mujeres. Después de ajustar por edad y sexo, el riesgo de pancreatitis aguda en los pacientes con los cálculos fue del 6.3 al 14.8 por 1,000 pacientes-años. Sin embargo, el riesgo se redujo drásticamente después de la colecistectomía a 1.9 por 1,000 pacientes-años para los hombres y a 2.0 por 1,000 pacientes-años para las mujeres. El RR se redujo a 1 / 8 en los pacientes sometidos a colecistectomía, y la recurrencia se desarrollo en solo 2 de los 58 pacientes después de colecistectomía. Diehl et al. investigaron los factores clínicos asociados con el riesgo de pancreatitis aguda biliar. Análisis multivariado mostraron que la pancreatitis aguda se asoció con un diámetro de cálculos de menos de 5 mm (odds ratio, 4.51, p = 0.007) y con la forma de mora (Odds ratio, 2.25, p = 0.04).

3. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica / esfinterotomía endoscópica

La pancreatitis aguda es una de las principales complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). De acuerdo con informes de los Estados Unidos y Europa, la incidencia de la pancreatitis aguda después de CPRE diagnóstica varió de 0.4% a 1.5% (nivel 2c). La incidencia de complicaciones derivadas de esfinterotomía endoscópica (EST) y CPRE terapéutica resultó ser mayor que la resultante de diagnóstico de la CPRE; la incidencia de pancreatitis aguda después de EST y CPRE terapéutica osciló entre 1.6% a 5.4%, y la incidencia de la pancreatitis aguda grave varió de 0.4% a 0.7%.

4. Cirugía y procedimientos quirúrgicos

La incidencia de pancreatitis postoperatoria es alta después que se realizan cirugías cerca del páncreas, como procedimientos de las vías biliares, cirugía gástrica, esplenectomías, y derivaciones esplenorreales. Antes de la introducción de la CPRE y la colecistectomía laparoscópica, el riesgo de pancreatitis aguda postoperatoria en pacientes sometidos a la cirugía biliar era tan alto como 10%, con una mortalidad de 30%-80%. Z'graggen et al. compararon la incidencia de pancreatitis postoperatoria después de la colecistectomía laparoscópica (CL) y encontraron que el riesgo de pancreatitis aumentó después de la conversión a colecistectomía abierta, la incidencia de pancreatitis después de completado CL fue de 0.34%, mientras que después de la conversión fue de 0.96% (P=0.02). Fue posible establecer un origen biliar de la pancreatitis en 4 (12.5%) de los 32 pacientes con pancreatitis postoperatoria, y no se encontró evidencia de un papel causal de la colangiografía intraoperatoria o trauma en el páncreas.

Ha habido muchos informes del desarrollo de pancreatitis después de cirugías cardiovasculares o de trasplantes (páncreas, hígado, riñón, corazón, o médula ósea). Ramsey y Podratz investigaron la incidencia de pancreatitis postoperatoria después de una cirugía ginecológica obstétrica y encontraron que era muy baja, en sólo 1 de 17 000 intervenciones quirúrgicas. Otros informes han demostrado la presencia de pancreatitis aguda tras la litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEO) de las piedras de vesícula biliar (2%), después de la embolización arterial transcater (TAE, el 33%), tras el drenaje biliar percutáneo (DBP) (24% desarrollaron hiperamilasemia posterior a la intervención y el 10% desarrollaron pancreatitis aguda postoperatoria) después de la inserción del stent biliar (11.5F stent, 3%; stent 10F, ninguno), de la irradiación intraoperatoria (2 / 98,2%), y diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) (0,46 por 100 años de tratamiento). Sin embargo, no está claro si estos procedimientos aumenta el riesgo de pancreatitis aguda.

5. Drogas

Muchos estudios han asociado el uso de drogas y el riesgo de pancreatitis aguda, pero asociaciones directas han demostrado que sólo es un pequeño número de fármacos los que podría producir. El intervalo entre la administración de las drogas difiere de la aparición de los síntomas dependiendo de la droga. Ciertos medicamentos, como acetaminofén, puede causar pancreatitis después de una dosis única. Otros, como la azatioprina, 6-mercaptopurina, metronidazol, aminosalicilatos y las sulfonamidas, característicamente pueden causar pancreatitis dentro de un mes después de la exposición, mientras que otros como la pentamidina, ácido valproico, y didanosina, parecen causar lesiones semanas o meses después de la exposición, posiblemente a través de la acumulación de un metabolito tóxico.

Los fármacos que se asocian con mayor incidencia de pancreatitis aguda son la azatioprina, la mercaptopurina, y didanosina. Un primer estudio sobre el riesgo de la pancreatitis aguda asociada con 6-mercaptopurina informó que 13 (3.3%) de 400 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aguda desarrolla pancreatitis. Sin embargo, un estudio de caso-control de 490,000 residentes de Dinamarca mostró que el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes en tratamiento con azatioprina fue sólo de 1/659. En ese estudio, el odds ratio de pancreatitis graves en un plazo de 90 días después de la administración azatioprina fue de 7.5 (IC95%: 2.6-21.6), y después de ajustar por colelitiasis, alcohol, enfermedades inflamatorias intestinales, y los esteroides, el odds ratio fue de 8.4 (IC 95%: 2.6 a 21.6). Aunque muchos pacientes con VIH tratados con didanosina desarrollaron pancreatitis aguda el riesgo independiente asociado con el uso de la droga se desconoce.

Según un estudio de casos y controles realizado en Suecia durante un período de 4 años, 462 de los 1,4 millones registrados, los residentes entre 20 y 85 años de edad que no tenían un factor etiológico claro para su pancreatitis aguda fueron hospitalizados en su primer episodio de pancreatitis aguda. Un análisis multivariado reveló que los bloqueadores H₂, inhibidores de la bomba de proton, los AINE y los antiácidos fueron significativamente asociadas con el riesgo de pancreatitis aguda.

6. Hiperlipidemia

Altos niveles de triglicéridos en la sangre de más de 1000-2000mg/dl se dice que aumenta el riesgo de pancreatitis aguda grave. El tipo V de hiperlipidemia, así como los tipos I y IV, son causas importantes de la pancreatitis aguda como resultado de hiperlipidemia marcada. La hiperlipidemia secundaria, es causada por la ingesta de alcohol, el embarazo, terapia con estrógeno, y la diabetes mellitus, todos los cuales son factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda. Polimorfismo genético de lipoproteína lipasa y el defecto de la apolipoproteína C-II, también se sugirió que es causa de pancreatitis aguda. Algunos estudios recientes han sugerido una asociación entre el riesgo de pancreatitis grave e hipertrigliceridemia marcada relacionados a la administración de inhibidores de la proteasa entre los pacientes con infección de VIH. El riesgo de la pancreatitis aguda asociada con la hiperlipidemia aún no se ha determinado. Una cohorte a gran escala mostró que las hiperlipidemias representaban el 12%-38% de los casos de pancreatitis aguda, mientras que otro estudio indicó que sólo representa el 1.3% -3.8%.

7. Infección por el VIH

La pancreatitis aguda es una de las principales complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (4%-22%) y el riesgo aumenta con la progresión de la infección por el VIH. El riesgo de pancreatitis aguda en los infectados por el VIH es de 35 a 800 veces mayor que en las poblaciones sin infección. Aunque los pacientes infectados por el VIH pueden desarrollar pancreatitis por muchas razones, las drogas son una causa común de la pancreatitis aguda. Antes de la introducción de la terapia antirretroviral, los principales mecanismos responsables del desarrollo de la pancreatitis aguda entre los pacientes infectados por el VIH fueron las siguientes: (1) toxicidad pancreática resultantes de los medicamentos utilizados para tratar la infección por el VIH y la inmunosupresión por la infección por el VIH en si mismo. Desde 1996, cuando los inhibidores de la proteasa fueron puestos en libertad en el mercado y llegó a ser ampliamente utilizado en el tratamiento de la infección por VIH, los pacientes infectados por el VIH han tenido una mayor incidencia de hipertrigliceridemia asociada a la medicación, que a menudo es grave y difícil de tratar y varios informes han sugerido que la hipertrigliceridemia pueden estar implicados en la aparición de pancreatitis aguda.

Bush y Kosmiski investigaron que si la liberación de los inhibidores de la proteasa en el mercado cambió la incidencia de pancreatitis aguda en hiperlipidémicos infectados por el VIH. A pesar de la asociación bien establecida entre los inhibidores de la proteasa y la hiperlipidemia, no hubo un aumento significativo en la prevalencia de pacientes con hiperlipidemia en la población infectada por VIH, la incidencia de la pancreatitis aguda atribuida a hipertrigliceridemia (niveles séricos de grasa neutra 1000mg/dl) fue de 3.3% antes de la venta de los inhibidores de la proteasa (1990-1995) y el 3,7% después de que entró en el mercado (1996-2001) (P=0.6). Por otra parte, la medicación de pancreatitis inducida era el tipo más común en pacientes infectados por el VIH, la incidencia de medicación que indujo pancreatitis aguda fue del 46,6% antes de la liberación de los inhibidores de la proteasa y 50% después de la liberación (P=0.6).

8. Fumado

En la literatura médica el fumar no ha sido considerado como un factor importante de pancreatitis, sin embargo estudios recientes sugieren todo lo contrario.¹⁷ También hay evidencias en estudios experimentales que sugieren que el tabaquismo está asociado con lesión pancreática. Es conocido que los fumadores suelen ingerir alcohol y se hace difícil establecer que fumar tabaco es un factor independiente para pancreatitis crónica. Hay trabajos que sugieren relación entre el uso de tabaco y el riesgo de litiasis vesicular. En un estudio, los autores examinaron la asociación entre el uso de tabaco y el riesgo de pancreatitis aguda o crónica en un gran estudio prospectivo de cohortes de hombres y mujeres de una población general. Los objetivos fueron determinar si el tabaco está asociado con el riesgo aumentado de pancreatitis aguda o crónica independientemente del uso de alcohol o de litiasis vesicular. Ellos utilizaron la data de un estudio observacional basado en cohortes conducido en Dinamarca, participaron 9.573 mujeres y 8.332 hombres y fueron seguidos por 20,2 años. Se realizó un examen físico y estas personas llenaron un cuestionario sobre sus hábitos de vida y registraron si habían sufrido de pancreatitis, información obtenida a través del Registro Nacional Danés.

Un total de 235 casos de pancreatitis ocurrió durante el tiempo de seguimiento Se apreció una asociación entre el tabaco y el riesgo de pancreatitis aguda tanto en hombres como en mujeres. Por ejemplo la Relación del Riesgo de desarrollar pancreatitis fue 2,6 con un Intervalo de Confianza (IC a 95% 1.5-4,7) entre mujeres y 2,6 (IC a 95% 1.1-6.2) entre hombres que fumaron 15 a 24 gramos de tabaco por día. El riesgo de pancreatitis debido al tabaco fue independiente del alcohol y de la litiasis vesicular Aproximadamente 46 % de las pancreatitis fue atribuido al tabaco en esta cohorte. En esta población de Daneses hombres y mujeres, el tabaco fue independientemente asociado con riesgo aumentado de pancreatitis.

9. Idiopática

Después de los cálculos biliares y el alcohol, es la tercera causa más común de pancreatitis aguda, sin importar el país, región, o series de casos. La pancreatitis aguda idiopática se define como la pancreatitis aguda con un factor etiológico no especificado, pero incluye los casos causados por otros trastornos específicos. Dos estudios prospectivos de pancreatitis idiopática aparentemente han encontrado que en dos tercios y tres cuartas partes de los casos había microlitiasis documentada por los estudios de drenaje biliar, seguimiento de ecografías, y la CPRE. En el tratamiento de la pancreatitis aguda, el diagnóstico de la pancreatitis aguda idiopática debe reducirse al mínimo la identificación de los factores etiológicos basado en los síntomas clínicos y los resultados, así como las pruebas pertinentes.

10. Otros factores asociados con pancreatitis aguda

Otros factores asociados con pancreatitis aguda son las enfermedades hereditarias, embarazo, trauma, infecciones virales (paperas, coxsackie B, la hepatitis B, citomegalovirus, herpes simple II y varicela-zoster), infecciones bacterianas (*Salmonella typhi*, *Leptospira*, y *Legionella*), infección por hongos (*Aspergillus*), parásitos (*Toxoplasma*, *Cryptosporidium*, *Ascaris lumbricoides*, y *Mycoplasma*) enfermedades del colágeno (incluidos lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, Síndrome de Sjogren, y esclerosis sistémica) hiperparatiroidismo, y enfermedad renal en etapa terminal.

Muchos estudios han sugerido la implicación de los factores locales de predisposición anatómica en la etiología de la pancreatitis aguda. La presencia y el diámetro de un canal común, el reflujo del conducto pancreático, el ángulo formado entre el conducto biliar común y el conducto pancreático, anomalías de la ampolla de Váter (edema, hemorragia y cálculos impactados) el conducto de patentes de Santorini, y la posición de la confluencia con el conducto cístico han sugerido que se asocia con el desarrollo de la pancreatitis aguda. Páncreas divisum, una variante

congénita de páncreas ductal anatomía que afecta al 5% -7% de la población en general, También se ha sugerido que se asocia con infección aguda del páncreas. Algunos informes han mostrado una incidencia significativamente mayor de páncreas divisum entre los pacientes con pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis recurrente. Sin embargo, otro estudio informó que no hubo diferencia en estos parámetros entre pacientes con pancreatitis aguda y sujetos sanos.

Un ensayo clínico aleatorizado controlado demostró que la implantación de un stent de la papila accesoria interrumpió el ciclo de ataques recurrentes de pancreatitis en pacientes con páncreas divisum (Nivel 1b). Las asociaciones entre la pancreatitis aguda y coledococèle (quiste de colédoco), divertículo peripapilar, páncreas ectópico, pancreatitis causado por la duplicación duodenal, pancreatitis que acompañan la enfermedad de Caroli, pancreatitis causado por tumores del páncreas (tumores de páncreas metastásico y tumor carcinoide) también han sido reportados. Sin embargo, no está claro si la incidencia de pancreatitis aguda es mayor en estos pacientes que en sujetos sanos.

La pancreatitis aguda en la infancia es rara y la etiología en los niños difiere de la etiología de los adultos. Steinberg y Tener revisaron cinco estudios con un total de 223 niños con pancreatitis aguda e informó que el trauma es la principal causa de la aguda pancreatitis en los niños, que representan el 21% de la casos, seguidas de las causas idiopáticas (20%), biliar la enfermedad de las vías (17%), drogas (15%), infecciones (10%), las anomalías congénitas (6%), y otras causas (11%).

Recurrencia de la pancreatitis aguda^{3,4,6}

La tasa de recurrencia de la pancreatitis aguda es relativamente alta, aunque depende de factores etiológicos y las intervenciones en respuesta a esos factores. Un estudio de 1,376 pacientes con pancreatitis aguda (2,211 episodios) durante el período de 22 años desde 1975 hasta 1996 en un hospital en Suecia reveló que el 21% había tenido una recaída y que dos tercios de ellos habían experimentado recurrencia dentro de los 3 meses del primer ataque. De acuerdo a un estudio de cohorte sobre la recurrencia de pancreatitis alcohólica aguda 46% tuvieron una recurrencia de la enfermedad y el 80% de los episodios recurrentes se desarrollaron en el plazo de 4 años del primer ataque. La recurrencia de tasas no cambió con el tiempo, varios estudios han informado de que el riesgo de recurrencia de cálculos biliares en pancreatitis osciló de 32% al 61% cuando los cálculos biliares no son tratados en la hospitalización inicial. Por otra parte, otro informe ha demostrado que la pancreatitis idiopática recurrente en promedio es 1 de 31 pacientes durante los siguientes 3 años. Lee et al. estudiaron de forma prospectiva 23 pacientes que fueron diagnosticados con pancreatitis aguda idiopática, pero había microscópicas evidencia de barro biliar y encontraron que los 12 pacientes que fueron tratados con la colecistectomía o papilotomía tuvieron menos recaídas que los no tratados (P = 0,01).

Desarrollo de la pancreatitis crónica^{3,4,9,10-12}

La incidencia de pancreatitis crónica después de una pancreatitis aguda oscila entre el 3% al 13%. Angelini et al. investigaron la frecuencia de las lesiones ductales residuales en 118 pacientes que se habían recuperado de pancreatitis aguda. La pancreatitis oclusiva fue identificada por CPRE en 7 pacientes (8.4%) que se había recuperado de pancreatitis necrotizante, y fue la pancreatitis calcificada observada en 3 pacientes (3.6%). Ambos porcentajes fueron más altos que para los pacientes que habían recuperado de la pancreatitis edematosa. Una encuesta nacional sobre los resultados a largo plazo en pacientes con pancreatitis graves en Japón reveló que las pancreatitis calculosas fueron identificados posteriormente en el 17% de estos pacientes (33.5% de los pacientes con pancreatitis alcohólica y 6.5% de los pacientes con pancreatitis calculosa) y glucosuria se identificó en el 27% (40% de las pancreatitis alcohólicas y el 14% de la pancreatitis por cálculos biliares). Estos datos sugieren que los factores etiológicos de la pancreatitis está estrechamente asociado con el desarrollo de pancreatitis crónicas.

Los factores asociados con el pronóstico^{3,4,,14,15}

El pronóstico de la pancreatitis aguda se determina por dos factores que reflejan la gravedad de la enfermedad: insuficiencia del órgano y la necrosis pancreática. La necrosis pancreática puede ser evaluados mediante un sistema dinámico de contraste mejorado de tomografía computarizada (CT). De acuerdo con las definiciones del Simposio 1992 de Atlanta, los criterios de insuficiencia de órganos incluyen los siguientes parámetros: (1) choque (Presión arterial sistólica <90 mmHg), (2) insuficiencia respiratorias (60 mmHg <PaO₂), (3) insuficiencia renal (creatina sérica 2mg/dl después de la hidratación), y (4) sangrado gastrointestinal (pérdida de sangre > 500 ml/24 h). El Grupo de Investigación patrocinado por JMHW ha establecido criterios independientes para la evaluación de la gravedad, y los parámetros son disnea; choques; trastornos del sistema nervioso central; tendencia a la hemorragia; e signos de insuficiencia de órganos, incluyendo elevación del nivel de nitrógeno ureico en sangre y la nivel de creatinina.

Momento de la muerte en la pancreatitis aguda³

Muchos pacientes con pancreatitis aguda mueren dentro de las primeras semanas de la aparición de la enfermedad. De acuerdo a los informes publicados desde el año 2000, aproximadamente la mitad de las muertes ocurren dentro de las primeras 1-2 semanas, y son principalmente el resultado del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). En general, la mortalidad tardía en pacientes con pancreatitis aguda grave resulta principalmente de complicaciones causada por infección, sobre todo por pancreatitis necrótica infecciosa.

Gloor y cols. han argumentado que la mortalidad temprana asociada con infección en pancreatitis aguda ha disminuido como resultado de la terapia intensiva moderna (4% y 9% en pacientes con pancreatitis necrotizante).

Materiales y Métodos

Diseño y población de estudio:

El estudio fue analítico de casos y controles, en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía del HEODRA, durante enero del 2008 a julio del 2010.

Población y muestra:

La población de estudio fueron todos los pacientes ingresados y diagnosticados con pancreatitis aguda, en los departamentos de Medicina Interna y Cirugía del HEODRA durante el período de estudio (n=180).

Cálculo de la muestra: La muestra se basó en una frecuencia esperada del 50% del factor de riesgo en la población de controles, nivel de confianza de 95%, un poder de 80% y una razón de controles y casos de 2:1 y un OR estimado de 3.0. La muestra total fue de 100 controles y 50 casos (muestra estimada en el programa EpiInfo Ver. 6, ver tabla abajo).

EpiInfo Version 6		Statcalc		November 1993		
Unmatched Case-Control Study (Comparison of ILL and NOT ILL)						
Sample Sizes for 50.00 % Exposure in NOT ILL Group						
NOT ILL		Exposure	Odds	Sample Size		
Con	Power	ILL	in ILL	Ratio	NOT ILL	ILL Total
95.00 %	80.00 %	2:1	75.00 %	3.00	100	50 150
90.00 %	"	"	=====		80	40 120
95.00 %	"	"	Change values for		100	50 150
99.00 %	"	"	inputs as desired,		144	72 216
99.90 %	"	"	then press F4 to		206	103 309
95.00 %	80.00 %	"	recalculate.		100	50 150
"	90.00 %	"	=====		128	64 192
"	95.00 %	"			154	77 231
"	99.00 %	"			210	105 315
"	80.00 %	1:1			65	65 130
"	"	2:1			100	50 150
"	"	3:1			132	44 176
"	"	4:1			164	41 205
"	"	5:1			200	40 240
"	"	6:1			234	39 273

Definición de Caso: Se consideró caso de pancreatitis aguda, a todo paciente que presentó dolor abdominal intenso, constante, náuseas, vómito fiebre, taquicardia, resultados de amilasas mayor de 300 mg/dl y que fue diagnosticado como pancreatitis aguda (CIE-10 K-85)¹⁶ ingresados al departamento de Medicina Interna o Cirugía del HEODRA.

Definición de Control: Se consideró control a los pacientes ingresados a esos mismos departamentos del HEODRA, pero con diagnóstico diferente a pancreatitis aguda.

Criterios de Exclusión: Se consideraron los siguientes criterios de exclusión para casos y controles: edad menor de 12 años, expediente con información incompleta. Se excluyeron a los niños porque su incidencia es muy baja y los factores de riesgo como fumado y consumo de alcohol es cero. Por otro lado, los expedientes incompletos pueden generar sesgos de información.

Selección de la muestra: Del total de pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda para el período de estudio (n=180) se seleccionaron aleatoriamente 50 pacientes posterior a los criterios de exclusión. Los controles fueron seleccionados aplicando el mismo mecanismo.

Recolección de datos:

La fuente de datos fue secundaria a través de los expedientes clínicos de los pacientes. El instrumento de recolección de información fue una ficha semi estructurada (ver anexo). Una vez seleccionada la muestra del listado se realizó la búsqueda de los casos y controles en el sistema de archivo del HEODRA.

Plan de Análisis

El software utilizado fue SPSS versión 15.0, se calculó el OR (Odds Ratio), IC 95% (intervalo de confianza). Para controlar factores de confusión se realizó regresión logística utilizando como variable dependiente la pancreatitis aguda y variables independientes el resto de variables señaladas en la operacionalización de variables. Como medida de impacto se calculó el porcentaje de riesgo atribuible.

Consideraciones éticas Se solicitó autorización al director del HEODRA para la revisión de los expedientes clínicos.

Operacionalización de variables

Variables	Concepto	Escalas
Edad	Edad en años desde el nacimiento, hasta la recolección de la información.	< 45 ≥ 45*
Sexo	Rasgo fenotípico que diferencia al hombre y la mujer.	Masculino* Femenino
Fumado	Antecedente y hábito previo al ingreso del consumo de tabaco.	Si* No
Alcoholismo	Consumo habitual de alcohol, reflejado en el expediente clínico.	Si* No
Diabetes mellitus	Paciente con antecedentes de diabetes o con glicemia ≥ a 126 mg/dl en 3 pruebas de laboratorio.	Si* No
Colelitiasis	Presencia de cálculos en la vesícula biliar.	Si* No
Amilasa	Elevación de esta enzima mayor de tres veces al valor superior normal.	Hiperamilasemia Normal
Fármacos	Medicamento o fármaco que se verifica en el expediente clínico, tales como (Aines, furosemida. Etc) que estuvieron relacionados con la enfermedad.	Si* No
Cirugías previas	Pacientes con antecedentes de cirugía abdominal .	Si* No
Hallazgos clínicos	Manifestaciones clínicas relacionadas a la pancreatitis aguda.	Dolor abdominal Náuseas Vómitos Fiebre Taquicardia

* Escala considerada de riesgo.

Resultados

En este estudio se incluyeron a 50 casos con pancreatitis y 100 controles ingresados en el HEODRA, durante el período de 2008-2010.

El promedio de edad para ambos grupos fue de 45 ± 23 años, la mediana fue de 41 años y el rango fue de 13 a 95 años. El rango en los casos fue de 13-82 años y en los controles de 16-95 años.

Durante la realización del análisis crudo se encontró que los únicos factores de riesgo con significancia estadística fueron el fumado (OR=2.2; IC 95%= 1.06-4.9), antecedentes de colelitiasis (OR=4.9; IC 95%= 1.7-14.2) y antecedentes de cirugías previas (OR=4.1; IC 95%= 1.7-9.8).

El resto de factores como edad, sexo, consumo de alcohol, diabetes mellitus y el consumo fármacos no tuvieron significancia estadística (Cuadro 1). Sin embargo, después de realizar un análisis de regresión logística para controlar la confusión del resto de factores incluidos en el modelo se observó que solamente el fumado estuvo asociado estadísticamente con la pancreatitis aguda (Cuadro 1).

El porcentaje de riesgo atribuible calculado para la variable del fumado fue de 71.4%

$$\left(\frac{\text{OR}_{\text{adj.}} - 1}{\text{OR}_{\text{adj.}}} \right) \times 100$$

Discusión

De acuerdo al primer nivel de análisis (Análisis crudo) encontramos que las personas con historia de colelitiasis, fumado y cirugías previas presentaron 5,4,2 veces más probabilidades de padecer pancreatitis aguda respectivamente, todas estadísticamente significativas a un nivel de confianza del 95%.

No obstante, contrario a nuestra hipótesis y a estudios anteriores donde los cálculos biliares (11%-56%) y el alcohol (3% y 66%) son los principales factores de riesgo de pancreatitis aguda^{3,4}; Al realizar el análisis de regresión logística y ajustado el modelo por diversos factores o variables (Fumado, Alcoholismo, Diabetes, Colelitiasis, Cirugías previas Etc), resultó que el único factor de riesgo que prevaleció fue el fumado.(ver cuadro ¹).

La principal limitación de este estudio fue durante la recolección de información, que había muchos expedientes cuya caligrafía era ilegible, había falta de reportes de laboratorio y desorden en el expediente. Sin embargo, una fortaleza del estudio se basó en la inclusión de pacientes ingresados tanto en el servicio de Medicina Interna como en Cirugía, debido a que de esta forma se capturaron más casos con sus respectivos factores de riesgo. Este abordaje no había sido aplicado en estudios previos.⁸ Otro aspecto importante fue el control de los factores de confusión, a través de un modelo de regresión logística.

En un reciente estudio realizado en el HEODRA por Ruíz⁸, reportó que el alcoholismo fue un factor de riesgo significativo en la pancreatitis aguda, pero no incluyeron los casos ingresados en Cirugía, pudiéndose haber generado un sesgo de selección, razón por la cual la autora recomendó incluir el servicio de cirugía para solventar esta limitación. En este estudio consideramos dicha recomendación.

En base a la literatura consultada, diversos investigadores han estudiado la relación del consumo de tabaco, entre otros factores, con la pancreatitis aguda. Todos ellos han sido consistentes con lo reportado en este estudio. Por ejemplo, Yadav D, et al. (2009) estudiaron la asociación del consumo de alcohol y fumado con la pancreatitis concurrente y aguda, sin embargo, concluyeron que no había independencia en dicha asociación. Estos datos son contrarios a lo reportado en este estudio en que se observó una asociación estadísticamente significativa entre el fumado y la pancreatitis aguda.¹⁷

Similarmente, Tolstrup JS, et al. (2009) reportaron que aproximadamente 46% de casos de pancreatitis se atribuyeron al fumado en una cohorte Danesa, este porcentaje de riesgo atribuible fue casi la mitad del reportado en este estudio (74%).¹⁷ Además, en Suecia, Lindkvist et al. (2008), concluyeron que el fumado estaba asociado con la incidencia de la pancreatitis aguda de una forma dosis-respuesta.¹⁸

Conclusiones

No se comprobó la hipótesis de investigación, pero se determinó que solamente el fumado fue un factor de riesgo de la pancreatitis aguda a diferencia de otros estudios anteriores, por lo que se toma nuestro trabajo como un evento novedoso en nuestro medio, de los pacientes que incluía el estudio.

Recomendaciones

Sobre la base de los hallazgos del presente estudio se recomienda:

Promover el no fumar para reducir el porcentaje de riesgo atribuible de esta causa en la génesis de la pancreatitis aguda.

Incluir dentro de las variables explicativas de futuros estudios el fumado, que permita seguir explorando este factor aplicándole modelos de análisis ajustado.

Bibliografía

1. Wang GJ, et al. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (12): 1427-1430.
2. Ledesma-Heyer JP, Arias J. pancreatitis aguda (Revisión). *Med Int Mex* 2009; 25 (4): 285-294.
3. Sekimoto S, et. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2006) 13:10–24.
4. Tonsi AF, et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (24): 2945-2959.
5. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (41): 6273-6275.
6. Zhang W, et al. Recurrent acute pancreatitis and its relative factors. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (19): 3002-3004.
7. Fagenholz PJ, et al. Direct medical cost of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007; 35: 302-307.
8. Ruíz A. Factores de riesgo de la pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, durante el 2003– 2007. León: UNAN-León. Tesis (Especialista en Medicina Interna). 2008.
9. Shurmann J, et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men. *Arch Intern Med* 2009; 169 (6): 603-609.
10. Yadav D, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (11): 1035-1045.
11. Frossard JL, et al. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (42): 5260-5265.
12. Irving HM, et al. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pancreas* 2009;10 (4): 387-392.

13. Carnovale A, et al. Mortality in acute pancreatitis: Is it an early or a late event? *Journal of Pancreas* 2005;6 (5): 438-444.
14. Beger H, Rau BM. Severe acute pancreatitis: clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (38): 5043-5051.
15. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (5): 675-684.
16. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. Tenth revision. Geneva: WHO. 1992.
17. Tolstrup JS, et al. Smoking and risk of acute chornic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23; 169 (6):603-9.
18. Lindkvist B, et al. A Prospective Cohort Study of Smoking in Acute Pancreatitis *Pancreatology* 2008; 8: 63-70.
19. Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2010; **7**: 131-145 (March 2010).
20. Bank, S, Wise L. Gestern M risk factors in acute pancreatitis. *Am.J.Gastroenterol.*,1983, 78:637-640

ANEXOS

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

Factores de riesgo de pacientes hospitalizados por pancreatitis aguda en el HEODRA, León, 2008 –2010.

Datos Generales y Personales:

1. No. Ficha: _____
2. No. Expediente: _____
3. Tipo de paciente: a) Caso b) Control
4. Servicio en que recibió atención: a) Medicina Interna b) Cirugía
5. Edad: _____
6. Sexo: _____

Antecedentes Patológicos:

7. Fumado: a) Si b) No Tiempo de fumar (años): _____
8. Alcoholismo: a) Si b) No Tiempo de tomar (años): _____
9. Antecedentes de diabetes mellitus: a) Si b) No
10. Antecedentes de coledocolitiasis: a) Si b) No
11. Uso de fármacos asociados a pancreatitis aguda: a) Si b) No
12. Tipo de medicamentos: _____
13. Cirugías previas: a) Si b) No
14. Tipo de cirugías: _____

Datos Clínicos:

14. Dolor Abdominal: a) Si b) No
15. Náuseas o vómitos: a) Si b) No
16. Taquicardia: a) Si b) No
17. Amilasas sérica: _____
18. Glicemia (mg/dl): _____
15. Manejo: a) Médico b) Quirúrgico
16. Describa el manejo médico: _____

17. Diga el procedimiento quirúrgico: _____
18. Complicaciones: a) Si b) No
19. Tipo de complicaciones: _____
20. Egreso: a) Vivo b) Muerto

Cuadro 1 Factores de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hospitalizados en el HEODRA, Enero 2008 – Julio 2010.

Factores de riesgo	Control	Caso	Total	Valor P	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Ajustado (IC 95%)	Valor P
Edad:							
< 45	56	25	81	0.4	1.2 (0.6-2.6)	1.06 (0.4-2.4)	0.8
≥ 45*	44	25	69				
Sexo:							
Femenino	43	33	76	0.01	0.3 (0.1-0.8)	0.3 (0.1-0.8)	0.02
Masculino*	57	17	74				
Fumado:							
No	56	18	74	0.02	2.2 (1.06-4.9)	3.5 (1.04-12.1)	0.04
Si	44	32	76				
Alcohol:							
No	60	25	85	0.2	1.5 (0.7-3.1)	0.7 (0.2-2.6)	0.6
Si	40	25	65				
Diabetes:							
No	73	44	117	0.3	0.3 (0.1-1.05)	0.2 (0.06-0.7)	0.01
Si	27	6	33				
Colelitiasis:							
No	92	35	127	0.004	4.9 (1.7-14.2)	2.9 (0.6-12.2)	0.1
Si	8	15	23				
Fármacos:							
No	99	50	149	--	--	--	--
Si	1	0	1				
Cirugías previas:							
No	85	29	114	0.0002	4.1 (1.7-9.8)	2.7 (0.8-8.9)	0.09
Si	15	21	36				

* Escala considerada de riesgo