



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

“Asociación del uso de los antihipertensivos de tipo IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán”.

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN URGENCIAS
MÉDICO QUIRÚRGICAS**

PRESENTA:

MANUEL ARTURO RUIZ BORRAZ

DIRECTOR DE TESIS

**ESP. ROGELIO MATAMOROS MONTERO.
ESP. EMMANUEL ISSAC GUZMÁN**

MEXICO, DF.

FEBRERO 2011.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 18:00 horas del día 31 del mes de enero del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E. S. M. para examinar la tesis titulada:

“Asociación del uso de los antihipertensivos de tipo IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H. G. R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán”

Presentada por el alumno:

Ruiz	Borraz	Manuel Arturo							
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)							
		Con registro: <table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>0</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> </table>	A	0	8	0	9	3	5
A	0	8	0	9	3	5			

aspirante de:

Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

Esp. Emmanuel Isaac Guzmán
Azar

Esp. Rogelio Matamoros Montero

Dr. Aldo Oviedo Chávez

M. en C. Pindaro Ramón Álvarez
Gueve

Dra. Elvia Mera Jiménez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
I. P. N.
SECCION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACION



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D. F. el día 31 del mes enero del año 2011, el que suscribe **Manuel Arturo Ruiz Borraz** alumno del Programa de Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas con número de registro **A080935**, adscrito a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **Esp. Rogelio Matamoros Montero** y del **Esp. Emmanuel Isaac Guzmán Azar** cede los derechos del trabajo intitulado **“Asociación del uso de los antihipertensivos de tipo IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H. G. R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán”**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección arturo96@hotmail.com Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Manuel Arturo Ruiz Borraz

Agradecimientos.

Al Instituto Politécnico Nacional por creer en nosotros, como médicos en formación y en la necesidad de formar Médicos de Urgencias.

Al IMSS por brindarme la oportunidad de formarme como especialista en Urgencias.

A los Dres. M.C. EMMANUEL ISAAC GUZMÁN AZAR Y M.C. ULISES ROSADO QUIAB, por ser parte activa en mí formación como Médicos de Urgencias y Epidemiólogo, enseñarme en cada momento tanto en lo profesional como lo personal. Por creer en la necesidad de formar un buen Médico de Urgencias y ser el iniciador de este proyecto.

A mi abuelita Emma Alborez Ocampo, gracias por el apoyo y el amor incondicional, que me brindo cuando estaba en vida, ahora se encuentra en el cielo, te quiero mucho abuelita.

A mis Padres Omar Ruiz Torres y Josefa Guadalupe Borraz Alborez por creer en mí, por su apoyo incondicional y por el amor de padres que siempre me han dado. Sin su ayuda no podría llegar hasta donde estoy.

A mis hermanas Heidi y Iliana por siempre estar a mi lado y confiar en mí.

A mis sobrinos que son la alegría de mi vida.

A todos aquellos que me ayudaron en mi formación, y a cada uno de mis amigos de la residencia, que siempre estuvieron conmigo en las buenas y en las malas, siempre los llevare en mi corazón.

INDICE

PÁGINA

Acta de revisión de tesis	1
Carta de cesión de derechos	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Glosario	5
Relación de tablas	6
Resumen	7
Summary	9
Antecedentes	11
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Hipótesis	14
Objetivos	14
Material y método	15
Variables	16
Resultados	20
Discusión	24
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	31

Glosario.

Pancreatitis aguda: Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local, respuesta inflamatoria y compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes.

Antihipertensivos: El término antihipertensivo designa toda sustancia o procedimiento que reduce la presión arterial. En particular se conocen como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión.

Edad: Hace mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.

Género: Hace referencia a las expectativas de índole cultural respecto de los roles y comportamientos de hombres y mujeres. El término distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social de los determinados biológicamente.

Co-morbilidad: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.

Consumo de alcohol: Ingesta de bebidas alcohólicas por lo menos una vez al mes.

Diabetes Mellitus tipo 2: Desorden metabólico crónico caracterizado por niveles persistentemente elevados de glucosa en la sangre, como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina.

Dislipidemia: Metabolismo anormal de los lípidos que puede ser de causa genética, dietética o enfermedad secundaria. Generalmente se puede dividir según el valor de colesterol o triglicéridos.

Relación de tablas.

	<u>PÁGINA</u>
Tabla 1. Distribución sociodemográficas.	22
Tabla 2. Distribución sociodemográficas de la población.	23
Tabla 3. Análisis bivariado pareado por edad y sexo, variables.	24
Tabla 4. Análisis de variables independientes.	25
Tabla 4. Análisis de variables dependientes.	26

Resumen.

El mecanismo por el cual los inhibidores de la IECA causan pancreatitis aguda parece ser a través del sistema cinina, en el tejido pancreático. Estudios experimentales en los mamíferos han confirmado el papel de la bradicinina y la calicreína en el agravamiento de la pancreatitis y el papel protector de los antagonistas de la bradicinina como la EOS 140. La bradiquinina se ha demostrado que estar involucrados en el aumento de la permeabilidad vascular en la fase inicial de la pancreatitis inducida por la ceruleína colecistoquinina. El inhibidor de la quinasa II, como el captopril induce una apertura de brechas endotelial en los capilares del páncreas el cual provoca estasis en la microcirculación, también amplía la adhesión de leucocitos venular, y como resultado graves daños a nivel histológico.

Hay poca información acerca del mecanismo por el cual inhibidores de la ECA causar pancreatitis aguda.

La patógenia de la inducida por fármacos que ocasiona pancreatitis puede ser causada por una reacción alérgica o por un efecto tóxico directo. Inhibidores de la ECA actúa sobre la presión elevada, ya que inhiben una enzima que es necesario producen una sustancia que aumenta la presión de la sangre. Sin embargo, esta misma acción parece inhibir la degradación por las enzimas en el cuerpo. Por lo tanto, las secreciones del páncreas pueden provocar pancreatitis grave. Pancreatitis asociado con inhibidores de la ECA se cree que es reflejo del angioedema localizado en la glándula.

El angioedema por IECA parece estar vinculado a la disminución de la degradación de la bradicinina, porque de la ECA, también conocida como quinasa II, no sólo se activa la angiotensina I, sino también inactiva la bradicinina. Receptores de la angiotensina II se cree que son importantes en la regulación de la secreción pancreática y la microcirculación, y esto puede tener un efecto aditivo sobre la patogénesis.

El tiempo curso del desarrollo de la enfermedad varía desde unas pocas semanas a años después de comenzar la droga. La demostración de la asociación con un medicamento en particular no siempre es fácil, incluso en casos sospechosos. Así, los pacientes renovadas en sus medicamentos deben ser estrechamente monitorizados y la droga rápidamente discontinuó, si los síntomas reaparecen.

Los eventos adversos de medicamentos han recibido mucha atención de investigadores, así como expertos en calidad de trabajo hacia la mejora de la seguridad del paciente y la calidad de la atención. En 1979, Mallory y Kern Jr. de la Universidad de Colorado Medical Center elegantemente revisión de la literatura Inglés identificación de los validez de los casos de pancreatitis inducida por drogas (DIP).

Valorar el riesgo del uso de antihipertensivos tipo IECAS, en el desarrollo de pancreatitis aguda, en pacientes con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán.

Se realizo un estudio observacional, prospectivo de casos y controles en el que se incluyeron tomando a los usuarios del servicio de urgencias de los cuales fueron 40 casos y 80 controles. Se aplicará la recolección de datos mediante una hoja elaborada previamente. La razón de momios pareada se calculó con la ayuda del Stata v.11.0.

Se encontró un incremento en la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con pancreatitis aguda. No se encontró asociación entre los antihipertensivos IECA y el evento.

Con los resultados que aporta este estudio, no se puede concluir, la asociación del uso de los antihipertensivos tipo IECA con la pancreatitis aguda.

Summary.

The mechanism by which ACE inhibitors cause acute pancreatitis appears to be through kinin system in the pancreatic tissue. Experimental studies in mammals have confirmed the role of bradykinin and kallikrein in the worsening of the pancreatitis and the protective role of bradykinin antagonists such as the EOS 140. Bradykinin has been shown to be involved in increasing vascular permeability in the initial stage of cerulein pancreatitis induced by cholecystokinin. The kinase II inhibitor, such as captopril induces an opening of endothelial gaps in capillaries of the pancreas which causes stasis in the microcirculation, also extends venular leukocyte adherence and result in serious damage to the histological level. There is little information about the mechanism by which ACE inhibitors cause acute pancreatitis.

The pathogenesis of causing drug-induced pancreatitis can be caused by an allergic reaction or direct toxic effect. ACE inhibitors act on high blood pressure because they inhibit an enzyme that is necessary produce a substance that increases blood pressure. However, this same action appears to inhibit the degradation by enzymes in the body. Therefore, the secretions of the pancreas can cause severe pancreatitis. Pancreatitis associated with ACE inhibitors is thought to reflect the angioedema located in the gland.

ACEI angioedema appears to be linked to decreased degradation of bradykinin, because ACE, also known as kinase II, not only activates angiotensin I but also inactivates bradykinin. Angiotensin II is thought to be important in the regulation of pancreatic secretion and microcirculation, and this may have an additive effect on the pathogenesis.

The time course of development of the disease varies from a few weeks years after starting the drug. The demonstration of association with a particular medication is not always easy, even in suspicious cases. Thus, patients restarted on their medications should be closely monitored and the drug promptly discontinued if symptoms recur.

Adverse drug events have received much attention from researchers and experts called in to work toward improving patient safety and quality of care. In 1979, Mallory and Kern Jr. of the University of Colorado Medical Center elegantly English literature review identifying the validity of cases of drug-induced pancreatitis (DIP).

Assessing the risk of such use of antihypertensive ACE inhibitors in the development of acute pancreatitis in patients with abdominal pain treated at the emergency department HGR No. 1 of the IMSS in Merida, Yucatan.

We performed a prospective observational study of cases and controls, which included taking users to the emergency department of whom were 40 cases and 80

controls. Apply the collection of data using a previously prepared sheet. Matched odds ratio was calculated with the help of Stata v.11.0.

We found an increase in the association between type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia with acute pancreatitis. No association was found between the antihypertensive ACE inhibitors and the event.

With the results provided by this study can not conclude, the association of use of antihypertensive ACE type with acute pancreatitis.

1. Antecedentes.

La incidencia anual de pancreatitis aguda en diferentes reportes oscila entre 5 a 50 por 100,000 personas y la tasa de mortalidad varia entre 2 a 22 %.¹ La litiasis vesicular y el alcoholismo, son co-morbilidades mas frecuentes para el desenlace de la pancreatitis aguda. Sin embargo el 10% a 25% de los pacientes con pancreatitis aguda no presenta ningún factor de riesgo conocido.²

Entre los factores de riesgo que se han estudiado se encuentran los medicamentos, en especial los antihipertensivos, tanto diuréticos como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina.³ Sonal Singh menciona que los fármacos ocasionan aproximadamente el 2% de las pancreatitis agudas.⁴ Lankisch y colaboradores indican que los fármacos, si bien pueden causar pancreatitis aguda, usualmente el curso es benigno.⁵

Desde 1988 el enalapril se relacionó con la pancreatitis aguda, Thilkemeier y Thompson describieron el caso de un paciente de 69 años que padeció pancreatitis con antecedentes de tratamiento con enalapril, el cual cedió al discontinuar el fármaco.⁶

A raíz del artículo anterior se han publicado reportes de casos donde se establece esta relación. En 1995 y 2001 se describen casos relacionados al captopril;⁷⁻⁹ en 1997 y 1998 se relaciona al losartán;^{10,11} en 1999 al benazepril;¹² en el 2003 y 2004 al ramipril^{13,14} y en los últimos años (2005 y 2006) se han reportado casos asociados al lisonipril.^{15,16}

En el año 2006 Eland y colaboradores publicaron una investigación de casos y controles que examinó el riesgo de presentar pancreatitis asociada al uso de antihipertensivos. El grupo europeo de farmacovigilancia (conformado por Dinamarca, Italia, Holanda, Portugal, Suecia e Inglaterra) encontró un estudio de

casos y controles sobre la asociación de pancreatitis aguda, inducida por fármacos. La población que se estudio tenía entre 40 y 85 años de edad. Este estudio se llevó a cabo en distintos años en los diferentes países, siendo el período de reclutamiento de 1994 a 1998. Los criterios para identificar los casos variaron entre los países, siendo desde sólo dolor abdominal y elevación de amilasa sérica, hasta, la presencia de síntomas más ultrasonido, tomografía e incluso laparotomía. El pareamiento de los controles comunitarios fue uno hasta cuatro, dependiendo del país. Para los fármacos los valores correspondientes a las dosis diarias (DD) fueron: benazepril 7.5 mg, captopril 50 mg, cilazapril 2.5 mg, enalapril 10 mg, fosinopril 15 mg, lisinopril 10 mg, perindopril 4 mg, quinapril 15 mg, y ramipril 2.5 mg. La dosis diaria fue clasificada como baja (<1DD), moderada (1 a 2 DD) y alta (>2 DD). Otras variables que se incluyeron, fueron el tabaquismo, alcoholismo, índice de masa corporal (IMC) y enfermedades del tracto biliar. Se estudiaron 724 casos los cuales se parearon con 1791 controles¹⁷.

Si bien la fisiopatología de la pancreatitis aguda aún no se conoce del todo, existen reportes que dan muchos indicios de ésta. Bloeckle y colaboradores mencionan que existen cambios tempranos en la microcirculación en el proceso de pancreatitis aguda. Entre otros péptidos, la bradisinina puede jugar un papel esencial en la patogénesis. Los cambios en la microcirculación y la extensión de la lesión del tejido difiere grandemente entre la pancreatitis leve, moderada y severa. Estos investigadores realizaron un experimento con ratas y lograron confirmar que la adherencia postcapilar venular y la interrupción de la microcirculación capilar son factores importantes en el desarrollo de pancreatitis hemorrágica necrozante. Estas alteraciones están mediadas por bradisinina.¹⁸

Zong-Guang Zhou, además indica que otros mediadores vasoactivos pueden participar en el desarrollo de la falla circulatoria, entre ellos se encuentra el factor activador de las plaquetas y el óxido nítrico.¹⁹

Recientemente, Ballani y colaboradores publicaron una revisión de las drogas que inducen pancreatitis aguda. Ellos mencionan que los IECA incrementan el riesgo de presentar pancreatitis aguda, siendo la latencia entre el inicio del tratamiento, hasta 5 semanas a un año al abandono del fármaco, además el riesgo se incrementa con dosis altas y es más alto durante los primeros seis meses. Estos autores proponen que el mecanismo de acción de los IECA para causar pancreatitis es el angioedema del ducto pancreático, secundario a la interferencia con el sistema calikreina-cinina, lo cual disminuye la degradación de cininas.²⁰

2. Justificación.

La mortalidad por pancreatitis aguda es hasta de 22%. En 10% a 25% de los pacientes con pancreatitis aguda ningún factor de riesgo conocido se presenta. Sin embargo existen estudios que sugieren que los fármacos pueden estar relacionados con el 2% de los casos de pancreatitis.

En virtud que la incidencia de hipertensión arterial sistémica, se le ha dado gran difusión para el uso de antihipertensivos tipo IECA, lo que sugiere que probablemente, en nuestra población al igual que en las poblaciones europeas, pudieran desencadenar pancreatitis aguda.

La realización de este estudio de investigación nos permitirá determinar la asociación del uso de antihipertensivos como los IECAS, con pancreatitis aguda en la población del hospital HGR #1.

3. Planteamiento del problema.

¿Cuál es la frecuencia en pacientes que son tratados en el servicio de urgencias con antihipertensivos tipo IECA, llegan a ocasionar pancreatitis aguda?.

4. Hipótesis.

El uso de antihipertensivos del tipo de los IECA, incrementa el riesgo de presentar pancreatitis aguda, en pacientes con dolor abdominal atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán.

5. Objetivos:

Objetivo general.

- Determinar el riesgo del uso de antihipertensivos de tipo IECAS, en la presentación de pancreatitis aguda, en pacientes con dolor abdominal atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán.

Objetivos específicos.

- Determinar la frecuencia de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal, que fueron atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R No 1 del IMSS en Mérida, Yucatán. De acuerdo al genero, edad, estado civil y escolaridad.
- Determinar la frecuencia de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal, que fueron atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R No 1 del IMSS en Mérida, Yucatán. Que cursaban con otras patologías como obesidad, alcoholismo, hipertensión arterial sistémica (tratados con IECA), dislipidemia y DM tipo 2.

6. Material y métodos.

a) Diseño de estudio: Observacional, casos, controles y prospectivo.

b) Universo: Derechohabientes del IMSS, usuarios del servicio de urgencias del H.G.R. No. 1.

c) Población: Pacientes con dolor abdominal que acudan a demandar atención al servicio de urgencias durante el período de estudio.

d) Tamaño de muestra y muestreo: El tamaño de la muestra se calculó con ayuda del programa Epilinfo v.6.04 observándose los siguientes supuestos:

Intervalo de confianza= 95%.

Potencia de la prueba= 70%.

Relación no enfermos: enfermos = 2: 1.

Prevalencia esperada de la exposición entre los controles = 40%.

Razón de momios esperada: 1.7

El cálculo anterior arrojó un tamaño mínimo de muestra de 40 casos y 80 controles.

La muestra se realizo a todos los pacientes que llegaron al servicio de urgencias en el periodo comprendido del mes de julio al mes de noviembre del 2010.

e) Criterios de selección:

• Criterio de inclusión.

- Pacientes derechohabientes vigentes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes que acepten mediante consentimiento informado participar en el estudio.
- Pacientes de uno u otro género.
- Pacientes que acudan al servicio de urgencias con dolor abdominal sugestivo de pancreatitis aguda.

- **Criterios de exclusión.**

- Paciente que esté completamente imposibilitado dentro de las primeras 48 horas para contestar el cuestionario.

- **Criterios de eliminación.**

- Paciente al que le haga falta alguna de las pruebas de laboratorio o gabinete necesarias para el diagnóstico preciso.
- Paciente que decida no continuar con su participación durante la entrevista.

f) Definición operacional de variables.

Variables Dependientes:

- ***Dosis.***

Definición: Se entiende por dosis es el contenido de principio activo de un medicamento, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso, en función de la presentación, que se administrará de una vez.

Escala: Cuantitativa.

Operacionalización: Por medio de un cuestionario se preguntará que medicamento utiliza y cuantas tabletas consume al día.

- ***Tiempo de ingesta del fármaco.***

Definición: El tiempo es la magnitud física con la que medimos la duración o separación de acontecimientos sujetos a cambio, de los sistemas sujetos a observación, esto es, el período que transcurre entre el estado del sistema cuando éste aparentaba un estado X y el instante en el que X registra una variación perceptible para un observador (o aparato de medida).

Escala: Cuantitativa.

Operacionalización: Se medirá en día, mes y año.

Variables Independientes:

➤ *Pancreatitis aguda*

Definición: Es un proceso inflamatorio agudo del páncreas, desencadenado por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas, con lesión tisular y respuesta inflamatoria local, respuesta inflamatoria y compromiso variable de otros tejidos o sistemas orgánicos distantes.

Indicador: 0) control 1) caso.

Escala: Cualitativa nominal.

Operacionalización: Paciente que en su ingreso se detecte dolor abdominal en barra, náuseas y vómitos. Con presencia de amilasa sérica elevada, 3 veces mayor de su valor normal y amilasuria elevada 5 veces mayor de su valor normal. Ultrasonido en el que se observe páncreas hipoeecóico y esté aumentado de volumen.

➤ *Uso de antihipertensivos.*

Definición: El término antihipertensivo designa toda sustancia o procedimiento que reduce la presión arterial. En particular se conocen como agentes antihipertensivos a un grupo de diversos fármacos utilizados en medicina para el tratamiento de la hipertensión. Uso de por lo menos 6 meses consecutivos de fármacos tales como captopril, enalapril, lisinopril.

Indicador: La variable se dividirá primero por la sal activa usada por lo menos con la dosis diaria (DD) señalada:

1) captopril 25 mg.

2) enalapril 10 mg.

3) lisinopril 10 mg.

Operacionalización: Por medio de un cuestionario se preguntará que medicamento utiliza y cuantas tabletas consume al día.

Otras variables a analizar.

➤ ***Edad.***

Definición: Hace mención al tiempo que ha vivido un ser vivo.

Operacionalización: Lo referido por el paciente durante el interrogatorio y se medirá en años.

➤ ***Género.***

Definición: Hace referencia a las expectativas de índole cultural respecto de los roles y comportamientos de hombres y mujeres. El término distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social de los determinados biológicamente.

Operacionalización: Si es hombre o mujer.

➤ ***Co-morbilidad.***

Definición: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.

Operacionalización: Será referido por el paciente, como "Presente o Ausente".

➤ ***Consumo de alcohol.***

Definición: Ingesta de bebidas alcohólicas por lo menos una vez al mes.

Operacionalización: Será referido por el paciente, como "Si y No".

➤ ***Diabetes mellitus tipo 2.***

Definición: Desorden metabólico crónico caracterizado por niveles persistentemente elevados de glucosa en la sangre, como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina.

Operacionalización: Se interrogó directamente al paciente sobre si era diabético y se confirmó por la consignación del diagnóstico por el médico en el expediente clínico.

➤ **Dislipidemia.**

Definición: Metabolismo anormal de los lípidos que puede ser de causa genética, dietética o enfermedad secundaria. Generalmente se puede dividir según el valor de colesterol o triglicéridos.

Operacionalización: Se interrogó directamente al paciente sobre si padecía dislipidemia y se confirmó por la consignación del diagnóstico por el médico en el expediente clínico.

➤ **Obesidad.**

Definición: acumulación excesiva de grasa en el cuerpo por hipertrofia general del tejido adiposo. Es una enfermedad crónica que se acompaña por alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud y relacionada con factores biológicos, socioculturales y psicológicos.

Operacionalización: Se consideró la clasificación de la OMS considerándose con IMC normal <25, sobrepeso 25 a 29 y obesidad >29. Posteriormente se dicotomizó en obeso y no obeso.

i) Metodología.

Previa autorización del Comité Local de Investigación en Salud se procedió de la siguiente forma: al llegar el paciente con dolor abdominal al servicio de urgencias se realizó la búsqueda dirigida de los criterios para diagnosticar pancreatitis aguda. Se documentaron en la hoja de recolección de datos nombre, edad, género, ocupación, peso, talla, ingesta de grasa, consumo de alcohol y tabaquismo. Los mismos datos se recabaron los controles.

j) Análisis estadístico.

La información almacenada en una hoja de cálculo electrónico, se procesó con el programa Stata V.11.0 para Windows. Se calcularon frecuencias simples de cada una de las variables, posteriormente se calcularon las razones de momios pareadas de cada una de las variables.

7. Aspectos éticos.

El presente protocolo se apegó a las consideraciones que en materia de investigación impone la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio. Por ser un estudio que no sólo se basó en la recolección de datos sino que también se siguieron los estudios solicitados por el médico tratante, se solicitó por escrito el consentimiento informado.

Así mismo, se apegó a las normas e instructivos que en materia de investigación rigen en México y en particular al instituto Mexicano del Seguro Social.

8. Resultados.

Se estudiaron en total 40 casos de primer episodio de pancreatitis aguda, 25 hombres (62.5%) y 15 mujeres (37.5%) y 80 controles 50 y 30 respectivamente con la misma proporción en cada sexo. La media de la edad para los casos fue de 34.4 ± 14.4 años y para los controles fue 38.6 ± 10.8 años (Tabla 1).

El estado civil con mayor porcentaje tanto en casos como en controles, fue el de casado con 60.0% y 72.5% respectivamente (Tabla 1).

En cuanto a la escolaridad, el estrato predominante en los casos y en los controles fue bachillerato o similar con 40.0% y 42.5% (Tabla 1).

En relación al consumo de alcohol, el 55.0% de los casos refirió consumirlo regularmente, mientras que de los controles, sólo el 45.0% (Tabla 1).

La obesidad se presentó en el 50.0% de casos y 35.0% de controles, mientras que sólo el 17.5% de los casos y el 23.8% de los controles presentaron un IMC normal (Tabla 1).

En lo referente a la presencia de diabetes mellitus tipo 2 se encontró que el 72.5% de los casos y el 23.8% de los controles eran diabéticos (Tabla 2).

Además los casos presentaron mayor porcentaje de dislipidemia que los controles (67.5% vs. 31.3%) (Tabla 2).

Con respecto a la presencia de alguna otra enfermedad el 30.0% de los casos y el 35.0% de los controles refirieron alguna otra (Tabla 2).

El 20% de los casos refirió usar algún medicamento antihipertensivo IECA, para el control, y el 12.5% de los controles lo refirió (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución según las características sociodemográficas de la población de estudio.

Variable	Casos (%) n = 40	Controles (%) n = 80
Sexo		
Hombres	25 (62.5)	50 (62.5)
Mujeres	15 (37.5)	30 (37.5)
Grupos de edad		
18-27 años	18 (45.0)	12 (15.0)
28-37 años	12 (30.0)	31 (38.7)
38-47 años	4 (10.0)	22 (27.5)
48-57 años	0 (0.0)	9 (11.3)
58-67 años	6 (15.0)	6 (7.5)
Estado civil		
Casado	24 (60.0)	58 (72.5)
Soltero	6 (15.0)	3 (3.7)
Viudo	7 (17.5)	14 (17.5)
Divorciado	3 (7.5)	5 (6.3)
Escolaridad		
Primaria incompleta	5 (12.5)	13 (16.3)
Primaria	8 (20.0)	14 (17.5)
Secundaria	11 (27.5)	19 (23.8)
Bachillerato o más	16 (40.0)	34 (42.5)
Consumo de alcohol		
Sí	22 (55.0)	36 (45.0)
No	18 (45.0)	44 (55.0)
Clasificación del IMC*		
Normal	7 (17.5)	19 (23.8)
Sobrepeso	13 (32.5)	33 (41.3)
Obesidad	20 (50.0)	28 (35.0)

*IMC: Índice de masa corporal.

Tabla 2. Distribución según las características sociodemográficas de la población de estudio.

Variable	Casos (%) n = 40	Controles (%) n = 80
Diabetes Mellitus tipo 2		
Sí	29 (72.5)	19 (23.8)
No	11 (27.5)	61 (76.3)
Dislipidemia		
Sí	27 (67.5)	25 (31.3)
No	13 (32.5)	55 (68.8)
Otra enfermedad		
Sí	12 (30.0)	28 (35.0)
No	28 (70.0)	52 (65.0)
Uso de antihipertensivos IECA*		
Sí	8 (20.0)	10 (12.5)
No	32 (80.0)	70 (87.5)

*IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Se realizó análisis pareado encontrando que las variables diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, guardan asociación estadística significativa. Dado que el alcoholismo se ha relacionado a pancreatitis aguda también se calculó su asociación, así mismo se calculó para el uso de antihipertensivos IECA, sin resultar estas asociaciones estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado pareado por edad y sexo, de la asociación que guardan algunas variables con la presencia de pancreatitis aguda.

Variable	*RMP	**IC _{95%}	Valor de P
Diabetes mellitas tipo 2			
No	1		
Sí	9.58	3.30 – 27.84	<0.01
Dislipidemia			
No	1		
Sí	5.04	2.01 – 12.67	<0.01
Consumo de alcohol			
No	1		
Sí	1.44	0.69 – 2.99	0.33
Uso de antihipertensivos IECA			
No	1		
Sí	1.71	0.63 – 4.66	0.29

*RMP = Razón de momios pareada por edad y sexo.

**IC_{95%} = Intervalo de confianza al 95%.

9. Discusión.

En esta investigación no se puede corroborar la asociación de los antihipertensivos tipo IECA, con la pancreatitis aguda.

En el mismo estudio de Eland se describe la asociación con el alcoholismo, en esa investigación se encontró una Razón de momios mayor a 15, sin embargo en nuestro estudio fue mucho menor (1.44).²⁷

Es de llamar la atención la asociación que se encontró entre diabetes mellitus tipo 2, y la dislipidemia, sin embargo en los estudios revisados no se describe esta asociación.

Tabla 4. Análisis de variables independientes.

Variable Independiente	Nombres.	Mediciones.
Pancreatitis Aguda	Amilasa sérica	Numérica
Antihipertensivos tipo IECA	Enalapril Captopril Lisinopril	Numérica
Edad	Mayor de 18 años	Numérica
Genero	Hombre o Mujer	Nominal
Co-morbilidad	Presente o Ausente	Nominal
Diabetes Mellitus Tipo 2	Glucosa elevada	Numérica
Dislipidemia	Valores de Triglicéridos y Colesterol	Numérica
Consumo de alcohol	Si o No	Nominal
Clasificación del IMC*	Normal Sobrepeso Obesidad	Numérica

Tabla 5. Análisis de variables dependientes.

Variable Dependiente	Nombres.	Mediciones.
Dosis del medicamento	Captopril 25 mg. Enalapril 10 mg. Lisinopril 10 mg.	Numérica
Tiempo de ingesta	Día Mes Año	Numérica

10. Conclusiones.

Se encontró un incremento en la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia con pancreatitis aguda. No se encontró asociación entre los antihipertensivos IECA y el evento.

Con los resultados que aporta este estudio, no se puede concluir, la asociación del uso de los antihipertensivos tipo IECA con la pancreatitis aguda.

11. Bibliografía.

1. 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, 86:465-70.
2. Eland IA, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Incidence and Mortality of Acute Pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000;10:1110-6.
3. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 709-16.
4. Singh S. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced acute pancreatitis: in search of the evidence. *South Med J* 2006;99:1327-8.
5. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565-67.
6. Thilkemeier P, Thompson PD. Acute pancreatitis possible related to enalapril. *N Engl J Med*. 1988;318:1275–1276.
7. Jeandidier N, Klewansky M, Pinget M. Captopril-induced acute pancreatitis. *Diabetes Care* 1995;18:410-1.
8. Iliopoulou A, Giannakopoulous G, Pagoy H, et al. Acute pancreatitis due to captopril treatment. *Dig Dis Sci* 2001;46:1882-3.
9. Borgia MC, Celestini A, Caravella P, Catalano C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitor administration must be monitored for serum amylase and lipase in order to prevent an acute pancreatitis. *Angiology* 2001;52:645-7.

10. Bosch X. Losartan-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:1043-4.
11. Birck R, Keim V, Fiedler F, et al. Pancreatitis after losartan [letter]. *Lancet* 1998;351:1178.
12. Muchnick JS, Mehta JL. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced pancreatitis. *Clin Cardiol.* 1999;22:50–51.
13. Anagnostopoulos GK, Kostopoulos P, Tsiakos S, et al. Fulminant pancreatitis associated with ramipril therapy. *Pancreas* 2003;27:278-9.
14. Kanbay M, Korkmaz M, Yilmaz U, et al. Acute pancreatitis due to ramipril therapy. *Postgrad Med J* 2004;80:617-8.
15. Kanbay M, Sekuk H, Yilmaz U, Gur G, Boyacioglu S. Acute pancreatitis associated with combined lisinopril and atorvastatin therapy. *Dig Dis* 2005;23:92-4.
16. Kanbay M, Selcuk H, Yilmaz U. Recurrent acute pancreatitis probably secondary to lisinopril. *South Med J* 2006;99:1388-9.
17. Eland IA, Sundstrom A, Velo GP, Andersen M, Sturkenboom MC, Langman B, et al. Antihypertensive medication and the risk of acute pancreatitis: the European case-study on drug-induced acute pancreatitis (EDIP). *Scand J Gastroenterol* 2006; 41:1484-90.
18. Bloeckle C, Kusterer K, Kuehn RM, et al. Inhibition of bradykinin B2 receptor preserves microcirculation in experimental pancreatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;274:G42–G51.

19. Zhou ZG, Chen YD. Influencing factors of pancreatic microcirculatory impairment in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2002;8:406-12.
20. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis. Incidence, management and prevention. *Drug Safety* 2008; 31: 823-37.

11. Anexos.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Lugar y fecha _____ Mérida Yucatán a _____ de _____ del 2010.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación Titulado

“Asociación del uso de los antihipertensivos de tipo IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda, en pacientes usuarios con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán”.

Registrado ante el comité local de investigación con el número: _____.

El objetivo del estudio es:

- Valorar el riesgo del uso de antihipertensivos como los IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda, en pacientes usuarios con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

Aceptar responder algunas preguntas y acceder a informar personalmente los datos que sean solicitados por el investigador. Aceptar los procedimientos que el médico tratante indique.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Las molestias que se puedan presentar durante el interrogatorio podrán ser indicadas al investigador para que se eviten en la medida de lo posible. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma de un Testigo.

Nombre y firma del Investigador responsable.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS
Hoja de recolección de datos del proyecto de investigación: "Asociación del uso de los antihipertensivos de tipo IECA, como factor de riesgo de pancreatitis aguda, en pacientes usuarios con dolor abdominal, atendidos en el servicio de urgencias del H.G.R. No. 1 del IMSS en Mérida, Yucatán".



Caso: _____	Control: _____
1. Folio _ _ _ _	
2. Fecha de ingreso _ _ / _ _ / _ _ _ _	
I. FICHA DE IDENTIFICACION:	
1.1 Nombre: _____	
1.2 Edad: _____	
1.3 Sexo: 1. Hombre: _____ 2. Mujer: _____	
II. ANTROPOMETRÍA.	
2.1 Peso _____ Kg.	
2.2 Talla _____ Mt.	
III. DIAGNÓSTICO DE INGRESO.	
IV. COMORBILIDAD.	
Lista de enfermedades que padece:	
V. Tabaquismo y alcoholismo.	
¿Fuma actualmente o ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida?	
1) Sí 2) No	
¿Toma usted actualmente bebidas alcohólicas?	
1) Sí 2) No	
¿Cuántas copas toma a la semana?	
VI. Antihipertensivos	
¿Toma usted antihipertensivos?	
1) Sí 2) No	
¿Qué antihipertensivo toma?	
Medicamento: Captopril.	Número de tabletas:
Enalapril.	
Lisinopril.	