



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Cirugía General

Predicción de necrosis pancreática >50% a partir de la diferencia en los niveles séricos de DPP-4 en pacientes con pancreatitis aguda severa

Tesista

Luis José Díaz R. Valdés

Director de tesis e investigador principal

Dr. David de Daniel Esmer Sánchez

Jefe de Posgrado del Departamento de Cirugía General
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

CO – ASESOR METODOLÓGICO

Dra. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno

Profesor Investigador tiempo completo del Departamento de
Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la UASLP

San Luis Potosí S. L. P.

26 de febrero de 2021



CO-ASESORES

Nombre: Dr. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso

Nombre: M en C. Rafael Antonio Almendra Pegueros

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
 FACULTAD DE MEDICINA
 ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

TÍTULO DE TESIS

Predicción de necrosis pancreática >50% a partir de la diferencia en los niveles séricos de DPP-4 en pacientes con pancreatitis aguda severa

PRESENTA

Dr. Luis José Díaz R. Valdés

Firmas

DIRECTOR <u>Dr. David de Daniel Esmer Sánchez</u> Jefe de Posgrado del Departamento de Cirugía General	
CO – DIRECTOR <u>Dra. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno</u> Profesor Investigador tiempo completo del Departamento de Epidemiología Clínica de la Facultad de Medicina de la UASLP	

Sinodales	
Dr. Jesús Antonio García Narváez	
Dr. Antonio Alberto Álvarez Farías	
Dr. Fidel Francisco Bear Morales	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. David de Daniel Esmer Sánchez Coordinador de la Especialidad en Cirugía General

RESUMEN

Aproximadamente 5-20% de pacientes con pancreatitis aguda desarrollan necrosis del parénquima pancreático. La alteración en la perfusión pancreática y los signos de necrosis evolucionan en varios días, lo que explica que una tomografía axial contrastada (TAC) temprana, subestime los hallazgos de necrosis. Una tomografía contrastada 3-5 días posterior al diagnóstico, es más confiable para establecer la extensión de la necrosis pancreática. Múltiples estudios experimentales en humanos y animales han encontrado a los inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) como inductores de pancreatitis, por lo que se ha propuesto que los inhibidores de DPP-4 pueden reducir la liberación de enzimas pancreáticas a través de inducir hiperplasia intraductal, promoviendo un estado de inflamación crónica de bajo grado. Sin embargo, el origen de este efecto secundario, y la relación de los inhibidores de DPP-4 con el desarrollo de pancreatitis, sigue siendo motivo de debate. Objetivo. Identificar la asociación entre la diferencia en los niveles séricos de DPP-4 al diagnóstico de PA severa y a las 24 horas de evolución con la necrosis de más del 50% observada en la TAC a las 72hrs. Sujetos: Pacientes con diagnóstico de PA de grado severo en la unidad de emergencia o piso de cirugía del HCIMP, Edad de 18 a 80 años, Ambos sexos. Metodología: Cohorte prospectivo con seguimiento a 15 días. Resultados: En los pacientes con necrosis >50% del parénquima se obtuvo un Balthazar E (CTSI) con puntaje de 6.00 (5.00-8.50) en 80.00% ($p < 0.001$) y mCTSI de 8.00 (8.00-10.00), estadísticamente significativo en relación con los pacientes con <50% de parénquima necrosado. Al analizar la diferencia de inicial y final, la tendencia es a un valor mayor de DPP-4 en las mujeres ($p = 0.090$) aunque sin significancia estadística. No se observaron diferencias en los niveles de DPP-4 entre grupos de necrosis ($p = 0.933$). Conclusiones: Respecto al modelo planteado con los pacientes que se han analizado hasta el momento, no se puede explicar la variabilidad de la necrosis pancreática por la diferencia en los niveles de DPP-4 ($p = 0.682$), sin embargo, muestra una tendencia que favorece esta relación; se requiere aumentar el número de pacientes analizados.



ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Índice	5
Lista de tablas	7
Lista de figuras	8
Lista de abreviaturas y símbolos	9
Dedicatorias	10
Agradecimientos	11
Antecedentes	12
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivos	22
Sujetos y métodos	23
Variables	25



Análisis estadístico	27
Plan de trabajo, financiamiento, recursos humanos y materiales	29
Aspectos Éticos	31
Resultados	32
Discusión	41
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	44
Conclusiones	45
Bibliografía	46
Anexo 1 (Hoja de recolección de datos)	50
Anexo 2 (Consentimiento informado)	51
Anexo 3 (Carta de aceptación por comité de investigación y ética)	58
Anexo 4 (Informe de Originalidad)	61



LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Sistema de Puntuación Marshall modificado	18
Tabla 2. Índice de Severidad por Tomografía (Balthazar/CTSI)	19
Tabla 3. Variables en el estudio	25
Tabla 4. Características de la población por sexo	32
Tabla 5. Variables Bioquímicas	33
Tabla 6. Escalas de Severidad	34
Tabla 7. Análisis de DPP-4	35
Tabla 8. Características de la población por % necrosis pancreática	36
Tabla 9. Variables Bioquímicas por % de necrosis pancreática	37
Tabla 10. Escalas de Severidad de la población por % de necrosis pancreática	38
Tabla 11. Niveles séricos de DPP-4 de la población por necrosis pancreática	39
Tabla 12. Análisis de regresión logística	40



LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tiempo de evolución y mortalidad de la pancreatitis aguda	14
Figura 2. Criterios de Ranson	16
Figura 3. Puntuación APACHE II	17
Figura 4. Índice de Severidad por Tomografía Computarizada modificado	19
Figura 5. DPP-4 inicial por grado de necrosis	39
Figura 6. DPP-4 final por grado de necrosis	39
Figura 7. Diferencias DPP-4 por grado de necrosis	40

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **DPP-4:** Dipeptidil peptidasa 4
- **PA:** Pancreatitis aguda
- **PCR:** Proteína c Reactiva
- **FO:** Falla Orgánica
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo 2
- **TAC:** Tomografía axial computarizada
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **DHL:** Deshidrogenasa láctica
- **IL:** Interleucina
- **TA:** Tensión arterial
- **BUN:** Nitrógeno ureico sanguíneo
- **VPP:** Valor predictivo positivo
- **VPN:** Valor predictivo negativo
- **BISAP:** Puntuación del Índice de Severidad en Pancreatitis Aguda
- **APACHE II:** Sistema de Puntuación de Evaluación Fisiológica Aguda y Evaluación Crónica de la Salud
- **FR:** Frecuencia respiratoria
- **FC:** Frecuencia cardiaca
- **SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- **HAPS:** Sistema de Puntuación Harmless Acute Pancreatitis Score
- **GLP-1:** Péptido 1 similar al glucagón
- **GLP-1R:** liberador de GLP-1
- **GIP:** Péptido insulínico dependiente de glucosa
- **ELISA:** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **CTSI:** Índice de severidad por Tomografía Computarizada
- **mCTSI:** Índice de severidad por Tomografía Computarizada modificada
- **HTA:** Hipertensión arterial sistémica
- **DSLIP:** Dislipidemia



DEDICATORIAS

- A mi Esposa Ana Karen que nunca ha dejado de apoyarme y alentarme en todos estos años de residencia, gracias a ella todo esto es posible.
- A mis Padres, hermana, familia y amigos que me han formado y persisten a través de mí.
- A mis maestros que viven por siempre en la manera en que trato a mis pacientes.



AGRADECIMIENTOS

- A Dios, que nos da sentido y propósito.
- A la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina y el Hospital Central Ignacio Morones Prieto, por haberme formado y ser sede de nuestro crecimiento y desarrollo.
- Al Dr. David Esmer Sánchez, Dra. Úrsula Fabiola Medina Moreno, Dr. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso, LN Rafael Antonio Almendra Pegueros, M. en C. Edgar Alejandro de León Díaz de León, LN Gema Meza-Gámez, Dr. Gerardo Tapia Escobedo. Su ayuda y apoyo en este proceso es invaluable para mí.



1. Antecedentes.

PANCREATITIS AGUDA SEVERA

La pancreatitis aguda (PA) es un trastorno inflamatorio súbito del parénquima pancreático y es reconocida a nivel mundial, dado su incidencia (4.9-73.4 por cada 100000 habitantes), como una de las principales causas de ingreso hospitalario entre los trastornos gastrointestinales (1). La mortalidad debido a PA varía de 3-6% y puede llegar a 30% en los casos graves, debido a infecciones secundarias o sepsis. En México, la mortalidad no cuenta con cifras actualizadas, ya que el último reporte es de 1999 con 0.50% (2). La forma de presentación más habitual es de leve a autolimitadas (60%), 30% son moderadas a graves y 10% son graves. El desarrollo de Falla Orgánica (FO) es la principal determinante de gravedad y muerte temprana (3).

PATOGÉNESIS

La fase inicial del proceso pancreático se origina dentro de las células acinares en el páncreas exocrino y resulta de la activación de tripsinógeno a tripsina por las enzimas digestivas liberadas. La lesión acinar estimula la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos, así como la liberación del factor de necrosis tumoral, citocinas e IL 1, 6 y 8. Los estímulos que causan la inflamación pueden ser diversos, y en ciertas ocasiones, la inflamación llega a ser severa, desarrollar sepsis y FO (1).

ETIOLOGÍA

La etiología es diversa, pero la principal causa es la derivada de obstrucciones por cálculos biliares (40%). Esta es predominante en mujeres. En segundo lugar, es la etiología alcohólica (30%) por consumo prolongado (4-6 bebidas/día >5 años).



El mecanismo propuesto es la disminución del umbral de activación de la tripsina, lo que ocasiona necrosis celular. Además, es importante realizar análisis farmacológico, ya que son responsables del 5% de los casos de PA, aunque de carácter leve. Destacan: azatioprina, estrógenos, furosemida, sulfonamidas, tetraciclina, ácido valproico e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (3,4). Los casos por hipertrigliceridemia comprenden 2-5% de los casos. Cuando los niveles de triglicéridos son >1000 mg/dL el riesgo de presentar PA asciende a 20,2%. En los últimos años, se han identificado mutaciones y polimorfismos que podrían estar implicados en la patogénesis de la pancreatitis, destacan: IL1b, IL6, IL8, IL10, los que codifican para tripsinógeno catiónico, serina proteasa inhibidor de Kazal tipo 1, quimi tripsina C, receptor sensible al calcio y claudin-2. Finalmente, es importante considerar a la patología idiopática la cual aumenta con la edad, existiendo factores potenciales como polimorfismos genéticos, tabaquismo y otras toxinas ambientales, y efectos de comorbilidades asociadas, por ejemplo, obesidad y DM2 (3).

NECROSIS PANCREÁTICA

La necrosis pancreática se presenta entre el 5 al 20% de los pacientes con PA, tiene una mortalidad de 10 a 25% y si se agrega infección a la necrosis 40 - 70%. La necrosis es secundaria a la activación de las enzimas pancreáticas dentro de los acinos, lo que provoca muerte celular y trombosis de la microvasculatura, lo anterior ocasiona la activación de forma local de citocinas y células proinflamatorias, dichas citocinas cruzan la circulación sistémica causando síndrome respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), insuficiencia respiratoria y FO múltiple en las primeras dos semanas de la enfermedad. Posterior a la segunda semana de evolución de la enfermedad, puede agregarse infección, lo que conlleva una mayor morbilidad y mortalidad (5). La presencia de necrosis >50% del parénquima se relaciona con mayor estancia intrahospitalaria, Ranson 5.5, mayor incidencia de formación de pseudoquistes, morbilidad y mortalidad (34).

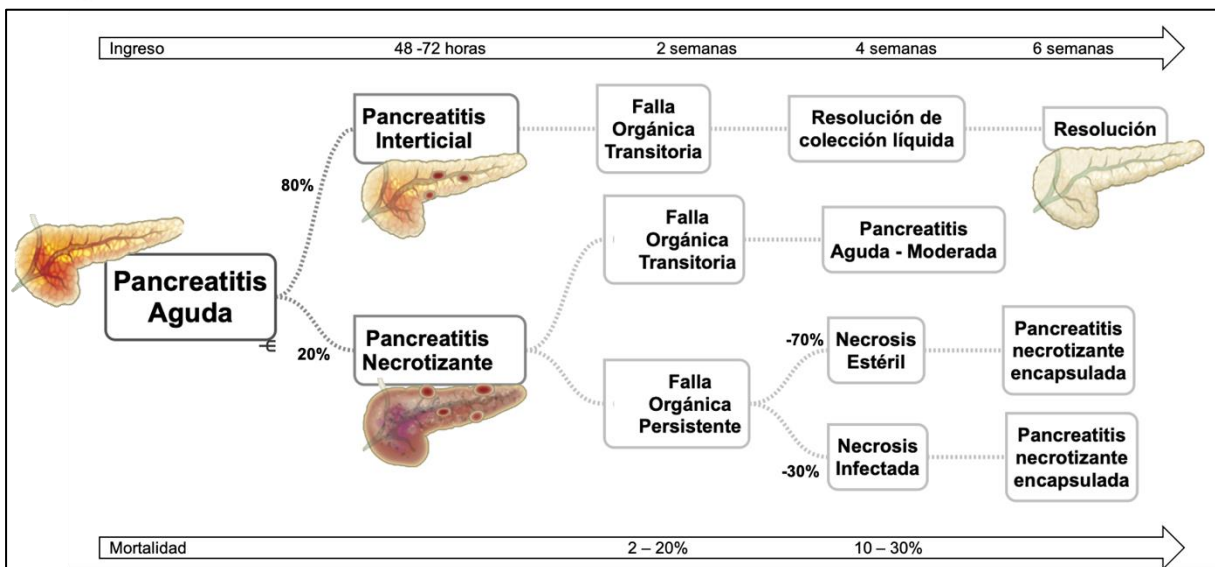


Figura 1. Tiempo de evolución y mortalidad de la Pancreatitis Aguda. Modificada de Acute pancreatitis, N Engl J Med 375; 20 NEJM. November 17, 2016.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE PANCREATITIS AGUDA

El diagnóstico requiere 2 de 3 de los siguientes criterios: Dolor abdominal característico, elevación de amilasa o lipasa sérica >3 veces el valor superior normal y evidencia de pancreatitis por imagen abdominal. El determinante de severidad en PA es principalmente la presencia de FO persistente (>48hrs). Con una mortalidad reportada de 36-50%. A su vez puede ser subdividida en dos tipos: pancreatitis intersticial edematosa y pancreatitis necrotizante. La PA severa se presenta en 15-20% de los casos.

Aproximadamente 5- 20% de los pacientes con PA desarrollan necrosis del parénquima pancreático, del tejido peripancreático o ambos, que es lo más frecuente. La alteración en la perfusión pancreática y los signos de necrosis peripancreática evolucionan a con el transcurso de varios días, lo que explica que una TAC temprana, subestime la necrosis pancreática y peripancreática. Cuando se indica, una TAC 3-5 días posteriores a la admisión, es más confiable para establecer la presencia y extensión de la necrosis pancreática. La extensión de la necrosis y cambios morfológicos no son directamente proporcionales a la severidad de la falla orgánica (6).



ESTADIFICACIÓN DEL RIESGO Y SEVERIDAD

Se han desarrollado numerosas herramientas de estratificación y severidad en un esfuerzo por aumentar la precisión para identificar qué pacientes tendrán un mal pronóstico.

Actualmente las principales herramientas de estratificación más utilizadas son:

- Criterios de Ranson (pilar de la predicción de la mortalidad) (Figura 1):

Se basa en determinantes iniciales (clínicos y de laboratorio), generalmente realizados en urgencias, como conteo de leucocitos >16000 ; edad > 55 años; glucosa $>200\text{mg/dL}$; $\text{AST}>250\text{U/L}$; $\text{DHL}>350\text{IU/L}$; después de 48 horas se evaluarán hematocrito, incremento del BUN, $\text{Ca}< 8\text{mg/dL}$, $\text{TA} <60$ mmHg y necesidad de $>6\text{L}$ de fluidos diarios. Después de las primeras 48 horas, se realiza nuevamente, predice severidad aguda y mortalidad (sensibilidad 90%; especificidad 67%; VPP 49% y VPN 91%). Una puntuación mayor de 3 a las 48 horas se asocia a mayor aparición de complicaciones, severidad, FO, necrosis pancreática, mortalidad y aumento en estancia intrahospitalaria con un VPP 2.4-2.5 y VPN 0.47 (7).

Figura 2. Criterios de Ranson

Criterios de severidad de la pancreatitis.
Al ingreso
Edad >55 años
Leucocitosis > 16.000/mm ³
Glicemia > 200 mg/dL
Deshidrogenasa láctica > 350 U/L
Transaminasa glutámico-oxalacética > 250 U/dL
Después de 48 h.
Caída del hematocrito > 10 puntos
Aumento del nitrógeno ureico > 5 mg/dL
Calcemia < 8 mg/dL
PaO ₂ < 60 mmHg
Pérdida de bases > 4 mmol/L
Déficit de volumen > 6 L

- Puntuación del Índice de Severidad en Pancreatitis Aguda (BISAP):

Incluye un Sistema de 5 factores, como: BUN mayor de 25 mg/dL; Alteración del estado de alerta; Presencia de SRIS (Presencia de 2 o más de los siguientes: temperatura mayor a 38.3°C o menor a 36°C, Frecuencia Cardíaca (FC) mayor a 90 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria (FR) mayor a 20 respiraciones por minuto, leucocitos séricos mayor a 12,000 o menor de 4000 cél/mm³ ó más de 10% bandas); 60 años o más; Derrame pleural (valorado por radiografía de tórax). Se asigna un punto por cada uno y con una puntuación mayor de 2 en las primeras 24 horas, se asocia con incremento en la presencia de falla orgánica y mortalidad. Su capacidad de predicción de mortalidad es similar a APACHE II (sensibilidad 76%; especificidad 87%) (8, 4).

Sistema de Puntuación de Evaluación Fisiológica Aguda y Evaluación Crónica de la Salud (APACHE II) (Figura 2):

Incluye un largo número de variables, se aplica dentro de las primeras 24 horas y con una puntuación mayor a 8 predice la necesidad de manejo en terapia intensiva, severidad, infección o necrosis de parénquima pancreático, mortalidad, falla orgánica y aumento en estancia intrahospitalaria. Las variables que analiza son: Antecedentes de falla cardiaca; Insuficiencia renal aguda; Edad; Temperatura; Presión arterial media; pH; FC; FR; Sodio; Potasio; Creatinina; Hematocrito; Conteo de leucocitos; Glasgow; gradiente PaO₂. Determinación de mortalidad: (sensibilidad 89%; especificidad 69%) (9).

Figura 3. Puntuación APACHE II

APACHE II.										
Puntuación APACHE II										
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
T° rectal (°C)	≥40.9	39-40.9			36-38.4		32-33.9	30-31.9	≤30	
Presión arterial media	≥159	130-159	110-129		70-109		50-69		≤50	
Frecuencia cardiaca	≥179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	≤40	
Frecuencia respiratoria	≥49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6	
Oxigenación:										
Si FIO ₂ ≥ 0.5 (AaDO ₂)	≥499		200-349		<200					
Si FIO ₂ < 0.5 (paO ₂)					>70	61-70		56-60	<56	
pH arterial	≥7.69								<7.15	
Na plasmático (mmol/l)	≥179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤111	
K plasmático (mmol/l)	≥6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		2.5-2.9		<2.3	
Creatinina* (mg/dl)	≥3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6			
Hematocrito (%)	≥59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20	
Leucocitos (x 1000)	≥39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1	
Suma de puntos APS										
Total APS										
IS - GCS										
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)		Puntos enfermedad previa (D)		
≤44	0	Posoperatorio programado		2						
45-54	2	Posoperatorio urgente o médico		5	Total Puntos APACHE II (A + B + C + D)					
55-64	3	Enfermedad crónica Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratorio: EPOC grave, con hipercapnia, eritrocitosis o hipertensión arterial pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas								

*Creatinina: doble puntuación si FRA

- Sistema de Puntuación Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS):

El cual analiza la presencia o ausencia de datos de irritación peritoneal, niveles de creatinina y hematocrito. Se realiza al momento del ingreso del paciente y analiza la probabilidad de desarrollar complicaciones (sensibilidad 97%; especificidad 28%; VPP 98%; VPN 18%) (8).

- Sistema de Puntuación Marshall (Tabla 1):

Evalúa tres sistemas para definir la falla orgánica: pulmonar, renal y cardiovascular. Se define como Falla orgánica con una puntuación mayor o igual a 2. Puede utilizarse al ingreso y reevaluarse diariamente (1,10).

Tabla 1. Sistema de Puntuación Marshall modificado

CRITERIOS DE MARSHALL MODIFICADOS					
Sistema orgánico	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	301 - 400	201 - 300	101 - 200	≤ 100
Renal (Creatinina sérica mg/dL)	<1,4	1,5 - 1,8	1,9 - 3,6	3,7 - 4,9	≥ 5
Cardiovascular (TAS mmHg)	> 90	< 90 que responde a líquidos	< 90 sin respuesta a líquidos	< 90 con pH entre 7,2 - 7,3	< 90 con pH <7,2
Interpretación → un puntaje ≥ 2 en cualquier órgano define la presencia de fallo orgánico					

La necrosis pancreática ha sido un factor pronóstico negativo mayor en PA y se incluye en los criterios de severidad de Atlanta. Baltazar y colaboradores desarrollaron un sistema de puntuación por imagen para pancreatitis aguda basada en la presencia o ausencia de necrosis pancreática y los cambios intrínsecos al páncreas o presencia de colecciones líquidas extrapancreáticas (10). Además, se cuenta con el mCTSI (Figura 3) (14), el cual junto con Baltazar/CTSI (Tabla 2) (15, 21) es un buen predictor de mortalidad y severidad en pancreatitis aguda.

Tabla 2. Índice de Severidad por Tomografía (Balthazar/CTSI)

Grado	Anormalidades	Inflamación pancreática o peri pancreática.
GRADO A	Páncreas normal	0 ptos.
GRADO B	Pancreatitis edematosa.	1 pto.
GRADO C	Grado B + cambios extrapancreaticos.	2 ptos.
GRADO D	Cambios extrapancreaticos severos incluyendo una colección líquida.	3 ptos.
GRADO E	Colecciones extrapancreaticas múltiples o extensas.	4 ptos.

% necrosis pancreática :	
Sin necrosis	0 ptos.
< 30 % de necrosis	2 ptos.
30 – 50 % de necrosis	4 ptos.
> 50 %	6 ptos.

INDICE DE SEVERIDAD TOMOGRAFICA	% DE COMPLICACIONES.	% DE MORTALIDAD
< de 3	8	3
4 - 6	35	6
7 - 10	92	17

Figura 4. Índice de Severidad por Tomografía Computarizada modificado

INDICE DE SEVERIDAD TC MODIFICADO (MORTELE)	
INFLAMACION PANCREATICA	PUNTAJE
PANCREAS NORMAL	0
ANORMALIDADES PANCREATICAS INTRINSECAS CON O SIN CAMBIOS INFLAMATORIOS EN LA GRASA PERIPANCREATICA	2
COLECCIONES LIQUIDAS PANCREATICAS O PERIPANCREATICAS O NECROSIS DE LA GRASA PERIPANCREATICA	4
NECROSIS PANCREATICA	PUNTAJE
NINGUNA	0
MENOR O IGUAL AL 30%	2
MAYOR AL 30%	4
COMPLICACIONES EXTRAPANCREATICAS (UNA O MÁS)	PUNTAJE
ASCITIS, DERRAME PLEURAL, COMPLICACIONES VASCULARES, GASTROINTESTINALES Y PARENQUIMATOSA.	2

Las limitantes de estos sistemas son que la puntuación está basada en la realización de TAC y en algunos hospitales, esta no se realiza de forma rutinaria y tienen una sensibilidad para el pronóstico similar a la de los sistemas de puntuación clínica. También pueden subestimar la gravedad en pacientes que se presentan al comienzo del curso de la enfermedad, dado el intervalo de tiempo requerido para desarrollar hallazgos significativos en imagenología.

ASOCIACIÓN PANCREATITIS Y LOS NIVELES DE DPP-4

La DPP-4, es una glicoproteína transmembrana, que escinde e inactiva las incretinas péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Los fármacos basados en la inhibición de GLP-1 regulan el metabolismo de la glucosa a través de diferentes mecanismos que ejercen efectos adicionales a su acción anti-hiperglucemiante. Entre estos efectos se incluyen cambios en la presión arterial, función endotelial o aterosclerosis.

Los inhibidores de la DPP-4, ejercen un efecto más complejo puesto que aumentan los niveles de GLP-1 endógeno, disminuyendo los de liberador de GLP-1 (GLP-1R) y modifican los niveles de diversos péptidos diana de la DPP-4.

En este contexto, se ha observado que la liberación de DPP-4 en los adipocitos depende de su nivel de diferenciación y aumenta en presencia de obesidad visceral, resistencia a la insulina y disminuye en pacientes con sepsis grave en relación con el aumento de la procalcitonina (35,36,37). Se ha planteado la hipótesis de que esta disminución enzimática está ligada a algunos cambios en la regulación de numerosas vías fisiológicas involucradas no solo en la homeostasis de la glucosa, sino también en la inflamación, inmunidad y funciones cardíacas y vasculares (6).

Se ha propuesto que los inhibidores de DPP-4 pueden reducir la liberación de enzimas pancreáticas a través de inducir hiperplasia intraductal, que en consecuencia pueda promover un estado de inflamación crónica de bajo grado. Sin embargo, el origen de este efecto secundario, y más aún, la relación del uso de inhibidores de DPP-4 con el desarrollo de pancreatitis, sigue siendo motivo de debate.

2. Justificación.

La evolución de la mayoría de los cuadros de PA es autolimitada, sin embargo, hasta un 30% de ellas pueden presentar una evolución severa del cuadro de PA junto con complicaciones que significan un riesgo vital para el paciente que la padece. La necrosis pancreática se presenta entre el 5 al 20% de los pacientes con PA, tiene una mortalidad de 10 a 25%, y si se agrega infección a la necrosis, entre 40 y 70%. La necrosis pancreática inicia en las primeras 24-48 horas y es secundaria a la activación de las enzimas dentro de los acinos pancreáticos, lo que provoca muerte celular y trombosis de la microvasculatura, lo anterior ocasiona la activación en forma local de citocinas y células proinflamatorias, dichas citocinas cruzan la circulación sistémica causando síndrome respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), insuficiencia respiratoria y FO múltiple en las primeras dos semanas de la enfermedad. Esta evolución se asocia con la necrosis >50% del tejido pancreático. El daño pancreático es sospechado en base al estado clínico del paciente, alteración en estudios de laboratorio e identificable por la presencia de necrosis pancreática observada por TAC, sin embargo, es importante considerar el costo del estudio, las limitaciones de disponibilidad y que este se realiza en pacientes que no presentan mejoría o con diagnóstico de severidad posterior a las 72 horas del diagnóstico. La importancia del presente estudio, se debe a que el daño pancreático inflamatorio podría ser identificado tempranamente por biomarcadores novedosos como el cambio de concentración sérica de DPP-4 a las 24 horas (niveles normales de 197-615 ng/ml), esta proteína ha sido reportada de tener un comportamiento semejante a los reactantes de fase aguda. La identificación de biomarcadores tempranos como el que proponemos permitirá clasificar a los pacientes con mayores probabilidades de presentar una evolución severa y con mayores complicaciones y planear modificaciones en su manejo y estrategias que permitan evitarlas. Por esta razón, buscamos determinar si existe una relación entre la diferencia en los niveles de DPP-4 al inicio y a las 24 horas con la presencia de necrosis >50% del tejido pancreático observado por TAC después de las 72 horas del internamiento.



3. Hipótesis.

La diferencia en los niveles séricos de DPP-4 (ingreso–24 horas) estará asociado a mayor probabilidad de presentar necrosis pancreática >50% en pacientes con PA severa.

4. Objetivos.

Objetivo General

- Identificar la asociación entre el cambio en los niveles séricos de DPP-4 al ingreso y a las 24 horas de evolución con la necrosis >50% en pacientes con PA Severa.

Objetivos específicos

- Determinar el grado de severidad con las escalas de BALTHAZAR (CTSI), mCTSI, APACHE II, Marshall, Ranson, HAPS y BISAP en los pacientes con pancreatitis aguda.
- Determinar las concentraciones séricas de DPP-4 al ingreso del paciente con PA severa.
- Determinar las concentraciones séricas de DPP-4 a las 24 horas del ingreso del paciente con PA severa.
- Determinar la presencia de necrosis pancreática >50% por TAC en los pacientes con PA severa.
- Asociar la diferencia en los niveles séricos de DPP-4 con la severidad y la presencia de necrosis pancreática en pacientes con PA severa.

Objetivos secundarios

- Identificar la relación entre los niveles séricos de DPP-4 y los niveles séricos de Proteína C-Reactiva al diagnóstico de severidad en pacientes con PA severa.



5. Sujetos y métodos.

Cohorte prospectiva con seguimiento a 15 días.

Lugar de realización

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto (HCIMP), Servicio de Cirugía General.
Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología, Facultad de Medicina UASLP.

Universo de estudio

Pacientes con pancreatitis aguda severa diagnosticados en la unidad de emergencias o piso de cirugía del HCIMP.

Criterios de selección:

• Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda de grado severo en la unidad de emergencia o piso de cirugía del HCIMP.
- Edad de 18 a 80 años / Ambos sexos.
- Firma del consentimiento informado.



- **Criterios de Exclusión**

- Diagnóstico previo de proceso neoplásico, nefrológico o hepatopatía.
- Ingesta previa de antiinflamatorios, esteroides y/o antibióticos.

- **Criterios de eliminación**

- Solicitud de salida por el paciente.
- Pérdida de muestras o datos durante el seguimiento.
- Enfermedad por COVID-19

Tabla 3. Variables en el estudio

Variable	Definición operacional	Tipo de escala	Unidades	Valores posibles
Variable dependiente				
Necrosis pancreática >50%	Presencia de necrosis pancreática por tomografía >50%	Dicotómica	-	0=No 1=Necrosis
Grado de severidad pancreática	Severidad de la pancreatitis aguda evaluada por las escalas APACHE II, Marshall, HAPS, Ranson, BISAP, Balthazar, CTSI y mCTSI.	Dicotómica	-	0= No severidad 1=Severidad
Variables independientes				
DifDPP-4	Diferencia en los niveles séricos de DPP-4 al diagnóstico de severidad y a las 24h de evolución	Continua	ng/mL	0 - ∞
Variables confusoras de los niveles de DPP-4				
SEX	Sexo. Características fenotípicas	Dicotómica	1 y 2	1=Femenino 2=Masculino

Variable	Definición operacional	Tipo de escala	Unidades	Valores posibles
Variables confusoras de los niveles de DPP-4				
Edad	Años de vida computados desde el nacimiento	Continua	Años	18 – 80
GLUC	Niveles séricos de glucosa	Continua	mg/gL	80-600
IMC	Índice de Masa Corporal	Continua	Kg/m2	15 - 45
Otras variables				
PCR	Proteína C-Reactiva al diagnóstico de severidad	Continua	pcg/mL	0 - ∞

6. Análisis estadístico.

Se desarrollará un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Dado que el análisis principal será a partir del siguiente modelo de regresión logística:

Necrosis pancreática >50% ~ Niveles séricos de DPP-4 ajustado

Explicando la variabilidad de la necrosis pancreática >50% con una variable con un grado de libertad, para la cual se necesitará de 10 a 20 repeticiones de acuerdo con lo recomendado por Concato, Peduzzi y Feinstein; y con una frecuencia esperada del evento de 15%, de acuerdo con las estadísticas reportadas en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto en los tres últimos años, obtenemos un total de 66 a 133 pacientes. Seleccionando 133 pacientes como la n a analizar.

Se realizará análisis descriptivos de las variables, analizando su distribución por prueba de Shapiro-Wilks o la prueba gráfica de cuartil-cuartil. Las de distribución normal se presentarán como media y desviación estándar, o como mediana y rangos intercuartílicos cuando sea no normal. Las variables dicotómicas y/o categóricas se describirán como frecuencias y porcentajes. Se desarrollará el siguiente modelo de regresión lineal múltiple por el cual se ajustará la diferencia en los niveles séricos de DPP-4, por variables confusoras reportadas en la literatura:

$\text{DiffDPP-4} \sim \text{Sex} + \text{Edad} + \text{Glucosa} + \text{IMC}$

Modelo que incluye 4 variables explicativas, con un grado de libertad cada una, necesitando un total de 40 a 80 pacientes. El análisis estadístico principal será realizado a partir del modelo de regresión logística:

(Necrosis pancreática >50% ~ Niveles séricos de DPP-4 ajustado)



Calculando los Odds Ratios necesario en el análisis. Se tomará como valor de p significativo <0.05 . Todos los análisis estadísticos serán realizados en R ver. 1.4.111.

Control de calidad en las mediciones (concordancia).

El control de calidad del parámetro valorado mediante técnica de ELISA (DPP-4 y Proteína C Reactiva), se analizarán 20 muestras por duplicado de las cuales se determinará el coeficiente de correlación intraclase, con sus respectivos límites de confianza (Shrout y Fleiss, 1979). Normalización de las variables confusoras. Los cambios en los niveles séricos de DPP-4 serán ajustados (normalizados) de acuerdo con el índice de masa corporal, niveles séricos de glucosa y de insulina. La normalización se realizará por regresión múltiple.

7. Plan de trabajo, financiamiento, recursos humanos y materiales.

1. Presentar el protocolo de investigación ante el Comité de Investigación y Ética en Investigación del HCIMP.
2. Realizar las pruebas de concordancia en las mediciones de los parámetros valorados por ELISA.
3. Se incluirán los pacientes al momento del diagnóstico de pancreatitis severa que cumplan con los criterios de selección, a quienes se les informará sobre el estudio y posterior a aclarar sus dudas se solicitará su autorización a participar mediante la firma del consentimiento informado.
4. Se llenará la hoja de datos diseñada para tal propósito, que incluye datos clínicos, escalas de severidad y escalas de tamizaje de riesgo nutricional.
5. Se tomará una muestra de 5mL de sangre en tubo Vacutainer, mismo que será trasladado al Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología (LIFTAR), donde se centrifugará a 3000 rpm durante 5 minutos para recuperarse el suero.
6. El suero se almacenará en tubos eppendorf a -70oC hasta el análisis de los niveles séricos de DPP-4, procalcitonina y Proteína C-Reactiva al momento del diagnóstico de severidad.
7. La determinación de los polimorfismos se realizará en la muestra de DNA extraída de los sobrantes de sangre venosa de las muestras que se tomen de rutina al paciente al ingreso del estudio.
8. A las 24 horas de evolución se tomará otra muestra de 5mL de sangre en tubo Vacutainer, para repetir los pasos anteriores.

9. Cuando el médico tratante lo indique se realizará el estudio tomográfico para la identificación del porcentaje de necrosis pancreática.
10. Los datos se vaciarán en una hoja de Excel para su posterior análisis estadístico en el programa R versión 1.4.111.
11. Se generará el reporte de resultados.

Recursos humanos.

Se cuenta con la colaboración del servicio de cirugía general (médico adscrito y dos residentes) del HCIMP los cuales serán encargados de la valoración y tratamiento de los pacientes incluidos de acuerdo con los lineamientos de las guías nacionales e internacionales y en común acuerdo bajo consentimiento informado previamente firmado por cada paciente.

El grupo del Laboratorio de Investigación Traslacional en Farmacología de la Facultad de Medicina de la UASLP, realizará el llenado de las escalas de tamizaje de riesgo nutricio, así como las mediciones de los parámetros por medio de ELISA (DPPIV, procalcitonina, PCR) y determinación de polimorfismos(SNPs).

Recursos materiales.

1. Material de papelería y oficina.
2. Reactivos de laboratorio: kit de ELISA para medición de DPP-4, Procalcitonina, Proteína C-Reactiva. Kits de identificación de los SNPs.

Financiamiento.

El proyecto en el que se inserta este protocolo de investigación ha sido sometido y aprobado por el Fondo de Apoyo a la Investigación (FAI) Convenio C19-FAI-05-57.57, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, con lo que se cubrirán el costo del kit necesario para realizar las dos determinaciones de DPP-IV. Cada kit permite analizar 1,440 muestras por un total de \$16,310.00.



7. Aspectos Éticos.

Se considera Investigación con riesgo mínimo ya que no se interferirá con las decisiones del médico tratante y solamente se mantendrá vigilancia mediante seguimiento de la evolución del paciente en las consultas programadas y mediante contacto telefónico autorizado por el paciente. Esta investigación y su consentimiento informado están diseñados y apegados a los lineamientos nacionales e internaciones establecidos en:

- Declaración de Helsinki, AMM, 1964. Última enmienda octubre 2013.
- Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2010, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
- Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado, Artículos 1803 y 1812.
- Guía de Buena Práctica Clínica (BPC), ICH E6 (R2) 1996. Última enmienda 09 de noviembre 2016.
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, UNESCO, 2003.
- Pautas y orientación operativa para la revisión ética de la investigación en salud con seres humanos. OMS, 2011. Traducida al español por OPS, 2012.
- Ley General de Salud, Título Quinto, Artículo 100, Apartados I-III, Artículo 41 Bis y 98, Apartado I-III.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Se solicitó al paciente o a su responsable legal que después de leer la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 1), haber entendido la razón, realización del estudio, y haberle sido aclaradas las dudas que surgieran, firme el consentimiento informado autorizando su participación.

8. Resultados.

Se inició la recolección de pacientes en el periodo entre el julio de 2019 y febrero de 2021 a los cuales se les realizó diagnóstico de pancreatitis severa en la sala de urgencias o piso de cirugía del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, con 32 pacientes de los cuales se descartó un paciente por COVID-19 positivo, quedando un total de 31 pacientes para analizar y a continuación se presentan los resultados de las variables analizadas:

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA POBLACIÓN POR SEXO

Respecto al análisis poblacional por sexos se incluyeron 14 (41.16%) hombres y 17 (54.83%) mujeres con una edad promedio de 50.39 (± 3.76). De esta población, se observó DM2 en 35.48% e HTA en 38.7% de los pacientes (Tabla 4).

Destaca también un mayor porcentaje de pacientes masculinos con antecedente familiar de diabetes e hipertensión, caso contrario en las mujeres que destaca mayor porcentaje de antecedente de dislipidemias (Tabla 4).

Tabla 4. Características de la población por sexo.

Características Generales de la población por sexo					
Variable	Muestra total	Sexo Femenino n=17	Sexo Masculino n=14	Valor-p	Prueba
Edad (años)	50.39 (± 3.76)	47.71 (± 4.9)	53.64 (± 5.91)	0.445	TSt
DM2	35.48%	35.29%	35.71%	0.980	Chi
HTA	38.71%	42.85%	35.29%	0.667	Chi
DSL P	19.35%	11.76%	28.57%	0.345	Fisher
TAB	25.80%	5.88%	50.00%	0.068	Fisher
Antecedente Hereditario DM	41.93%	35.29%	50.00%	0.408	Chi
Antecedente Hereditario HTA	32.25%	23.52%	42.85%	0.441	Fisher
Antecedente Hereditario DSL P	16.12%	17.64%	14.28%	0.596	Fisher

Dentro de las variables bioquímicas analizadas (Tabla 5), destaca un valor de urea de 52.10 (40.25-61.35) en hombres en comparación con mujeres de 27.30 (22-37), con significancia estadística $p=0.004$. Así como creatinina de 1.79 (1.07-2.38) en hombres en comparación con mujeres de 0.70 (0.60-0.84) lo cual fue estadísticamente significativo ($p<0.0001$).

Tabla 5. Variables Bioquímicas

Variables Bioquímicas					
Variable	Muestra total	Sexo Femenino n=17	Sexo Masculino n=14	Valor-p	Prueba
Glucosa mg/dL	174 (127-276.5)	171 (113-190.8)	174.5 (137-308.6)	0.468	U MannW
Urea mg/dL	37 (24.4-55.9)	27.3 (22-37)	52.10 (40.3-61.4)	0.004	U MannW
Creatinina mg/dL	0.86 (0.7-1.8)	0.70 (0.6-0.8)	1.79 (1.1-2.4)	<0.001	U MannW
Eritrocitos M/uL	5.22 (± 0.15)	5.23 (± 0.19)	5.21 (± 0.24)	0.935	TSt
Hemoglobina g/dL	16.2 (14.1-17.7)	15.8 (13.4-17.7)	16.4 (15.6-	0.340	U MannW
Hematocrito %	49.7 (43.3-52.4)	49.7 (43.3-52.4)	48.1 (41.3-51.7)	0.350	U MannW
Plaquetas K/uL	256.7 (± 17.9)	280.8 (± 24.2)	225.3 (± 25.1)	0.123	TSt
Colesterol total mg/dL	132 (106-146.7)	130 (107-130.3)	132 (106.8-158)	0.512	U MannW
HDL-C mg/dL	26.5 (± 2.5)	28.5 (± 3.6)	24.3 (± 3.6)	0.420	TSt
LDL-C mg/dL	76.0 (49.5-97)	66.0 (46.9)	79.5 (59.3-103.7)	0.302	U MannW
TGL mg/dL	104.0 (73.7-197.5)	98.0 (73.4-115)	188.5 (84-272.8)	0.130	U MannW
PCR mg/dL	5.0 (1.6-46)	2.70 (1.5-7.6)	8.2 (3.1-23.9)	0.176	U MannW

En lo que respecta a las escalas de valoración de severidad (Tabla 6), destaca una mayor puntuación de APACHE II de 10.00 (8.00-13.75) en hombres contra 7.00 (5.00-8.00) en mujeres, siendo estadísticamente significativo ($p=0.26$). Sin embargo, para las demás escalas de severidad no se observaron diferencias entre sexos. De igual forma, para la proporción de necrosis pancreática ($N>50\%$), se observó un mayor porcentaje en las mujeres, pero sin significancia estadística.

Tabla 6. Escalas de Severidad

Escalas de Severidad					
Variable	Muestra total	Sexo Femenino n=17	Sexo Masculino n=14	Valor-p	Prueba
APACHE	8.0 (6.0-12.5)	7.0 (5.0-8.0)	10.0 (8.0-13.7)	0.026	U MannW
CTSI	5.0 (3.0-7.0)	5.0 (4.0-6.0)	5.0 (2.0-7.0)	0.840	U MannW
mCTSI	8.0 (5.0-9.0)	8.0 (6.0-8.0)	7.0 (3.0-9.5)	0.541	U MannW
RANSON				0.657	Fisher
1	6.45%	0.00%	14.28%		
2	16.12%	17.64%	14.28%		
3	32.25%	35.29%	28.57%		
4	32.25%	35.29%	28.57%		
6	9.67%	5.88%	14.28%		
8	3.22%	5.88%	0.00%		
HAPS				0.138	Fisher
0	6.45%	5.88%	7.14%		
1	67.72%	82.35%	50.00%		
2	22.58%	11.76%	35.71%		
3	3.22%	0.00%	7.14%		
BISAP				0.266	Fisher
0	16.12%	23.52%	7.14%		
1	38.71%	35.29%	42.85%		
2	29.03%	35.29%	21.42%		
3	16.12%	5.88%	28.57%		
MARSHAL				0.451	Fisher
0	41.93%	52.94%	28.57%		
1	25.80%	23.52%	28.57%		
2	19.35%	11.76%	28.57%		
3	9.67%	5.88%	14.28%		
4	3.22%	5.88%	0.00%		
BALTHAZAR				0.764	Fisher
A	3.22%	0.00%	7.14%		
B	29.03%	29.41%	28.57%		
C	19.35%	17.64%	21.42%		
D	6.45%	11.76%	0.00%		
E	41.93%	41.17%	42.85%		
Necrosis >50%	48.4%	52.9%	42.8%	0.576	Chi

Finalmente, en lo que respecta al análisis de DPP-4 (Tabla 7), no se observaron diferencias significativas en las valoraciones iniciales o finales; sin embargo, al analizar la diferencia de inicial y final, la tendencia es a un valor mayor de DPP4 en las mujeres ($p=0.090$) aunque sin significancia estadística.

Tabla 7. Análisis de DPP-4

DPP-4					
Variable	Muestra total (media \pm sd)	Sexo Femenino n=17	Sexo Masculino n=14	Valor-p	Prueba
DPP-4 inicial ng/mL	831.7 \pm 60.6	863.3 \pm 88.4	790.3 \pm 81.5	0.548	TSt
DPP-4 final ng/mL	108,497.3 \pm 8990.1	116,667.8 \pm 11940.4	97,812.9 \pm 13614.7	0.307	TSt
DPP-4 diferencia ng/mL	107,665.6 \pm 8935.5	115,804.5 \pm 11852.0	97,022.6 \pm 13553.4	0.090	TSt

ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA POBLACIÓN POR PORCENTAJE DE NECROSIS PANCREÁTICA

Al subdividir el grupo en mayor de 50% o menor 50% de necrosis (tabla 8), el 60% de las mujeres presentó necrosis $>50\%$. No se observaron diferencias en DM2, hipertensión, dislipidemia o tabaquismo, aunque si fue mayor la proporción de estas mismas en el grupo de necrosis $>50\%$. Así mismo, destaca un mayor porcentaje de antecedentes de dislipidemia en este mismo grupo.

Tabla 8. Características de la población por % necrosis pancreática.

Características de la población por % necrosis pancreática					
Variable	Muestra total	Necrosis pancreática <50% n=16	Necrosis pancreática >50% n=15	Valor-p	
Sexo (Femenino)	54.8%	50.00%	60.00%	0.576	Chi
Edad (años)	50.4 ± 3.8	52.8 ± 4.9	47.7 ± 5.8	0.505	TSt
DM2	35.5%	37.5%	33.3%	0.808	Chi
HTA	38.7%	37.5%	40.0%	0.886	Chi
DSL P	19.4%	18.7%	20.0%	0.640	Fisher
TAB	25.8%	18.7%	33.3%	0.303	Fisher
Antecedente Hereditario DM	41.9%	43.7%	40.0%	0.832	Chi
Antecedente Hereditario HTA	32.3%	25.0%	40.0%	0.305	Fisher
Antecedente Hereditario DSL P	16.1%	6.2%	26.6%	0.146	Fisher

Respecto a los variables bioquímicas estudiadas (tabla 9), las cuales son de mayor relevancia para el paciente con pancreatitis severa, no se observaron diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, si destaca un mayor valor de triglicéridos en el grupo de N>50% (114.00 vs 101.50). Respecto a los valores de PCR ambos grupos se comportaron de manera muy similar.

Tabla 9. Variables Bioquímicas por % de necrosis pancreática.

Variables Bioquímicas por % de necrosis pancreática					
Variable	Muestra total	Necrosis pancreática <50% n=16	Necrosis pancreática >50% n=15	Valor-p	
Glucosa mg/dL	174.00 (127-276.5)	187.5 (132.00-270.00)	164.6 (119.5-264.00)	0.682	U MannW
Urea mg/dL	37.00 (24.39-55.96)	40.00 (31.57-56.41)	29.00 (22.80-55.85)	0.268	U MannW
Creatinina mg/dL	0.86 (0.67-1.79)	1.07(0.77-1.99)	0.80 (0.64-1.43)	0.362	U MannW
Eritrocitos M/uL	5.22 ± 0.15	5.07 ± 0.19	5.5 ± 0.23	0.301	TSt
Hemoglobina g/dL	15.65 ± 0.43	15.33 ± 0.56	16 ± 0.66	0.448	TSt
Hematocrito %	47.79 ± 1.3	49.05 ± 1.89	46.76 ± 1.78	0.553	TSt
Plaquetas K/uL	256.77 ±17.9	267.8 ± 24.75	245.6 ± 26.6	0.546	TSt
Colesterol total mg/dL	132 (106 -154)	134 (119.5-164.8)	114 (101.1 -143.8)	0.137	U MannW
HDL-C mg/dL	26.58 ± 2.54	28.72 ± 3.78	24.31 ± 3.41	0.393	TSt
LDL-C mg/dL	76.0 (49.5-97)	82.00(58.2-108.0)	62.00 (43.5-91.0)	0.302	U MannW
TGL mg/dL	104 (73.7-197.5)	101.5 (80.7-199.3)	114 (72.3-197.5)	0.766	U MannW
PCR mg/dL	5.00(1.6 - 20.1)	5 (2.3 - 20.9)	4.95 (1.1 - 15.1)	0.759	U MannW

En lo que respecta al análisis de las escalas de severidad (tabla 10), no se observaron diferencias en el puntaje de APACHE II, sin embargo, si se observó un mayor valor en CTSI y su corrección mCTSI en los pacientes con N>50%, los cuales fueron estadísticamente significativos ($p=0.11$ y $p=0.004$). Se destaca en la clasificación Ranson en necrosis >50%, una mayor proporción en los criterios 3 y 4 (33%); una mayor proporción en el criterio 1 de HAPS (66%); una mayor proporción de los criterios 1 y 2 de BISAP (33%), y una mayor proporción de criterio 0 de Marshall.

Respecto a la evaluación por la escala propuesta por Baltazar, la clasificación E, se observó la mayor proporción de todas las escalas (80%), aunque sin significancia estadística.

Tabla 10. Escalas de Severidad de la población por % de necrosis pancreática.

Escalas de Severidad					
Variable	Muestra total	Necrosis pancreática <50% n=16	Necrosis pancreática >50% n=15	Valor-p	
APACHE	8.0 (6.0-12.5)	8.0 (6.0-12.25)	8.00 (5.5-11.5)	0.873	U MannW
CTSI	5.0 (3.0-7.0)	3.0 (2.0-5.5)	6.00 (5.0-8.5)	0.011	U MannW
mCTSI	8.0 (5.0-9.0)	5.0 (3.0-6.5)	8.00 (8.0-10.0)	0.004	U MannW
RANSON				0.815	Fisher
1	6.45%	12.50%	0.00%		
2	16.12%	18.75%	13.33%		
3	32.25%	31.25%	33.33%		
4	32.25%	31.25%	33.33%		
6	9.67%	6.25%	13.33%		
8	3.22%	0.00%	6.67%		
HAPS				1.000	Fisher
0	6.45%	6.25%	6.66%		
1	67.74%	68.75%	66.66%		
2	22.58%	18.75%	26.66%		
3	3.22%	6.25%	0.00%		
BISAP				0.883	Fisher
0	16.12%	12.50%	20.00%		
1	38.71%	43.75%	33.33%		
2	29.03%	25.00%	33.33%		
3	16.12%	18.75%	13.33%		
MARSHAL				0.851	Fisher
0	41.93%	37.50%	46.66%		
1	25.80%	25.00%	26.66%		
2	19.35%	25.00%	13.33%		
3	9.67%	6.25%	13.33%		
4	3.22%	6.25%	0.00%		
BALTHAZAR				<0.001	Fisher
A	3.22%	6.25%	0.00%		
B	29.03%	50.00%	6.66%		
C	19.35%	37.50%	0.00%		
D	6.45%	0.00%	13.33%		
E	41.93%	6.25%	80.00%		

Al evaluar los valores séricos de DPP-4 (tabla 11), no se observaron diferencias en los valores iniciales o finales entre grupos. Sin embargo, en ambos grupos se observa un valor menor de DPP-4 al inicio del seguimiento (figura 5) y posteriormente este valor aumenta a las 24 horas de seguimiento (figura 6), siendo mayor este aumento en el grupo de necrosis >50%.

Tabla 11. Niveles séricos de DPP-4 de la población por necrosis pancreática.

DPP-4					
Variable	Muestra total	Necrosis pancreática <50% n=16	Necrosis pancreática >50% n=15	Valor-p	
DPP-4 inicial ng/mL	831.7 ± 60.6	829.57 ± 80.3	833.82 ± 93.74	0.436	TSt
DPP-4 final ng/mL	108,897 (77049-149200)	102,579 (88554-142608)	115,215 (77743-156815)	0.933	U MannW
DPP-4 diferencia ng/mL	108,091 (76479-148096)	101,819 (87898-141552)	114,363 (77168-155655)	0.933	U MannW

Figura 5. DPP-4 inicial por grado de necrosis.

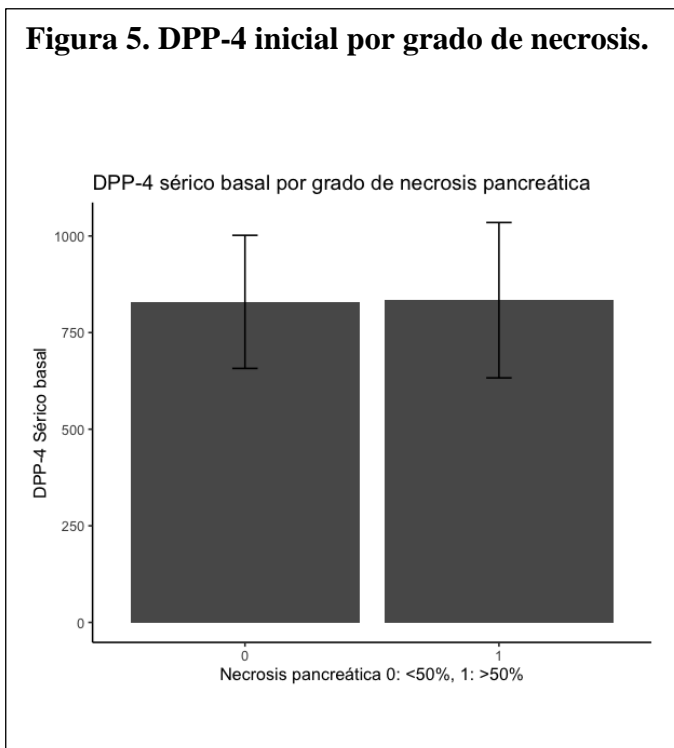
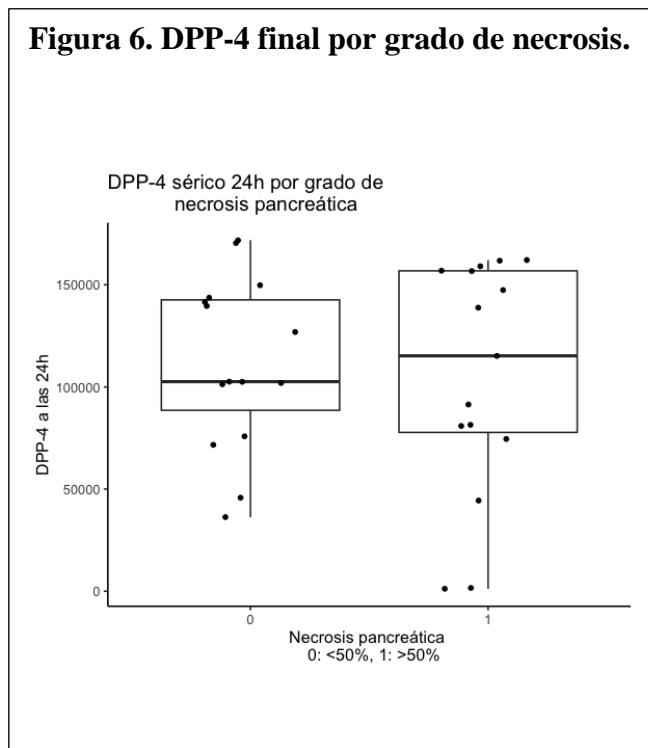


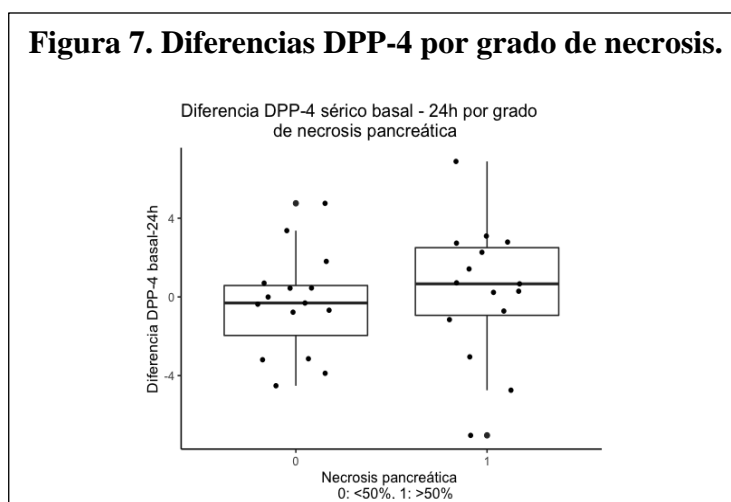
Figura 6. DPP-4 final por grado de necrosis.



Finalmente, no se observó significancia en el modelo de regresión logística analizado respecto a la explicación de la necrosis pancreática >50% a partir de la diferencia del valor final menos el inicial de DPP-4 (tabla 12). Al analizar la diferencia entre grupos, se observa una tendencia a mayor diferencia en los valores de DPP4 en el grupo de necrosis >50% (figura 7).

Tabla 12. Análisis de regresión logística.

Variable	Estimador	Error estándar	Valor p
Diferencia DPP-4	<0.001	<0.001	0.682





9. Discusión.

El objetivo principal del estudio fue determinar si la diferencia en los niveles de DPP-4 al ingreso y a las 24 horas del manejo correlacionaba con los hallazgos en TAC de abdomen contrastada después de las 72hrs del internamiento en pacientes diagnosticados por escalas de severidad al ingreso del paciente.

A pesar de las limitantes que mencionaremos más adelante, a continuación, se discutirán los hallazgos más representativos con los reportados en la literatura.

Como ya se comentó en los antecedentes, dentro del seguimiento que se debe realizar a todo paciente con diagnóstico inicial de PA severa, es indispensable la realización de estudios de laboratorio, aplicación de escalas de severidad y la TAC contrastada. Sin embargo, existe una gran diferencia entre las escalas que se utilizan para determinar la severidad en las primeras 24 horas del ingreso del paciente con PA severa. Además, podemos encontrar pacientes con diagnóstico de severidad por clínica o laboratorio, pero puntajes bajos en la evaluación de la TAC después de las 72hrs de evolución.

En nuestro estudio la edad promedio de los pacientes fue de 50.39 (± 3.76), este resultado es similar a la población estudiada por Mukaddes Tozlu¹ (16) y es mayor en comparación con lo reportado por Gao N. et al (19) y Jun-Jun Sun et al (19). Es importante mencionar que nuestro centro es un hospital de referencia por lo que se pueden observar pacientes dentro de varios grupos etarios.

Destaca además en nuestro grupo de estudio una PCR de 5.00 (1.60-46), la cual es mayor a la reportada en la literatura para el grupo de pacientes diagnosticados con pancreatitis severa como lo reportan Zhiyin Huang et al, Wang et al y E. Patchen Dellinger et al (17, 22 y 24). 38.71% de nuestros pacientes con HTA en contraste con 31.8% reportado por Samira M. Sadowski et al (30).



La clasificación de APACHE II en nuestros pacientes se realizó con una calificación de 8.00 (6.00-12.50), de acuerdo con lo reportado por Zhiyin Huang et al (25) de 8.2 ± 0.7 y Gang Zhao et al (17) de 9 (8–15), y menor en comparación con lo reportado por O.J. Bakker et al (18) y Gang Zhao et al (23) de 11 ± 4 y 11.2 ± 0.7 respectivamente.

Encontramos además una calificación de Balthazar E de 41.93%, lo cual es menor al momento del diagnóstico por imagen en comparación con 60 y 52% reportado por Tozlu et al y Ernest J. T. Luiten et al (20 y 31) y una puntuación de CTSI de 5.00 (3.00-7.00) lo cual es menor comparado por lo reportado por E. Patchen Dellinger et al. de 7.1 (24). Urea de 37 (24.39-55.96) la cual resulta por encima de lo reportado por Wenkui Yu et al de 25 (9–139) y 15.0 ± 5.5 reportado por Jun-Jun Sun et al. (26, 27), lo cual además resulta significativo en nuestro estudio al momento de analizar por grupos de sexo, reportando un valor de Urea de 52.10 (40.25-61.35) en hombres en comparación con mujeres de 27.30 (22-37 mg/dL). En relación con la alteración con dislipidemia en 19.35% lo cual es menor en nuestra población en contraste con lo reportado por Jia-Kui Sun et al de 27% (29).

De los indicadores tomográficos, APACHE II de 8.00 (6.00-12.50), Ranson 3 y 4 32.25%, HAPS 2 22.58%, BISAP 1 29.03%, Marshall 2 19.35%, 41.93% con Baltazar E y CTSI de 5.00 (3.00-7.00), mCTSI de 8.00 (5.00-9.00), con una proporción mayor de mujeres analizadas, al considerar escalas de valoración de severidad en relación con necrosis >50% del parénquima, obtenemos puntaje de 6.00 (5.00-8.50) en CTSI con $p 0.011$ y mCTSI de 8.00 (8.00-10.00) con $p 0.004$ lo cual fue estadísticamente significativo.



Se observa una tendencia a una diferencia mayor entre los valores iniciales y a las 24hrs de DPP-4 y la presencia de necrosis pancreática >50% valorada por TAC posterior a las 72hrs del ingreso. Aunque los resultados aún son preliminares, es importante destacar que los valores tienen un rango muy amplio en comparación con los previamente reportados por nuestro grupo (Valencia-Sanchez,33).

Estos valores en condiciones de inflamación perivesicular, fueron de 3947.6 ± 1659.5 , los cuales son menores a los observados por nosotros a las 24 horas de seguimiento en los cuales los valores alcanzan un rango de más de cien mil nanogramos por mililitro. Esto puede estar relacionado con la necrosis de la grasa peripancreática, dado que se sabe que DPP-4 se libera durante la inflamación y necrosis de tejido adiposo. Es necesario completar el tamaño muestral y analizar otras características que puedan influir en los resultados y la evolución del cuadro.



10. Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

Para poder llevar a cabo este estudio, se contempló un promedio anual de pacientes de 100 al año, sin embargo, debido a la contingencia que actualmente cursamos no fue posible completar la n planteada de 133. Completando 31 pacientes en dos años, el estudio continúa en seguimiento por parte del Dr. Gerardo Tapia Escobedo R2CG.



11. Conclusiones.

Al momento, con el número de pacientes con el que se contó en este periodo de 2 años, no podemos concluir que exista una relación estadísticamente significativa entre la diferencia en los niveles de DPP-4 y la necrosis >50% del páncreas demostrada por TAC posterior a las 72hrs del ingreso.

Al analizar la diferencia entre grupos por género, se observa una tendencia a mayor diferencia en los valores de DPP-4 en el grupo de necrosis pancreática >50% valorada por TAC posterior a las 72hrs del ingreso.

Se observa un aumento entre DPP-4 inicial de 831.7 ± 60.6 ng/mL y a las 24hrs de evolución de 108,897 (77049-149200) ng/mL, reflejando un estado de inflamación y severidad.

Es necesario completar el tamaño muestral de pacientes para poder determinar estadísticamente significativa la relación entre la diferencia en los niveles séricos de DPP-4 y la necrosis pancreática >50% y analizar otras características que puedan influir en los resultados y la evolución del cuadro.

12. Bibliografía.

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2019 Mar 10];386(9988):85–96.
2. González-González JA, Castañeda-Sepúlveda R, Martínez-Vázquez MA, et al. Características clínicas de la pancreatitis aguda en México. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Mar 10];77(4):167–73.
3. Medicina A DE, Bustamante Durón D, García Laínez A, Umanzor García W, et al. Acute Pancreatitis: Current Evidence. 2017 [cited 2019 Mar 10]; 14:4.
4. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013; 144(6):1272–81.
5. Velázquez De La Vega R, Cárdenas Lailson LE. Acute pancreatitis and pancreatic necrosis: current concepts and treatment [Internet]. Vol. 39, *Cirujano Julio-Septiembre*. 2017 [cited 2019 Mar 10].
6. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1972-1981. doi: 10.1056/NEJMra1505202. PMID: 27959604.
7. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. *YJCGH* [Internet]. 2009 [cited 2019 Mar 28]; 7:702–5.
8. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Physician*. 2007;75 (10):1513–20.
9. Wu BU, Johannes RS, Sun X, The early prediction of mortality in acute pancreatitis: A large population-based study. *Gut*. 2008;57(12):1698–703.
10. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(5):2022–44.
11. Tenner S, Baillie J, Dewitt J. American college of gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(9):1400–15.
12. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2019 May 6; 7(9):1006-1020. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1006.

13. Koizumi M1, Takada T, Kawarada Y. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006; 13(1):25-32.
14. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis., *Pancreatology* 13 (2013) e1-e15.
15. Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgeno* 2004; 183:1261–5.
16. Alexandra Mikó, Éva Vigh. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, August 2019, Volume 10, Article 1002.
17. Mukaddes Tozlu1, Yusuf Kayar. Low molecular weight heparin treatment of acute moderate and severe pancreatitis: A randomized, controlled, open-label study. *The Turkish Society of Gastroenterology*, September 17,2018. DOI: 10.5152/tjg.2018.18583
18. Zhiyin Huang, MD1,2, Xiao Ma. Prevention of Severe Acute Pancreatitis With Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:473–480. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000529>.
19. O.J. Bakker, S. van Brunschot. Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371:1983-93.
20. Gao N. et al.: Changes of serum indexes in CRRT treating pancreatitis and its clinical significance. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 5881-5886
21. Tozlu et al. Low molecular weight heparin & acute pancreatitis *Turk J Gastroenterol* 2019; 30(1): 81-7.
22. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-13
23. Wang et al. Effect of regional arterial infusion combined with early enteral nutrition on severe acute pancreatitis. *Journal of International Medical Research* 2019, Vol. 47(12) 6235–6243.
24. Gang Zhao, Jun-Gang Zhang. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013 April 7; 19(13): 2044-2052.

25. E. Patchen Dellinger, MD. Early Antibiotic Treatment for Severe Acute Necrotizing Pancreatitis. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann Surg* 2007;245: 674–683
26. Gang Zhao, Chun-You Wang. Clinical study on nutrition support in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9(9):2105-2108.
27. Wenkui Yu, Weiqin Li. Early percutaneous transhepatic gallbladder drainage compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillotomy treatment for severe gallstone associated acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 2007; 83:187–191. doi: 10.1136/pgmj.2006.047746.
28. Jiguang Guo, MMed. Th17/Treg imbalance in patients with severe acute pancreatitis attenuated by high-volume hemofiltration treatment. *Medicine* (2020) 99:31
29. Jun-Jun Sun, Zhi-Jie Chu. Perirenal space blocking restores gastrointestinal function in patients with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013 December 14; 19(46): 8752-8757
30. Jia-Kui Sun, Xin-Wei Mu. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013 February 14; 19(6): 917-922
31. Samira M Sadowski, Axel Andres. Epidural anesthesia improves pancreatic perfusion and decreases the severity of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015 November 21; 21(43): 12448-12456
32. Ernest J. T. Luiten, M.D., Controlled Clinical Trial of Selective Decontamination for the Treatment of Severe Acute Pancreatitis. 1995, *ANNALS OF SURGERY* Vol. 222, No. 1, 57-65.

33. Valencia-Sánchez L, Almendra-Pegueros R, R-Valdez LJD, Esmer-Sánchez D, Medina Ú, Gordillo-Moscoso A. DPP-4 as a Possible Biomarker of Inflammation Before Abdominal Surgery for Chronic Pathology: Our Experience with Elective Cholecystectomy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 16;55(5):148
34. Emil J. Balthazar, MD. David L. Robinson, MD. Acute Pancreatitis: Value of CT in Establishing Prognosis. *Abdominal and Gastrointestinal Radiology* 1990. 74, 331-336. Doi: 10.1148/radiology.174.2.2296641
35. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(7):1917-1925. doi:10.2337/db10-1707
36. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230-240. Published 2014 Jan 21. doi:10.1016/j.molmet.2014.01.005
37. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015 Jul;36(7):461-70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. Epub 2015 May 25. PMID: 26022934.