

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



TÍTULO:

**RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y
APARICIÓN POSTERIOR DE CÁNCER DE PÁNCREAS
EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL CARLOS
ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE 2006 - 2016.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

CARLOS MARCELO CÉSPEDES RIBADENEIRA

DIRECTORA:

DRA. RUTH JIMBO SOTOMAYOR

QUITO – ECUADOR

MAYO 2018

RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y
APARICIÓN POSTERIOR DE CÁNCER DE
PÁNCREAS EN PACIENTES QUE ACUDEN
AL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN
EN EL PERIODO DE 2006 - 2016

Dedicatoria

*A las personas más importantes de mi vida:
mis padres, mis hermanas y mis sobrinos,
mis apoyos e inspiración en todo momento.*

Agradecimientos

A Dios, quien me puso en este camino tan hermoso y me permitió llegar a este momento en mi vida para lograr mis objetivos.

A mis padres, quienes gracias a su apoyo infatigable constituyen mi fuente de motivación y el pilar fundamental en mi vida, y a quienes finalmente debo este logro.

A la Dra. Ruth Jimbo Sotomayor, gracias a sus enseñanzas, conocimientos e incondicional ayuda hizo posible alcanzar una de mis más anheladas metas.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por brindarme las bases y herramientas suficientes para obtener mis conocimientos y poder desenvolverme profesionalmente.

Al Hospital Carlos Andrade Marín, donde pude encontrar el amor a la medicina y a través de sus pacientes pude reafirmar mi vocación.

Finalmente, a todas las personas que de manera directa o indirecta me apoyaron y acompañaron a lo largo de toda mi carrera y contribuyeron a la realización de este trabajo de investigación.

Tabla de contenido

Dedicatoria.....	iv
Agradecimientos	v
Índice de gráficos.....	x
Índice de tablas	xii
Índice de anexos	xiii
Abreviaturas	xiv
Resumen.....	xv
Abstract	xvii
CAPÍTULO I.....	1
1. Introducción	1
2. Justificación	5
3. Problema y objetivos.....	6
3.1. Problema de investigación	6
3.2. Objetivo general	6
3.3. Objetivos específicos.....	6
4. Hipótesis.....	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
1. Diabetes Mellitus: generalidades.....	8
1.1. Epidemiología	9
1.2. Clasificación de diabetes mellitus.....	10
1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1	10
1.2.2. Diabetes mellitus tipo 2	11
1.2.3. Otros tipos específicos de diabetes.....	11
1.2.4. Diabetes gestacional o gravídica.....	12
1.2.5. Glicemia basal alterada e intolerancia a la glucosa.....	12
1.3. Historia natural de la enfermedad.....	13
1.4. Factores de riesgo	14
1.5. Factores de riesgo para las complicaciones	15
1.6. Control glicémico y complicaciones.....	16
1.7. Diagnóstico.....	17
1.8. Tratamiento.....	18
1.8.1. Valoración y criterios de control.....	18
1.8.2. Tratamiento no farmacológico.....	19
1.8.3. Tratamiento farmacológico.....	21

2. Cáncer de páncreas: generalidades	22
2.1. Epidemiología	22
2.2. Patogenia.....	23
2.3. Patología.....	24
2.3.1. Macroscópica	24
2.3.2. Microscópica	24
2.4. Factores de riesgo	26
2.5. Cuadro clínico	27
2.6. Diagnóstico.....	29
2.6.1. Diagnóstico clínico	29
2.6.2. Diagnóstico por imágenes	29
2.6.2.1. Ecografía transabdominal.....	29
2.6.2.2. Tomografía computarizada (TC).....	29
2.6.2.3. Resonancia magnética (RM)	30
2.6.2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET).....	30
2.6.2.5. Ecografía endoscópica.....	30
2.6.2.6. Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE).....	31
2.6.3. Diagnóstico anatomopatológico	31
2.6.4. Marcadores tumorales	32
2.6.5. Laparoscopia diagnóstica.....	32
2.7. Estadiaje	32
2.8. Tratamiento: generalidades.....	34
3. Relación entre diabetes mellitus y cáncer de páncreas	35
3.1. Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas	35
3.2. Diabetes Mellitus y cáncer de páncreas	37
3.2.1. Diabetes mellitus como consecuencia del cáncer de páncreas	38
3.2.2. Diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer de páncreas	41
3.3. Supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas y diabetes mellitus de diagnóstico reciente.....	42
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	44
1. Diseño del estudio	44
1.1. Tipo de estudio	44
2. Universo y muestra.....	44
2.1. Universo.....	44
2.2. Muestra	44

3.	Criterios de inclusión y exclusión	45
3.1.	Criterios de inclusión	45
3.2.	Criterios de exclusión	45
4.	Recolección de datos	45
5.	Análisis de datos	46
6.	Aspectos bioéticos	46
7.	Confidencialidad de la información	47
CAPÍTULO IV: RESULTADOS		48
1.	Análisis univarial	48
1.1.	Diabetes Mellitus	51
1.2.	Edad	52
1.3.	Género	53
1.4.	Nivel de escolaridad	54
1.5.	Lugar de procedencia	55
1.6.	Año de diagnóstico	56
1.7.	Historia de tabaco	57
1.8.	Historia de alcohol	58
1.9.	Signo principal de ingreso	59
1.10.	Antecedente familiar de cáncer de páncreas	60
1.11.	Pancreatitis crónica	61
1.12.	Índice de masa corporal	62
1.13.	Marcadores tumorales	63
1.14.	Tipo de cáncer	64
1.15.	Variante histopatológica	65
1.16.	Localización anatómica del cáncer	66
1.17.	Estadio del cáncer	67
1.18.	Tratamiento	68
1.19.	Mortalidad	69
1.20.	Tiempo de fallecimiento	70
2.	Análisis bivarial	71
2.1.	Cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad	71
2.2.	Cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje	73
2.3.	Cáncer de páncreas + diabetes y género	75
CAPÍTULO V		77
1.	Discusión	77
CAPÍTULO VI		83

1. Conclusiones	83
2. Recomendaciones	84
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	93
ANEXO 2: BASE DE DATOS	95

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución por presencia de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas	51
Gráfico 2. Frecuencia de edades.....	52
Gráfico 3. Distribución por género en pacientes diabéticos y no diabéticos.....	53
Gráfico 4. Distribución por nivel de escolaridad en pacientes diabéticos y no diabéticos.....	54
Gráfico 5. Distribución por lugar de procedencia en pacientes diabéticos y no diabéticos	55
Gráfico 6. Distribución por año de diagnóstico en pacientes diabéticos y no diabéticos	56
Gráfico 7. Distribución por antecedente de consumo de tabaco en pacientes diabéticos y no diabéticos	57
Gráfico 8. Distribución por antecedente de consumo de alcohol en pacientes diabéticos y no diabéticos	58
Gráfico 9. Distribución por signo principal de ingreso en pacientes diabéticos y no diabéticos	59
Gráfico 10. Distribución por antecedente familiar de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	60
Gráfico 11. Distribución por presencia de pancreatitis crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos	61
Gráfico 12. Distribución por IMC en pacientes diabéticos y no diabéticos	62
Gráfico 13. Distribución por el marcador tumoral Ca 19-9 en pacientes diabéticos y no diabéticos	¡Error! Marcador no definido.63
Gráfico 14. Distribución por tipo de cáncer en pacientes diabéticos y no diabéticos.....	6¡Error! Marcador no definido.
Gráfico 15. Distribución por variante histopatológica del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	65
Gráfico 16. Distribución por localización anatómica del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	66
Gráfico 17. Distribución por estadio del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	67
Gráfico 18. Distribución por tratamiento del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	68

Gráfico 19. Distribución por mortalidad del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos	69
Gráfico 20. Distribución por tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos.....	70
Gráfico 21. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad	72
Gráfico 22. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje	74
Gráfico 23. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y género.....	76

Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes ¡Error! Marcador no definido.8	
Tabla 2. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad	71
Tabla 3. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad	71
Tabla 4. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad	71
Tabla 1. Pruebas de chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad.....	72
Tabla 2. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje.....	73
Tabla 3. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje.....	73
Tabla 4. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje.....	73
Tabla 5. Pruebas de Chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje.....	74
Tabla 6. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y género.....	75
Tabla 7. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y género.....	75
Tabla 8. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y género	75
Tabla 9. Pruebas de Chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y género.....	¡Error! Marcador no definido.76

Índice de anexos

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS9	Error! Marcador no definido.
ANEXO 2: BASE DE DATOS	96

Abreviaturas

ADA	: American Diabetes Association
ADP	: Adenocarcinoma de Páncreas
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATG	: Alteración de la Tolerancia a la Glucosa
c-LDL	: Lipoproteína de Baja Densidad
CPRE	: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica
DG	: Diabetes Gestacional
DM	: Diabetes Mellitus
DM 2	: Diabetes Mellitus tipo 2
GBA	: Glucosa Basal Alterada
HbA1c	: Hemoglobina Glicosilada fracción c
IMC	: Índice de Masa Corporal
INEC	: Instituto Nacional de Estadística y Censos
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
OMS	: Organización Mundial de la Salud
PanIN	: Neoplasia Intraepitelial de Páncreas
PET	: Tomografía por Emisión de Positrones
PTOG	: Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa
RM	: Resonancia Magnética
TC	: Tomografía Computarizada

Resumen

Objetivo: Establecer la relación entre Diabetes Mellitus y cáncer de páncreas en pacientes que acuden al Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de 2006 - 2016.

Material y métodos: Es un estudio descriptivo de tipo transversal. Se investigó a 275 pacientes que acudieron al Hospital Carlos Andrade Marín y fueron diagnosticados con cáncer de páncreas en el periodo de tiempo de Enero del 2006 a Diciembre del 2016. A través de la historia clínica, se identificó a los pacientes que tienen como antecedente Diabetes Mellitus. Los datos fueron recolectados e ingresados en una base de datos de Microsoft Excel. Posteriormente estos datos se trasladaron a una base de datos realizado en el programa estadístico SPSS Statistics v23.0 donde se registraron los datos obtenidos y se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos y resultados obtenidos.

Resultados: Se analizaron 275 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas de los cuales 185 (67,3%) tienen antecedente de diabetes y 90 (32,7%) no presentan este antecedente. La edad promedio de los participantes fue de 62,8 años en el grupo de diabéticos y 61,3 años en el grupo de no diabéticos. En los pacientes diabéticos, el género femenino representó el 55,7% y el masculino el 44,3%. En los pacientes no diabéticos, el género femenino representó el 57,7% y el masculino el 42,3%. Tanto en el grupo de pacientes diabéticos como no diabéticos, el 90,3% y el 89% respectivamente provienen de la región Sierra. El 50,2% y el 52,4% de los pacientes diabéticos tienen antecedente de consumo de tabaco y alcohol respectivamente, mientras que el 31,1% y 32,3% de los pacientes no diabéticos no tienen antecedente de consumo. El signo principal de ingreso de los pacientes con diabetes fue el dolor abdominal (55,7%), seguido de la ictericia (29,8%); de la misma manera, dolor abdominal (64,4%) e ictericia (21,1%) fueron los signos principales de ingreso de los pacientes sin diabetes. El antecedente familiar de cáncer de páncreas fue de 2,1% para los diabéticos y 1,1% para los no diabéticos. En el grupo de diabéticos el 40% presentó pancreatitis crónica mientras que en el grupo de no

diabéticos el 25,6%. En relación al IMC, 55,7% de los diabéticos presentaron un peso normal y 37,2% sobrepeso; en los no diabéticos, 68,9% presentaron peso normal y 28,9% sobrepeso. El marcador tumoral Ca19-9 en el grupo de diabetes fue positivo en el 77,7% de los casos y en el grupo de no diabetes fue positivo en el 54,4% de los casos. En los dos grupos el tumor fue de tipo exócrino (84,4% y 90% respectivamente), cuyo tipo histopatológico más común fue el adenocarcinoma (55,7% y 54,4%), seguido de cistoadenoma (28,9% y 24,4%); el tumor se localizó con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas (56,8% y 60%), seguido del cuerpo (17,8% y 15,5%). En cuanto al estadio del cáncer, en los pacientes diabéticos, el 23,3% fue diagnosticado de cáncer de páncreas en estadio I, 16,7% en estadio II, 16,2% en estadio III y 43,8% en estadio IV. El tratamiento recibido por los pacientes diabéticos fue 8,1% quimioterapia, 33,5% quirúrgico, 16,2% combinado entre estos dos últimos, 33,5% recibió cuidados paliativos y el 8,7% no recibió ningún tratamiento. El 67,1% de los pacientes diabéticos con cáncer de páncreas falleció; en el grupo de los no diabéticos, el 65,5% falleció. En relación al tiempo de fallecimiento, el 7,2% falleció en menos de 1 mes; el 47,7% de 1 a 3 meses; el 25% de 3 a 6 meses; el 11,3% de 6 a 12 meses y el 8,8% falleció después de 1 año del diagnóstico.

Conclusión: La Diabetes Mellitus está presente en una alta proporción de pacientes con cáncer de páncreas; por lo tanto, existe una relación positiva y significativa entre la diabetes y el cáncer de páncreas.

Palabras clave: Diabetes mellitus, cáncer de páncreas, glucosa, hiperglicemia, adenocarcinoma, mortalidad.

Abstract

Objective: To establish the relationship between Diabetes Mellitus and pancreatic cancer in patients who attend to the Carlos Andrade Marin Hospital in the period of 2006 - 2016.

Material and methods: It is a descriptive study of transversal type. We investigated 275 patients who attended the Carlos Andrade Marin Hospital and were diagnosed with pancreatic cancer in the period from January 2006 to December 2016. Through the clinical history, patients with a history of Diabetes Mellitus were identified. The data was collected and entered into a Microsoft Excel database. Subsequently, these data were transferred to a database made in the statistical program SPSS Statistics v23.0 where the data obtained were recorded and a descriptive statistical analysis of the data and results obtained was carried out.

Results: 275 patients diagnosed with pancreatic cancer were analyzed, of which 185 (67.3%) had a history of diabetes and 90 (32.7%) did not present this background. The average age of the participants was 62.8 years in the diabetic group and 61.3 years in the non-diabetic group. In diabetic patients, female gender represented 55.7% and male gender 44.3%. In non-diabetic patients, female gender represented 57.7% and male gender 42.3%. Both in the group of diabetic and non-diabetic patients, 90.3% and 89% respectively come from the Highland region. 50.2% and 52.4% of diabetic patients have a history of tobacco and alcohol consumption respectively, while 31.1% and 32.3% of non-diabetic patients have no history of consumption. The main sign of admission of patients with diabetes was abdominal pain (55.7%), followed by jaundice (29.8%); In the same way, abdominal pain (64.4%) and jaundice (21.1%) were the main signs of admission of patients without diabetes. The family history of pancreatic cancer was 2.1% for diabetics and 1.1% for non-diabetics. In the group of diabetics, 40% presented chronic pancreatitis while in the non-diabetic group, 25.6%. In relation to BMI, 55.7% of diabetics had a normal weight and 37.2% were overweight; in non-diabetics, 68.9% had normal weight and 28.9% were overweight. The tumor marker Ca19-9 in the diabetes group was positive in 77.7% of the cases and in the non-diabetes group it was positive in 54.4% of the cases. In both groups the

tumor was of exocrine type (84.4% and 90% respectively), whose most common histopathological type was adenocarcinoma (55.7% and 54.4%), followed by cystadenoma (28.9% and 24.4%); the tumor was located more frequently in the head of the pancreas (56.8% and 60%), followed by the body (17.8% and 15.5%). Regarding the stage of cancer, in diabetic patients, 23.3% were diagnosed with stage I pancreatic cancer, 16.7% with stage II, 16.2% with stage III and 43.8% with stage IV. The treatment received by diabetic patients was 8.1% chemotherapy, 33.5% surgical, 16.2% combined between these last two, 33.5% received palliative care and 8.7% did not receive any treatment. 67.1% of diabetic patients with pancreatic cancer died; in the group of non-diabetics, 65.5% died. In relation to the time of death, 7.2% died in less than 1 month; 47.7% from 1 to 3 months; 25% from 3 to 6 months; 11.3% from 6 to 12 months and 8.8% died after 1 year of diagnosis.

Conclusion: Diabetes Mellitus is present in a high proportion of patients with pancreatic cancer; therefore, there is a positive and significant relationship between diabetes and pancreatic cancer.

Key words: Diabetes mellitus, pancreatic cancer, glucose, hyperglycemia, adenocarcinoma, mortality.

CAPÍTULO I

1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) abarca un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan por la hiperglucemia secundaria a defectos en la secreción de insulina por parte del páncreas, o de una alteración en la acción de la misma (Lowenfels & Maisonneuve, 2006). Esta hiperglicemia crónica se asocia a largo plazo con alteraciones en diversos órganos como ojos, riñones, sistema nervioso y sistema circulatorio (Mediavilla J et al., 2015).

Según varias fuentes se dice que la diabetes constituye uno de los diagnósticos más comunes en atención primaria y una de las primeras causas de hospitalización en el mundo y en el Ecuador.

Dentro de las causas para desarrollar diabetes se reconocen factores de riesgo modificables tales como la alimentación inadecuada, el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad, el consumo de tabaco y alcohol, el consumo excesivo de sal, azúcar, grasas saturadas y ácidos grasos trans (American Diabetes Association (ADA), 2017). Mientras que los factores de riesgo no modificables son la herencia, la genética, la edad, el género y la etnia que influyen en la aparición de la enfermedad desde la concepción misma del ser humano, en el proceso reproductivo y que va desarrollándose en todo el ciclo de la vida hasta la muerte de la persona (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

A nivel mundial se le atribuye a la Diabetes Mellitus aproximadamente 4.6 millones de defunciones al año y se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad en el mundo disminuyendo la productividad y el desarrollo humano. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017)

En el Ecuador, en el año 2014 el Instituto Nacional de Estadística y Censos reportó como segunda causa de mortalidad general a la Diabetes Mellitus, situándose además como la primera causa de mortalidad en la población femenina y la tercera en la población masculina. La Diabetes Mellitus junto con las enfermedades isquémicas del corazón, dislipidemias y la enfermedad

cerebro vascular, aportan la mayor carga de consultas y egresos hospitalarios desde hace más de dos décadas (Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, 2014).

La DM tipo 2 se ha asociado con un alto riesgo de cáncer de páncreas en una serie de estudios epidemiológicos (Gallagher & LeRoith, 2015). Se ha demostrado que este riesgo es mayor para el diagnóstico reciente de diabetes y disminuye según el tiempo transcurrido con esta patología, apoyando así la hipótesis de que la diabetes puede ser, al menos en parte, una consecuencia o una manifestación temprana de la enfermedad (Shikata, Ninomiya, & Kiyohara, 2013).

Sin embargo, se ha informado un aumento del riesgo de cáncer de páncreas en personas que tuvieron diabetes durante 10 o más años lo que indica que la diabetes también puede tener un papel causal en la carcinogénesis pancreática (Chari et al., 2008).

Los medicamentos antidiabéticos también pueden influir en el riesgo de cáncer de páncreas, aunque los datos epidemiológicos son escasos (Gong et al., 2014). En particular, se ha informado que la insulina podría aumentar aún más el riesgo de cáncer de páncreas, la metformina podría reducirla, mientras que las sulfonilureas o las tiazolidinedionas no tienen un papel consistente en el cáncer de páncreas (Bosetti et al., 2014).

En cuanto al cáncer de páncreas se puede decir que es una neoplasia maligna frecuente del tracto gastrointestinal de mal pronóstico (Tempero et al., 2017). Se estima que la tasa de mortalidad global alcanza un 90% dentro del primer año posterior al diagnóstico (Pannala et al., 2008). De igual manera, la agresividad de esta neoplasia caracterizada por su rápido crecimiento, su extensión local a estructuras adyacentes y distantes, junto con la pobre respuesta a los tratamientos sistémicos, ocasiona que menos del 5% de los individuos sobrevivan más de 5 años (Lucas et al., 2016).

Se estima que el cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada a cáncer en Estados Unidos y la segunda en muertes relacionadas a cáncer gastrointestinal; en Europa constituye la sexta causa de mortalidad (Longo et al., 2007).

No obstante, en Ecuador es considerada entre las principales causas de muerte por neoplasias de tubo digestivo. Cada año se diagnostican en nuestro país en torno a 3.500 casos de cáncer de páncreas. Su incidencia estimada en 2015 fue de 1.513 casos en mujeres y 1.401 en hombres. Es el octavo tumor con mayor incidencia en nuestro país, por detrás de cáncer colorrectal, de próstata, de pulmón, de mama, de vejiga, de estómago y linfoma no Hodgkin (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

La mortalidad estimada para 2014 fue de 3.193 casos en hombres y 3.085 en mujeres, situándose en una media de edad de casi 71 años en hombres y de 75 en mujeres (Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, 2014).

Para el 2013 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), el género masculino presentó un 20,9% de incidencia de tumores malignos de tubo digestivo, mientras que el género femenino presentó un 9,6% de los cuales son más comúnmente localizados en estómago (Ilic & Ilic, 2016).

Las causas del cáncer de páncreas son desconocidas. Aproximadamente el 5 al 10% de estos pacientes tienen una historia familiar de la enfermedad. Existen algunos síndromes genéticos como el Cáncer Colorrectal Hereditario sin poliposis (síndrome Lynch II), el cáncer de mama familiar relacionado a la mutación del gen BRCA2, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de ataxia telangiectasia, el síndrome familiar de nevus atípicos y melanoma y la pancreatitis hereditaria; los cuales incrementan el riesgo de padecer cáncer de páncreas entre 4 y 130 veces (Yuan et al., 2015).

Se han descrito algunos factores ambientales relacionados con su desarrollo, de los cuales sólo se ha encontrado evidencia causal con el tabaco (Setiawan et al., 2016). Los fumadores tienen un incremento del riesgo de 2.5 – 3.6% de desarrollar cáncer de páncreas (American Cancer Society, 2016). Otros posibles factores de riesgo son la ingesta de alcohol, el consumo de café, el consumo de aspirina, la pancreatitis crónica, la Diabetes Mellitus, la dieta rica en colesterol o calorías y la colecistectomía previa (Hidalgo, 2016).

En cuanto al tratamiento de manera breve se puede decir que la resección quirúrgica es la única alternativa terapéutica potencialmente beneficiosa. Sin embargo, sólo un 20% de los pacientes son candidatos a la resección quirúrgica,

ya que para entonces la neoplasia habrá progresado lo suficiente como para ser considerada irresecable (American Society of Clinical Oncology (ASCO)., 2015).

En este trabajo investigativo se busca considerar la posible relación que tenga la Diabetes Mellitus con la aparición posterior de cáncer de páncreas.

Existen numerosos estudios alrededor del mundo que abordan al cáncer de páncreas y a la diabetes con una coincidencia que despierta interés, tratando de dilucidar la posible relación entre estas dos noxas (Aggarwal, Kamada, & Chari, 2011). Alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen intolerancia a la glucosa o diabetes franca. Esta observación ha llevado a las siguientes dos hipótesis: 1. El cáncer de páncreas causa diabetes y 2. La diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas (Ben et al., 2011).

La mayoría de pacientes con Diabetes Mellitus asociada a cáncer de páncreas se diagnostica de forma concomitante al momento del diagnóstico de cáncer o durante los dos años previos a la aparición del mismo (Raghuwansh P. Sah, Sajan Jiv Singh Nagpal, Debabrata Mukhopadhyay & Chari, 2011). El 71% de la intolerancia a la glucosa encontrada en pacientes con cáncer de páncreas es desconocida antes de que se diagnostique el cáncer (Wang, Herrington, Larsson, & Permert, 2003).

Lo antes expuesto deja entrever que la intolerancia a la glucosa o la DM desarrolladas recientemente pueden ser una consecuencia del cáncer de páncreas y que la aparición reciente de intolerancia a la glucosa o diabetes puede ser un signo temprano de cáncer de páncreas. Por lo tanto, investigar en este medio los datos acerca de la relación entre estas dos patologías supone de gran interés para los que desarrollan sus actividades en el ámbito clínico y quirúrgico.

2. Justificación

A nivel mundial se le atribuye a la Diabetes Mellitus aproximadamente 4.6 millones de defunciones al año. Esta enfermedad se encuentra dentro de las 10 primeras causas de discapacidad en el mundo disminuyendo la productividad y el desarrollo humano (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

En el país, la prevalencia de diabetes en la población general de 10 a 59 años es de 2.7 %, destacando un incremento hasta el 10.3 % en el tercer decenio de vida, al 12.3 % para mayores de 60 años y hasta un 15.2 % en el grupo de 60 a 64 años, reportando tasas marcadamente más elevadas en las provincias de la Costa y la zona Insular con una incidencia mayor en mujeres (Freire et al., 2014).

En cuanto al cáncer de páncreas, constituye una de las patologías malignas del sistema digestivo que tiene peor pronóstico para la sobrevivencia del paciente. A pesar de ofrecer tratamiento agresivo con intención curativa y la aplicación de tratamiento adyuvante, la sobrevivencia en estos pacientes sigue siendo baja.

La adquisición de mayores conocimientos de esta patología y la especialización de centros quirúrgicos para su tratamiento ha demostrado mejoría significativamente importante en la morbilidad postoperatoria, sin embargo, en este medio, esta condición debe integrarse al estado nutricional de la población, en muchos casos con déficit, lo cual, junto con el hecho de una detección tardía, incrementan las posibilidades de complicación con el tratamiento recibido.

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada al cáncer en los Estados Unidos y la sexta en Europa. Sólo en el año 2008 se han diagnosticado 37,700 nuevos casos en Norteamérica de los cuales 34,300 han muerto y se ha estimado que en el año 2011 se diagnosticaron 44,030 nuevos casos de los que fallecieron 37,660 (National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics) (Zinner M, Ashley S. Maingot, 2011). Cada día más de 1.000 personas son diagnosticadas en todo el mundo de cáncer de páncreas. De ellas, aproximadamente 985 morirán. Los síntomas son tan inespecíficos que entre el 80 y el 85% de los pacientes reciben un diagnóstico en fases avanzadas. Es más

frecuente en la población mayor de 65 años, su pronóstico es sombrío y por lo general, los resultados tras el tratamiento continúan siendo desfavorables (Hidalgo, 2016).

En Ecuador, la supervivencia relativa del cáncer de páncreas a los 5 años del diagnóstico es la más baja de todos los cánceres, tanto en varones (4,6%) como en mujeres (5,4%). Además, en pacientes con enfermedad metastásica, la mediana de la supervivencia global desde el diagnóstico es de 4,6 meses (Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, 2014).

Abordando los datos epidemiológicos de estas dos patologías y ya que muchas investigaciones están enfocadas en el estudio de la relación de cáncer de páncreas y Diabetes Mellitus y, debido a que en el medio no existen estudios enfocados en estimar dicha relación con datos epidemiológicos comparativos y veraces, es imperativo buscar información que permita que el personal médico del país tenga conocimiento de la importancia de prevenir y hacer un diagnóstico temprano de cáncer de páncreas y a la vez controlar con examen clínico y laboratorial de calidad enfocado en diagnosticar Diabetes Mellitus a los pacientes que acuden a consulta de atención primaria de salud y tercer nivel.

3. Problema y objetivos

3.1. Problema de investigación

¿Existe una relación altamente específica entre pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus y cáncer de páncreas en el Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de 2006 a 2016?

3.2. Objetivo general

Establecer la relación entre Diabetes Mellitus y cáncer de páncreas en pacientes que acuden al Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de 2006 - 2016.

3.3. Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Relacionar la prevalencia de diabetes mellitus con la detección posterior de cáncer de páncreas por edad y género.

- Determinar la tasa de mortalidad de pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas y diabetes mellitus.

4. Hipótesis

Existe una relación de Diabetes Mellitus como factor predisponente para el diagnóstico posterior de cáncer de páncreas en pacientes que acuden al Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo 2006 – 2016.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. Diabetes Mellitus: generalidades

La Diabetes Mellitus (DM) es un proceso crónico y progresivo constituido por un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar un incremento en la concentración de la glicemia plasmática como resultado de alteraciones en la secreción de insulina, de la acción de la insulina o de ambas (Longo et al., 2007). El resultado es la aparición de hiperglicemia, alteración de los lípidos y glicación de las proteínas. Existen varias modalidades diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética, factores ambientales y alternativas respecto al modo de vida (Mediavilla et al., 2015).

El desorden de la regulación metabólica que acompaña a la diabetes provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos. La morbilidad de la diabetes viene dada en primer lugar, por las lesiones microvasculares como la retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética, relacionadas íntimamente con los años de evolución de la enfermedad y control de glicemia (Shikata, Ninomiya, & Kiyohara, 2013). En segundo lugar, por las lesiones macrovasculares, por lo que los pacientes diabéticos tienen un riesgo más elevado de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica (Stratton, 2011). Todas están relacionadas con una mayor mortalidad de los pacientes.

La presencia de complicaciones asociadas a la diabetes depende en buena medida del grado de control metabólico, entendido éste no sólo por la glicemia, sino también por el resto de los factores de riesgo asociados a la enfermedad. Para ello es fundamental una asistencia sanitaria multidisciplinar de calidad, junto con la implicación del propio paciente en todo este proceso (Everhart & Wright, 2013). Diversos consensos y guías de práctica clínica así lo recomiendan.

La atención primaria, por sus características de accesibilidad, es, probablemente, el lugar idóneo para una atención continuada a estos pacientes. Los equipos de atención primaria se encuentran en una situación privilegiada

para realizar el abordaje y seguimiento del paciente diabético y de sus complicaciones (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

La Diabetes Mellitus es una patología crónica que constituye un problema sanitario importante, derivado de su creciente aumento, con graves implicaciones para las personas que la padecen, con la morbimortalidad elevada que ello conlleva y el elevado volumen de recursos que consume.

Convertir en eficiente el tratamiento de la diabetes requiere no sólo la aplicación de procedimientos clínicos correctos, sino también una actitud estricta en los objetivos del control, la mejora de la organización de la atención (protocolos, sistemas de registro, programa de mejora continuada de la calidad de la asistencia, etc.) y una buena coordinación (Freire W, Ramírez M, Belmont P, Mendieta M, Silva M, 2012). Precisa cuidados sanitarios continuados durante toda la vida del paciente para intentar minimizar el impacto de las complicaciones, mejorar la calidad de vida y frenar los elevados costes económicos que de la enfermedad se derivan.

1.1. Epidemiología

En el mundo existen más de 347 millones de personas viviendo con DM, el tipo 2 representa aproximadamente un 90%; esta epidemia mundial se encuentra en relación con el rápido aumento de peso, obesidad e inactividad física y se prevé que para el 2030 sea la séptima causa mundial de muerte ya que se calcula que estas aumentarán más de un 50% a 80% de las muertes se deben a causas cardiovasculares (Freire et al., 2014).

El 80% de las muertes por DM se registran en países de ingresos bajos y medios, en los países desarrollados la mayoría de los diabéticos son adultos mayores, mientras que en los países en desarrollo el grupo más afectado es el de 35 a 64 años (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En el año 2000, se estimó que 35 millones de personas padecían DM en el continente americano de los cuales 19 millones (54%) vivían en América Latina y El Caribe. Las proyecciones indican que en el año 2025 esta cifra ascendería a 64 millones, entre ellos 40 millones (62%) corresponderán a América Latina y El Caribe (Freire W, Ramírez M, Belmont P, Mendieta M, Silva M, 2012).

En el Ecuador, en el año 2014 el Instituto Nacional de Estadística y Censos reportó como segunda causa de mortalidad general a la Diabetes Mellitus, situándose además como la primera causa de mortalidad en la población femenina y la tercera en la población masculina (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017). La Diabetes Mellitus junto con las enfermedades isquémicas del corazón, dislipidemias y la enfermedad cerebro vascular, aportan la mayor carga de consultas y egresos hospitalarios desde hace más de dos décadas.

En el país, la prevalencia de diabetes en la población general de 10 a 59 años es de 2.7 %, destacando un incremento hasta el 10.3 % en el tercer decenio de vida, al 12.3 % para mayores de 60 años y hasta un 15.2 % en el grupo de 60 a 64 años, reportando tasas marcadamente más elevadas en las provincias de la Costa y la zona Insular con una incidencia mayor en mujeres (Mathers & Loncar, 2006). La incidencia/año es de 115.19 casos/100.000 habitantes, según datos entregados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) durante 2010 (Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, 2014). En Ecuador fallecieron 4.017 personas con diabetes y se constituye la segunda causa de muerte general en el país (Mediavilla et al., 2015).

1.2. Clasificación de diabetes mellitus

Todas las formas de diabetes se caracterizan por la hiperglicemia, los mecanismos por los que esta se produce son muy diversos. Las transformaciones recientes de la clasificación son el reflejo de un intento de clasificar la DM estableciéndose en el proceso patogénico que conduce a la hiperglucemia, en oposición con criterios como la edad de aparición o el modo de tratamiento.

Se definen cuatro clases: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y la diabetes gestacional, en las cuales se contemplan diversas subclases (Mediavilla et al., 2015).

1.2.1. Diabetes mellitus tipo 1

La diabetes de tipo 1A es la consecuencia de la destrucción autoinmunitaria de células β , que suele provocar déficit de insulina. La diabetes de tipo 1B también se caracteriza por el déficit de insulina, así como por la predisposición a experimentar cetosis. Sin embargo, los individuos con diabetes de tipo 1B no

poseen marcadores inmunológicos que indiquen un proceso destructor autoinmunitario de las células β (American Diabetes Association, 2017).

1.2.2. Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes de tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se suelen caracterizar por grados variables de resistencia a la insulina, alteración de la secreción de insulina y un aumento de la producción de glucosa (Alberti & Zimmet, 2013). Constituye el 90% de los casos de diabetes; suele tener un inicio insidioso o silente; se asocia, generalmente, a obesidad o sobrepeso y sedentarismo (Mediavilla et al., 2015). Son pacientes que no precisan insulina para evitar la cetosis, aunque puedan requerirla para conseguir un adecuado control metabólico en determinados periodos.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza después de los 40 años de edad. Aunque la mayoría de casos de diabetes que ocurren en niños o adolescentes son debidos a una DM tipo 1, la DM tipo 2 del niño empieza a emerger como un problema de salud en algunos países. La obesidad y el sedentarismo parecen ser sus causas, unidas a importantes antecedentes familiares (Mediavilla et al., 2015).

La diabetes tipo 2 es el resultado de la interacción entre un déficit en la secreción pancreática de insulina y una resistencia de los tejidos periféricos a su acción. La importancia de cada una de estas alteraciones es variable, dominando la insulinopenia relativa en las personas con normopeso y la resistencia en los obesos que durante años pueden mantener una secreción de insulina normal/elevada, pero inadecuada al grado de hiperglucemia (Hidalgo, 2016).

1.2.3. Otros tipos específicos de diabetes

En este grupo se incluyen aquellos casos de diabetes en los que existe una clara etiología y/o relación con otros procesos patológicos: enfermedad pancreática, causa endocrinológica, administración de ciertos medicamentos y distintos síndromes genéticos (Alberti & Zimmet, 2013).

En él destacan los grupos de diabetes condicionados por trastornos de base molecular identificados en los últimos años. Se conocen mutaciones en genes que codifican la síntesis de la insulina, los receptores periféricos o los

transportadores de glucosa. Entre estos defectos se incluyen los que afectan a los transportadores de glucosa o la enzima glucocinasa, que ocasionan la diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) (American Diabetes Association, 2017).

La DM puede ser el resultado de una enfermedad exocrina pancreática cuando se destruye la mayoría de los islotes pancreáticos. Varias endocrinopatías pueden conducir a una diabetes como resultado de la secreción excesiva de hormonas que antagonizan la acción de la insulina. Destacan dentro de este grupo la acromegalia y la enfermedad de Cushing; ambas se pueden presentar en forma de DM (Alberti & Zimmet, 2013). La rubeola congénita incrementa extraordinariamente el riesgo de diabetes; sin embargo, la mayor parte de estos individuos también posee marcadores inmunológicos que indican una destrucción autoinmunitaria de las células B (Silverman et al., 2009).

1.2.4. Diabetes gestacional o gravídica

La diabetes gestacional o gravídica (DG) es un trastorno de la regulación de la glucosa que aparece durante el embarazo en una mujer no diagnosticada previamente de diabetes. Se detecta en un 2-12% de todos los embarazos, y ocasiona aumento del riesgo de sufrimiento fetal, muerte intrauterina, macrosomía y problemas neonatales. No existe acuerdo sobre la incidencia de malformaciones congénitas, pero en cualquier caso parece baja. La mayoría de las mujeres recupera una tolerancia a la glucemia normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial de desarrollar diabetes en etapas posteriores de la vida (American Diabetes Association, 2017).

1.2.5. Glicemia basal alterada e intolerancia a la glucosa

Los términos glucosa basal alterada o anómala (GBA) y alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) delimitan una alteración de la regulación de la glucosa intermedia entre la normalidad y la diabetes. Ambos escenarios pueden ser, al igual que la diabetes clínica, secundarias a otras enfermedades (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017). Tanto la GBA como la ATG son un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2. La tasa de conversión es de un 23-25% (Mediavilla et al., 2015). También son factores de riesgo para

macroangiopatía, pero no se ha comprobado que favorezcan la manifestación de complicaciones microvasculares.

En el camino a la diabetes, la tendencia genética es un factor importante, pero los estudios epidemiológicos reflejan un papel fundamental de los cambios en la forma de vida (sedentarismo, alimentación con elevado contenido calórico y grasas saturadas) que favorecen la obesidad, en especial central (Alberti & Zimmet, 2013). Según estos datos, y los de estudios de cohortes de personas con obesidad se ha sugerido en los estadios de “prediabetes”, intervenciones para promover la disminución de peso. Dos ensayos clínicos, Finnish Prevention Study¹² y US DPP¹³, han aportado la evidencia de que la pérdida sostenida de peso reduce de forma clara el riesgo de diabetes.

1.3. Historia natural de la enfermedad

La concepción de la enfermedad crónica y su trayectoria ha facilitado el desarrollo de medios y procedimientos de intervención para la prevención primaria, la detección temprana y el tratamiento (curativo, de limitación del daño, sustitutivo, paliativo o de rehabilitación) (Gallagher & LeRoith, 2015).

En la diabetes tipo 2 la influencia del medio ambiente cobra mayor importancia y se caracteriza por ser poligénica y multifactorial, con una progresiva disminución de la secreción de la insulina asociada a la alteración paulatina del control de la glucemia; todas estas características se presentan gradualmente (Mediavilla et al., 2015).

La mayoría de los individuos con DM tiene otros miembros de su familia con la misma enfermedad. A menudo tuvieron bajo peso al nacer y un aumento de peso mayor a lo normal durante la adolescencia. Casi todos ellos acumulan la grasa en el abdomen. Un alto porcentaje sufre hipertensión arterial, concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico antes de la aparición de la hiperglucemia (Sarwar et al., 2010).

El curso de la enfermedad se caracteriza primariamente por la declinación en la función de las células β y el empeoramiento de la resistencia insulínica; el proceso se manifiesta clínicamente por el deterioro de múltiples parámetros: hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa alterada en ayunas y niveles de glucemia postprandiales. Con el tiempo, la concentración de glucosa en sangre

aumenta, al principio sólo después de ingerir alimentos, y años después aun en estado de ayuno (Gallagher & LeRoith, 2015). El conocimiento de esta secuencia permite identificar a los sujetos en riesgo para pronosticar el posible daño microangiopático (retinopatía, nefropatía, y neuropatía periférica) y macroangiopático (coronariopatía y vasculopatía periférica).

Su historia natural se establece en varias etapas, probablemente comienza diez a veinte años antes de su aparición clínica. En los primeros años predomina la resistencia a la insulina de largo periodo preclínico en el cual el páncreas para compensar esta alteración aumenta progresivamente la secreción de insulina produciendo una hiperinsulinemia, que mantiene las glicemias normales en ayunas y postprandiales, asociado además a lipotoxicidad en el paciente con obesidad e insulinoresistencia (Mediavilla et al., 2015).

En una segunda etapa, existe una respuesta aguda en la que se mantiene la respuesta resistencia a la insulina, pero la capacidad secretora de las células β comienza a disminuir, incrementando las glucemias y manifestándose con el hallazgo en el laboratorio de la glucemia alterada en ayunas y las cifras de la intolerancia a la glucosa. En esta etapa la glucotoxicidad juega un papel importante para el daño insular, mantenimiento de la resistencia a la insulina y aumentando los niveles de glucemia en forma progresiva provocando finalmente la manifestación clínica de la enfermedad (Mediavilla et al., 2015; Silverman et al., 2009).

Finalmente, en una tercera etapa, el estado de resistencia a la insulina se mantiene; sin embargo, la capacidad secretora de insulina va declinando paulatinamente por lo que se hace necesario instaurarla como terapia (Mediavilla et al., 2015).

1.4. Factores de riesgo

El riesgo para la diabetes tipo 2 es de origen multifactorial; la obesidad y los cambios en el estilo de vida (sedentarismo y dieta) son factores clave:

Obesidad: Es el factor más estrechamente asociado con el desarrollo de diabetes en el adulto, ya que se ha estimado que el riesgo atribuible a la obesidad es del 75% (Gallagher & LeRoith, 2015). El riesgo ajustado de la población obesa es de 2,9, pero alcanza el 3,8 en el grupo etario de 20 a 45

años, y es de 10 en los casos de obesidad mórbida. Influyen tanto el grado de obesidad, como su duración o el tipo de distribución de la grasa. El mayor riesgo se asocia a la obesidad abdominal visceral y es independiente del total de grasa corporal y del IMC (Wentworth et al., 2014).

El efecto del exceso de peso es reversible, y pérdidas del 5% lo disminuyen, y así en la cohorte de Framingham se observó una reducción del 37%; incluso en personas obesas con intolerancia a la glucosa el descenso puede ser más del 50% (Mediavilla et al., 2015).

Nutrición: Los países en los que se ha producido una “occidentalización” de los hábitos dietéticos (alto consumo de hidratos de carbono simples, grasas saturadas y proteína con disminución de fibra) y un mayor sedentarismo; muestran un aumento ostensible de la prevalencia de obesidad y diabetes. Sin embargo, la importancia de la alimentación es difícil de valorar como factor independiente del exceso de peso (Mokdad, Ford, & Bowman, 2003). Parece que el contenido de grasas de la dieta podría, por mecanismos no aclarados, ser un factor importante, independientemente del total calórico.

Ejercicio físico: El ejercicio físico disminuye la resistencia a la insulina, contribuyendo a mejorar el metabolismo de los hidratos de carbono. La práctica de ejercicio de forma regular (más de 45 minutos, de 3 a 5 días de la semana) es una medida preventiva, que se ha demostrado capaz de disminuir de forma significativa, independientemente de la pérdida de peso, la aparición de diabetes en mujeres obesas y con antecedentes familiares y también cuando ya existe una tolerancia alterada a la glucosa (Gallagher & LeRoith, 2015).

Etnia: Existen grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a la prevalencia de diabetes tipo 2. Mientras que unas poblaciones parecen muy castigadas (en los indios Pima o los micronesios de Nauru es superior al 30%), en otras zonas es muy poco frecuente (África Central 0,3%) (Wentworth et al., 2014).

1.5. Factores de riesgo para las complicaciones

La calidad de vida de las personas con DM está determinada por la evolución de las complicaciones micro y macrovasculares. Las microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) causan discapacidad y pérdida de calidad

de vida, y las macrovasculares son la causa de muerte en el 80% de los diabéticos tipo 2. El gasto sanitario originado por estas complicaciones crónicas es tres veces superior al de su tratamiento y control (Alberti & Zimmet, 2013).

La mayoría de pacientes con diabetes tipo 2 tendrán asociada a la hiperglicemia uno o más de los clásicos factores mayores de riesgo cardiovascular: hipertensión, dislipidemia y/o consumo de tabaco. Ello convierte a estos pacientes en personas sometidas a un riesgo cardiovascular múltiple (Wentworth et al., 2014).

1.6. Control glicémico y complicaciones

Como ya hemos comentado anteriormente, la diabetes presenta una elevada morbimortalidad como consecuencia de las complicaciones agudas y crónicas que puede ocasionar. En el Cuadro 1 podemos observar los principales procesos derivados de la misma.

Cuadro 10. Complicaciones de la diabetes

I. Complicaciones agudas
a. Cetoacidosis diabética
b. Estado hiperosmolar no cetósico

II. Complicaciones crónicas
A. Complicaciones microangiopáticas
i. Enfermedad ocular
a. Retinopatía
b. Edema macular
c. Cataratas
d. Glaucoma
ii. Neuropatía
a. Sensitiva y motora (mono y polineuropatía)
b. Vegetativa
iii. Nefropatía
B. Complicaciones macroangiopáticas
i. Cardiopatía isquémica
ii. Enfermedad vascular periférica
iii. Enfermedad vascular cerebral
iv. Otras
a. Gastrointestinales (gastroparesia, diarrea)
b. Genitourinarias (uropatía, disfunción sexual)
c. Dermatológicas

Fuente: American Diabetes Association (2017)

La cetoacidosis y el coma hiperosmolar son las dos complicaciones metabólicas agudas más importantes (Mediavilla et al., 2015). Básicamente están ocasionados por una hiperglicemia derivada de la reducción de la acción de la insulina circulante asociada a una elevación del glucagón, las catecolaminas, el cortisol y la hormona de crecimiento (Stratton, 2011).

Las complicaciones crónicas más prevalentes de la diabetes (retinopatía, nefropatía y neuropatía) están relacionadas con alteraciones microangiopáticas secundarias al daño tisular que ocasiona la hiperglicemia crónica. La glucosilación de las proteínas tisulares y de otras macromoléculas, y un exceso de producción de compuestos poliólicos de glucosa están entre los mecanismos implicados (Aguilar-Salinas et al., 2005). Los pacientes con diabetes también pueden presentar complicaciones macroangiopáticas (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad vascular cerebral) como consecuencia del incremento de la aterogeneidad que produce la enfermedad (Stratton, 2011).

1.7. Diagnóstico

Los criterios revisados de diagnóstico de DM son publicados por grupos de consenso de expertos del National Diabetes Data Group y la Organización Mundial de la Salud. Estos criterios revisados son el reflejo de los nuevos datos epidemiológicos y metabólicos y se basan en las premisas siguientes:

1. El espectro de la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa, varía en los individuos normales.
2. La DM se define como aquel nivel de glucemia en el que se observan complicaciones específicas de la diabetes, no basándose en el nivel de tolerancia a la glucosa desde el punto de vista de la población.

Se recomendó como método de diagnóstico la glucemia basal en ayunas, un instrumento de medida preciso, de bajo coste, reproducible y de fácil aplicación. Es el método más fiable y cómodo (American Diabetes Association, 2017).

La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método de válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como método de detección sistemática (Mediavilla et al., 2015).

El diagnóstico de DM tipo 2 se realizará en pacientes que cumplan al menos uno de los siguientes criterios:

1. Glicemia de ayuno medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dL (7.0 mmol/L), confirmada con una segunda prueba en diferentes días. (Ayuno se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas).
2. Glicemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L) dos horas después de una carga de 75 g de glucosa anhidra durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
3. Pacientes con polifagia, poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso, más una glicemia al azar medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
4. Una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor o igual a 6.5% (48 mmol/mol), empleando una metodología estandarizada y trazable al estándar.

1.8. Tratamiento

1.8.1. Valoración y criterios de control

El parámetro de valoración del control glicémico por excelencia es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Organización Mundial de la Salud, 2017). La determinación de la HbA1c refleja de forma integrada y retrospectiva el grado de control de la glicemia mantenida en los 120 días previos. Es el mejor parámetro para valorar el control glicémico y decidir cambios terapéuticos y, además, se relaciona estrechamente con la aparición de complicaciones de la diabetes y su gravedad. Resulta también de interés para el seguimiento de personas con intolerancia a la glucosa o glicemia basal alterada y detectar el paso a diabetes manifiesta, sin necesidad de repetir la sobrecarga (Sarwar et al., 2010).

Las guías actuales aconsejan como parámetro de buen control de la DM una reducción de la HbA1c hasta aproximadamente el 7%. Este sería un objetivo genérico para la mayoría de los pacientes adultos. La American Diabetes Association (ADA) aconseja un control más estricto (<6,5%) en algunos pacientes si se puede minimizar el riesgo de hipoglucemias y siempre estimando

el riesgo/beneficio en función del tratamiento que sea necesario para conseguirlo.

En los pacientes con complicaciones o comorbilidades se pueden perseguir objetivos de HbA1c menos estrictos (<8%). Se incluye en este grupo a los pacientes con muchos años de evolución de la enfermedad, escasa esperanza de vida, antecedentes de hipoglucemia grave, enfermedad micro o macrovascular avanzada o gran comorbilidad (American Diabetes Association, 2017).

En esta misma línea, las recomendaciones de las principales guías optan por mantener objetivos de glucosa en sangre capilar basales y preprandiales de 80-130 mg/dl. Para la glucemia postprandial se deberían mantener objetivos de control menores de 180 mg/dl (Freire et al., 2014).

Las recomendaciones para considerar el tratamiento con suponen la estimación del riesgo cardiovascular. Para ello, se recomienda utilizar las del estudio VERIFICA, basadas en función de Framingham calibrada por el grupo REGICOR (Mediavilla et al., 2015). Usando estas, el objetivo de c-LDL estaría en función del riesgo del paciente:

- Diabéticos con un riesgo cardiovascular >10%, sería preciso lograr un c-LDL <100 mg/dl.
- Diabéticos con un riesgo cardiovascular <10%, sería necesario conseguir un c-LDL < 130 mg/dl.

La ADA aconseja mantener la presión arterial diastólica en los diabéticos por debajo de 90 mmHg. Para este grupo sería aceptable en los pacientes más jóvenes mantener presiones diastólicas de 80 mmHg. La presión arterial sistólica se debe de mantener por debajo de 140 mmHg, aunque en pacientes jóvenes se podría ser más estrictos (≤ 130 mmHg), pero siempre ponderando el riesgo/beneficio en función del tratamiento (American Diabetes Association, 2017).

1.8.2. Tratamiento no farmacológico

La modificación de estilos de vida (con una alimentación equilibrada y actividad física ajustada al individuo, dejar de fumar, mantener el peso y el

manejo adecuado de la enfermedad) actúa favorablemente en la prevención y control metabólico de la diabetes.

Educación terapéutica en diabetes mellitus. Existe evidencia de que la educación terapéutica se asocia con un mejor control metabólico, una disminución de peso y de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y una mejora de la calidad de vida, y disminuye la frecuentación de los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios y los costes (American Diabetes Association, 2017).

Tratamiento médico nutricional. En el tratamiento médico nutricional, los objetivos nutricionales deben individualizarse dependiendo del sobrepeso, perfil lipídico y factores de riesgo cardiovascular, además de los hábitos y condicionantes socioculturales de cada paciente, y deben mantenerse a lo largo de toda la vida del paciente diabético (Agodoa et al., 2015). La denominada dieta mediterránea, rica en grasas monoinsaturadas y con mayor contenido de hidratos de carbono, ha demostrado mejoras en la pre-DM, el control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que se considera adecuada en nuestro medio (Freire et al., 2014).

Ejercicio físico. El ejercicio físico regular ha demostrado mejorar el control de la glucemia, los factores de riesgo cardiovascular, la pérdida de peso, el perfil lipídico y el grado de bienestar. Produce una mejora de la HbA1c (Mediavilla et al., 2015).

Es aconsejable la combinación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia en la prevención y el control de la diabetes tipo 2, así como la prevención de la enfermedad cardiovascular.

La recomendación es realizar 150 minutos/semana de ejercicio aeróbico y de resistencia dos o tres veces por semana, y sin dejar pasar dos días consecutivos sin practicarlo (Freire et al., 2014).

Abandono del hábito tabáquico. La prevalencia del hábito de fumar en personas diabéticas es equivalente a la de la población general. A ello se suma que el tabaco aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones macro y microvasculares, aumento de la resistencia a la insulina y muerte prematura, además de favorecer la enfermedad arteriosclerótica. El abandono de su

consumo mejora el control y reduce las cifras de presión arterial (Shamoon et al., 2013).

Vigilancia del grado de control de la glicemia. La auto vigilancia de la glicemia es la norma de la atención de la DM y permite al paciente controlar su glicemia en cualquier momento. Se dispone de muy diversos dispositivos glucométricos y el orientador certificado en diabetes tiene máxima importancia para que la persona escoja el aparato óptimo y aprenda a utilizarlo de la mejor manera (Wentworth et al., 2014).

1.8.3. Tratamiento farmacológico

La elección del tratamiento debe ser una actuación centrada en el paciente, teniendo en cuenta los aspectos fisiopatológicos y los efectos secundarios de los fármacos, así como las comorbilidades y preferencias del paciente.

En la actualidad todas las guías de práctica clínica manifiestan la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico en los pacientes en los que las modificaciones de los estilos de vida por sí solos son insuficientes para conseguir el control glucémico (American Diabetes Association, 2017).

Prácticamente todas ellas inician el tratamiento con metformina, excepto que haya contraindicaciones o intolerancia para su uso (Mediavilla et al., 2015). Si al diagnóstico de DM se suman síntomas de hiperglucemia o descompensación metabólica, lo que hace pensar en un déficit insulínico, se debe iniciar el tratamiento con insulina y metformina asociados (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

Si el objetivo de control glucémico no se consigue en 3-6 meses, debe asociarse un segundo fármaco oral (sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, un fármaco agonista de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) o insulina basal (American Diabetes Association, 2017).

El beneficio sobre el control glucémico de las diferentes asociaciones con los fármacos orales es similar: reducciones del 0,64 % al 0,9-1,1 % en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Shamoon et al., 2013).

Cuando la doble terapia no es suficiente para alcanzar el objetivo de HbA1c, la opción sería la triple terapia. Si posteriormente con el tratamiento combinado que incluya insulina basal el paciente no está en el objetivo fijado, se deben utilizar pautas de insulinización más complejas, manteniendo uno o dos de los fármacos distintos de insulina (American Diabetes Association, 2017; Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

2. Cáncer de páncreas: generalidades

El cáncer de páncreas es una neoplasia maligna frecuente del tracto gastrointestinal de mal pronóstico (Tempero et al., 2017). Se estima que la tasa de mortalidad global alcanza un 90% dentro del primer año posterior al diagnóstico (Pannala et al., 2008). De igual manera, la agresividad de esta neoplasia caracterizada por su rápido crecimiento, su extensión local a estructuras adyacentes y distantes, junto con la pobre respuesta a los tratamientos sistémicos, ocasiona que menos del 5% de los individuos sobrevivan más de 5 años (Lucas et al., 2016).

2.1. Epidemiología

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada al cáncer en los Estados Unidos y la sexta en Europa. Sólo en el año 2008 se han diagnosticado 37,700 nuevos casos en Norteamérica de los cuales 34,300 han muerto y se ha estimado que en el año 2011 se diagnosticaron 44,030 nuevos casos de los que fallecieron 37,660 (Tempero et al., 2017) (American Cancer Society, 2016). Cada día más de 1.000 personas son diagnosticadas en todo el mundo de cáncer de páncreas. De ellas, aproximadamente 985 morirán. Los síntomas son tan inespecíficos que entre el 80 y el 85% de los pacientes reciben un diagnóstico en fases avanzadas. Es más frecuente en la población mayor de 65 años, su pronóstico es sombrío y por lo general, los resultados tras el tratamiento continúan siendo desfavorables (American Society of Clinical Oncology (ASCO)., 2015).

No obstante, en Ecuador es considerada entre las principales causas de muerte por neoplasias de tubo digestivo. Cada año se diagnostican en nuestro país en torno a 3.500 casos de cáncer de páncreas. Su incidencia estimada en

2015 fue de 1.513 casos en mujeres y 1.401 en hombres. Es el octavo tumor con mayor incidencia en nuestro país, por detrás de cáncer colorrectal, de próstata, de pulmón, de mama, de vejiga, de estómago y linfoma no Hodgkin (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

En Ecuador, la supervivencia relativa del cáncer de páncreas a los 5 años del diagnóstico es la más baja de todos los cánceres, tanto en varones (4,6%) como en mujeres (5,4%). Además, en pacientes con enfermedad metastásica, la mediana de la supervivencia global desde el diagnóstico es de 4,6 meses (Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, 2014).

2.2. Patogenia

El Adenocarcinoma Ductal Pancreático (ADP) es el resultado de la acumulación de mutaciones genéticas sucesivas originadas en el epitelio ductal pancreático. Se ha propuesto un modelo secuencial que describe la carcinogénesis del ADP basado en los cambios genéticos e histológicos desarrollados (Hidalgo, 2016).

El epitelio ductal pancreático progresa desde la normalidad hacia grados sucesivos de neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN 1A y 1B: displasia mínima; PanIN 2 y 3: displasia grave) y finalmente hasta el carcinoma invasivo. Paralelamente se producen acúmulos mutacionales que incluyen la activación del oncogen KRAS (presente en el 90% de los casos) y la inactivación de los genes supresores de tumores CDKN2A (95%), p16 (95%), p53 (50-75%), y DPC4 o Smad4 (55%) (Hidalgo, 2016). La base genética del cáncer de páncreas es muy compleja y heterogénea y se estima que el ADP contiene una media de 63 mutaciones genéticas (Tempero et al., 2017).

El 0,5-1% de la masa tumoral pancreática corresponde a células madre neoplásicas, las cuales se caracterizan por su capacidad de auto-renovación ilimitada, de generar células más diferenciadas capaces de reproducir el tumor, y de ser altamente resistentes a la quimio y radioterapia (Hidalgo, 2016). Estas características justifican la ineficacia de los tratamientos actuales del cáncer de páncreas y señalan la necesidad de desarrollar terapias dirigidas a eliminar esta población celular.

2.3. Patología

2.3.1. Macroscópica

Aproximadamente el 60% del cáncer de páncreas se originan en la cabeza, 15% en el cuerpo y 5% en la cola; el 20% de pacientes tiene una afectación tumoral difusa del órgano. Casi todos los adenocarcinomas se originan a partir de los conductos (Longo et al., 2007).

La reacción desmoplásica tiene apariencia blanco grisácea con una consistencia dura, de allí que sean masas firmes y mal definidas. Con frecuencia invaden el conducto pancreático principal causando estenosis y dilatación ductal proximal, la cual si es completa produce atrofia y fibrosis del parénquima. Son tumores infiltrativos desde las primeras etapas (Tempero et al., 2017).

Así los localizados en la cabeza infiltran la ampolla y pueden ulcerar la mucosa duodenal; en cambio los tumores del cuerpo y cola no infiltran la vía biliar siendo por ello al momento del diagnóstico tumores grandes y diseminados que infiltran el retroperitoneo, estructuras nerviosas, bazo, suprarrenales, columna, colon y estómago (Yuan et al., 2015).

Las metástasis más frecuentes causan aumento de volumen de los ganglios linfáticos, así como lesiones ocupantes de espacio en hígado, pulmones y lesiones óseas en columna (Hidalgo, 2016).

2.3.2. Microscópica

Las neoplasias malignas del páncreas están representadas por el adenocarcinoma ductal, que ocurre casi exclusivamente en adultos, produce mucina y expresa un patrón de citoqueratinas característica (Honjo, 2010).

El adenocarcinoma ductal y sus variantes son las neoplasias malignas del páncreas más frecuentes (85-90%), menos frecuencia tienen las neoplasias malignas quísticas del páncreas (serosa, mucinosa y mucinosa papilar intraductal), el carcinoma de células acinares, el pancreatoblastoma, el carcinoma sólido pseudopapilar y otras menos conocidas (D Li, Xie, Wolff, & Abbruzzese, 2004).

El adenocarcinoma ductal de páncreas clásico se origina en el epitelio ductal de la glándula, generalmente en los conductos mayores, evoluciona a lesiones

premaligñas y posteriormente a cáncer invasivo; siendo la primera lesión reconocida de esta secuencia la neoplasia intra-epitelial de páncreas (PanIN) (Honjo, 2010).

Las variantes histológicas del adenocarcinoma ductal de páncreas son: el carcinoma mucinoso no quístico, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma indiferenciado con células gigantes semejante a osteoclastos y el carcinoma mixto ductal endocrino. Aún las variantes pobremente diferenciadas contienen algunos focos con glándulas neoplásicas y diferenciación ductal (D Li et al., 2004).

Tras surgir de las células epiteliales ductales, progresa como lesiones proliferativas intra-ductales (Neoplasia Intra-epitelial Pancreática: PanIN I, II y III) hacia carcinomas invasivos de manera similar a otros tumores de epitelios ductales como el cáncer de mama (Hidalgo, 2016).

Microscópicamente no existe diferencias entre los cánceres que surgen en la cabeza, cuerpo o cola de la glándula; es un adenocarcinoma con una apariencia usual de moderada a pobre diferenciación formando estructuras tubulares anormales o grupos celulares que muestran patrones de crecimiento agresivo y profundamente infiltrativo (Honjo, 2010).

La progresión tumoral hacia una enfermedad avanzada se inicia con la lesión neoplásica epitelial primaria y sigue la clásica cascada metastásica: creación de un nicho pre-metastásico, transición epitelial – mesenquimal y rotura de la membrana basal, disociación de las células tumorales de la masa principal, invasión de tejidos vecinos, intravasación a vasos sanguíneos o linfáticos pre-existentes o neoformados, transporte a través de los vasos, extravasación, establecimiento de las células en sitios distantes y crecimiento de las metástasis (Lohr, Haas, & Heuchel, 2015).

Finalmente para el crecimiento tumoral tanto en el sitio primario previo al mecanismo de invasión tumoral o en el sitio secundario metastático se requiere la formación de nuevos vasos nutrientes, la neoangiogénesis, un delicado balance fisiológico entre factores activadores: factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento epidérmico

(EGF); y los factores antiangiogénicos: trombospondina 1, angiostatina, endostatina y tumstatina (D Li et al., 2004).

2.4. Factores de riesgo

Hábitos perniciosos. El tabaco, ciertos factores dietéticos (bajo consumo de frutas y verduras), el consumo calórico elevado, la obesidad y la actividad física reducida se han identificado como factores de riesgo del cáncer de páncreas (Longo et al., 2007). El tabaco incrementa al menos 1,5 veces el riesgo de desarrollar Adenocarcinoma de Páncreas (ADP). Este riesgo disminuye progresivamente tras cesar el consumo de tabaco, siendo nulo a los 10-15 años de haber abandonado el hábito tabáquico. Se estima que la eliminación del consumo de tabaco evitaría un 25% de ADP en Estados Unidos (Hidalgo, 2016).

Respecto al consumo de café y alcohol, no existe una demostración clara sobre su contribución como factor de riesgo de ADP. En el caso del alcohol, los datos son difíciles de interpretar porque a menudo se asocia al consumo de tabaco.

Diabetes Mellitus. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado una clara asociación entre la existencia de DM y el desarrollo de ADP, con un riesgo relativo de 2,1 respecto a los individuos no diabéticos. Algunos datos sugieren que la DM es la consecuencia y no la causa del ADP, ya que a menudo tiene una evolución inferior a 2 años y en muchos casos (57%) se resuelve tras la resección del tumor (Pannala, Basu, Petersen, & Chari, 2009).

Pancreatitis crónica. Independientemente de la etiología, la pancreatitis crónica no hereditaria incrementa en torno a un 15-25% el riesgo de ADP, siendo mayor el riesgo en los casos con más de 20 años de evolución. El riesgo aumenta hasta un 70% en la pancreatitis hereditaria, especialmente en pacientes fumadores y con DM (Gullo, 2010).

Factores hereditarios. En un 5-10% de los casos existe un componente hereditario. Se habla de cáncer de páncreas hereditario cuando existen mayor o igual de 2 familiares de primer grado con ADP o mayor o igual de 2 familiares de segundo grado, uno de los cuales haya sido diagnosticado antes de los 50 años. En estas familias el riesgo de desarrollar ADP es 4 veces superior cuando existe

1 familiar afecto; 6,4 veces con 2 familiares afectados y 32 con 3 familiares afectados (Chari et al., 2005).

El riesgo es especialmente alto cuando existe un familiar de menos de 50 años con ADP. El riesgo de ADP es mayor en ciertos síndromes hereditarios con elevada frecuencia de neoplasias, como son el síndrome de Peutz-Jegers (riesgo 120 superior), el melanoma lunar múltiple atípico familiar, el cáncer de mama familiar con mutaciones de BRCA1 y BRCA2, y la ataxia-telangiectasia (D Li et al., 2004).

El grupo sanguíneo ABO es también una condición hereditaria que condiciona el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Según dos estudios independientes de cohortes realizados en un gran número de sujetos, los individuos del grupo A, B y AB presentan un mayor riesgo de ADP que los del grupo O (Lohr et al., 2015).

2.5. Cuadro clínico

El cuadro clínico en el cáncer de páncreas depende de la localización anatómica del tumor en la glándula, así como del estadio de la enfermedad en el cual se hace el diagnóstico (Longo et al., 2007).

Por lo general son tumores con una presentación clínica insidiosa que no se pone en manifiesto sino hasta estadios avanzados de la enfermedad (Hidalgo, 2016).

Semiológicamente se pueden diferenciar síntomas y signos en el cuadro clínico de esta enfermedad, siendo todos ellos inespecíficos y en la mayor parte de casos tardíos en su evolución:

a. Síntomas

- Anorexia, cansancio
- Fatiga
- Prurito
- Disconfort abdominal
- Dolor abdominal inespecífico
- Náuseas, vómitos
- Depresión

- Episodios de pancreatitis aguda
 - Diarrea, esteatorrea
- b. Signos
- Disminución de peso
 - Ictericia indolora
 - Coluria
 - Hipocolia o acolia
 - Hiperglicemia o diabetes de inicio reciente
 - Signo de Courvoisier
 - Palidez
 - Sangrado digestivo
 - Hepatomegalia
 - Nódulos metastásicos (Virchow, Blummer, Marie Joseph, Irish).

Las lesiones localizadas en la cabeza del páncreas o proceso uncinado y cerca de la vía biliar causan colestasis; ictericia indolora, prurito, acolia y coluria; la cual es la presentación más frecuente debido a su mayor frecuencia en la cabeza de la glándula. Si se localiza cerca del conducto pancreático puede causar pancreatitis aguda (Longo et al., 2007).

Los tumores localizados en el cuerpo y cola debutan con pérdida de peso y dolor abdominal, además es común que lo hagan en estadios avanzados y por lo tanto con una enfermedad con menor probabilidades de resección (Honjo, 2010).

El dolor que aqueja al 70% de estos pacientes se debe a compresión o invasión del plexo celiaco. La distensión proximal al tumor de la vía biliar, conducto de Wirsung o tubo digestivo es progresiva y en teoría indolora (D Li et al., 2004).

Puede también presentarse de una forma más sutil como con alteraciones de las pruebas de función hepática, anemia o sangrado digestivo, esteatorrea y diarrea. Menos frecuentes son manifestaciones como trombosis venosa superficial y profunda, paniculitis, obstrucción intestinal alta y signos de enfermedad metastásica como en nódulo de Virchow, nódulo de la hermana Marie Joseph, nódulo de Irish o el anaquel de Blummer (Longo et al., 2007).

2.6. Diagnóstico

2.6.1. Diagnóstico clínico

El cuadro clínico del cáncer de páncreas es inespecífico y varía de acuerdo a la localización tumoral en la glándula. Por lo general cuando existen síntomas o signos clínicos sugestivos de una neoplasia maligna pancreática se trata de una enfermedad avanzada (Lowenfels & Maisonneuve, 2006). Por este motivo generalmente es necesario realizar pruebas complementarias ante la sospecha de esta patología.

2.6.2. Diagnóstico por imágenes

2.6.2.1. Ecografía transabdominal

Es una de las técnicas más utilizadas con las reconocidas ventajas de su bajo coste, su portabilidad, su amplia disponibilidad y alta sensibilidad; aunque últimamente ha disminuido su utilización debido a su limitado campo de visión, la frecuente interposición de gas y al hábito corporal del paciente (Setiawan et al., 2016). Sin embargo, es una técnica excelente para la valoración de ictericia obstructiva ya que distingue la dilatación de la vía biliar y sus posibles causas; como causas tumorales o causas benignas como litiasis, estenosis, quistes del colédoco, etc. Además, se utiliza como guía para biopsias. El aspecto ecográfico hipoecoico del adenocarcinoma de páncreas no es específico (D Li et al., 2004).

2.6.2.2. Tomografía computarizada (TC)

En la evaluación por imágenes del cáncer de páncreas es de elección la Tomografía Helicoidal Multidetector contrastada, que incluya el protocolo de páncreas, es decir con cortes finos (3 mm) y en tres fases (Ilic & Ilic, 2016).

Característicamente el adenocarcinoma de páncreas tiene una imagen hipovascular debido al gran componente de fibrosis que contiene, se observa como una masa hipodensa poco definida mejor detectado en la fase parenquimal, que se vuelve relativamente isodensa en la fase tardía a diferencia de los tumores endocrinos del páncreas que tienen una imagen hipervascular (Lowenfels & Maisonneuve, 2006).

Permite la valoración de las relaciones vasculares del tumor, así como con otros órganos vecinos y a distancia. Por ello es la principal herramienta en decidir la resecabilidad de los tumores localmente avanzados; pues define el

compromiso de la vascularización peripancreática (arterial, venoso y portal) como el contacto (o “abutment”, $<180^\circ$ de la circunferencia del vaso) o el atrapamiento tumoral (o “encasement”, $>180^\circ$) (Setiawan et al., 2016).

2.6.2.3. Resonancia magnética (RM)

Tiene algunas ventajas sobre la TC como la de ofrecer mejor contraste entre los diferentes tejidos, su capacidad de modificar las secuencias para mejorar tanto la identificación de la lesión, así como limitar los artefactos, evita la radiación ionizante y el uso de contrastes yodados. Su principal indicación son los casos en que exista duda diagnóstica tras la TC (Longo et al., 2007).

La imagen del adenocarcinoma de páncreas en T1 es hipointensa en comparación al páncreas normal, mejor vista en la secuencia de supresión grasa. En T2 es hiperintenso. Tras la administración de gadolinio permanece hipointenso en comparación al páncreas normal que es hiperintenso y finalmente en fases tardías puede ser isointenso (Lowenfels & Maisonneuve, 2006).

No ha demostrado superioridad sobre la TC en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de páncreas.

2.6.2.4. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Establece las diferencias metabólicas entre las células benignas de las malignas. Las ventajas que ofrece el uso del PET son justamente salvar las limitaciones de la TC y RM en relación al criterio del tamaño para diferenciar ganglios linfáticos benignos de malignos, a la dificultad para diferenciar los cambios postratamiento de la recidiva tumoral y la dificultad para diferenciar asas intestinales no opacificadas de lesiones metastásicas en el abdomen y la pelvis (Hidalgo, 2016).

El papel del PET-TC en el cáncer de páncreas tiene lugar cuando la TC no es diagnóstica, si la biopsia es dudosa, la existencia de componentes quísticos, la coexistencia de pancreatitis crónica o sospecha de enfermedad metastásica (Longo et al., 2007).

2.6.2.5. Ecografía endoscópica

Esta técnica tiene la ventaja de obtención de material para biopsia; aunque además tiene gran sensibilidad en detectar masas pancreáticas; es la técnica

más utilizada para el diagnóstico citopatológico (Hidalgo, 2016). Sin embargo, el principal papel atribuido a la ecografía endoscópica hoy en día es la capacidad de identificar a los pacientes con invasión vascular (sensibilidad de 42 – 87% y precisión diagnóstica de 68 – 100%) o metástasis ganglionares regionales en los que la resección quirúrgica no será curativa (Lohr et al., 2015).

Una limitación reconocida de esta técnica está dada en casos de pancreatitis aguda o crónica en que disminuye considerablemente la precisión diagnóstica, además de las conocidas desventajas de ser operador dependiente y requerir sedación para su aplicación (Longo et al., 2007).

2.6.2.6. Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE)

Permite la valoración del árbol biliar y pancreático a través de una endoscopia y la administración local de un medio de contraste.

Una pancreatografía normal no excluye neoplasias pancreáticas, pues tras la apariencia normal del conducto de Wirsung pueden enmascarse neoplasias (D Li et al., 2004).

La CPRE es útil principalmente para drenar la vía biliar en casos de ictericia obstructiva por compresión tumoral; se colocan stents de distintos materiales que pueden ser temporales o definitivos. Además, permite la toma de citología para el diagnóstico. La colangiografía a través de la CPRE visualiza mejor los conductos extrahepáticos a diferencia de la colangiografía trans parietohepática que es mejor para la vía biliar intrahepática (Tempero et al., 2017)

2.6.3. Diagnóstico anatomopatológico

La citología puede obtenerse a través de varios métodos como: la punción guiada por TC, guiada por ecografía transabdominal, citología por cepillado o mediante la ecoendoscopia. La sensibilidad y especificidad de la ecoendoscopia con punción es de 85% y 95% respectivamente. La sensibilidad de la punción guiada por TC es del 95%121. La sensibilidad y especificidad de la citología por cepillado a través de la CPRE es del 30-79% y 94-100% respectivamente (Lowenfels & Maisonneuve, 2006).

La ecografía endoscópica es el método de elección para la obtención de diagnóstico tisular en casos de sospecha de malignidad. La ecoendoscopia tiene

una morbilidad baja, alrededor de 1 – 2%; siendo las complicaciones más frecuentes pancreatitis aguda, sangrado y perforación (Tempero et al., 2017).

2.6.4. Marcadores tumorales

Se han estudiado muchos marcadores tumorales en el cáncer de páncreas en un intento de facilitar un diagnóstico precoz, pero el único que ha demostrado utilidad es el CA 19-9 para la detección temprana de recidivas o persistencia de la enfermedad. Concentraciones >100 U/ml son altamente sospechosas de malignidad, valores por encima de 200 U/ml incrementa la precisión diagnóstica hasta el 95% y en combinación con la ecografía, la TAC o la CPRE mejora la precisión diagnóstica de cada prueba hasta valores cercanos al 100%. Tiene grandes desventajas ya que no es específico pues además se encuentra elevado en procesos benignos del páncreas, del hígado y de la vía biliar (Pannala et al., 2009).

2.6.5. Laparoscopia diagnóstica

Se utiliza como medio de diagnóstico en casos sospechosos de tumores avanzados con metástasis o carcinomatosis peritoneal, con la ventaja de evitar al paciente una laparotomía innecesaria (Longo et al., 2007).

La morbilidad de esta técnica varía de 0 – 4% en la mayoría de las series con una mortalidad del 0%. A pesar de que la TAC es el método de elección para el diagnóstico y estadiaje en el cáncer de páncreas, tiene limitaciones; como lesiones peritoneales y hepáticas pequeñas, las que dan el diagnóstico de irresecabilidad. Finalmente, además de evitar la innecesaria laparotomía en estos pacientes es factible la realización de procedimientos paliativos en algunos de estos pacientes (Hidalgo, 2016).

2.7. Estadiaje

El estadiaje del Adenocarcinoma de páncreas ha evolucionado con el paso de los años gracias a la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, así como al adelanto de los medios diagnósticos y de las técnicas quirúrgicas (Tempero et al., 2017).

La estadificación del cáncer de páncreas actualmente se realiza de acuerdo a la clasificación de la AJCC 2010, séptima edición – T (tumor primario), N (adenopatías) y M (metástasis). Los tumores T4 son irresecables.

Cuadro 11. Clasificación TNM del cáncer de páncreas según la AJCC.

Clasificación TNM para cáncer de páncreas	
Tumor primario (T)	
T0	El tumor primario no puede ser evaluado
Tx	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Incluye la clasificación PaninIII
T1	Tumor limitado al páncreas, dimensión mayor ≤ 2 cm
T2	Tumor limitado al páncreas, dimensión mayor ≥ 2 cm
T3	Tumor con extensión más allá del páncreas sin compromiso del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior
T4	Tumor con compromiso del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)
Ganglios regionales (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0	Ganglios linfáticos regionales sin metástasis
N1	Ganglios linfáticos regionales con metástasis
Metástasis a distancia (M)	
Mx	Metástasis no evaluable
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: American Joint Committee on Cancer (2017)

Cuadro 12. Clasificación TNM del cáncer de páncreas.

Grupos de estadiaje			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: American Joint Committee on Cancer (2017)

El estadio 0 y IA representan enfermedad precoz, el estadio IB, IIA, IIB y III representan enfermedad localmente avanzada y finalmente el estadio IV representa enfermedad sistémica (Lowenfels & Maisonneuve, 2006).

2.8. Tratamiento: generalidades

El tratamiento del Cáncer de Páncreas requiere de un equipo multidisciplinario que incluye a médicos cirujanos, oncólogos, oncólogos radioterapeutas, digestivos, unidad del dolor, nutricionistas, radiólogos y otros (Longo et al., 2007).

Prácticamente la totalidad de la incidencia de diagnóstico de cáncer de páncreas coincide con la tasa de mortalidad, a pesar de los avances en este tratamiento multimodal, la tasa de supervivencia global es de 4 – 6 meses. Sin embargo, los pacientes con un diagnóstico temprano y en su mayoría resecable presentan tasas de supervivencia de 11 – 22 meses (Farreras, Rozman, López, & Domarus, 2012).

A efectos del tratamiento, el cáncer de páncreas se divide en enfermedad precoz, localmente avanzada y sistémica. La enfermedad localmente avanzada a su vez puede ser potencialmente resecable, resecable límite e irresecable (D Li et al., 2004).

Cuadro 13. Tratamiento del cáncer de páncreas

Cáncer de páncreas	Tratamiento
Precoz	Cirugía ¿Adyuvancia?
Localmente avanzado resecable	¿Neoadyuvancia? Cirugía, adyuvancia
Localmente avanzado resecable límite	Neoadyuvancia → re-estadiaje Cirugía rescate, adyuvancia
Localmente avanzado irresecable	Paliativo, quimiorradioterapia, quimioterapia
Sistémico	Sistémico paliativo, quimioterapia

Fuente: American Society of Clinical Oncology (2017)

3. Relación entre diabetes mellitus y cáncer de páncreas

3.1. Prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas

La relación compleja entre diabetes y cáncer de páncreas ha sido reconocida por mucho tiempo. Cuando se estratifica según la duración, la DM de ≤ 4 años de duración se asoció con un riesgo 50% mayor de cáncer de páncreas en comparación con pacientes diabéticos de ≥ 5 años de duración. Se ha reportado que los sujetos con DM de inicio reciente (< 3 años) presentan una probabilidad significativamente mayor de diagnóstico de cáncer de páncreas dentro de los próximos 2 a 3 años de haber cumplido los criterios para diabetes (Aggarwal, Kamada, & Chari, 2011).

La prevalencia de DM en el cáncer de páncreas varía considerablemente en la literatura publicada, del 4% al 64%, dependiendo de la metodología utilizada para identificar a los pacientes con diabetes y los criterios utilizados para el diagnóstico. En la mayoría de estudios, se identificó a los pacientes con DM si el diagnóstico fue documentado o codificado en la historia clínica o si el paciente informó un diagnóstico previo de diabetes (Chari et al., 2008). Muy pocos estudios han examinado directamente pacientes con cáncer de páncreas para diabetes con cualquiera de pruebas de tolerancia a la glucosa usando los criterios de la Organización Mundial de la Salud o mediciones de glucosa en sangre en ayunas utilizando los criterios de la Asociación Americana de la Diabetes. En la ausencia de estimaciones precisas de la prevalencia de DM en cáncer de páncreas, se sabe muy poco sobre la prevalencia de diabetes de inicio reciente en el cáncer de páncreas (Aggarwal et al., 2011).

Un meta-análisis reciente de 17 casos y control y 19 cohortes publicados entre 1966 y 2005 encontró que los sujetos con una duración de diabetes de 4 años o menos tuvieron un riesgo del 50% mayor de desarrollar cáncer de páncreas en comparación con sujetos con una duración de diabetes de 5 años o más. Sobre la base de tales datos, algunos investigadores han sugerido que el reconocimiento de la DM como una manifestación temprana del cáncer de páncreas podría conducir al diagnóstico de un tumor quirúrgicamente resecable (Pannala et al., 2008).

En 1995 se reportó un riesgo de cáncer de páncreas aumentado el doble en pacientes con diabetes de larga data (>5 años) y un riesgo mayor en individuos con diagnóstico reciente de diabetes (<5 años). En el 2005 se reportó un riesgo general de cáncer de páncreas de 2 veces mayor, pero este riesgo aumentaba de 4 a 7 veces más en pacientes con una duración de DM menor de 3 años. Finalmente, en 2011 se confirmó un riesgo relativo de cáncer de páncreas de 5.4 asociado a una duración de diabetes menor de 1 año, y un riesgo relativo que bajó a 1.5 después de 5 años del diagnóstico de DM (Everhart & Wright, 2013).

Sin embargo, el riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes de aparición reciente es marcadamente mayor cuando se compara con la diabetes de larga data, indicando que el cáncer de páncreas en sí mismo puede causar esta patología. El apoyo a este concepto fue proporcionado por un estudio poblacional de Chari et al. de 2,122 pacientes mayores de 50 años de edad con diabetes de inicio reciente en la que 1 de 125 (0,85%) de los pacientes fue diagnosticado con cáncer de páncreas dentro de los 3 años posteriores al inicio de la diabetes (Chari et al., 2008).

Cada vez hay más evidencia de que el cáncer de páncreas causa DM. Esta noción está respaldada por el hecho de que no solo existe una prevalencia muy alta de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas, sino también una estrecha relación temporal entre el inicio de diabetes y el diagnóstico de cáncer de páncreas (Ilic & Ilic, 2016). En un estudio reciente, se ha demostrado que el inicio de diabetes en el contexto de cáncer de páncreas puede ser de hasta 18 – 24 meses antes del diagnóstico de cáncer, lo que sugiere que el inicio reciente de diabetes puede ser la única pista para la presencia de un esporádico cáncer de páncreas asintomático (Aggarwal et al., 2011).

Algunos investigadores han sugerido que el cáncer de páncreas debería ser sospechado en pacientes con diabetes de inicio reciente que son delgados y no tienen un historial familiar de diabetes, es decir, en pacientes con diabetes de nueva aparición sin los factores de riesgo convencionales para DM tipo 2 (Ben et al., 2011).

La patogénesis de las nuevas formas de cáncer de páncreas asociadas a DM sigue siendo desconocida. Una posible explicación por la alta prevalencia de diabetes en pacientes con cáncer pancreático es que la DM es simplemente una consecuencia de la destrucción glandular por parte del tumor y, por lo tanto, una manifestación tardía del cáncer (Fisher, 2001). Si es así, se esperaría que, en comparación con los pacientes con cáncer de páncreas sin diabetes, los pacientes con cáncer de páncreas y DM tendrían tumores más grandes, un estadio más avanzado del cáncer, y más probablemente la localización del tumor estaría en el cuerpo y colas que son ricos en islotes (Pannala et al., 2008).

Otra hipótesis que explica el desarrollo de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas es que la DM es inducida por el cáncer de páncreas a través de secreción de productos tumorales. La resolución de la diabetes y la mejora en la tolerancia a la glucosa después de la resección del tumor en 2 pequeños estudios apoya esta hipótesis (Ben et al., 2011). Sin embargo, no está claro si la mejora informada en tolerancia a la glucosa postoperatoria en pacientes con cáncer páncreas asociado a DM podría atribuirse en gran parte a la pérdida de peso postoperatoria debido a la pancreatometomía subtotal, que, en promedio, es de 8% del peso corporal (Chari et al., 2008).

Sorprendentemente, casi el 60% de los pacientes con cáncer de páncreas con diabetes de inicio reciente que se sometieron a pancreatoduodenectomía tuvieron resolución de su DM después de la resección del tumor. Estos datos sugieren que la diabetes de nueva aparición en pacientes con cáncer de páncreas es probablemente inducido por el tumor, que no es probable que se explique simplemente por la destrucción glandular inducida por el tumor (Chari et al., 2005).

3.2. Diabetes Mellitus y cáncer de páncreas

Los primeros síntomas del cáncer de páncreas, como dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga, ictericia y náuseas son inespecíficos y pueden ocurrir tardíamente en el curso de la enfermedad. Como resultado, el cáncer de páncreas generalmente se diagnostica en una etapa avanzada, con frecuencia después de que el tumor ya haya hecho metástasis. El cáncer de páncreas es muy poco sensible a la farmacología y la intervención radiológica y, a menudo

recurre después de una cirugía aparentemente curativa (Wang, Herrington, Larsson, & Permert, 2003).

Alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen intolerancia a la glucosa o diabetes franca (Ilic & Ilic, 2016). Esta observación ha llevado a las siguientes dos hipótesis: 1. El cáncer de páncreas causa diabetes y 2. La diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas.

3.2.1. Diabetes mellitus como consecuencia del cáncer de páncreas

La mayoría de casos de DM asociados con cáncer de páncreas se diagnostican de forma concomitante con el cáncer o durante los dos años antes de que se encuentre el cáncer; 71% de la intolerancia a la glucosa que se encuentra en pacientes con cáncer de páncreas es desconocida antes de que se diagnostique el cáncer (Stevens, Roddam, & Beral, 2007). Esto sugiere que la intolerancia a la glucosa recientemente desarrollada o la DM pueden ser una consecuencia del cáncer de páncreas y el inicio reciente de intolerancia a la glucosa o la diabetes pueden ser un signo temprano del cáncer de páncreas (Raghuwansh et al., 2011).

Varios estudios han demostrado que la diabetes en pacientes con cáncer de páncreas se caracteriza por una resistencia a la insulina periférica. La resistencia a la insulina también se encuentra en personas no diabéticas o en pacientes con cáncer de páncreas intolerantes a la glucosa, aunque en un menor grado (Permert et al., 2004). La sensibilidad a la insulina y el estado general de la diabetes en pacientes con cáncer de páncreas sometidos a resección tumoral mejoran notablemente tres meses después de la cirugía (Stevens et al., 2007). Estos datos sugieren que los tumores pancreáticos están causalmente relacionados con la resistencia a la insulina y la DM vista en pacientes con cáncer de páncreas.

Aunque la destrucción y la pérdida del tejido del páncreas normal debido al cáncer de páncreas es posible en etapas avanzadas, tres pruebas argumentan en contra de tal mecanismo para la diabetes inducida por el cáncer de páncreas. Primero, la diabetes ocurre incluso antes de que el tumor sea radiológicamente detectable. En segundo lugar, los niveles de insulina son relativamente altos en pacientes con cáncer de páncreas en comparación con controles sanos,

sugiriendo una resistencia a la insulina. En tercer lugar, la diabetes mejora después de la resección de las partes cancerosas del páncreas (Gullo, 2010).

Los estudios de los pasos iniciales de la señalización de la cascada de la insulina en el músculo esquelético humano no mostraron diferencias significativas en la unión del receptor de insulina, la actividad de la tirosin cinasa y el contenido de sustrato de receptor de insulina entre pacientes con cáncer de páncreas y controles sanos. Sin embargo, la actividad de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) y el transportador de glucosa, que se encuentran debajo de los pasos iniciales de la cascada señalización de la insulina, se deterioraron en pacientes con cáncer de páncreas. Además, la actividad de la glucógeno sintasa se redujo en el músculo esquelético de humanos y roedores con carcinoma de páncreas (Bosetti et al., 2014). Estos datos muestran que la cascada de señalización de insulina en el músculo esquelético se ve afectada en múltiples pasos por el cáncer de páncreas.

La disfunción de los islotes es otro componente etiológico fundamental en la DM asociada con el cáncer de páncreas. Debido a que la masa del islote destruido por el tumor es solo una pequeña proporción de toda la masa del islote, la disfunción del islote es poco probable que sea resultado de la disminución del volumen total del islote. De hecho, la función pancreática endocrina se puede mantener incluso con una mayor pérdida de islotes pancreáticos. La liberación reducida de insulina se ve en pacientes con cáncer de páncreas en respuesta a los estímulos clásicos (Permert et al., 2004).

Los perfiles de las hormonas de los islotes están alterados en circulación de los pacientes con cáncer de páncreas, lo que sugiere que la secreción por los diferentes tipos de células de los islotes se ve alteradas por el cáncer de páncreas. Los islotes pancreáticos adyacentes al carcinoma pancreático muestran anomalías morfológicas caracterizadas por la co-localización anormal de las hormonas de los islotes en las células de los islotes (Stevens et al., 2007).

El potencial diabetogénico del polipéptido amiloide de los islotes (IAPP o amilina) ha sido investigado por varios grupos. IAPP normalmente se produce en las células beta de los islotes y co-liberado con la insulina en una proporción

constante. En 2004, Permert et al. encontraron niveles circulantes elevados de IAPP en pacientes con cáncer de páncreas. Por el contrario, la expresión de RNA mensajero de IAPP en estos islotes no se modifica, lo que sugiere una producción normal pero una mayor liberación de IAPP (Permert et al., 2004).

Pruebas convincentes de evidencia clínica y de laboratorio apoyan la hipótesis de que la diabetes inducida por el cáncer de páncreas es un fenómeno paraneoplásico causado por el cáncer (Raghuwansh et al., 2011). Esto se basa en que:

- La diabetes o intolerancia a la glucosa ocurre en la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas y precede a la presentación clínica del cáncer por varios meses a algunos años.
- La diabetes es prevalente en cánceres pancreáticos pequeños y ocurre antes de que el tumor es radiológicamente detectable.
- El empeoramiento de la diabetes ocurre en pacientes con diabetes de larga data en los meses antes del diagnóstico de cáncer de páncreas.
- La diabetes mejora después de la resección quirúrgica del cáncer de páncreas.
- Se ha informado sobre la resistencia a la insulina y disfunción de las células β en pacientes con cáncer de páncreas.
- Tejido muscular esquelético obtenido de pacientes con cáncer de páncreas demostró una resistencia a la insulina in vitro cuando se comparó con controles de tejido sano.

La DM tipo 2 de inicio reciente se asocia clásicamente con síndrome metabólico, ganancia de peso y antecedentes familiares de diabetes. Por el contrario, la diabetes inducida por el cáncer de páncreas se observa incluso en individuos sin historia familiar asociada y otras manifestaciones del síndrome metabólico (Huxley, Ansary-Moghaddam, Berrington De González, Barzi, & Woodward, 2005). Sin embargo, estas características epidemiológicas por sí solas son insuficientes para distinguir entre estos dos tipos de diabetes. La presencia de pérdida de peso en los meses precedentes antes del inicio de la

DM podría ser un predictor importante para desarrollo de diabetes inducida por cáncer de páncreas (Aggarwal et al., 2011).

La diabetes tipo 3 (o diabetes pancreatogénica) se define como una diabetes causada por enfermedades del páncreas exócrino y es probablemente una entidad infradiagnosticada. Debido a esta definición anatómica, la diabetes inducida por el cáncer de páncreas ha sido clasificada como diabetes tipo 3c (Everhart & Wright, 2013). La diabetes tipo 3 se caracteriza por niveles de insulina y polipéptido pancreático bajos, aumento de la sensibilidad periférica a la insulina, pero una sensibilidad hepática a la insulina reducida que está en contraste con la diabetes tipo 2 (Gullo, 2010). Sin embargo, como se discutió previamente, los pacientes con diabetes inducida por cáncer de páncreas tienen niveles altos de insulina y la resistencia periférica a la insulina es similar a la diabetes tipo 2 en lugar de la diabetes tipo 3.

Legítimamente, la American Diabetes Association (ADA) reconoce que la diabetes inducida por cáncer de páncreas difiere de las otras enfermedades enumeradas en la categoría tipo 3 (como diabetes relacionada con la pancreatitis crónica), aunque se necesitan más estudios para caracterizar mejor estas diferencias.

3.2.2. Diabetes mellitus como factor de riesgo para cáncer de páncreas

Everhart et al. examinaron alrededor de 30 estudios epidemiológicos que han estudiado la asociación entre DM y cáncer de páncreas. El riesgo relativo agrupado de estos estudios fue de 2.1 para DM con una duración de al menos un año antes del diagnóstico de cáncer o muerte y de 2.0 para DM con una duración de al menos 5 años. Los autores concluyeron que el cáncer de páncreas podría agregarse a la lista de complicaciones de diabetes (Everhart & Wright, 2013).

Varios estudios epidemiológicos han analizado los riesgos relativos asociados con los diferentes períodos de tiempo después del diagnóstico de diabetes y han encontrado un aumento del riesgo de muerte relativamente moderado pero persistente de cáncer de páncreas incluso cuando el diagnóstico de diabetes precedió la muerte por muchos años (Ben et al., 2011).

Los estudios de la relación entre DM y cáncer de páncreas son complejos por el hecho de que la diabetes tiene dos formas principales que son entidades diferentes en términos de fisiopatología (Wang et al., 2003). Una serie de estudios han sugerido que la DM tipo I no está asociada con un aumento en el riesgo de cáncer de páncreas. La mayoría de los epidemiológicos estudios, sin embargo, no han distinguido entre diabetes tipo I y tipo II. Es probable que la gran mayoría de pacientes diabéticos en los estudios hayan tenido DM tipo II ya que esta forma de la enfermedad constituye el 80-90% de los casos y es típicamente encontrado en personas mayores (Stevens et al., 2007).

En pacientes con diabetes tipo II, el páncreas generalmente está expuesto a una hiperinsulinemia substancial durante años, lo que sugiere que la insulina puede estar involucrado en la asociación entre diabetes de larga data y cáncer de páncreas. Una cantidad de experimentos han probado la hipótesis de que la insulina puede estimular el crecimiento de células cancerígenas en el páncreas. Estudios de unión han demostrado la presencia de receptores de insulina en las células del cáncer de páncreas (Huang et al., 2010).

Estudios recientes indican que no hay una respuesta simple para la cuestión de cuál de las dos hipótesis planteadas es correcta. Sin embargo, parece que estas hipótesis no son mutuamente excluyentes, ya que existe considerable evidencia experimental y epidemiológica en apoyo de ambas. Claramente, las relaciones entre cáncer de páncreas y alteraciones en el metabolismo de la glucosa son muy complejos.

3.3. Supervivencia de pacientes con cáncer de páncreas y diabetes mellitus de diagnóstico reciente

La relación que existe entre DM y cáncer de páncreas es compleja. Numerosos estudios han demostrado un riesgo elevado de cáncer de páncreas entre individuos con diabetes de larga data, generalmente una diabetes establecida de 3 a 5 años (Mathers & Loncar, 2006).

Sobre la base de estudios de laboratorio y epidemiológicos, las consecuencias crónicas tanto metabólicas como inflamatorias de la diabetes se cree que promueven la iniciación del cáncer y su progresión temprana. Sin embargo, los estudios también han indicado que del 20% al 30% de los

pacientes con cáncer de páncreas desarrollan diabetes en los 2 a 4 años antes del diagnóstico de cáncer (Calle, Murphy, Rodriguez, Thun, & Heath, 2011). La hiperglicemia en este escenario es el resultado de un intacto, pero aún no clínicamente diagnosticado, cáncer de páncreas y ha sido clasificado como diabetes secundaria o tipo 3c. En estos pacientes, se cree que los tumores pancreáticos secretan factores que causan una hiperglicemia paraneoplásica y que la diabetes de inicio reciente se resolverá en algunos pacientes después de la resección del tumor pancreático (Raghuwansh et al., 2011).

Se ha encontrado una mediana de supervivencia de 16 meses para pacientes con enfermedad local, 8 meses para aquellos con enfermedad local avanzada, y de 3 meses para los pacientes con enfermedad metastásica (Lohr et al., 2015).

Pacientes con cáncer de páncreas y diabetes de larga data presentan una supervivencia menor comparados con aquellos que no presentan diabetes. La mediana de supervivencia es de 5 meses para los pacientes no diabéticos y de 3 meses para los diabéticos de larga data (Huang et al., 2010). Lo que deja a consideración que los pacientes con DM tienen un mayor grado de comorbilidad, lo que puede haber conducido a una peor supervivencia. Aunque los datos son contradictorios, se ha sugerido que la diabetes puede aumentar la morbimortalidad perioperatoria en pacientes sometidos a pancreatometomía (Donghui Li, Yeung, Hassan, Konopleva, & Abbruzzese, 2009). También se ha examinado la supervivencia en diabéticos de larga data por su tratamiento. En comparación con los pacientes no diabéticos, los diabéticos de larga data que reciben hipoglicemiantes orales o insulina presentan una supervivencia reducida (Bosetti et al., 2014).

La diabetes de larga data se asocia con una disminución estadísticamente significativa de la supervivencia entre pacientes con cáncer de páncreas. Por el contrario, la diabetes de inicio reciente no se asocia con la supervivencia. Estos datos demuestran un vínculo estrecho entre la intolerancia crónica a la glucosa y supervivencia al cáncer de páncreas, aunque se sugiere que la diabetes de inicio reciente no determina un peor pronóstico entre los pacientes con adenocarcinoma de páncreas (Gong et al., 2014).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio

1.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio es descriptivo transversal.

2. Universo y muestra

2.1. Universo

El universo comprendió todos los pacientes que acudieron al Hospital Carlos Andrade Marín y fueron diagnosticados con los siguientes códigos CIE 10 durante el período 2006- 2016:

- Neoplasias malignas de páncreas (C25).
 - Neoplasias malignas de la cabeza del páncreas (C25.0).
 - Neoplasias malignas del cuerpo del páncreas (C25.1).
 - Neoplasias malignas de la cola del páncreas (C25.2).
 - Neoplasias malignas del conducto pancreático (C25.3).
 - Neoplasias malignas del endocrino del páncreas (C25.4).
 - Neoplasias malignas de otras partes del páncreas (C25.7).
 - Neoplasias malignas del solape del páncreas (C25.8).
 - Neoplasias malignas sin especificar del páncreas (C25.9).

A partir de pacientes diagnosticados con cáncer de páncreas se trata de identificar mediante efecto-causa quienes tuvieron historia anterior de diabetes.

2.2. Muestra

La muestra comprendió el universo de pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas que contaron con diagnóstico de Diabetes Mellitus en su historia clínica en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2006 – 2016.

3. Criterios de inclusión y exclusión

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas a partir de los 15 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas en el periodo 2006 – 2016.
- Pacientes que cuenten con diagnóstico histopatológico de cáncer de páncreas.

3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes en grupos etarios menores a 15 años.
- Pacientes con datos insuficientes en la historia clínica.

4. Recolección de datos

Previo autorización de las autoridades del Hospital Carlos Andrade Marín y del Comité de Ética en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, se realizó la recolección de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Se solicitó a la Dirección de Estadística del Hospital Carlos Andrade Marín los números de historia clínica de los pacientes codificados con los siguientes diagnósticos CIE10:

- Neoplasias malignas de páncreas (C25).
 - Neoplasias malignas de la cabeza del páncreas (C25.0).
 - Neoplasias malignas del cuerpo del páncreas (C25.1).
 - Neoplasias malignas de la cola del páncreas (C25.2).
 - Neoplasias malignas del conducto pancreático (C25.3).
 - Neoplasias malignas del endocrino del páncreas (C25.4).
 - Neoplasias malignas de otras partes del páncreas (C25.7).
 - Neoplasias malignas del solape del páncreas (C25.8).
 - Neoplasias malignas sin especificar del páncreas (C25.9).

A partir de esta base de datos se identificó a los pacientes que tienen como antecedente Diabetes Mellitus.

La información fue obtenida por el investigador a través del sistema AS400 de Historia clínica electrónica que maneja el Hospital Carlos Andrade Marín.

5. Análisis de datos

Los datos fueron recolectados e ingresados en una base de datos de Microsoft Excel (Anexo 2). Posteriormente estos datos se trasladaron a una base de datos realizado en el programa estadístico SPSS Statistics v23.0 donde se registraron los datos obtenidos y se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos y resultados obtenidos.

Para el análisis univariar, en función de las distintas variables, principalmente cualitativas, se describieron las frecuencias absolutas, relativas, proporciones y porcentajes. Las variables cualitativas nominales y ordinales se las representaron en forma de diagrama de barras o gráfico de sectores mientras que, en el caso de las variables ordinales se mantuvo el orden de las categorías.

Se realizó asociación entre el diagnóstico de cáncer de páncreas y la presencia de Diabetes Mellitus utilizando medidas de asociación y riesgo, el análisis estadístico cuantitativo se realizó utilizando el software SPSS Statistics v23.0, considerando un nivel de significancia del 5%. El análisis estadístico incluyó la prueba T de Student para las variables continuas, y la prueba exacta de chi-cuadrado o de Fisher para las variables categóricas.

6. Aspectos bioéticos

El estudio fue realizado en los pacientes que acudieron al Hospital Carlos Andrade Marín de quienes se recolectó la información a partir de sus historias clínicas, este proceso no involucró experimentación alguna y no contravino las normas éticas establecidas mundialmente, por lo que no se vio afectado el estado de salud actual ni futuro de ningún paciente.

Al trabajar con fuentes de datos secundarias (historia clínica) no se requirió realizar un proceso de consentimiento informado.

7. Confidencialidad de la información

No se compartirá la identidad de los pacientes incluidos en la investigación. La información recolectada en este trabajo de investigación se mantendrá confidencial.

La información acerca del paciente y sobre su estado de salud no estará al alcance de nadie a excepción de los investigadores. Al finalizar la investigación los resultados de esta investigación se compartirán con los líderes y jefes de servicios del Hospital Carlos Andrade Marín para plantear estrategias que mejoren los resultados de tratamiento en estos pacientes.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

1. Análisis univariar

En esta investigación se estudiaron 275 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas que se encontraban en hospitalización de oncología, cirugía general, emergencia y consulta externa del Hospital Carlos Andrade Marín durante el período de 2006 a 2016. En la Tabla 1 se presentan las características de los pacientes.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes

Característica	Diabetes N (%)	No Diabetes N (%)	Valor p
Número de pacientes	185 (67,2%)	90 (32,8%)	0,607
Edad promedio	62,8 años	61,3 años	–
Rango de edad			
Mayor	94 años	92 años	–
Menor	20 años	19 años	–
Género			
Femenino	103 (55,7%)	52 (57,7%)	–
Masculino	82 (44,3%)	38 (42,3%)	–
Nivel de escolaridad			
Primaria	76 (41,1%)	34 (37,7%)	–
Secundaria	52 (28,1%)	33 (36,7%)	–
Superior	57 (30,8%)	23 (25,6%)	–
Lugar de procedencia			
Región Costa			
Esmeraldas	6 (3,3%)	3 (3,4%)	–
Manabí	–	1 (1,1%)	–
Guayas	–	1 (1,1%)	–
Los Ríos	–	–	–
El Oro	2 (1,2%)	2 (2,2%)	–
Santa Elena	–	–	–
Región Sierra			
Carchi	5 (2,7%)	1 (1,1%)	–
Imbabura	6 (3,3%)	5 (5,5%)	–
Pichincha	119 (64,3%)	61 (67,7%)	–
Cotopaxi	5 (2,7%)	–	–
Tungurahua	10 (5,4%)	1 (1,1%)	–
Bolívar	8 (4,3%)	3 (3,4%)	–
Chimborazo	3 (1,7%)	3 (3,4%)	–
Cañar	–	–	–
Azuay	1 (0,5%)	–	–
Loja	4 (2,1%)	3 (3,4%)	–
Santo Domingo de los Tsáchilas	6 (3,3%)	3 (3,4%)	–
Región Amazónica			
Sucumbíos	1 (0,5%)	–	–
Napo	2 (1,2%)	3 (3,4%)	–
Pastaza	4 (2,1%)	–	–
Orellana	2 (1,2%)	–	–

Morona Santiago	–	–	–
Zamora Chinchipe	–	–	–
Región Insular			
Galápagos	1 (0,5%)	–	–
Año de diagnóstico			
2006	4 (2,1%)	4 (4,5%)	–
2007	4 (2,1%)	3 (3,4%)	–
2008	2 (1,2%)	4 (4,5%)	–
2009	3 (1,7%)	2 (2,2%)	–
2010	7 (3,8%)	1 (1,1%)	–
2011	6 (3,3%)	3 (3,4%)	–
2012	18 (9,7%)	5 (5,5%)	–
2013	32 (17,3%)	13 (14,4%)	–
2014	27 (14,6%)	16 (17,7%)	–
2015	41 (22,1%)	18 (20%)	–
2016	41 (22,1%)	21 (23,3%)	–
Historia de tabaco			
Si	93 (50,2%)	28 (31,1%)	0,0047
No	92 (49,8%)	62 (68,9%)	
Historia de alcohol			
Si	97 (52,4%)	29 (32,3%)	0.0015
No	88 (47,6%)	61 (67,7%)	
Signo principal de ingreso			
Dolor abdominal	103 (55,7%)	58 (64,4%)	–
Ictericia	55 (29,8%)	19 (21,1%)	–
Masa	19 (10,3%)	5 (5,5%)	–
Pérdida de peso	4 (2,1%)	4 (4,5%)	–
Vómito	4 (2,1%)	4 (4,5%)	–
Antecedente familiar de cáncer de páncreas			
Si	4 (2,1%)	1 (1,1%)	0,5404
No	181 (97,9%)	89 (98,9%)	
Colangitis esclerosante			
Si	58 (31,2%)	13 (14,4%)	0,0026
No	127 (68,8%)	77 (85,6%)	
Pancreatitis crónica			
Si	74 (40%)	23 (25,6%)	0,0186
No	111 (60%)	67 (74,4%)	
Colecistectomía previa			
Si	113 (61,1%)	32 (35,5%)	0,000069
No	72 (38,9%)	58 (64,5%)	
IMC			
Peso insuficiente	6 (3,3%)	1 (1,1%)	–
Peso normal	103 (55,7%)	62 (68,9%)	–
Sobrepeso	69 (37,2%)	26 (28,9%)	–
Obesidad	7 (3,8%)	1 (1,1%)	–
Ca 19-9			
Positivo	144 (77,7%)	49 (54,4%)	0,00011
Negativo	38 (20,6%)	41 (45,6%)	
No tiene	3 (1,7%)	–	
Tipo de cáncer			
Exócrino	157 (84,8%)	81 (90%)	–
Endócrino	28 (15,2%)	9 (10%)	–
Variante histopatológica			
Adenocarcinoma	103 (55,7%)	49 (54,4%)	–
Neoplasia pseudopapilar	1 (0,5%)	4 (4,5%)	–
Cáncer ampular	15 (8,2%)	10 (11,1%)	–
Insulinoma	14 (7,6%)	3 (3,4%)	–
Tumor no funcional	1 (0,5%)	–	–
Tumor carcinoide	5 (2,7%)	1 (1,1%)	–

Cistoadenoma	35 (18,9%)	22 (24,4%)	—
Otro	11 (5,9%)	1 (1,1%)	—
Localización anatómica			
Cabeza	105 (56,8%)	54 (60%)	—
Cuerpo	33 (17,8%)	14 (15,5%)	—
Cola	20 (10,8%)	10 (11,1%)	—
Proceso Uncinado	23 (12,5%)	12 (13,4%)	—
Otro	4 (2,1%)	—	—
Estadio			
I	43 (23,3%)	24 (26,7%)	—
II	31 (16,7%)	13 (14,4%)	—
III	30 (16,2%)	14 (15,5%)	—
IV	81 (43,8%)	39 (43,4%)	—
Tratamiento			
Quimioterapia	15 (8,1%)	10 (11,1%)	—
Quirúrgico	62 (33,5%)	29 (32,3%)	—
Combinado	30 (16,2%)	10 (11,1%)	—
Paliativo	62 (33,5%)	36 (40%)	—
Ninguno	16 (8,7%)	5 (5,5%)	—
Fallece			
Si	124 (67,1%)	59 (65,5%)	0,8082
No	61 (32,9%)	31 (34,5%)	
Tiempo de fallecimiento			
Menos de 1 mes	9 (7,2%)	4 (6,8%)	—
1-3 meses	59 (47,7%)	27 (45,8%)	—
3-6 meses	31 (25%)	23 (38,9%)	—
6-12 meses	14 (11,3%)	4 (6,8%)	—
Más de 1 año	11 (8,8%)	1 (1,7%)	—

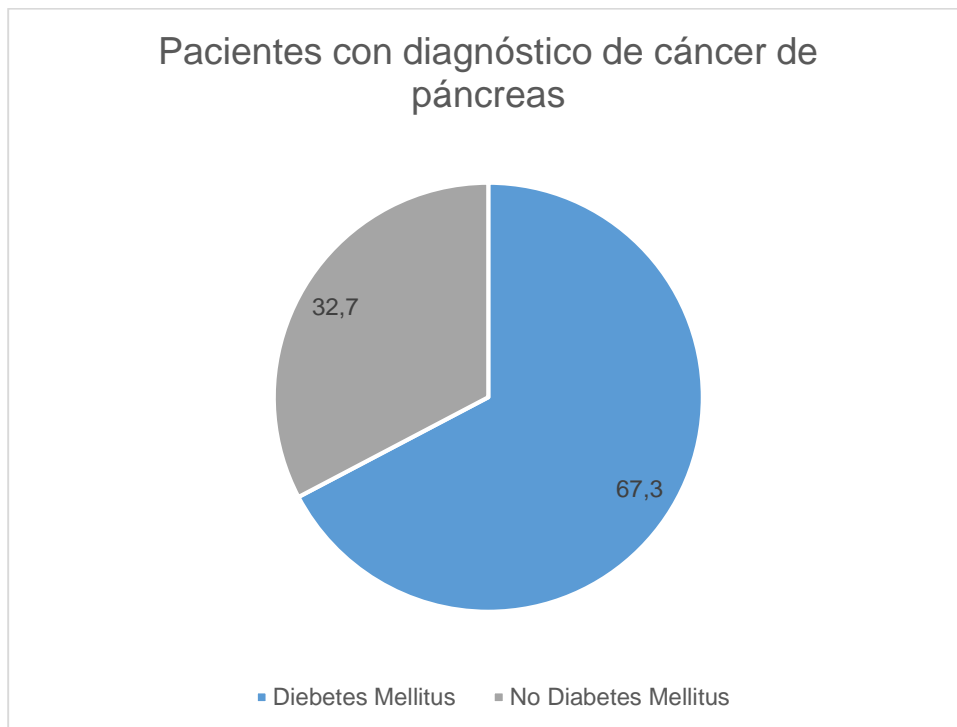
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.1. Diabetes Mellitus

En cuanto a la presencia de DM en los pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, el 67,3% de los pacientes presentan o presentaron criterios para diagnóstico de diabetes; mientras que el 32,7% no tienen diagnóstico de diabetes. El valor p es de 0,607 por lo que no es significativo. Estos resultados están representados en el Gráfico 1.

Gráfico 1. Distribución por presencia de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas



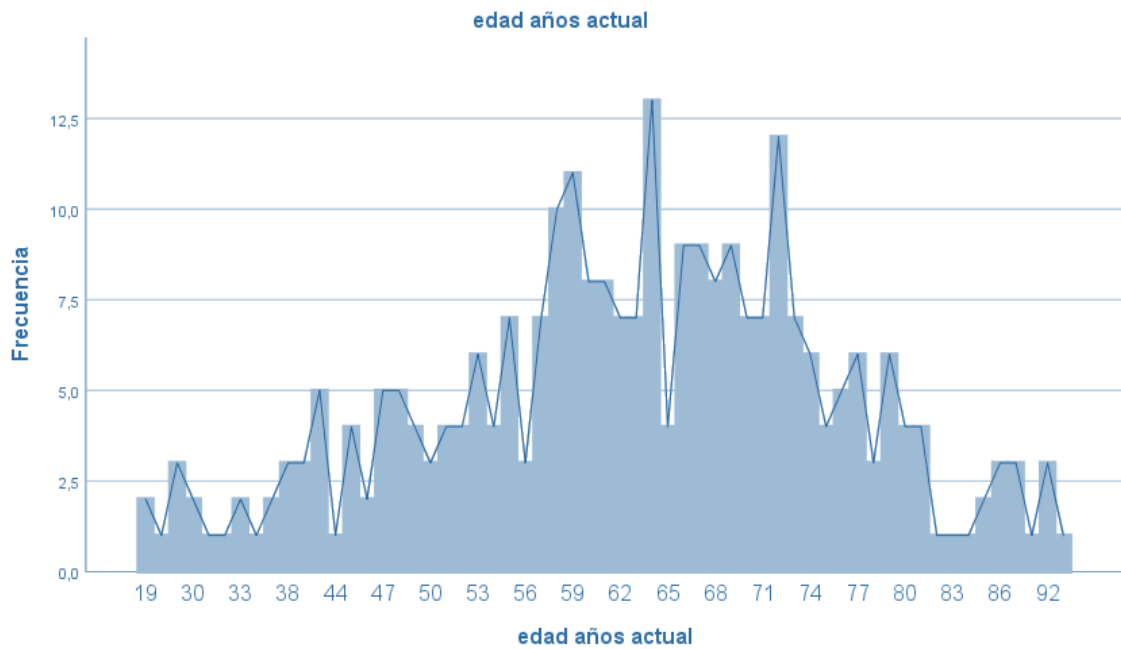
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.2. Edad

En relación a la edad de los pacientes incluidos en el estudio, se encontró que la media de edad es de 62,3 años. La edad mínima es de 19 y la edad máxima es de 94 años. Estos resultados están representados en el Gráfico 2.

Gráfico 2. Frecuencia de edades



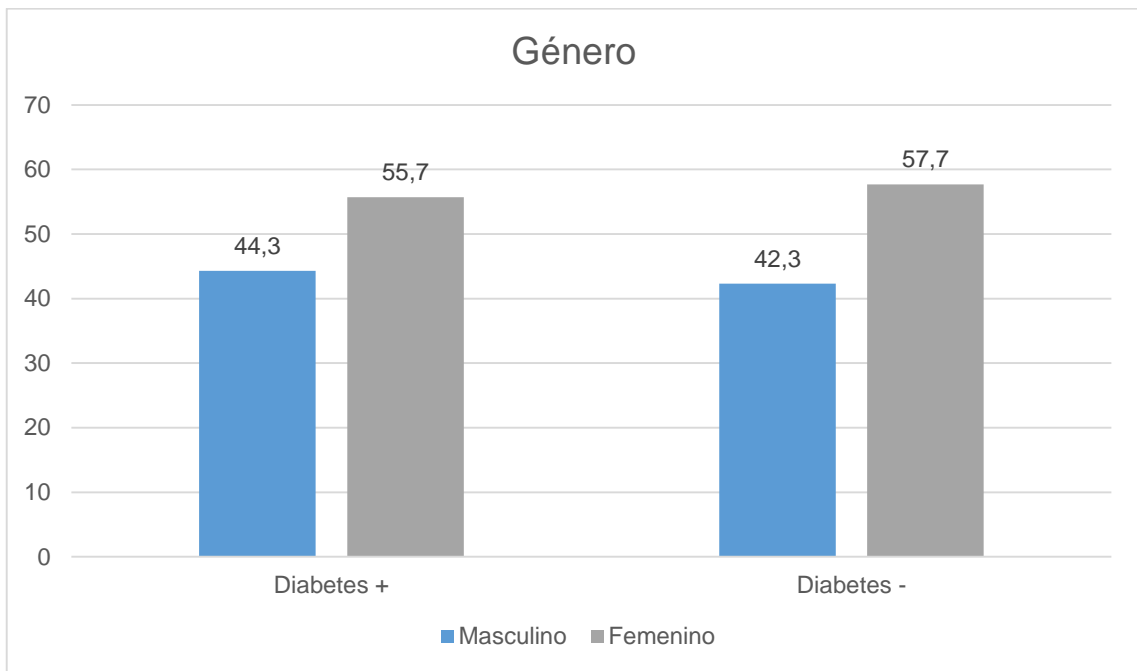
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.3. Género

En relación al género de los pacientes incluidos en el estudio, en los pacientes diabéticos el género femenino representa el 55,7%; mientras que el género masculino representa el 44,3%. En los pacientes no diabéticos, los datos son similares. El género femenino representa el 57,7% y el género masculino el 42,3%. Estos resultados están representados en el Gráfico 3.

Gráfico 3. Distribución por género en pacientes diabéticos y no diabéticos



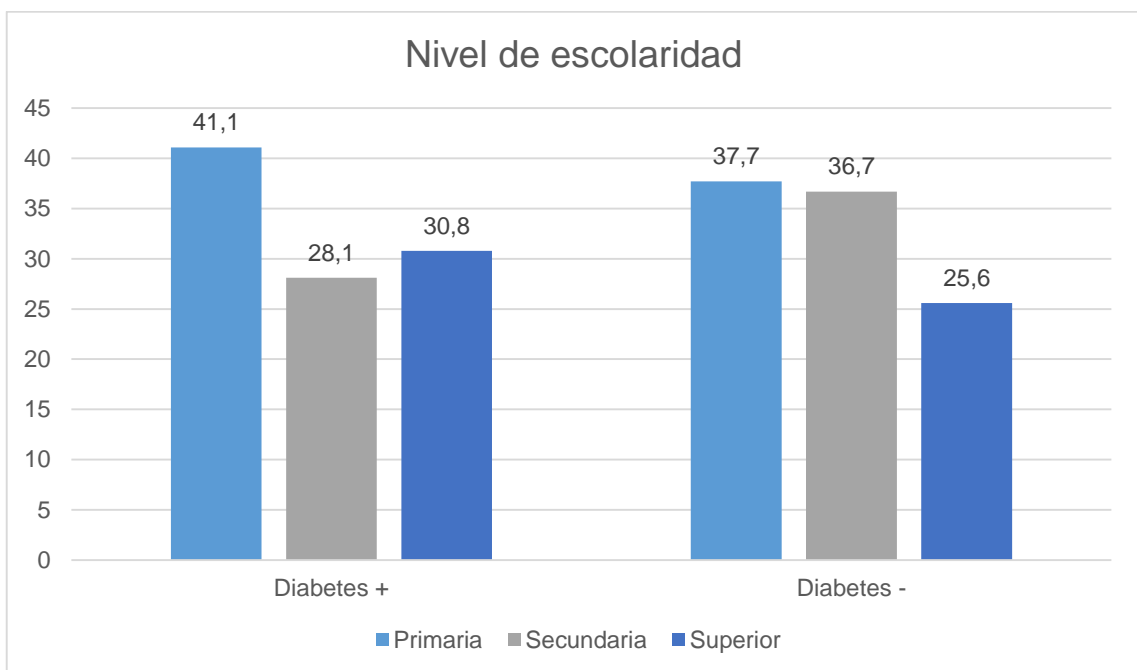
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.4. Nivel de escolaridad

En cuanto al nivel de escolaridad de los pacientes incluidos en el estudio, en los pacientes diabéticos el 41,1% tuvo como nivel de instrucción primaria; el 28,1% secundaria y el 30,8% instrucción superior. Por otro lado, en los pacientes no diabéticos, la instrucción primaria representa el 37,7%, la secundaria el 36,7% y la educación superior el 25,6%. Estos resultados están representados en el Gráfico 4.

Gráfico 4. Distribución por nivel de escolaridad en pacientes diabéticos y no diabéticos



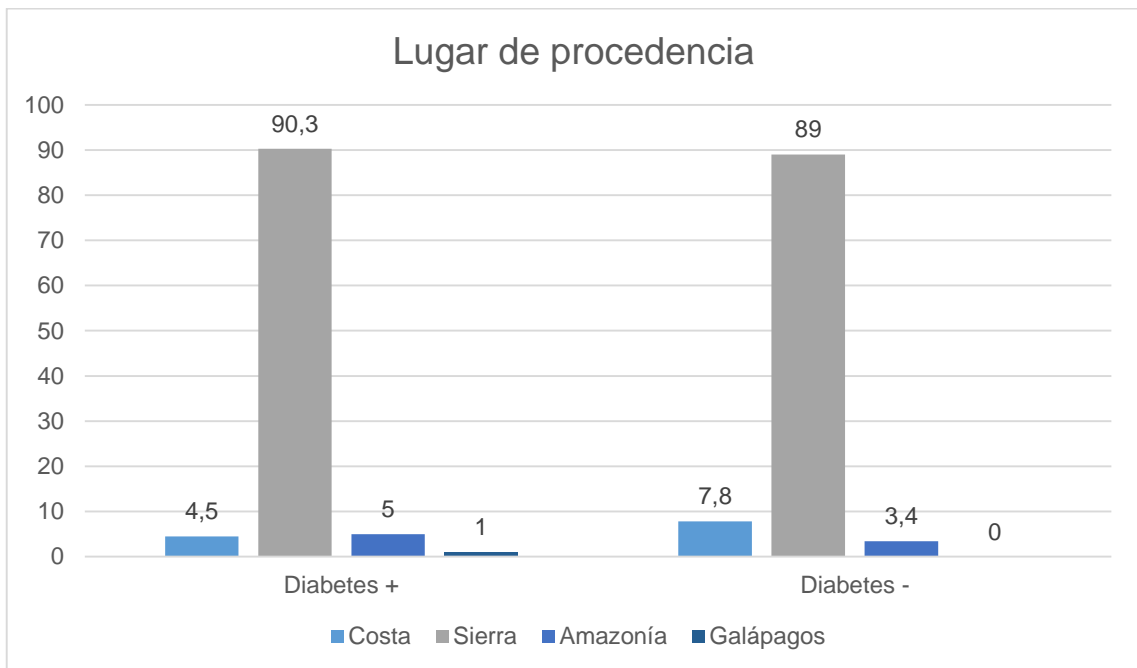
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.5. Lugar de procedencia

En la población estudiada, la mayoría de pacientes provienen de la Región Sierra; tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, Pichincha es la provincia que aporta con la mayoría de pacientes representando el 64,3% y el 67,7% respectivamente. En la región Costa, la provincia que más pacientes aportó es Esmeraldas con un 3,3% en diabéticos y 3,4% en no diabéticos. En cuanto a la región Amazónica, para los pacientes diabéticos la provincia de Orellana representa el 2,1% de los pacientes y para los pacientes sin diabetes, la provincia de Napo representa el mayor aporte con 3,4%. Los resultados por regiones se pueden observar en el Gráfico 5.

Gráfico 5. Distribución por lugar de procedencia en pacientes diabéticos y no diabéticos



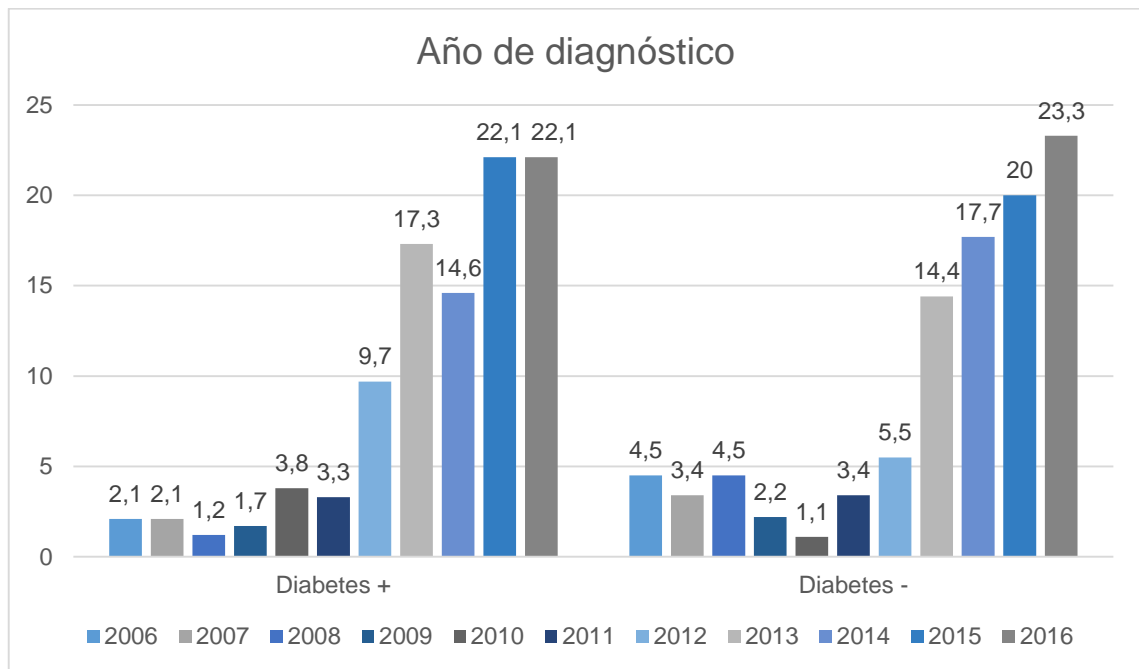
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.6. Año de diagnóstico

En relación al año de diagnóstico, en el 2015 y 2016, en el grupo de pacientes con diabetes se reportaron la mayor parte de pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas, representando el 22,1% en ambos años. En el grupo de los pacientes sin diabetes, de igual manera, en el 2016 se reportaron la mayoría de pacientes con el 23,3%. Estos datos están representados en el Gráfico 6.

Gráfico 6. Distribución por año de diagnóstico en pacientes diabéticos y no diabéticos



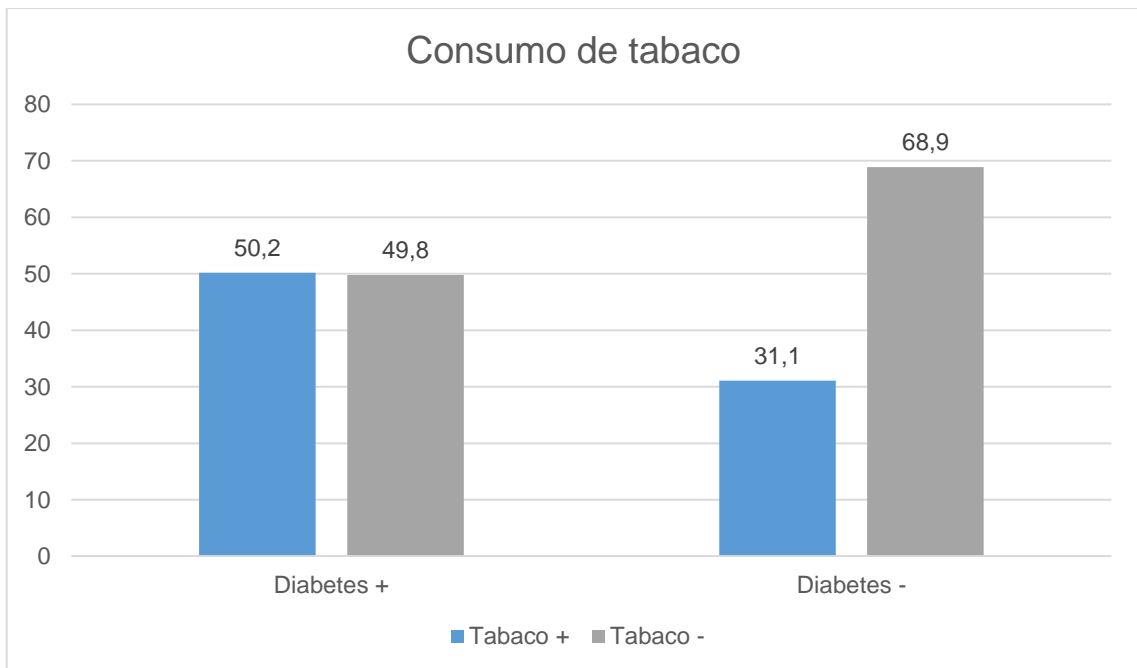
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.7. Historia de tabaco

En los pacientes diabéticos incluidos en el estudio, el 50,2% tiene historial de consumo de tabaco, mientras que el grupo de los pacientes no diabéticos, esta cifra es menor con un 31,1%. El valor p es de 0,0047 por lo que sí es significativo. Estos resultados están representados en el Gráfico 7.

Gráfico 7. Distribución por antecedente de consumo de tabaco en pacientes diabéticos y no diabéticos



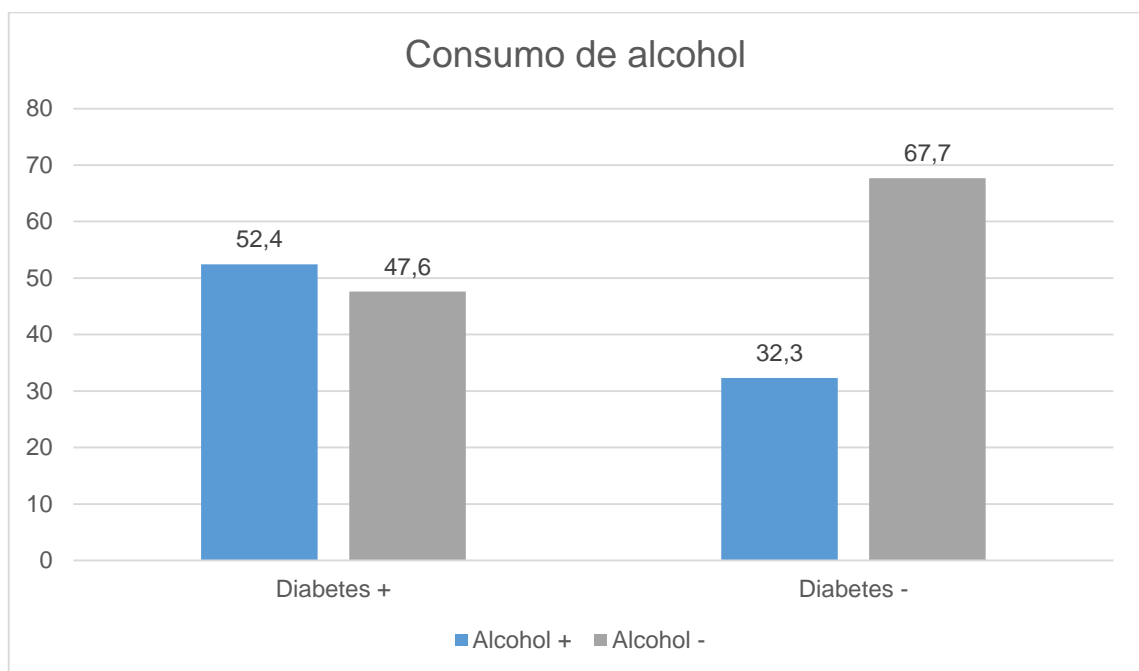
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.8. Historia de alcohol

En cuanto al consumo de alcohol, dentro del grupo de los pacientes diabéticos, el 52,4% de los pacientes tienen antecedente de consumo; mientras que, en el grupo de pacientes no diabéticos, el 32,3% no presenta antecedente de consumo de alcohol. El valor p es de 0,0015 por lo que sí es significativo. Los resultados están representados en el Gráfico 8.

Gráfico 8. Distribución por antecedente de consumo de alcohol en pacientes diabéticos y no diabéticos



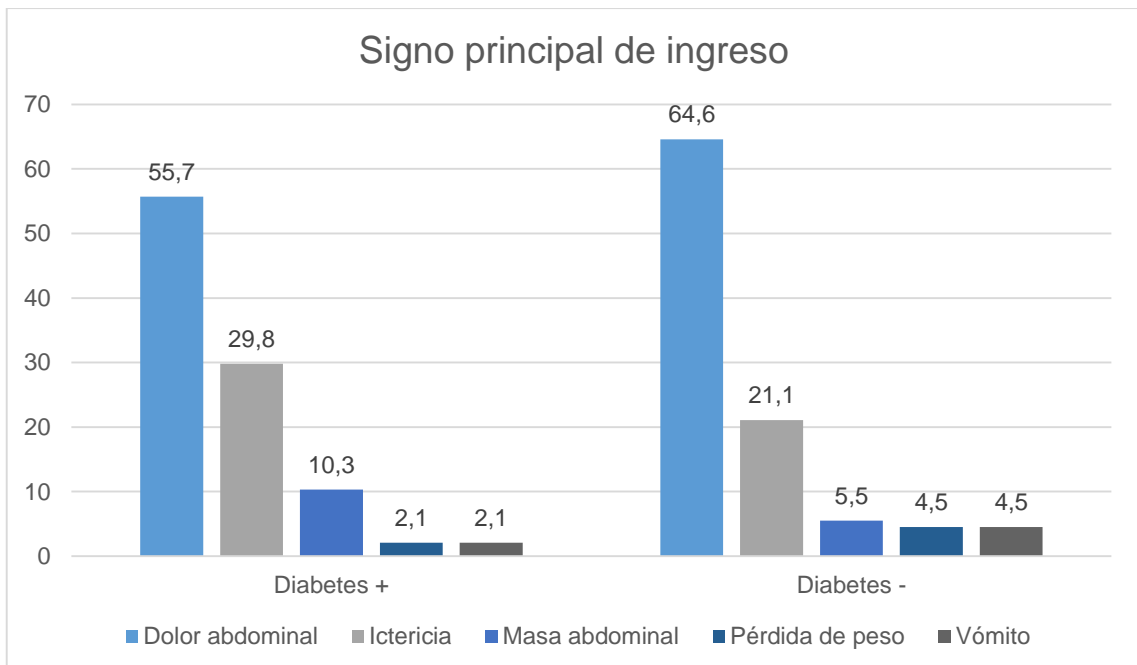
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.9. Signo principal de ingreso

El dolor abdominal representa el mayor signo de ingreso tanto en el grupo de pacientes diabéticos (55,7%) como no diabéticos (64,4%) que acudieron al Hospital Carlos Andrade Marín y fueron diagnosticados de cáncer de páncreas. La ictericia representa el siguiente signo de ingreso con un valor de 29,8% para los diabéticos y 21,1% para los no diabéticos. Otros signos con los que los pacientes ingresaron son: presencia de masa abdominal, pérdida de peso sin explicación y vómito. Estos resultados están representados en el Gráfico 9.

Gráfico 9. Distribución por signo principal de ingreso en pacientes diabéticos y no diabéticos



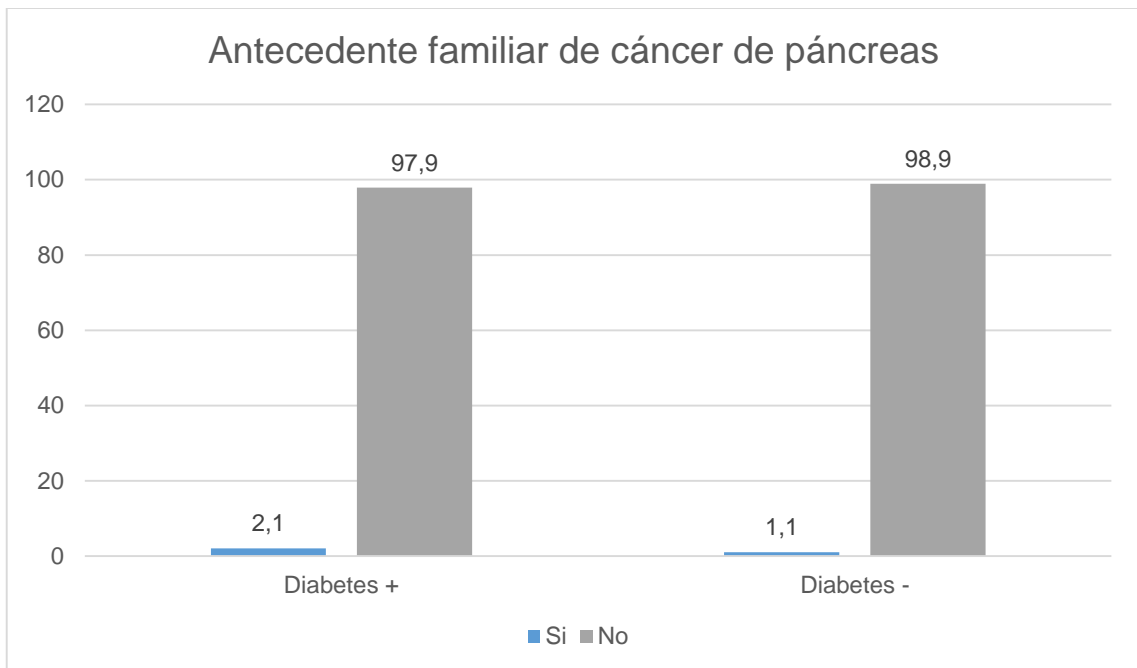
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.10. Antecedente familiar de cáncer de páncreas

En relación al antecedente familiar de cáncer de páncreas, en los pacientes con DM este valor representa el 2,1% y en los pacientes sin DM representa el 1,1%. El valor p es de 0,5404 por lo que no es significativo. Estos resultados están representados en el Gráfico 10.

Gráfico 10. Distribución por antecedente familiar de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



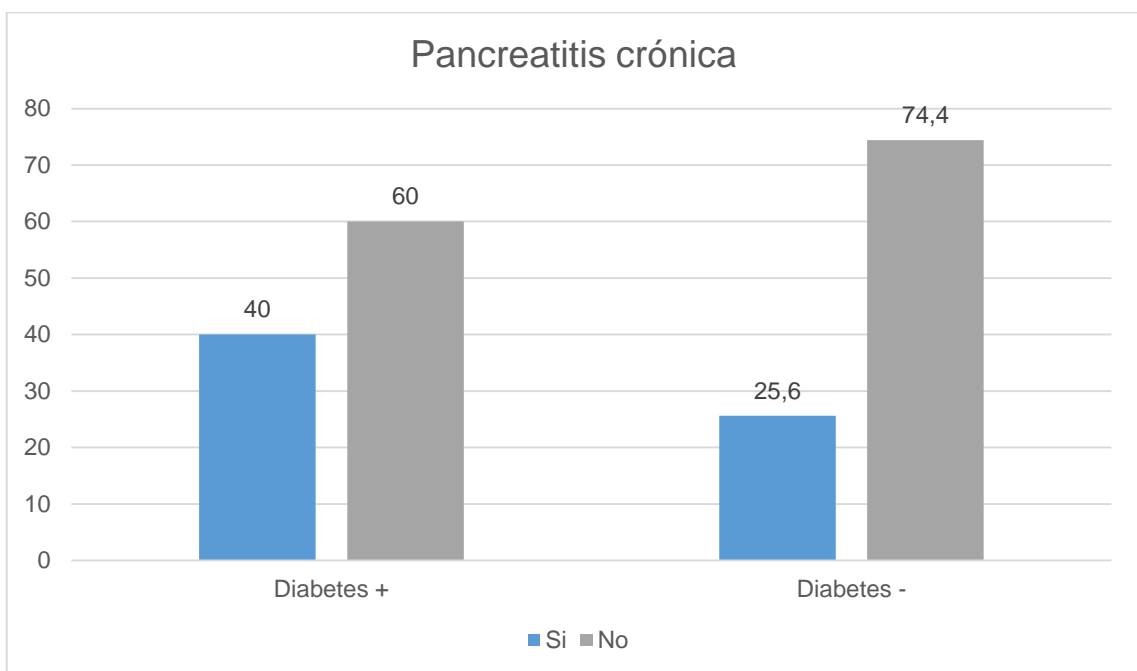
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.11. Pancreatitis crónica

En cuanto a la presencia de pancreatitis crónica en los pacientes con diabetes incluidos en este estudio, el 40% presentó esta patología; mientras que, en los pacientes sin diabetes, el 25,6% presentó pancreatitis crónica. El valor p es de 0,0186 por lo que sí es significativo. Los resultados están representados en el Gráfico 11.

Gráfico 11. Distribución por presencia de pancreatitis crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos



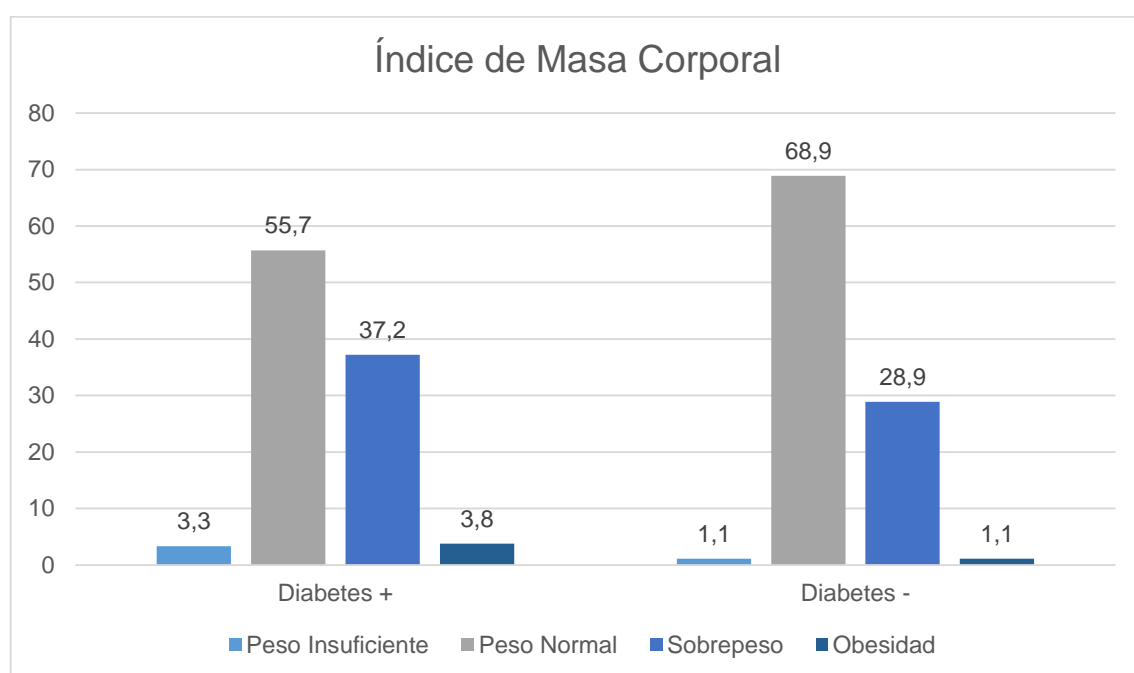
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.12. Índice de masa corporal

En la población estudiada, en el grupo de los pacientes con diagnóstico de DM, la mayoría de pacientes presentaron un IMC normal (55,7%), y sobrepeso (37,2%). En los pacientes sin diagnóstico de DM los pacientes presentaron en su mayoría un IMC normal (68,9%) y sobrepeso (28,9%). Además, el 3,8 de los pacientes diabéticos presentó algún grado de obesidad (3,8%). Estos datos están representados en el Gráfico 12.

Gráfico 12. Distribución por IMC en pacientes diabéticos y no diabéticos



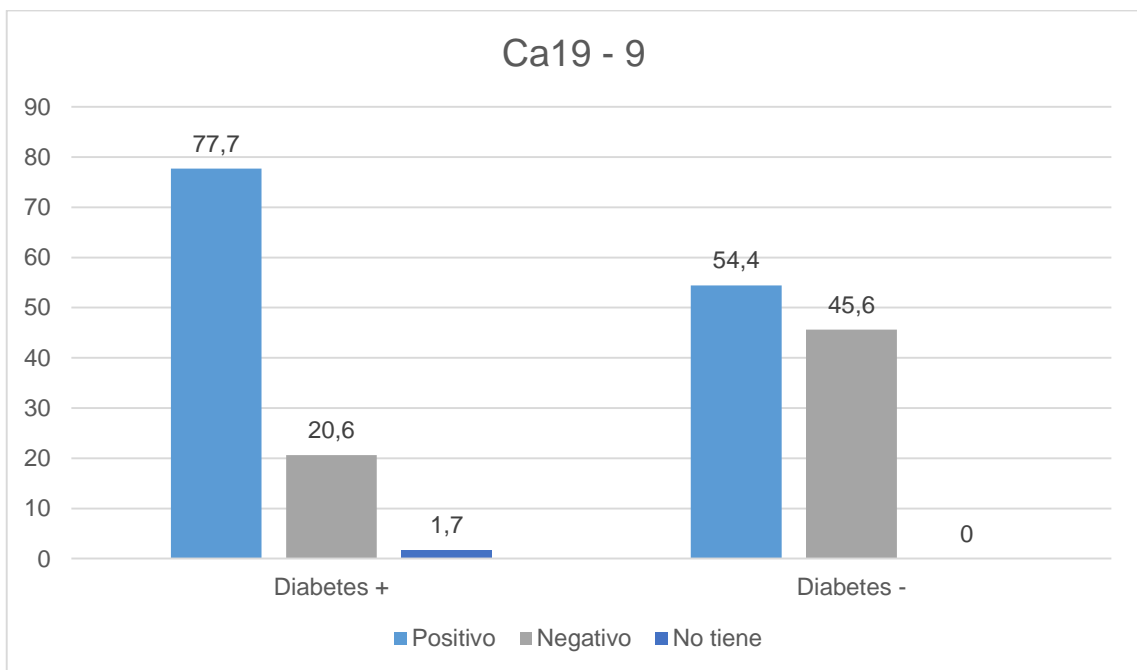
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.13. Marcadores tumorales

El marcador tumoral Ca19-9 fue estudiado en los pacientes incluidos en este estudio. Se encontró que, en el grupo de los pacientes con diabetes, el 77,7% fue positivo; mientras que en el grupo de los pacientes sin diabetes representó el 54,4%; siendo positivo en la mayoría de pacientes de ambos grupos de estudio. El valor p es de 0,00011 por lo que sí es significativo. Estos resultados se representan en el Gráfico 13.

Gráfico 13. Distribución por el marcador tumoral Ca 19-9 en pacientes diabéticos y no diabéticos



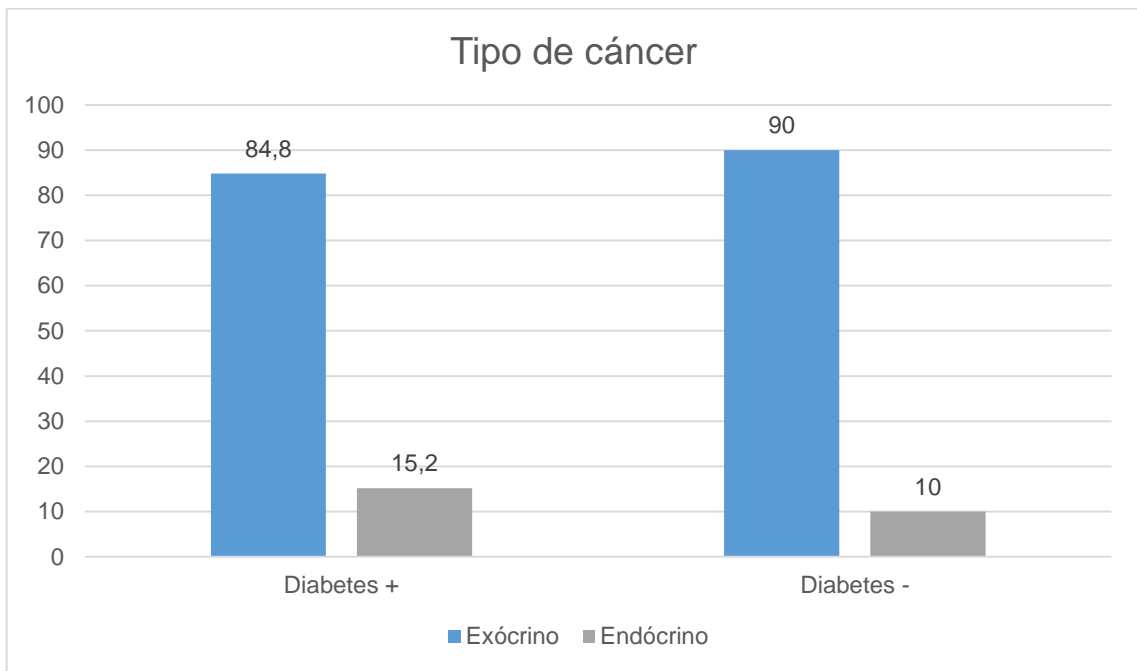
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.14. Tipo de cáncer

Tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos, el cáncer exócrino fue encontrado en la mayoría de pacientes con un 84,8% y 90% respectivamente. El tumor endócrino fue encontrado en 15,2% de los pacientes diabéticos y 10% en los no diabéticos. Estos resultados están representados en el Gráfico 14.

Gráfico 14. Distribución por tipo de cáncer en pacientes diabéticos y no diabéticos



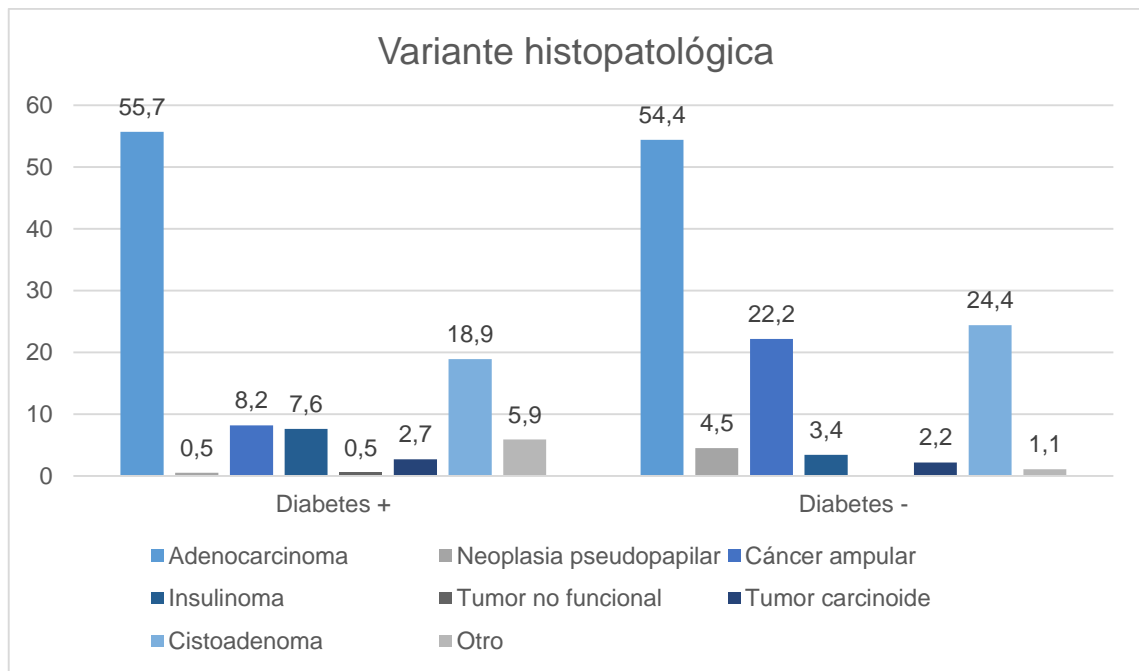
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.15. Variante histopatológica

Los pacientes incluidos en el estudio contaron con diagnóstico histopatológico de cáncer de páncreas, encontrándose que el subtipo adenocarcinoma fue el más prevalente en los dos grupos de pacientes con 55,7% para diabéticos y 54,4% para no diabéticos. En segundo lugar, el subtipo cistoadenoma representó una prevalencia de 18,9% y 24,4% respectivamente. Otros subtipos encontrados fueron: neoplasia sólida pseudopapilar, cáncer ampular, insulinoma, tumor no funcional, tumor carcinoide y tumor neuroendócrino. Estos resultados se ven representados en el Gráfico 15.

Gráfico 15. Distribución por variante histopatológica del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



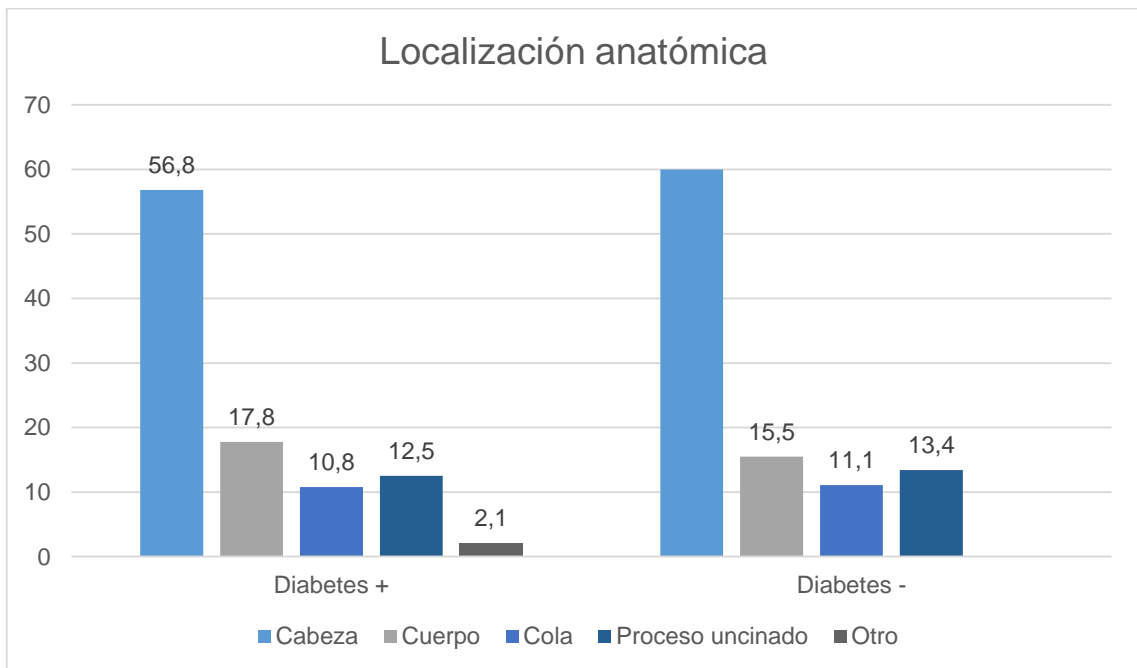
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.16. Localización anatómica del cáncer

La cabeza del páncreas fue el sitio anatómico en donde más se encontró el tumor. En el grupo de pacientes diabéticos se localizó en un 56,8% y en los pacientes no diabéticos en un 60% de los casos. El cuerpo del páncreas fue el segundo lugar de localización con un 17,8% en el grupo de los diabéticos y 15,5% en los no diabéticos. Estos resultados están representados en el Gráfico 16.

Gráfico 16. Distribución por localización anatómica del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



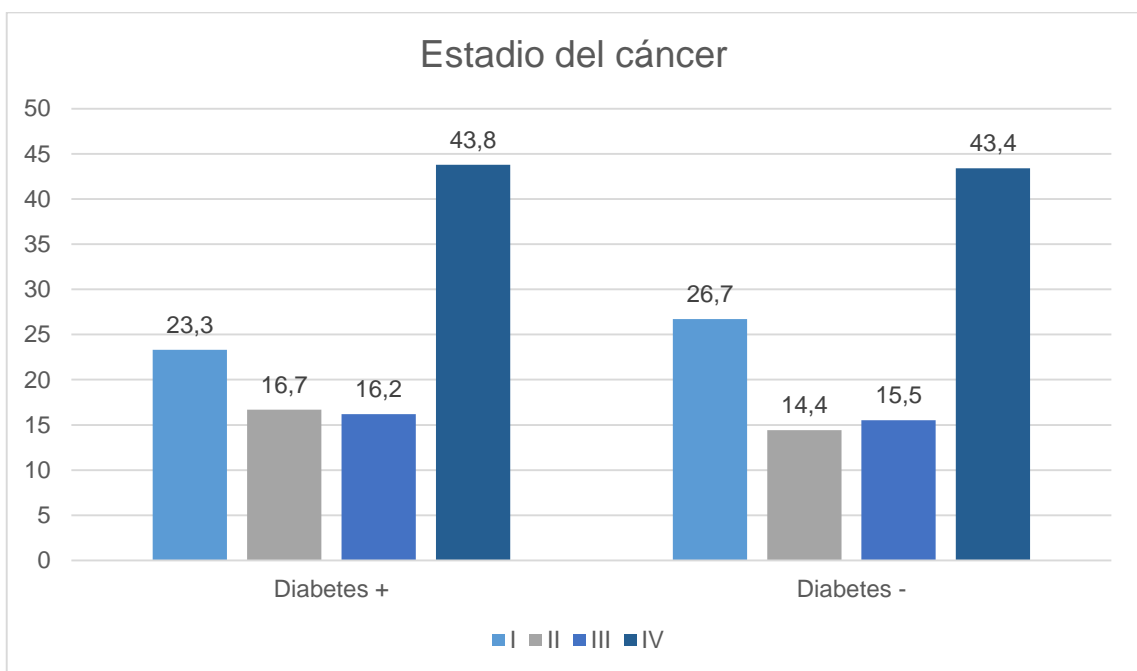
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.17. Estadio del cáncer

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentó un estadio IV al momento del diagnóstico: 43,8% para el grupo de diabéticos y 43,4% para los no diabéticos. Seguido de esto, para ambos grupos estadio I se encuentra a continuación: 23,3% y 26,7% respectivamente. Los datos están representados en el Gráfico 17.

Gráfico 17. Distribución por estadio del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



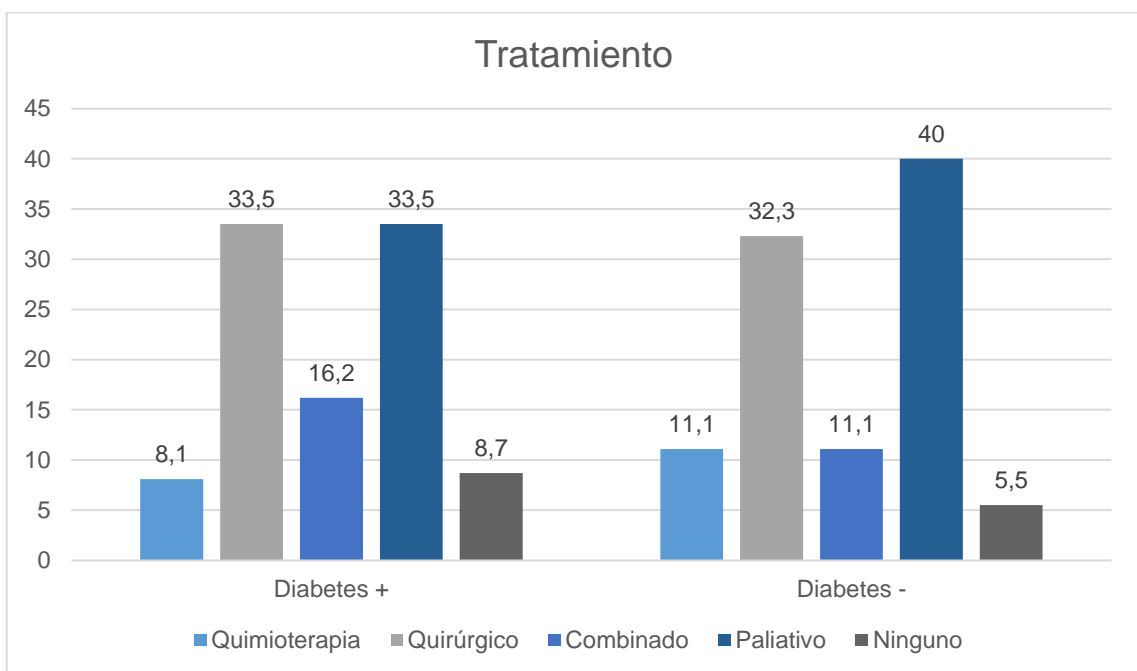
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.18. Tratamiento

En relación al tratamiento, para el grupo de diabéticos, la resolución quirúrgica y cuidados paliativos representan la mayoría de intervenciones con 33,5%; de igual manera, para el grupo de no diabéticos, estas dos opciones terapéuticas están a la cabeza con 32,3% para el tratamiento quirúrgico y 40% para cuidados paliativos. Los resultados están representados en el Gráfico 18.

Gráfico 18. Distribución por tratamiento del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



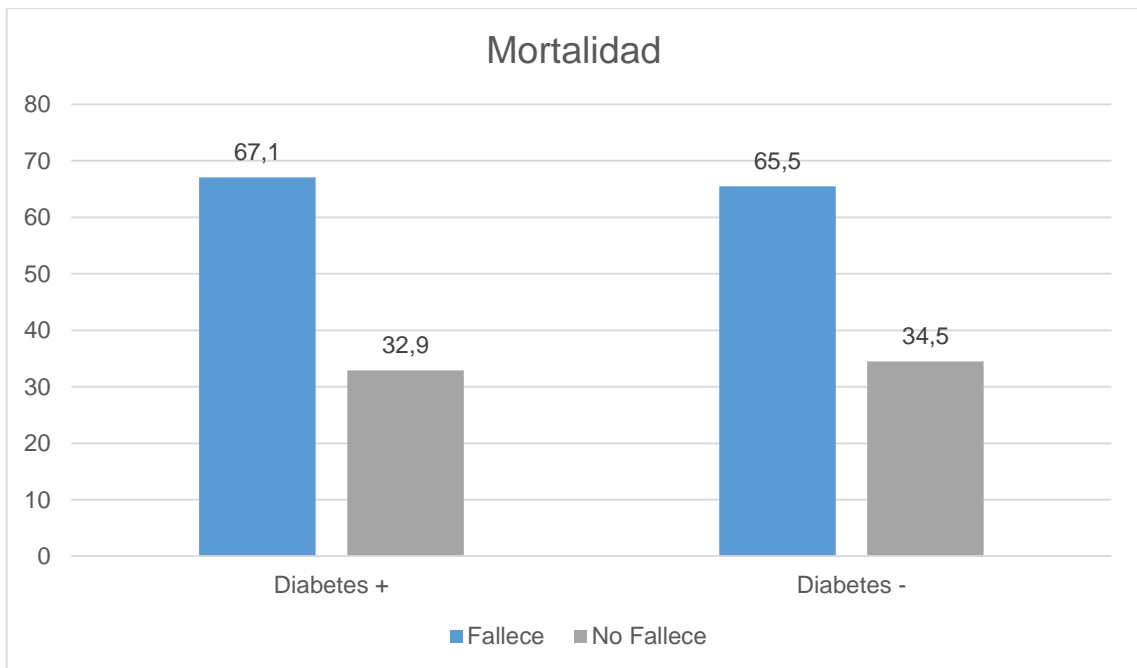
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.19. Mortalidad

Tanto en el grupo de pacientes con diabetes como sin diabetes, se encontró un alto porcentaje de mortalidad respecto al cáncer de páncreas; 67,1% en el grupo de diabéticos y 65,5% en el grupo de no diabéticos. El valor p es de 0,8082 por lo que no es significativo. Estos resultados se muestran en el Gráfico 19.

Gráfico 19. Distribución por mortalidad del cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



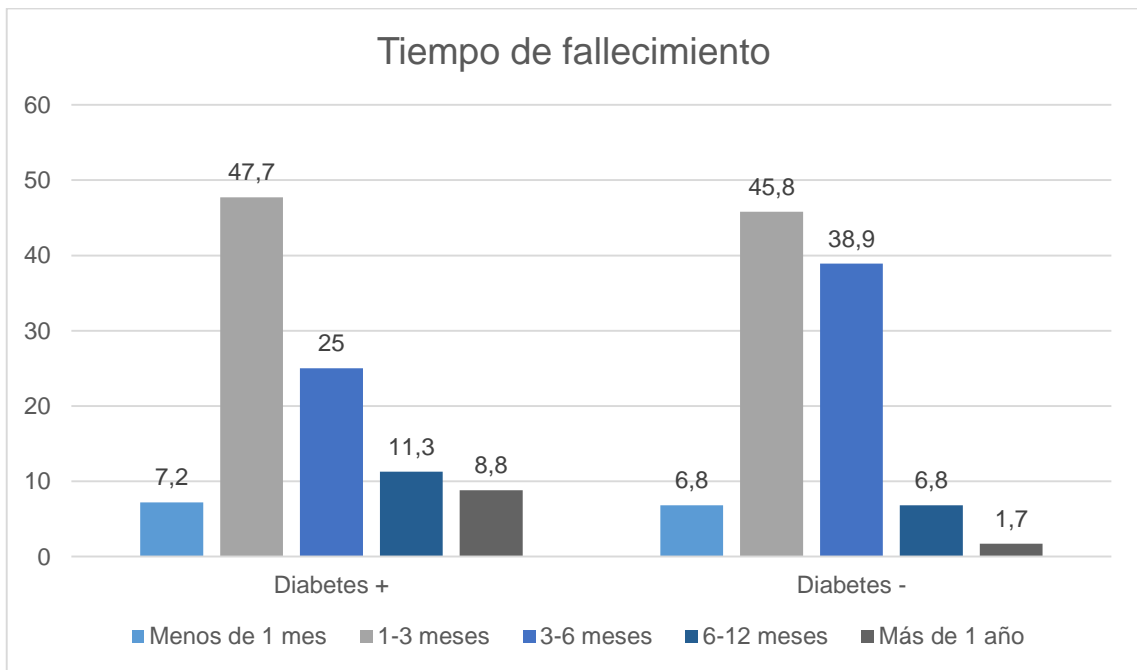
Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

1.20. Tiempo de fallecimiento

De la población incluida en el estudio, en el grupo de pacientes diabéticos, el tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de cáncer de páncreas que más se encontró fue de 1 a 3 meses con 47,7% y en el grupo de pacientes sin diabetes de igual manera se encontró un 45,8%. La supervivencia más de 1 año es relativamente baja con 8,8% en los diabéticos y 1,7% en los no diabéticos. Estos datos están representados en el Gráfico 20.

Gráfico 20. Distribución por tiempo de fallecimiento desde el diagnóstico de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y no diabéticos



Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

2. Análisis bivariado

2.1. Cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad

Tabla 2. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad

		fallece		Total	
		no	si		
historia de diabetes	no	Recuento	31	59	90
		% dentro de fallece	33,7%	32,2%	32,7%
	si	Recuento	61	124	185
		% dentro de fallece	66,3%	67,8%	67,3%
Total		Recuento	92	183	275
		% dentro de fallece	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 3. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad

	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	1,068	0,627	1,818
N de casos válidos	275		

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

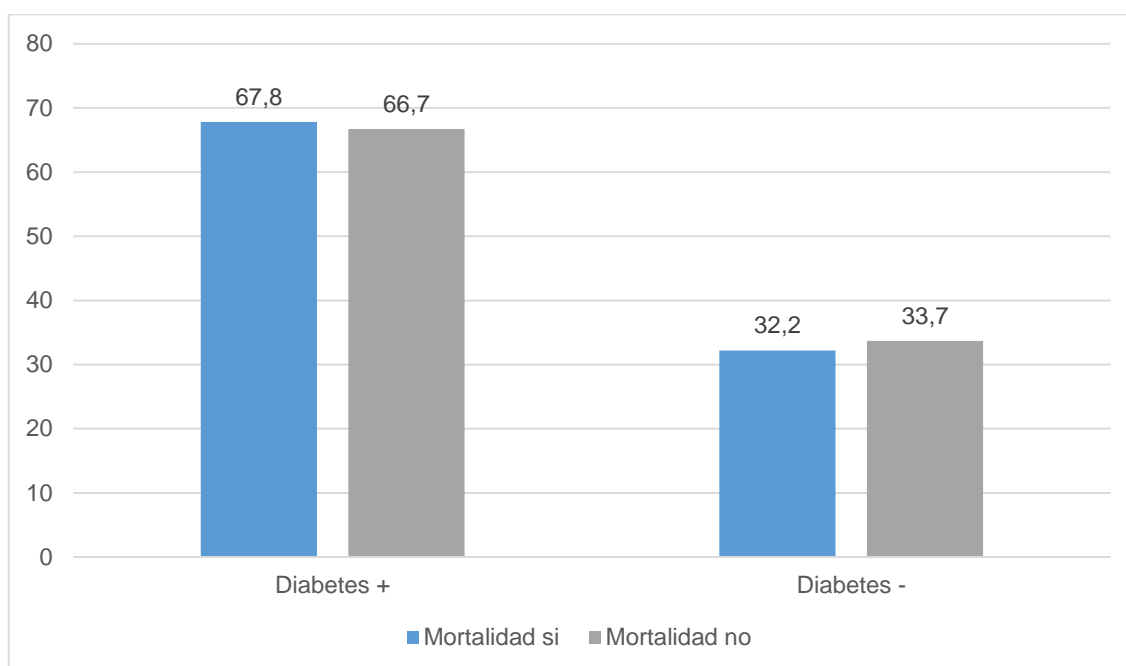
Tabla 4. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad

	Prueba t	Valor p
historia de diabetes	0,242	0,809

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Gráfico 21. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad



Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y mortalidad

	Valor	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,059	0,808		
Corrección de continuidad	0,011	0,915		
Razón de verosimilitud	0,059	0,808		
Prueba exacta de Fisher			0,892	0,456
Asociación lineal por lineal	0,059	0,809		
N de casos válidos	275			

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

2.2. Cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje

Tabla 15. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje

		estadio de cáncer		Total	
		leve	severo		
historia de diabetes	no	Recuento	37	53	90
		% dentro de estadio de cáncer (categoría)	33,3%	32,3%	32,7%
	si	Recuento	74	111	185
		% dentro de estadio de cáncer (categoría)	66,7%	67,7%	67,3%
Total		Recuento	111	164	275
		% dentro de estadio de cáncer (categoría)	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 16. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje

	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	1,047	0,627	1,748
N de casos válidos	275		

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

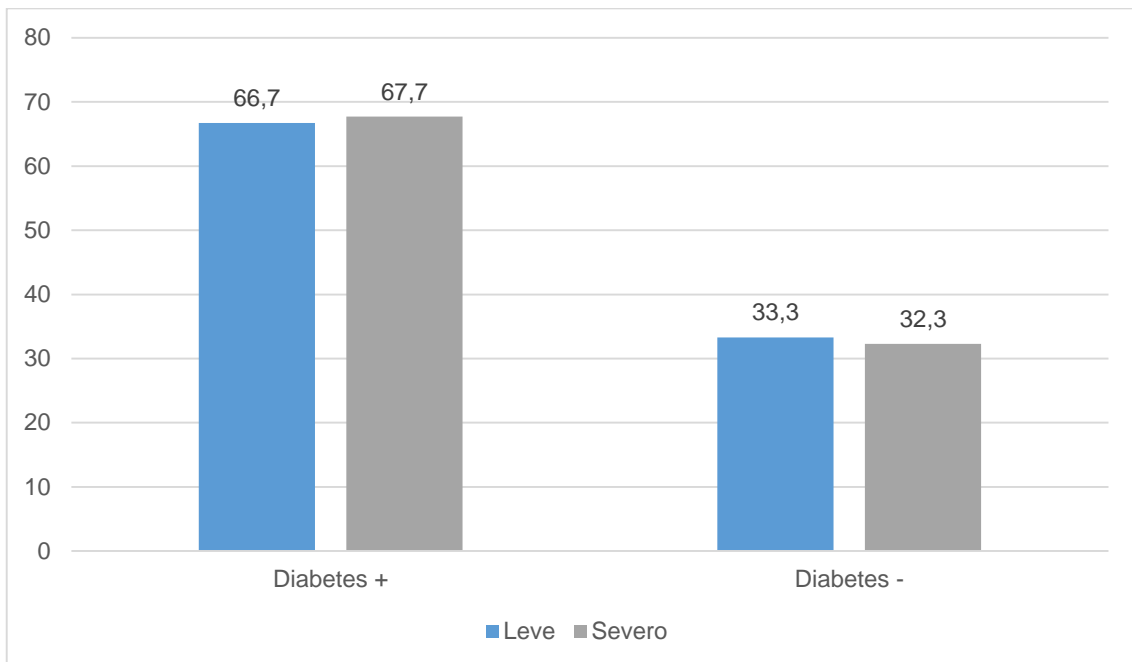
Tabla 17. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje

	Prueba t	Valor p
historia de diabetes	0,176	0,861

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Gráfico 22. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje



Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 18. Pruebas de Chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y estadiaje

	Valor	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,031	0,860		
Corrección de continuidad	0,002	0,964		
Razón de verosimilitud	0,031	0,860		
Prueba exacta de Fisher			0,896	0,481
Asociación lineal por lineal	0,031	0,860		
N de casos válidos	275			

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

2.3. Cáncer de páncreas + diabetes y género

Tabla 19. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y género

		sexo		Total	
		femenino	masculino		
historia de diabetes	no	Recuento	52	38	90
		% dentro de sexo	33,5%	31,7%	32,7%
	si	Recuento	103	82	185
		% dentro de sexo	66,5%	68,3%	67,3%
Total		Recuento	155	120	275
		% dentro de sexo	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 20. Estimación de riesgo de cáncer de páncreas + diabetes y género

	Valor	Intervalo de confianza de 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	0,918	0,552	1,527

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

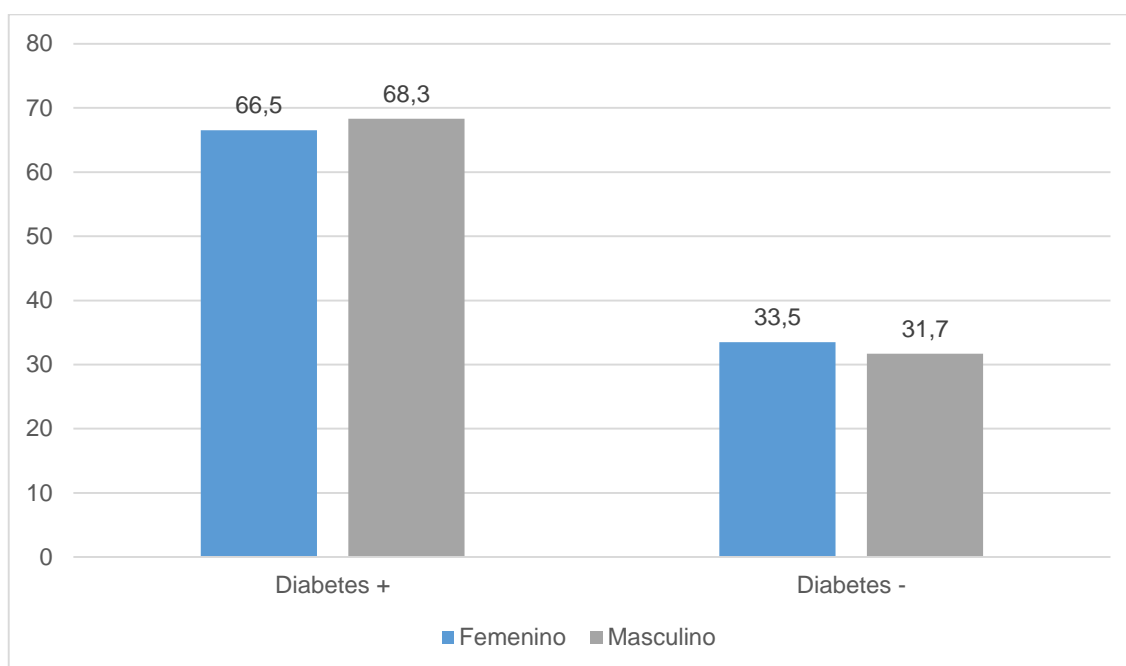
Tabla 21. Prueba t y valor p para cáncer de páncreas + diabetes y género

	Prueba t	Valor p
historia de diabetes	0,329	0,743

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Gráfico 23. Correlación de cáncer de páncreas + diabetes y género



Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

Tabla 22. Pruebas de Chi-cuadrado para cáncer de páncreas + diabetes y género

	Valor	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0,109	0,742		
Corrección de continuidad	0,040	0,841		
Razón de verosimilitud	0,109	0,741		
Prueba exacta de Fisher			0,796	0,421
Asociación lineal por lineal	0,108	0,742		
N de casos válidos	275			

Elaborado por: Carlos Céspedes R.

Fuente: Resultados de los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín

CAPÍTULO V

1. Discusión

En el presente estudio, encontramos una asociación entre DM y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas. Existe una alta prevalencia de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas. Esta asociación fue independiente de otros factores de riesgo conocidos e inciertos para cáncer de páncreas (como consumo de tabaco y alcohol).

El presente estudio se centra en demostrar una relación epidemiológica que asocia diabetes mellitus y cáncer de páncreas. Muchos estudios epidemiológicos han excluido los análisis de cáncer pancreático que se producen dentro del primer año de diagnóstico del mismo y no todos han estratificado el riesgo basado en la duración de DM.

Al utilizar este enfoque se demostró que la prevalencia de DM en pacientes con cáncer de páncreas (67,3%) es sustancialmente mayor que el reportado en estudios epidemiológicos previos (5% -20%) y similar a la prevalencia de DM en estudios que han evaluado sujetos con cáncer de páncreas para DM usando la medición de glicemia basal (Chari et al., 2008) o la prueba de tolerancia oral a la glucosa (45% -64%) (Aggarwal et al., 2011). Los hallazgos proporcionan sólida evidencia epidemiológica para apoyar la noción de que, si la diabetes asociada a cáncer pancreático se puede distinguir de DM tipo 2 primaria, los sujetos mayores con DM de nueva aparición pueden beneficiarse de un screening para detección de cáncer de páncreas asintomático.

Se encontró en un estudio reciente que los sujetos con DM de nueva aparición tienen una probabilidad de 8 veces mayor de ser diagnosticados con cáncer de páncreas dentro de los 3 años de reunir los criterios para DM en comparación con la población general (Sarwar et al., 2010). Otros investigadores han evaluado sujetos con DM de nueva aparición con síntomas relacionados con el cáncer, como ictericia, dolor abdominal, pérdida de peso y aumento niveles de Ca 19-9 y encontraron una alta prevalencia de cáncer de páncreas (5.2% - 13.6%), pero su tasa de resecabilidad era baja. Esto se debió esencialmente a

que los síntomas relacionados con el cáncer ocurren poco antes del diagnóstico del mismo. El estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín mostró similares resultados al tomar en cuenta el signo principal de ingreso ya que la mayoría de los pacientes presentaron dolor abdominal e ictericia (55,7% y 29,8% respectivamente), lo que sugiere que estos síntomas inespecíficos podrían relacionarse con el inicio de diabetes para una detección temprana de cáncer de páncreas asintomático.

En este estudio realizado, encontramos diferencias estadísticas, pero no clínicamente útiles entre los 2 grupos (DM+ y DM-) en el IMC, la proporción de sujetos que fueron fumadores, el antecedente de consumo de alcohol, aquellos con antecedentes familiares de cáncer de páncreas, con colecistectomía previa y pancreatitis crónica. Por lo tanto, creemos que el éxito de cualquier estrategia para usar la hiperglicemia y DM para identificar cáncer de páncreas no diagnosticado depende en gran medida de nuestra capacidad para diferenciar DM relacionada a cáncer de páncreas de la diabetes tipo 2 usando un marcador serológico.

La muy alta prevalencia de diabetes en pacientes con cáncer de páncreas proporciona una fuerte evidencia epidemiológica para apoyar la noción de que el cáncer de páncreas causa diabetes. Un mayor apoyo para esta hipótesis es proporcionado por pequeños estudios clínicos en los que la resección del tumor ha demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa y revertir el defecto metabólico (Ben et al., 2011; Pannala et al., 2009; Wang et al., 2003). Es poco probable que esto se deba simplemente a la destrucción de la glándula por parte del tumor o debido a una pancreatitis crónica obstructiva inducida por el mismo. Esto es compatible con los resultados de este estudio donde la prevalencia de DM en el contexto de cáncer de páncreas no se vio afectada por el estadio del tumor o la ubicación anatómica.

También se encontró en este estudio un efecto sinérgico entre el consumo de tabaco ($p=0,047$), alcohol ($p=0,0015$), pancreatitis crónica ($p=0,0186$) y DM para el riesgo de cáncer de páncreas. Esta asociación puede explicarse por el hecho de que el estrés oxidativo inducido por estas sustancias aumenta la susceptibilidad de los pacientes a la inflamación crónica, daño al ADN y

desarrollo de cáncer de páncreas. Lo dicho anteriormente se complementa y concuerda con los resultados obtenidos en este estudio ya que un poco más de la mitad de los pacientes (50,2%) tuvieron antecedente de consumo de tabaco y el 52,4% presentaron antecedente de consumo de alcohol.

Otro hallazgo clave del presente estudio fue la asociación positiva entre la colecistectomía y el riesgo de cáncer de páncreas ($p=0,000069$). El riesgo aumentó casi el doble para sujetos con colecistectomía dentro del primer año del diagnóstico de cáncer o con antecedente del mismo (61,1%) y es probablemente resultado de una cirugía provocada por síntomas del cáncer de páncreas. Este riesgo, sin embargo, según varios estudios, se mantuvo elevado con el aumento de los años antes del diagnóstico de malignidad del tumor, con un exceso de riesgo del 70% en sujetos con colecistectomía de 20 años o más antes del diagnóstico de cáncer de páncreas. Los resultados de este estudio sugieren que la colecistectomía es un factor de riesgo para el cáncer de páncreas, así como también consecuencia de la malignidad.

En este estudio no se encontró asociación con el antecedente familiar de cáncer de páncreas en parientes de primer grado (2,1%; $p=0,5404$) en contraste con las estimaciones de riesgo informado en estudios de casos y controles en los Estados Unidos (Falk et al, 1988), Canadá (Ghadirian et al, 1991) e Italia (Fernández et al, 1994). Además, en estos estudios, el riesgo de cáncer de páncreas asociado con ocurrencia familiar del mismo fue más alta entre los pacientes con antecedente de consumo de tabaco a largo plazo, sugiriendo una interacción entre el tabaquismo y la predisposición genética. Sujetos con antecedentes familiares de cáncer de páncreas que fumaron por lo menos 20 años tuvieron un riesgo de 5 veces mayor en comparación con un doble riesgo entre los no fumadores y los que fumaron por períodos más cortos.

Identificar las características clínicas que apuntan a la diabetes inducida por cáncer de páncreas en lugar de DM tipo 2 también ayudaría a enriquecer al grupo de sujetos de diagnóstico reciente de diabetes para cáncer de páncreas. En este estudio, se comparó sujetos con cáncer de páncreas y diabetes con otros factores de riesgo conocidos o potenciales, como el antecedente de consumo de tabaco y alcohol e IMC. La obesidad se ha asociado con un

pequeño pero significativo aumento en el riesgo de cáncer de páncreas (Gallagher & LeRoith, 2015). En el presente estudio, los sujetos diabéticos que fueron diagnosticados con cáncer de páncreas tuvieron tendencia a tener sobrepeso (37,2%) en el momento que cumplieron los criterios para diabetes; otro gran número de pacientes (55,7%) presentaron un peso normal, lo que difiere de los resultados encontrados en estudios epidemiológicos previos.

El diagnóstico precoz es esencial para el cáncer de páncreas con el fin de obtener una resección curable y mejorar así el pronóstico. Sin embargo, debido a la complicada patogenia del cáncer de páncreas, biomarcadores específicos para esta devastadora enfermedad no han estado disponibles hasta ahora. El marcador tumoral Ca19-9 se considera el mejor marcador sérico para cáncer de páncreas debido a su alta sensibilidad y especificidad. La sensibilidad y especificidad reportadas pueden alcanzar 70 - 90% y 80 - 90%, respectivamente (Huang et al., 2010). En nuestro estudio, este biomarcador estuvo presente en el 77,7% de los pacientes previo al diagnóstico de cáncer de páncreas lo que confirma su uso para un diagnóstico temprano de cáncer de páncreas asintomático ($p=0,00011$); sin embargo, hay que relacionarlo con la clínica y los antecedentes de diabetes ya que por sí sólo no constituye una herramienta confiable para diagnóstico o screening de cáncer de páncreas.

Los estudios han demostrado un mayor riesgo de mortalidad como resultado del cáncer de páncreas entre los diabéticos o aquellos con un aumento en los niveles séricos de glucosa, en comparación con aquellos sin diabetes o con menor glucosa sérica (Calle et al., 2011). Sin embargo, la tasa de supervivencia a largo plazo para los pacientes con cáncer de páncreas es <5%, de tal manera que casi todos los pacientes con cáncer de páncreas incidente también mueren como resultado de la enfermedad.

En un estudio de cohorte retrospectivo de 3.147 pacientes en la Red de Mejora de la Salud (Lowenfels & Maisonneuve, 2006), una base de datos de registros médicos de atención primaria en el Reino Unido, aumentos modestos en la mortalidad se observaron para los pacientes con cáncer de páncreas y diabetes de 3 a 5 años (HR, 1.23, IC 95%, 0.98 a 1.54) y >5 años (HR, 1,16; IC del 95%, 1,00 a 1,33), en comparación con los pacientes sin diabetes. No se

observó aumento en la mortalidad de los pacientes con cáncer de páncreas y diabetes de menos de 3 años de duración. Entre 209 pacientes que se sometieron a una pancreatometomía en la Universidad de Emory (Atlanta, GA), la supervivencia pareció reducirse entre los pacientes con diabetes de inicio reciente (<2 años de duración; HR, 1,75; IC del 95%, 1,10 a 2.78) y diabetes de mayor duración (>2 años; HR, 1.30; IC del 95%, 0.75 a 2.25).

Se observó una reducción en la supervivencia entre pacientes con diabetes, (67,1%). Esta mortalidad elevada se correlaciona con el estadio al momento del diagnóstico de cáncer de páncreas ya que un 43,8% tuvo un estadio IV, lo que hace al tumor irreseccable al momento del diagnóstico. La sintomatología inespecífica junto con la falta de un sistema estandarizado de detección precoz para este cáncer hace que, al momento del diagnóstico del mismo, el tumor ya haya hecho metástasis y se haya diseminado sistémicamente descartando casi todas las medidas terapéuticas. Esto se confirma con los resultados obtenidos en cuanto al tratamiento del cáncer. En el 33,5% de los casos se ha optado por un tratamiento paliativo. En los casos que los tumores han sido diagnosticados en un estadio leve (I - II), la resección quirúrgica del tumor representó la mejor opción terapéutica (33,5%). Sin embargo, el 47,7% de los pacientes fallecieron en los primeros 3 meses posteriores al diagnóstico de cáncer de páncreas y el 25% en los primeros 6 meses, haciendo que este cáncer sea uno de los más agresivos y con mayor tasa de mortalidad y recidiva a pesar de un tratamiento recibido.

Las limitaciones que encontramos en este estudio principalmente estuvieron relacionadas con la recolección de la información a partir de las historias clínicas de los pacientes. Desde el año 2012, se instauró en el Hospital Carlos Andrade Marín el sistema AS400 de historia clínica electrónica, por lo que la recolección de datos previo a ese año fue de gran dificultad, además de que, al manejar un sistema de historia clínica a nivel nacional, la información que se encontraba en la misma estaba en desorden, era inespecífica, repetitiva e incompleta. En cuanto al antecedente de diabetes, en un número de pacientes, no hubo información acerca de la edad del diagnóstico, el tratamiento recibido ni la dependencia de insulina. Esta falta de registros médicos antes del año 2012 hizo que la muestra de pacientes sea limitada, lo que en futuras investigaciones se

podría incluir pacientes que asistan a otras instituciones, tanto públicas como privadas. Otra limitación encontrada fue que todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron diagnóstico de cáncer de páncreas, lo que también contribuyó a la limitación de la muestra; en futuras investigaciones se deberá considerar una muestra similar de pacientes sin diagnóstico de cáncer de páncreas para obtener resultados consistentes en un estudio de casos y controles.

En resumen, el presente estudio demostró que la DM está presente en una alta proporción de pacientes con cáncer de páncreas. Con base en la evidencia disponible, se cree que, si la DM asociada a cáncer de páncreas se puede distinguir de la DM tipo 2, los pacientes con DM de nueva aparición se beneficiarían de un nuevo método de detección de cáncer de páncreas.

CAPÍTULO VI

1. Conclusiones

- Existe una relación prevalente entre cáncer de páncreas y diabetes mellitus. Los pacientes con diabetes mellitus tienen más riesgo de desarrollar cáncer de páncreas que la población en general.
- La mayoría de pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de cáncer de páncreas en el año 2015 y 2016, oscilan alrededor de los 60 años, pertenecen al género femenino, proceden de la región Sierra y han cursado hasta la educación primaria.
- La mitad de pacientes con cáncer de páncreas y diabetes tienen como antecedente consumo de tabaco y alcohol, es notable recalcar que todos tenían peso dentro de rangos normales. El dolor abdominal fue signo cardinal y motivo de ingreso a hospitalización.
- No se encontró una relación directa entre el antecedente familiar de cáncer de páncreas y el desarrollo del mismo, sin embargo, la colecistectomía previa demostró ser un factor predisponente para el desarrollo de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos.
- El tipo de tumor más común encontrado entre los pacientes incluidos en el estudio fue del páncreas exócrino de tipo adenocarcinoma. La mayoría de pacientes fueron diagnosticados de cáncer de páncreas en estadio IV. El marcador tumoral Ca 19-9 fue positivo en la gran mayoría de los pacientes, tanto diabéticos como no diabéticos.
- El cáncer de páncreas presentó una alta mortalidad a corto plazo (1-3 meses). Sin embargo, no existe relación notable de mortalidad en pacientes con diabetes mellitus. No se encontró relación significativa entre la presencia de diabetes y el estadio, por lo tanto, la diabetes no influye directamente en la historia natural del cáncer de páncreas.
- El tratamiento quirúrgico y los cuidados paliativos fueron los tratamientos más utilizados en los pacientes diabéticos y no diabéticos tomando en cuenta el estadio del cáncer.

2. Recomendaciones

- Se recomienda incluir en futuros estudios a una población sin cáncer de páncreas para obtener resultados consistentes en un estudio de casos y controles.
- Es importante realizar una historia clínica completa, ordenada, detallada y sistemática.
- En los pacientes que ingresan con dolor abdominal o ictericia de origen desconocido, se debería realizar una medición de glucosa en sangre e investigar antecedentes de diabetes.
- En los pacientes que ingresan con dolor abdominal o ictericia de origen desconocido y cuentan con diagnóstico de diabetes, se debería realizar una TC simple y contrastada de abdomen e iniciar estudio de cáncer de páncreas, tomando en cuenta que el diagnóstico definitivo lo da el estudio histopatológico.
- En los pacientes que presenten colecistectomía como antecedente, se debería realizar una medición de glucosa en sangre y TC simple y contrastada de abdomen e iniciar estudio de cáncer de páncreas.
- Es importante realizar un correcto estadiaje de cáncer de páncreas mediante TC simple y contrastada y brindar un tratamiento oportuno para mejorar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos.
- Se debe diferenciar clínica y correctamente la diabetes tipo 2 de la diabetes dependiente de cáncer de páncreas.

CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, G., Kamada, P., & Chari, S. (2011). Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *NIH Public Access*, 193(1), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.08.011>. Autogenic
- Agodoa, L., Baigent, C., Black, H., Boissel, J., Brenner, B., Holman, R., ... MacMahon, S. (2015). Effects of Different Blood Pressure–Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events in Individuals With and Without Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*, 165(12), 1410. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.12.1410>
- Aguilar-Salinas, C., Mehta, R., Rojas, R., Gomez-Perez, F., Olaiz, G., & Rull, J. (2005). Management of the Metabolic Syndrome as a Strategy for Preventing the Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes: Controversial Issues. *Current Diabetes Reviews*, 1(2), 145–158. <https://doi.org/10.2174/1573399054022767>
- Alberti, K., & Zimmet, P. (2013). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 15(7), 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- American Cancer Society. (2016). Tasas de supervivencia del cáncer de páncreas según la etapa. Retrieved November 10, 2017, from <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>
- American Diabetes Association. (2017). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 40 (sup 1)(January), s4–s128. <https://doi.org/10.2337/dc17-S001>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2015). Cáncer de páncreas: Estadísticas | Cancer.Net. Retrieved November 10, 2017, from <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cáncer/cáncer-de->

páncreas/estadísticas

- Ben, Q., Cai, Q., Li, Z., Yuan, Y., Ning, X., Deng, S., & Wang, K. (2011). The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: A case-control study. *European Journal of Cancer*, *47*(2), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.07.010>
- Bosetti, C., Rosato, V., Li, D., Silverman, D., Petersen, G. M., Bracci, P. M., ... La Vecchia, C. (2014). Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, *25*(10), 2065–2072. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu276>
- Calle, E. E., Murphy, T. K., Rodriguez, C., Thun, M. J., & Heath, C. W. (2011). Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes & Control: CCC*, *9*(4), 403–410. <https://doi.org/10.1023/A:1008819701485>
- Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., Ransom, J., De Andrade, M., & Petersen, G. M. (2005). Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology*, *129*(2), 504–511. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.007>
- Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., Timmons, L. J., Ransom, J., de Andrade, M., & Petersen, G. M. (2008). Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology*, *134*(1), 95–101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.040>
- Everhart, J., & Wright, D. (2013). Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *Jama*, *273*(20), 1605–1609. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520440059037>
- Farreras, P., Rozman, C., López, C., & Domarus, A. (2012). *Medicina Interna. Farreras-Rozman: Medicina Interna*. <https://doi.org/10.1016/B978-84-8086-896-9/00339-3>

- Fisher, W. E. (2001). Diabetes: Risk factor for the development of pancreatic cancer or manifestation of the disease? *World Journal of Surgery*, 25(4), 503–508. <https://doi.org/10.1007/s002680020344>
- Freire, W., Ramírez, M., Belmont, P., Mendieta, M., Silva, K., Romero, N., ... Piñeiros, P. (2014). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Ensanut-Ecu 2012* (Vol. Tomo 1). <https://doi.org/044669>
- Freire W, Ramírez M, Belmont P, Mendieta M, Silva M, R. N. (2012). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición – ENSANUT – Ministerio de Salud Pública. Retrieved December 13, 2017, from <http://www.salud.gob.ec/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-ensanut/>
- Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2015). Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiological Reviews*, 95(3), 727–748. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2014>
- Gong, J., Robbins, L. A., Lugea, A., Waldron, R. T., Jeon, C. Y., & Pandol, S. J. (2014). Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Frontiers in Physiology*, 5(OCT), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00426>
- Gullo, L. (2010). Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4(December 1989), 79–81. https://doi.org/10.1093/annonc/10.suppl_4.S79
- Hidalgo, M. (2016). Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16023. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.23>
- Honjo, I. (2010). Pathophysiology of pancreatic cancer. *Gastroenterologia Japonica*, 1(2), 16–17. <https://doi.org/10.1007/BF02798133>
- Huang, H., Dong, X., Kang, M. X., Xu, B., Chen, Y., Zhang, B., ... Wu, Y. L. (2010). Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles. *American Journal of Gastroenterology*, 105(7), 1661–1669. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.32>
- Huxley, R., Ansary-Moghaddam, A., Berrington De González, A., Barzi, F., & Woodward, M. (2005). Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-

- analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer*, 92(11), 2076–2083.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602619>
- Ilic, M., & Ilic, I. (2016). Epidemiology of pancreatic cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22(44), 9694–9705.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9694>
- Instituto Ecuatoriano de Estadística y Censo, I. (2014). Anuario de Estadísticas Vitales; Nacimientos y Defunciones 2014. *Anuario de Estadísticas Vitales; Nacimientos Y Defunciones 2014*, 53(9), 1689–1699.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Korc, B., Yamanaka, Y., Friess, H., Buchler, M., Beger, H., & Chandrasekar, M. (2012). Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest*, 90(4), 1352–1360. <https://doi.org/10.1172/JCI116001>
- Li, D., Xie, K., Wolff, R., & Abbruzzese, J. (2004). Pancreatic cancer. *Lancet*, 363, 1049–1057. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15841-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15841-8)
- Li, D., Yeung, S. C. J., Hassan, M. M., Konopleva, M., & Abbruzzese, J. L. (2009). Antidiabetic Therapies Affect Risk of Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, 137(2), 482–488.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.04.013>
- Lohr, M., Haas, S., & Heuchel, R. (2015). Pathophysiology of pancreatic cancer. *Gastroenterologia Japonica*, 1(2), 16–17.
<https://doi.org/10.1007/BF02798133>
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, L., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. (2007). *Harrison Principios de Medicina Interna. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 104).
<https://doi.org/10.1073/pnas.0703993104>
- Lowenfels, A. B., & Maisonneuve, P. (2006). Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 20(2), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.10.001>

- Lucas, A. L., Malvezzi, M., Carioli, G., Negri, E., La Vecchia, C., Boffetta, P., & Bosetti, C. (2016). Global Trends in Pancreatic Cancer Mortality From 1980 Through 2013 and Predictions for 2017. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(10), 1452–1462.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.034>
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–2030.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Mediavilla, J., Fernández, M., Santiago, A., Moreno, A., Carramiñana, F., López, F., ... Seguí, M. (2015). Diabetes Mellitus. *Guías Clínicas*, 2–47.
<https://doi.org/10.5177/ntvt.2012.02.11253>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). Diabetes Mellitus tipo 2 - Guía de Práctica Clínica 2017. *Dirección Nacional de Normatización*, 1(1), 1–28.
Retrieved from <http://salud.gob.ec>
- Mokdad, A., Ford, E., & Bowman, B. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, 289(1), 76–79.
Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.289.1.76>
- Organización Mundial de la Salud. (2017). OMS | Diabetes. *WHO*.
- Pannala, R., Basu, A., Petersen, G. M., & Chari, S. T. (2009). New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *The Lancet Oncology*, 10(1), 88–95. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70337-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70337-1)
- Pannala, R., Leirness, J. B., Bamlet, W. R., Basu, A., Petersen, G. M., & Chari, S. T. (2008). Prevalence and Clinical Profile of Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus. *Gastroenterology*, 134(4), 981–987.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.039>
- Permert, J., Larsson, J., Westermakr, G., Herrington, M., Christmanson, L., Pour, P., ... Adrian, T. (2004). Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *The New England Journal Of Medicine*, 330(5), 313–319.

- Raghuwansh, P., Sah, S., Jiv, S., Nagpal, D., Mukhopadhyay, A., Suresh, T., & Chari. (2011). New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *NIH Public Access*, *193*(1), 118–125.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.08.011>.Autogenic
- Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., ... Wormser, D. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, *375*(9733), 2215–2222.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Setiawan, V. W., Haiman, C. A., Stram, D. O., Pandol, S. J., Wilkens, L. R., Le Marchand, L., & Monroe, K. R. (2016). Abstract 1780: Differences in pancreatic cancer incidence across five racial/ethnic populations in the Multiethnic Cohort. *Cancer Research*, *76*(14 Supplement), 1780–1780.
<https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-1780>
- Shamoon, H., Duffy, H., Engel, S., Glover, M., Astor, I., & Croswell, M. (2013). The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal Of Medicine*.
- Shikata, K., Ninomiya, T., & Kiyohara, Y. (2013). Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence. *Cancer Science*, *104*(1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/cas.12043>
- Silverman, D. T., Schiffman, M., Everhart, J., Goldstein, A., Lillemoe, K. D., Swanson, G. M., ... Fraumeni, J. F. (2009). Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*, *80*(11), 1830–1837.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690607>
- Stevens, R. J., Roddam, A. W., & Beral, V. (2007). Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, *96*(3), 507–509. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603571>
- Stratton, I. M. (2011). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective

observational study. *Bmj*, 321(7258), 405–412.

<https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>

Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., Asbun, H., Bain, A., Behrman, S. W., ... Darlow, S. (2017). Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(8), 1028–1061.

<https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0131>

Wang, F., Herrington, M., Larsson, J., & Permert, J. (2003). The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Molecular Cancer*, 2, 4.

<https://doi.org/10.1186/1476-4598-2-4>

Wentworth, D., Stamler, J., The, F. O. R., Risk, M., Vaccaro, O., Trial, I., ... Jeremiah, T. O. (2014). Diabetes, Other Risk Factors, and 12-Yr Cardiovascular Mortality for Men Screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial, 16(2), 434–444.

Yuan, C., Rubinson, D. A., Qian, Z. R., Wu, C., Kraft, P., Bao, Y., ... Wolpin, B. M. (2015). Survival among patients with pancreatic cancer and longstanding or recent-onset diabetes mellitus. *Journal of Clinical Oncology*, 33(1), 29–35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.5688>

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Número de Cédula/Historia Clínica:
2. Edad del paciente:
3. Género del paciente:
 - a. Masculino ()
 - b. Femenino ()
4. Antecedente de Diabetes Mellitus:
 - a. Si ()
 - b. No ()
5. Tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de diabetes mellitus hasta el diagnóstico de cáncer de páncreas.
 - a. < 1 año ()
 - b. > 1 año ()
 - c. < 5 años ()
 - d. > 5 años ()
 - e. < 10 años ()
 - f. > 10 años ()
 - g. Otros:
6. Año de diagnóstico de cáncer de páncreas:
 - a. 2006 ()
 - b. 2007 ()
 - c. 2008 ()
 - d. 2009 ()
 - e. 2010 ()
 - f. 2011 ()
 - g. 2012 ()
 - h. 2013 ()
 - i. 2014 ()
 - j. 2015 ()
 - k. 2016 ()

7. Tipo de cáncer de páncreas:

- a. Endócrino ()
- b. Exócrino ()

8. Variante Histopatológica:

- a. Adenocarcinoma ()
- b. Neoplasia sólida pseudopapilar ()
- c. Cáncer ampular ()
- d. Gastrinoma ()
- e. Insulinoma ()
- f. Glucagonoma ()
- g. Somatostatina ()
- h. Vipoma ()
- i. Ppoma ()
- j. Tumor no funcional ()
- k. Tumor carcinoide ()
- l. Otro ()

Especifique:

9. ¿El paciente ha sobrevivido en el periodo de tiempo desde su diagnóstico hasta diciembre del 2016 tras haber recibido tratamiento?

- a. Si ()
- b. No ()

ANEXO 2: BASE DE DATOS

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	número	historia clínica	número de cédula	lugar de residencia	nivel instrucción	edad años actual	año del diagnóstico	sexo	historia de tabaco	historia de alcohol
2	1	4460	400021820	Quito	Superior	74	2013	femenino	si	no
3	2	11294	1000358471	Ibarra	Primaria	71	2013	masculino	si	si
4	3	22082	1701407759	Quito	Primaria	85	2014	femenino	no	no
5	4	22833	1800189555	Quito	Superior	77	2014	masculino	no	si
6	5	29812	1701331181	Quito	Primaria	67	2010	femenino	no	no
7	6	30471	400355624	Quito	Superior	68	2012	femenino	no	no
8	7	48128	1701253047	Quito	Primaria	69	2012	femenino	si	si
9	8	65866	1702321660	Quito	Secundaria	67	2014	femenino	no	no
10	9	66042	1701078634	Quito	Secundaria	69	2012	femenino	si	no
11	10	96006	200021830	Guaranda	Primaria	80	2013	masculino	si	si
12	11	104759	1702899376	Quito	Superior	69	2016	femenino	no	no
13	12	111059	1701801712	Quito	Superior	77	2014	masculino	si	si
14	13	116549	1703194413	Quito	Secundaria	59	2012	masculino	si	si
15	14	124023	1703098390	Quito	Primaria	70	2013	femenino	si	no
16	15	133837	1100340080	Quito	Secundaria	64	2016	femenino	no	no
17	16	139556	500746870	Quito	Primaria	59	2012	femenino	si	si
18	17	149747	600802342	Quito	Superior	62	2013	masculino	si	si
19	18	152722	1700679069	Quito	Primaria	92	2015	masculino	no	no
20	19	160026	1702670694	Quito	Superior	66	2016	masculino	si	si
21	20	163342	200622330	Quito	Secundaria	79	2016	masculino	no	si
22	21	174516	1701872887	Quito	Superior	92	2010	femenino	si	si
23	22	189693	1700696105	Quito	Superior	75	2014	femenino	no	no
24	23	193269	1701552414	Quito	Primaria	73	2014	femenino	no	no
25	24	206876	1704126307	Puembo	Secundaria	70	2013	masculino	no	no
26	25	213938	1701901793	Quito	Primaria	81	2015	femenino	si	si

	K	L	M	N	O	P	Q
1	signo principal de ingreso	cual otro	historia de diabetes	nivel glucosa al ingreso	antecedente familiar de cáncer de páncreas	colangitis esclerosante	pancreatitis crónica
2	dolor abdominal		no	100	no	no	no
3	masa		no	77	no	no	si
4	ictericia		si	128	no	si	no
5	ictericia		no	76	no	si	no
6	ictericia		si	177	no	si	no
7	perdida de peso		si	100	no	no	si
8	ictericia		si	173	no	no	no
9	ictericia		si	127	no	si	no
10	masa		si	471	no	no	si
11	masa		no	133	no	no	no
12	ictericia		si	103	no	si	no
13	ictericia		si	135	no	no	si
14	dolor abdominal		si	235	no	si	no
15	masa		si	204	no	no	no
16	dolor abdominal		si	94	no	no	si
17	dolor abdominal		si	135	no	no	no
18	dolor abdominal		no	94	no	no	no
19	ictericia		no	64	no	no	no
20	masa		si	92	no	si	si
21	masa		no	103	no	no	no
22	dolor abdominal		si	205	no	no	si
23	vómito		no	89	no	no	no
24	ictericia		si	200	no	no	si
25	dolor abdominal		no	109	no	no	no
26	dolor abdominal		si	200	si	no	si

	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
1	cirugía gástrica previa	colecistectomía previa	IMC	Ca19-9	tipo de cancer	tipo de cáncer (patología)	Sí es otro cual	localización anatómica	estadio de cáncer
2	no	no	18.5 a 24.99	negativo	exocrino	adenocarcinoma		cuerpo	Estadio II
3	no	no	18.5 a 24.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cuerpo	Estadio IV
4	no	si	25 a 29.99	negativo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio II
5	no	no	18.5 a 24.99	negativo	endocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio IV
6	si	si	25 a 29.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio IV
7	si	si	18.5 a 24.99	negativo	exocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio 0
8	no	no	25 a 29.99	positivo	exocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio II
9	no	si	30 a 34.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio IV
10	si	si	25 a 29.99	positivo	endocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio II
11	si	si	18.5 a 24.99	negativo	endocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio IV
12	no	no	25 a 29.99	positivo	endocrino	insulinoma		cola	Estadio I
13	no	si	18.5 a 24.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio I
14	no	si	25 a 29.99	NO TIENE	endocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio II
15	no	si	18.5 a 24.99	negativo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio II
16	no	si	25 a 29.99	NO TIENE	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio III
17	no	si	30 a 34.99	positivo	endocrino	insulinoma		cola	Estadio IV
18	no	no	18.5 a 24.99	positivo	exocrino	cistoadenoma		cabeza	Estadio III
19	si	no	25 a 29.99	negativo	endocrino	adenocarcinoma		cuerpo	Estadio III
20	si	si	25 a 29.99	positivo	exocrino	cistoadenoma		cola	Estadio II
21	no	no	18.5 a 24.99	positivo	endocrino	neoplasia sólida pseudopapilar		uncinado	Estadio III
22	no	si	25 a 29.99	negativo	exocrino	cistoadenoma		cola	Estadio I
23	no	si	30 a 34.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cola	Estadio III
24	no	si	18.5 a 24.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		uncinado	Estadio III
25	no	no	25 a 29.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cola	Estadio IV
26	no	si	25 a 29.99	positivo	exocrino	adenocarcinoma		cabeza	Estadio IV

	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH
1	Sí es otro cual	localización anatómica	estadio de cáncer	tratamiento	fallece	fallece (p)	tiempo de fallecimiento desde diagnóstico
2		cuerpo	Estadio II	combinado	no	0	
3		cuerpo	Estadio IV	quimioterapia	si	1	menos de 1 mes
4		cabeza	Estadio II	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
5		cabeza	Estadio IV	combinado	si	1	6-12 meses
6		cabeza	Estadio IV	quirurgico	si	1	más de 1 año
7		cabeza	Estadio I	quirurgico	no	0	
8		cabeza	Estadio II	cuidado paliativo	si	1	1-3 meses
9		cabeza	Estadio IV	cuidado paliativo	si	1	1-3 meses
10		cabeza	Estadio II	quirurgico	si	1	3-6 meses
11		cabeza	Estadio IV	cuidado paliativo	si	1	6-12 meses
12		cola	Estadio I	quirurgico	si	1	6-12 meses
13		cabeza	Estadio I	quirurgico	no	0	
14		cabeza	Estadio II	quirurgico	si	1	6-12 meses
15		cabeza	Estadio II	quimioterapia	si	1	1-3 meses
16		cabeza	Estadio III	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
17		cola	Estadio IV	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
18		cabeza	Estadio III	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
19		cuerpo	Estadio III	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
20		cola	Estadio II	quirurgico	no	0	
21		uncinado	Estadio III	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
22		cola	Estadio I	quirurgico	no	0	
23		cola	Estadio III	quimioterapia	si	1	3-6 meses
24		uncinado	Estadio III	cuidado paliativo	si	1	3-6 meses
25		cola	Estadio IV	cuidado paliativo	si	1	1-3 meses
26		cabeza	Estadio IV	combinado	si	1	3-6 meses