

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGIA



Título:

“Análisis de la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para la identificación de criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer en el contexto de la salud costarricense”

Nombre de la sustentante:

Paola Vanessa Jiménez Méndez

Tutor:

Dr. Tony Ruiz Chavarría

Año 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

I. Resumen

Existe una relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas que se ha vuelto compleja con el pasar de los años, el cáncer de páncreas por lo general se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad y su mortalidad es una de las preocupaciones más grande que existen actualmente. Se realiza un estudio de revisión bibliográfica exhaustiva donde se recopilan información de una base de datos en diferentes páginas web como PubMed, Elsevier, Scielo, Google scholar y Elibro, donde se identificaron estudios que analizan la relación que existe entre la diabetes mellitus tipos 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas. Donde se identificaron un total de 40 estudios los cuales se puede describir la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años; se señalan los métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2 y como identificaron las formas de abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.

Abstract

There is a relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer that has become complex over the years, pancreatic cancer is usually diagnosed in advanced stages of the disease and its mortality is one of the greatest concerns today. An exhaustive bibliographic review study was carried out where information was compiled from a database in different web pages such as PubMed, Elsevier, Scielo, Google scholar and Elibro, where studies were identified that analyze the relationship that exists between diabetes mellitus type 2 as a clinical manifestation of pancreatic cancer. A total of 40 studies were identified which describe the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus as a clinical manifestation of pancreatic cancer in people over 18 years of age; the methods of timely detection of pancreatic cancer in adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus were identified and the current medical approach to adults with type 2 diabetes mellitus refractory to conventional treatment and its possible relationship with pancreatic cancer were identified.

II. Agradecimientos

El principal agradecimiento es para mis hijos que han sido mi motor y motivación, para no claudicar y poder forjar un mejor futuro para ellos.

Gracias a mis padres, que fueron los principales propulsores en este proceso tan arduo, no ha sido fácil tanto para mí como para ellos y a toda mi familia cercana que me ha apoyado de diferentes maneras y han estado ahí ante todo lo que ha pasado.

Gracias le doy principalmente a la vida por haberme puesto a personas excepcionales en esta vida como lo son Guadalupe Jaén y su familia, a la Dra Fuentes, la Dra Granados, la Dra Soto y muchos más que me han ayudado completamente a salir adelante y poder culminar este proyecto tan importante.

Gracias a mí tutor por ayudarme en este proceso, a mis compañeros de carrera, a los doctores que me brindaron su conocimiento, a mis amigos y conocidos que han contribuido de alguna manera en mi proceso de aprendizaje.

III. Dedicatoria

La presente tesis la quiero dedicar a Dios, a mis hijos, a mi tía Elba, la cual ya no está con nosotros y fue una madre para mí, a mi esposo que me impulso y motivó a culminar la carrera, a Guadalupe Jaén que ha sido mi compañera, hermana y amiga desde hace años y no me ha dejado desfallecer.

También se la quiero dedicar a la Dra. Fuentes que ha sido mi mentora, mi amiga y profesora, a mi tutor de tesis el Dr. Tony Ruiz, que estuvo ahí acompañándome en cada paso que tuve que dar y tuvo la paciencia para guiarme en este último paso de la carrera, a cada uno de los doctores que han sido mis profesores en todos estos años, sin ellos no sería lo que soy ahora, los cuales han dejado una huella muy grande en mi para saber la clase de doctora que quiero aspirar a ser.

El proceso ha sido largo, arduo y con obstáculos, pero gracias a ellos he podido superar adversidades; Por eso le dedico esto a ellos.

IV. Tabla de contenidos

Tabla de contenido

II. Agradecimientos.....	ii
III. Dedicatoria.....	iii
IV. Tabla de contenidos.....	iv
V. Lista de tablas.....	vii
VI. Lista de figuras.....	viii
VII. Lista de gráficos.....	ix
VIII. Lista de abreviaturas.....	x
CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
1.3 OBJETIVOS.....	6
1.3.1 OBJETIVO GENERAL.....	6
1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	7
1.5 ANTECEDENTES.....	9
1.5.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	9
1.5.2 ANTECEDENTES INTERNACIONALES.....	10
1.5.3 ANTECEDENTES NACIONALES.....	12
CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO.....	14
2.1 Salud.....	15
2.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	16
2.2.1 Definición.....	16
2.2.2 Detección temprana / tamizaje.....	16

2.2.3	Criterios diagnósticos	17
2.2.4	Factores de riesgo	18
2.2.5	Epidemiología.....	20
2.2.6	Prevalencia.....	22
2.2.7	Manifestaciones clínicas	23
2.2.8	Tipos de diabetes.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2.9	Tratamiento farmacológico	30
2.2.10	Cáncer de páncreas asociadas como complicación de la diabetes.....	40
2.3	Cáncer de páncreas.....	41
2.3.1	Generalidades del páncreas.....	41
2.3.2	Definición de cáncer de páncreas	44
2.3.3	Epidemiología.....	45
2.3.4	Prevalencia.....	48
2.3.5	Fisiopatología.....	48
2.3.6	Lesiones precursoras.....	49
2.3.7	Causas y factores de riesgo del cáncer de páncreas.....	50
2.3.8	Tipos	52
2.3.9	Manifestaciones clínicas	58
2.3.10	Métodos diagnósticos	60
2.3.11	Prevención	64
CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO		66
4.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	67
4.2	FUENTES DE INFORMACIÓN.....	67
4.3	CRITERIOS DE BÚSQUEDA	67
4.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	69

4.5	PROCESO DE SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	70
4.6	CLASIFICACIÓN SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA	70
CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		72
4.1	Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.	73
4.2	Métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con DM2 implementables en contexto médico costarricense.....	81
4.3	Formas de abordaje médico actual de personas adultas con DM2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el CP.....	95
CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		105
5.1	Conclusiones	106
5.2	Recomendaciones.....	108
CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		109
CAPÍTULO VII – ANEXOS		121

V. Lista de tablas

Tabla 1. Criterios para tamizaje de DM, y prediabetes en adultos asintomáticos.....	26
Tabla 2. Elementos diagnósticos de prediabetes.....	28
Tabla 3. Elementos diagnósticos de DM.....	28
Tabla 4. Clasificación hipoglucémica yatrogénica en diabéticos tratados.....	35
Tabla 5. Criterios diagnósticos de la cetoacidosis diabética (CAD) y del síndrome hiperglucémico hiperosmolar.....	37
Tabla 6. Precipitantes de una cetoacidosis diabética y de un estado de hiperglucemia hiperosmolar.....	38
Tabla 7. Diferencias entre diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.....	42
Tabla 8. Fármacos hipoglucemiantes	46
Tabla 9. Perfil de insulinas.....	49
Tabla 10. Criterios de búsqueda según los objetivos específicos	81
Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión de la investigación	82
Tabla 12. Clasificación de artículos según nivel de evidencia encontrados	84
Tabla 13. Cantidad y porcentaje según los artículos revisados en el análisis de la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para la identificación de criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer en el contexto de salud costarricense.....	86
Tabla 14. Características moleculares algunos PanINs.....	97

VI. Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la DM2.....	51
Figura 2. Inicio del tratamiento para paciente con DM2.....	51
Figura 3. Ubicación y forma de páncreas.....	54
Figura 4. Corte histológico del páncreas	55
Figura 5. Tasas de incidencia por edad a nivel mundial de cáncer de páncreas en ambos sexos para el 2018.....	59
Figura 6. Tasa de mortalidad por edad para el cáncer de páncreas en ambos sexos para el 2018.....	59
Figura 7. Modelo de progresión genética del adenocarcinoma pancreático.....	62
Figura 8. Fotografías microscópicas de los diferentes grados de NPIIn.....	65
Figura 9. Adenocarcinoma ductal de páncreas en microscopia.....	66
Figura 10. Neoplasia mucinosa quística por microscopia	69
Figura 11. Ejemplos del estudio histológico de los carcinomas de páncreas. A. Adenocarcinoma ductal de páncreas. B. Carcinoma adenoescamoso. C. Carcinoma medular. D. Adenocarcinoma tubular. E. Carcinoma coloide. F. Carcinoma oncocítico. G. Carcinoma en anillo de sello. H. Carcinoma indiferenciado. I. Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto.....	71
Figura 12. Proceso de selección de la información.....	83
Figura 13. Marco conceptual para la detección precoz del cáncer de páncreas mediante enfoques moleculares.....	99

VII. Lista de gráficos

VIII. Lista de abreviaturas

ADA: American Diabetes Association

ADP: adenocarcinoma ductal pancreático

CAD: Cetoacidosis Diabética

CAPS: Cancer of the Pancreas Screening Study

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CP: Cáncer de páncreas

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

CR: Costa Rica

CV: Cardiovascular

DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

DVS: Dirección de la vigilancia de la salud

ECV: Enfermedad Cerebro Vascular

GAD: Descarboxilasa del Ácido Glutámico

GIP: Péptido insulinótropo dependiente de glucosa

GLP-1: Péptido 1 parecido al glucagón

HbA1C: Hemoglobina Glicosilada

HC: Hidratos de carbono

ICA: Antiislotes Pancreáticos

IDF: International Diabetes Federation

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

ITG: Intolerancia a la glucosa

LADA: Diabetes latente autoinmune de adultos

MODY: Diabetes de inicio de madurez en los jóvenes

MS: Ministerio de Salud
NET: Tumores neuroendocrinos pancreáticos
NOD: Diabetes Mellitus de nueva aparición
NPIIn: Neoplasia Intraepitelial Pancreática
NQM: Neoplasia Quística Mucinoso
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PAAF: Punción-Aspiración Con Aguja Fina
PC: Pancreatitis Crónica
RM: Resonancia magnética
RM: Resonancia magnética
SACA: Sud América y Centro América
SGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2
SHH: Síndrome Hiperglucémico Hiperosmolar
TC: Tomografía computarizada
TPMCP: Tumor Papilar Mucinoso del Conducto Pancreático
TPMI: Tumor Papilar Mucinoso Intraductal
USE: Ultrasonografía Endoscópica

CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

Se pretende realizar una revisión bibliográfica donde se va a efectuar un análisis de la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la cual, se va a dar como una patología metabólica del cáncer de páncreas (CP) y se involucra a las personas mayores de 18 años para poder lograr criterios de detección y tratamiento oportuno para este cáncer dentro del contexto costarricense.

Debido a la estrecha relación anatómica y funcional entre el páncreas y la regulación de la glucosa en el cuerpo, la diabetes mellitus puede manifestarse clínicamente como un síntoma del cáncer de páncreas. El páncreas produce insulina, una hormona que regula los niveles de azúcar en la sangre. Un cáncer en el páncreas afecta especialmente en la región conocida como la cabeza del páncreas, este puede afectar la función del páncreas y causar diabetes mellitus. Es importante destacar que el crecimiento del tumor puede pasar desapercibido en las etapas iniciales, por lo que la diabetes mellitus relacionada con el cáncer de páncreas puede ser un síntoma tardío en muchos casos. Como resultado, la presencia de diabetes en adultos mayores con un inicio repentino o sin explicación puede ser motivo de preocupación y justificar investigaciones adicionales para descartar la posibilidad de cáncer de páncreas. Con esta revisión se pretende encontrar cuales son los pacientes que están más propensos a padecer de un cáncer de páncreas y que en conjunto se presente con una diabetes mellitus tipo 2 de reciente aparición.

En Costa Rica (CR) la atención primaria es un pilar fundamental en donde la mayoría de los costarricenses utilizan estos servicios para poder tener un seguimiento idóneo de su salud ya sea por clínicas privadas o por medio de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), al enfocarse en la DM2 esta es considerada un problema de salud importante debido principalmente por las complicaciones crónicas que presentan las personas ya sea a corto o largo plazo, donde puede llegar a afectar tanto familiar como socioeconómicamente, provocando un impacto muy grande en la salud de los costarricenses, principalmente en la CCSS se ha implementado el uso de guías para la DM2 que son utilizadas en atención primaria e incluso internacionalmente existe una guía para el manejo de la DM2. Por lo que la atención primaria es la oportunidad de dar un seguimiento e incluso un tamizaje temprano cuando hablamos de DM2, dándole a la población la posibilidad de evitar complicaciones

severas en su salud e incluso evitar llegar a un CP, donde su mortalidad es evidentemente alta debido a la tasa de detección tardía en el cual incluso muchos de los pacientes que se llegan a diagnosticar con este cáncer se encuentra en etapas avanzadas. El médico no debe dejar de lado la posibilidad de que se encuentra ante un cáncer de páncreas cuando observamos una DM2 de reciente aparición y considerar que nos encontramos ante una manifestación clínica independiente para el cáncer de páncreas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente en Costa Rica, según el Ministerio de Salud (MS) con datos recolectados por la Dirección de Vigilancia de la Salud (DVS), se diagnostican un promedio de 26 personas diariamente por diabetes mellitus en el año 2021, dando un total de 9.588 casos con esta enfermedad. Donde incluso, para la semana epidemiológica 35 del año 2022, se contabilizó un total de 4.893 diagnósticos nuevos. Otro dato super importante que no se debe dejar de lado es el hecho que en Costa Rica para el año 2021, 2.053 personas fallecieron por diabetes mellitus¹.

Con respecto al cáncer de páncreas a nivel mundial es el sexto más mortal y en el caso de Costa Rica se encuentra en el séptimo en importancia. Es trascendental que se tome en cuenta que la mayor problemática que existe en torno a esta patología es que el diagnóstico se da principalmente en etapas avanzadas, por sus síntomas inespecíficos y que en muchos casos se presentan asintomáticos².

Rosenzweig³ expone que hoy en día el cáncer es un problema mundial, el cual, muchas personas dependiendo de su entorno, biotipo o incluso genética está muy predispuesto a sufrir de este mal, si abordamos desde el punto de vista del cáncer de páncreas, podemos hablar del factor genético, de los antecedentes familiares, la obesidad, el fumado también es una causa importante y además de la pancreatitis crónica.

Muchos estudios que se han realizado, se hace un énfasis en que el cáncer de páncreas está relacionado principalmente a la DM2, si bien se sabe que la diabetes es una afección grave con muchas comorbilidades, es importante saber que incluso aumenta el riesgo de cáncer de páncreas, donde la diabetes puede ser un síntoma prematuro de la enfermedad, esto lo confirma Rosenzweig donde cita explícitamente las palabras del Dr. Chari “no todos los diabéticos padecerán cáncer de páncreas, pero los médicos y los pacientes deben ser conscientes de que la diabetes de reciente aparición o el empeoramiento repentino de una diabetes preexistente pueden presagiar un cáncer de páncreas”³.

Dado que el crecimiento del tumor puede pasar desapercibido en las etapas iniciales, la diabetes mellitus relacionada con el cáncer de páncreas puede ser un síntoma tardío. Como resultado, la presencia de diabetes en adultos mayores con un inicio repentino o sin explicación puede ser motivo de preocupación y justificar investigaciones adicionales para

descartar la posibilidad de cáncer de páncreas. La preparación del médico principalmente en atención primaria es fundamental para que se pueda hacer una detección precoz del CP con una manifestación clínica de diabetes mellitus tipo 2 de reciente aparición.

Parte de los principales problemas que se ven muy evidentemente a la hora de observar la relación que existe entre el cáncer de páncreas es el diagnóstico temprano del CP, la diabetes mellitus relacionada con el cáncer de páncreas suele aparecer en etapas avanzadas. El diagnóstico temprano aumenta las tasas de supervivencia y la eficacia del tratamiento. Los mecanismos subyacentes son un dato importante que se deben de tener en cuenta, los cuales se necesitan aún más investigaciones para comprender como la diabetes contribuye al desarrollo del cáncer de páncreas y viceversa.

En cuanto al manejo clínico la diabetes puede complicar el manejo del cáncer de páncreas, para mejorar la calidad de vida de los pacientes que reciben tratamiento por cáncer, es esencial dar seguimiento a la diabetes de manera óptima. Para desarrollar estrategias preventivas, es esencial identificar y comprender los factores de riesgo específicos que están relacionados con la diabetes y el cáncer de páncreas con la identificación de biomarcadores y la implementación de estrategias de prevención más efectivas pueden ser parte de esto.

Otro problema relevante es el impacto en la calidad de vida que presentan los pacientes con diabetes mellitus y CP, para abordar los aspectos psicosociales y médicos, es crucial administrar ambas condiciones de manera integrada. La concientización y educación porque muchas personas no están al tanto de la relación entre la diabetes y el cáncer de páncreas el mejorar la conciencia y la educación sobre esta asociación puede resultar en una detección temprana y un manejo más efectivo.

¿Cuál es la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para la identificación de criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer?

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para la identificación de criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.

Señalar los métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2.

Identificar las formas de abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en el análisis de la posible relación de la diabetes mellitus tipos 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para identificar criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer. El enfoque multidisciplinario que se pretende dar es demostrar que tan relevante es la relación que existe entre estas dos enfermedades y que tanta importancia se le da al diagnóstico del cáncer de páncreas en la atención primaria cuando vemos una diabetes de larga data sin mejoría pese al tratamiento óptimo que este tenga o incluso una DM2 de reciente aparición donde el paciente tuvo sus tamizajes anteriores sin alteraciones metabólicas.

Según Rosenweig⁴ explica la duración de la diabetes importa principalmente en las personas que han tenido diabetes durante más de cinco años en la cual se puede considerar con un riesgo ligeramente más alto que el promedio para el desarrollo de cáncer de páncreas. De igual manera se deben tomar en cuenta a los pacientes con una nueva aparición de diabetes después de 50 años puesto que estos tienen un 1% de probabilidades de ser diagnosticados con cáncer de páncreas dentro de los tres años posteriores a su diagnóstico de diabetes.

En el estudio de Hu J. et al.⁵, afirman que la diabetes es un factor de alto riesgo para el cáncer de páncreas y es inclusive una posible consecuencia del cáncer de páncreas, con esto se le puede dar un mayor énfasis a la investigación de tamizajes para el cáncer de páncreas, buscando una detección temprana oportuna y evitar los diagnósticos tardíos y los altos índices de mortalidad de la enfermedad que en hombres se presenta en un 7% y en mujeres en un 7,2% esto según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁶.

El manejo que se le da a la diabetes y el cáncer de páncreas en atención primaria en Costa Rica implica la colaboración e integración de múltiples disciplinas entre médicos generales, oncólogos, endocrinólogos y otros profesionales de la salud. La diabetes se maneja desde el punto de vista de diagnóstico y monitorio donde el médico de atención primaria debe realizar pruebas de detección y diagnóstico para la diabetes, como lo son las pruebas de glicemia en sangre en ayunas o de hemoglobina glicosilada, en el cual, al paciente se le da un seguimiento en cuanto se le da un diagnóstico de diabetes para evaluar cada cierto tiempo su control metabólico. También se le brinda en la gran mayoría de casos la educación sobre

la diabetes y se le establecen metas para ser cumplidas por parte del paciente además del tratamiento no farmacológico principal como lo es los cambios en el estilo de vida, si con este no cumple con las metas se comienza el tratamiento farmacológico donde se le ayuda con medicamentos orales y en ultima estancia con la insulinización.

Con el cáncer de páncreas la detección y derivación a menudo se da principalmente en etapas avanzadas de este, llegando a un punto que el paciente llega al médico de atención primaria con síntomas como la ictericia (60 – 70%), pérdida de peso inexplicable, dolor abdominal (85% de los casos) e incluso con antecedentes familiares de cáncer de páncreas y alrededor del 5% de los pacientes habrán desarrollado DM2 en los últimos años⁷. He aquí donde se encuentra la deficiencia en el sistema de salud de Costa Rica, porque en muchos casos, no se les presta la atención debida a muchos otros síntomas que el paciente presente además de los antes mencionados, cada paciente deber ser evaluado individualmente buscando el porqué de sus síntomas y más cuando se presente síntomas inespecíficos. Esto lo confirma Kennedy J.⁸ donde explica como un paciente comenzó con síntomas sutiles en los dos años previos a su diagnóstico y que incluso los síntomas que se presentaron fueron de aparición lenta, presentándose síntomas como malestar, fatiga, dolor de espalda, perdida muscular y el cambio en el gusto no llevaron a ningún médico a pensar en el diagnostico de un cáncer de páncreas de fondo. Con esta clínica que se presenta tan inespecíficamente, es idóneo el abordaje integral de los pacientes con DM2 para la prevención de comorbilidades que se presentan con una DM2 y que termine con un CP de fondo detectado hasta que ya es demasiado tarde para el paciente.

1.5 ANTECEDENTES

1.5.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Chari S. et al.⁹, en su estudio de cohorte, consiguieron la probabilidad de cáncer de páncreas después de la diabetes, se realizó el estudio sobre un grupo poblacional, evaluaron una población de 2122 residentes de Rochester, Minnesota, con una edad ≥ 50 años que cumplieran por primera vez con los criterios estandarizados para la diabetes entre el 1 enero de 1950 y el 31 de diciembre de 1994, los cuales se identificó a aquellos que desarrollaron cáncer de páncreas dentro de los 3 años posteriores al cumplimiento de los criterios de diabetes. De los sujetos estudiados 18 fueron diagnosticados con cáncer de páncreas dentro de los 3 años de cumplir con los criterios de diabetes; 10 de 18 fueron diagnosticados < 6 meses después de cumplir por primera vez con los criterios de diabetes y 3 fueron resecaados. Aproximadamente el 1% de los sujetos con diabetes mayores a 50 años van a ser diagnosticados con cáncer de páncreas en los 3 años posteriores después de cumplidos los criterios de diabetes. Los resultados en este estudio concluyeron que la diabetes de nueva aparición como marcador de cáncer de páncreas temprano necesita una evaluación adicional.

Li D.¹⁰, realizó un estudio bibliográfico sobre investigaciones epidemiológicas de la diabetes tipo 2 y el cáncer de páncreas, donde evaluaron la posibilidad de que la DM2 es probablemente un tercer factor de riesgo modificable para el cáncer de páncreas después del tabaquismo y la obesidad. En estas investigaciones epidemiológicas se encontraron que la DM2 a largo plazo se asocia con un aumento de 1.5 a 2.0 veces en el riesgo de cáncer de páncreas. Se estudio como la diabetes mellitus se ha asociado a varios tipos de cáncer como el cáncer de hígado, páncreas, endometrio, colorrectal, mama y vejiga. También se estudió que el uso de medicamentos como la metformina se asocia con un menor riesgo de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos y se reconoce como un agente antitumoral con el potencial de prevenir y tratar este cáncer. En el estudio se llegó a la conclusión que la relación entre la diabetes y el cáncer de páncreas es compleja, que existe una relación causal la cual se observó entre la DM2 a largo plazo y el cáncer de páncreas e inclusive se agrega el efecto protector del fármaco antidiabético metformina contra el cáncer de páncreas donde se ofrecen oportunidades para la prevención e intervención de este cáncer.

Chari et al¹¹, realizaron un estudio sobre la diabetes mellitus que se encuentra asociada al cáncer de páncreas, se observó la prevalencia y asociación temporal con el diagnóstico de cáncer. Al ser poco conocida la asociación temporal entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas, realizaron una comparación en los patrones temporales en la prevalencia de diabetes en el cáncer de páncreas y los controles. Revisaron los registros médicos de los casos de cáncer de páncreas que residían \leq 120 millas de Rochester atendidos en Mayo Clinic entre 1/15/1981 y el 7/9/2004 con aproximadamente dos controles emparejados / caso que residen localmente. Extrajeron todos los niveles ambulatorios de glucosa en sangre en ayunas (FBG por sus siglas en inglés fasting blood glucosa) hasta 60 meses antes del índice, donde se tomó la fecha de diagnóstico del cáncer para los casos y los agruparon en intervalos de 12 meses; 736 casos y 1875 controles tenían \geq 1 FBG ambulatoria en el registro médico. Se encontró que hay una mayor proporción de casos de cáncer de páncreas en comparación con los controles donde se cumplieron con los criterios para la diabetes en cualquier momento en el índice de 60 meses anteriores (40,2%) vs 19,2%, $p < 0,0001$). La diabetes fue más a menudo a nueva aparición en los casos frente a los controles (52,3% vs 23,6%, $p < 0,0001$). Se llegó a la conclusión que la diabetes tiene una alta prevalencia (40%) en el cáncer de páncreas y con frecuencia es de nueva aparición. Además de buscar un biomarcador específico para la diabetes inducida por cáncer de páncreas puede permitir la detección del cáncer de páncreas de nueva aparición.

1.5.2 ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Singhi et al.¹², en su estudio sobre la detección temprana del cáncer de páncreas donde exponen las oportunidades y desafíos de este exponen como la mayoría de los pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC por sus siglas en inglés pancreatic ductal adenocarcinoma) presentan una enfermedad sintomática quirúrgicamente irsecable. Establecen que los desafíos de la detección temprana incluyen la identificación de individuos en riesgo en la población general donde se benefician de programas de vigilancia longitudinal y las modalidades apropiadas basadas en biomarcadores e imágenes utilizadas para la vigilancia de PDAC en tales cohortes. También identificaron los subgrupos con un riesgo más alto que el promedio en PDAC, donde incluyeron aquellos con riesgo familiar debido a mutaciones de la línea germinal, antecedentes de pancreatitis, pacientes con quistes pancreáticos mucinosos y pacientes ancianos con diabetes de nueva aparición. Por último, se

discutió las modalidades de imágenes actuales y emergentes que son críticas para identificar PDAC temprano y potencialmente curable en cohortes de alto riesgo en vigilancia.

Sharma A. et al.¹³, realizaron un estudio de 4 cohortes independientes retrospectivos, donde se siguió un modelo para determinar el riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes de nueva aparición. Recopilaron retrospectivamente datos de 4 cohortes independientes y no superpuestos de pacientes (n=1561) con diabetes de nueva aparición (según glucemia; datos recopilados en la fecha del diagnóstico y 12 meses antes) siguiendo en el proyecto de Epidemiología de Rochester, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2015 donde crearon un nuevo modelo. Con este modelo dedujeron las puntuaciones de los 3 factores identificados en la cohorte de descubrimientos para que estuvieran fuertemente asociados con el cáncer de páncreas (64 pacientes con cáncer de páncreas y 192 con diabetes tipo 2): que se incluyeran cambios en el peso, cambio en la glucosa en sangre y edad de inicio de la diabetes. Llamaron a su modelo “enriquecer la diabetes de nueva aparición para el cáncer de páncreas (END-PAC). Este modelo END-PAC identificó pacientes que desarrollaron cáncer de páncreas dentro de los 3 años posteriores al inicio de la diabetes con un valor de curva característica operativa del área bajo el receptor de 0,87. Las puntuaciones se basaron en una puntuación alta de END-PAC en sujetos que no tenían cáncer de páncreas (falsos positivos) debiéndose a factores tales como el uso reciente de esteroides o una neoplasia maligna diferente. Si la puntuación daba <0 (49% de los sujetos) significó que los pacientes tenían un riesgo extremadamente bajo de cáncer de páncreas. Por último, si la puntuación de END-PAC era ≥ 3 se identificó el 75% de los sujetos en la cohorte de descubrimiento >6 meses antes de un diagnóstico de cáncer de páncreas. El estudio concluyó que se necesita un estudio prospectivo independiente para validar aún más el modelo, que podría contribuir a la detección temprana del CP.

George S. et al.¹⁴, el cual realizaron un estudio bibliográfico sobre el papel de la diabetes tipo 2 en el CP. Se basaron en la incidencia de DM2 y sus posibles complicaciones, como los cánceres que han venido en aumento en todo el mundo a un ritmo asombroso. Establecen que la conexión entre DM2 y el riesgo de desarrollo del CP es multifacética y compleja. En esta revisión su objetivo fue destacar los estudios relevantes y explorar los mecanismos moleculares involucrados en la etiología de la diabetes y su impacto en el

desarrollo de CP, de igual manera su papel de los agentes antidiabéticos en el CP. Destacan la importancia de los fármacos antidiabéticos que pueden tener diversos efectos sobre la aparición y el pronóstico del CP y la búsqueda de futuras terapias novedosas donde se requiere un conocimiento más profundo de los mecanismos desencadenantes y la interacción entre estos dos estados de enfermedad.

1.5.3 ANTECEDENTES NACIONALES

Se investigaron estudios a nivel nacional acerca de la relación que existe entre la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer de páncreas y no existen estudios al respecto, lo único que se encontró fueron temas aislados que hablan solamente de diabetes o del cáncer de páncreas que son los que se mencionan a continuación.

Gaitán Brenes G.¹⁵ en su trabajo de tesis realizó un estudio bibliográfico de la biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas (ADP), el principal tipo de cáncer que se presenta entre la sexta y octava década de la vida. Se propuso en describir los avances realizados en los estudios genéticos y moleculares del ADP y su significancia clínica, se identificaron los factores que pueden influir en la evolución del ADP e incluso analizo los posibles mecanismos que pudieran favorecer la elevada mortalidad de los adenocarcinomas ductales de páncreas. Se llegó a la conclusión que, de acuerdo con su patogenia y progresión natural, se puede considerar una enfermedad tratable si es detectada en sus etapas iniciales, un tamizaje en los pacientes puede ser el mejor método para disminuir la mortalidad y su principal limitante es la falta de un método de tamizaje efectivo. Los métodos diagnósticos actuales contribuyen a poder realizar diagnósticos más tempranos.

Barquero A. et al.¹⁶, realizaron un estudio bibliográfico sobre la inmunoterapia activa con anticuerpo monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del CP, donde en Costa Rica el CP es el sétimo en importancia y su diagnóstico se da en etapas avanzadas, por sus síntomas que suelen ser muy inespecíficos y en muchos casos no se presentan. Investigaron sobre nuevas opciones terapéuticas incluidas las biológicas donde destacan los anticuerpos monoclonales explicando el mecanismo de acción que implica una inmunoterapia activa. Exponen que en estos momentos se encuentra en fase de investigación a través de estudios clínicos de fases I y II, estos se evalúan en combinación de varios fármacos. Enfatizan que los resultados de estos ensayos son escasos, pero se espera que en

el futuro se disponga de más información, junto con un número creciente de opciones que permitan en mediano plazo su disposición como alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar la esperanza y calidad de vida de las personas que padecen de CP.

Madrigal A. et al.¹⁷ realizaron un estudio bibliográfico del CP donde destacan sus alteraciones genéticas morfológicas y sus complicaciones terapéuticas. Resaltan el hecho que el CP en una enfermedad mortal principalmente por su diagnóstico tardío y resulta ser muy resistente a la quimioterapia y radioterapia. Destacan el tipo más común de CP que resulta ser el adenocarcinoma ductal pancreático con sus tres lesiones precursoras: neoplasia intraepitelial pancreática, neoplasia papilar mucinosa intraductal y la neoplasia quística mucinosa. Explican que la cirugía solo es posible en 15-20% de los casos donde los tumores estén confinados al páncreas con posible afectación ganglionar local no muy extensa y que no produce afectación vascular o está limitada. Concluyeron que la resección quirúrgica sigue siendo el pilar de tratamiento del CP y que las terapias dirigidas han fallado en la mayoría de los pacientes.

CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO

2.1 Salud

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) podemos definir este término de salud como: “La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”¹⁸.

La salud resulta ser un concepto amplio que se refiere al estado de bienestar desde la parte física, mental y social de cada persona. No incluye solo la ausencia de enfermedades, por lo que se puede decir que también es la capacidad de adaptarse y hacer frente a los desafíos de la vida de manera equilibrada y satisfactoria.

En estos tiempos, la salud es un tema sumamente importante a nivel mundial. Es relevante destacar los diversos factores que influyen en la salud esto según Lozano B. et al.¹⁹ que explica sobre los factores extrínsecos como el ambiente físico (geografía, contaminación, clima, etc.), el ambiente biológico (densidad de población, flora, fauna, disponibilidad de alimentación, etc.) y el ambiente socioeconómico (nivel de desarrollo de la región, tipo de trabajo como el tipo de urbanización, guerras, etc.).

Se pueden incluir factores como los avances médicos tanto en la medicina como en la tecnología que permiten diagnósticos más precisos, tratamientos más efectivos dando mayor esperanza de vida. Los estilos de vida sedentarios, la mala alimentación, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la falta de actividad física son factores que contribuyen a mayores problemas de salud que se han normalizado en la sociedad de hoy en día como lo es la obesidad, contribuyendo al aumento de enfermedades cardiovasculares, diabetes y otros trastornos crónicos.

Los factores como la salud mental son un aspecto fundamental de nuestro bienestar general. Hoy en día, se le da bastante importancia y mayor conciencia sobre los trastornos mentales y se ha destacado la importancia de la atención y cuidado de la salud mental, sin importar la edad o género de la persona. Esto en conjunto con la salud pública donde se abarca medidas y políticas implementadas para la prevención de enfermedades, promover mejores estilos de vida saludables, esto se logra con la promoción de programas de vacunación, control de enfermedades transmisibles, higiene y el acceso a la atención médica.

2.2 Diabetes Mellitus tipo 2

2.2.1 Definición

La diabetes mellitus se puede definir como un conjunto de alteraciones metabólicas de múltiples etiologías como la hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, esto por consecuencia de los defectos en la secreción de la insulina, por la acción de esta o en ambas²⁰. La DM2 por lo general tiene déficit relativo de insulina y resistencia periférica a la insulina. La insulina es secretada defectuosamente e insuficiente para compensar la resistencia²¹.

Cuando la diabetes pasa a ser una enfermedad crónica, las lesiones que ocurren a largo plazo afectan diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón. Cuando llega un paciente a su chequeo normal por su enfermedad crónica como lo es la DM2 por lo general presenta síntomas sugestivos descritos por el mismo paciente como aumento de la sed y de las idas al baño, visión borrosa y pérdida de peso. Estos síntomas no suelen ser graves o en una gran mayoría pasan desapercibidos por el paciente, llegando a un punto que llegan a provocar cambios funcionales y patológicos durante largo tiempo antes de que se logre hacer el diagnóstico, debido a que la mayoría del tiempo, el paciente solo llega por los síntomas y el médico es lo que llega a tratar²⁰.

2.2.2 Detección temprana / tamizaje

La importancia del tamizaje ante una enfermedad como la DM2 es con el fin de diagnosticar tempranamente y lograr mejorar la calidad de vida de los pacientes que puedan tener una predisposición a esta o que ya han sido diagnosticados ayudándole a reducir riesgos de comorbilidades y dar un tratamiento oportuno.

Según la guía de la CCSS, recomienda realizar el tamizaje según la tabla 1 que se presenta a continuación²²:

Tabla 1. Criterios para tamizaje de DM, y prediabetes en adultos asintomáticos.

Criterios para tamizaje
1. Adultos con sobrepeso/obesidad ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), con uno o más de los siguientes factores de riesgo: - DM en familiares de 1er grado

<ul style="list-style-type: none"> - Historia de enfermedad cardiovascular - HTA - Colesterol HDL <35mg/dl o triglicéridos >250mg/dl - Síndrome de ovario poliquístico - Sedentarismo - Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (obesidad severa. Acantosis nigricans)
2. Personas diagnosticadas con prediabetes deben tamizarse cada año.
3. Mujeres con DMG deben tamizarse cada tres años.
4. En caso de no cumplir con los criterios previos, el tamizaje se debe iniciar a partir de los 45 años.
5. Con resultados normales, el tamizaje se debe repetir al menos cada tres años, con la consideración de realizarlo con más frecuencia, dependiendo de los resultados iniciales y de los factores de riesgo.

Fuente: Guía DM de la CCSS, tercera edición, 2020.

Cuando se habla de DM2 se sabe que es una enfermedad progresiva cuyos cambios fisiológicos se producen varios años antes de su detección. Debido a sus complicaciones se hace un énfasis importante en la intervención temprana e intensiva para evitar la disfunción de las células β del páncreas de manera temprana e inclusive lograr actuar sobre los posibles factores de riesgo principalmente los cardiovasculares que están asociados a la DM2²³. Durante los últimos años es evidente ver un retraso en el diagnóstico y el tratamiento de la DM2, se ve más evidente cuando se observan las complicaciones macrovasculares donde ya aparecen factores de riesgo cardiovascular que ocurren 25 años antes del diagnóstico definitivo.

2.2.3 Criterios diagnósticos

Los criterios clínicos son de suma importancia en la práctica para poder llegar a dar los diagnósticos aptos para cada tipo de enfermedades que presentan los pacientes²². Para el diagnóstico de una prediabetes se deben de tomar en cuenta los siguientes criterios que se representan en la tabla 2:

Tabla 2: Elementos diagnósticos de “prediabetes”

Elementos diagnósticos
Glicemia en ayunas (al menos ocho horas) entre 100 y 125 mg/dl
Glicemia postcarga (dos horas) de 75 g de glucosa entre 140 y 199 mg/dl
A1c entre 5,7 y 6,4 %

Fuente: Guía DM de la CCSS, tercera edición, 2020.

Desde el punto de vista clínico, es importante tomar en cuenta todos los síntomas que este presentando el paciente para poder llegar a un diagnóstico oportuno de la diabetes, en la tabla 3 se representan los elementos diagnósticos de la DM2 guiándose por los siguientes criterios, estos según la guía DM de la CCSS²²:

Tabla 3: Elementos diagnósticos de DM

Elementos diagnósticos
Glicemia en ayunas (al menos ocho horas) ≥ 126 mg/dl
Glicemia postcarga (dos horas) de 75 g de glucosa ≥ 200 mg/dl
A1c $\geq 6,5$ %
En una persona con síntomas clásicos de hiperglicemia o con una crisis hiperglicémica, una glicemia al azar ≥ 200 mg/dl

Fuente: Guía DM de la CCSS, tercera edición, 2020.

2.2.4 Factores de riesgo

Se han realizado muchas investigaciones donde los resultados que se obtuvieron evidenciaron una alta frecuencia de sobrepeso, obesidad abdominal, inactividad física, hábitos alimenticios inadecuados, con los cuales se logra demostrar cuales son los factores de riesgos que presentan en su mayoría los pacientes que han sido diagnosticados con DM2. Para el desarrollo de la DM2 factores como la genética y el estilo de vida son de suma importancia, pero también se puede encontrar factores de riesgo no modificables como lo son los antecedentes familiares, la edad o la etnia o los factores de riesgo que sin pueden ser modificables como lo son el estilo de vida, el tipo de alimentación, la actividad física y el peso, estos que se logran modificar ayudan en gran medida a disminuir el riesgo de desarrollar DM2²⁴.

La importancia de los estudios que se enfoquen a la DM2 se logra encontrar un sinnúmero de factores de riesgos que ayudan incluso a tener un diagnóstico precoz de esta enfermedad evitando que se desarrolle velozmente, por lo que estos factores de riesgos se convierten en una herramienta indispensable para el médico principalmente en la atención primaria para poder prevenir y disminuir los casos de DM2 en la población. Para lograr identificar al paciente que se encuentra en riesgo es necesario examinar varios factores expuestos por la American Diabetes Association (ADA)²⁵:

Se deben considerar las pruebas en adultos con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25 kg / m² o ≥ 23 kg / m² en asiático americanos) que tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo²⁵:

- Pariente de primer grado con diabetes.
- Color de la piel/etnia de alto riesgo (por ejemplo: afroamericano, latino, nativo americano, asiático americano, isleño del Pacífico).
- Historia de enfermedad cerebrovascular.
- Hipertensión ($\geq 140 / 90$ mmHg o en tratamiento para la hipertensión).
- Niveles altos de colesterol y triglicéridos.
- Mujeres con síndrome de ovario poliquístico.
- La inactividad física.
- Otras condiciones clínicas asociadas con la resistencia a la insulina (por ejemplo: obesidad severa, acantosis nigricans).
- Mujeres a las que se les diagnosticó diabetes gestacional.
- Pacientes mayores de 45 años.

Se encontraron factores de riesgo adicionales que ayudan a la comprensión de esta enfermedad como lo son²⁵:

- Índice glucemia-triglicéridos.
- Biomarcadores metabólicos como como esclerostinas, sérica, irisina.
- Marcadores de daño de células endoteliales.
- Niveles de testosterona en el hombre.
- Los niveles altos de ácido úrico.
- Proteína C reactiva.

Los factores de riesgos que se pueden considerar²⁵:

- Valor de la microalbuminuria.
- Enfermedad periodontal.
- Trastornos de la sensibilidad en miembros inferiores.
- Antecedentes patológicos de hipotiroidismo.
- Alteraciones del fondo de ojo.

En la actualidad, estos factores de riesgo no se consideran necesarios para este tipo de diagnóstico, pero son cruciales en la consulta con un médico en cualquier nivel de atención médica. Ayudando al diagnóstico precoz de una DM2 y de esta manera se logra evitar las comorbilidades y morbilidades que esta enfermedad pueda presentar a futuro.

2.2.5 Epidemiología

Más de 30 millones de personas en los Estados Unidos tienen diabetes de tipo 2, lo que la convierte en una de las enfermedades crónicas más comunes. Se estima que hay alrededor de 366 millones de personas en todo el mundo con diabetes de tipo 2. En los Estados Unidos, la prevalencia de la diabetes de tipo 2 ha aumentado, pasando del aproximadamente 3 % en 1995 a más del 9 % en 2015. Aunque este aumento se debe en parte a los cambios demográficos, es decir, al envejecimiento de la población, su prevalencia está aumentando y está relacionada con el aumento de la obesidad y el sobrepeso, así como con el aumento de los hábitos de vida sedentarios²⁶. En Costa Rica es una enfermedad crónica que afecta a un alto porcentaje de costarricenses mayores de 18, donde se puede hacer evidente que es un importante problema de salud pública en Costa Rica.

El riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 aumenta con la edad, alcanzando un 25.3% en adultos mayores. La prevalencia de síndrome metabólico y prediabetes es tres veces mayor, lo que significa que aproximadamente un tercio de la población estadounidense tiene síndrome metabólico. Más del 60% de la población estadounidense es obesa (con un índice de masa corporal superior a 25 kg/m² o 30 kg/m²), lo que indica que la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas. La obesidad es más común entre los adultos jóvenes de 25 a 29 años. Según la evidencia epidemiológica reciente, el 85 % de los adultos con diabetes tipo 2 son obesos²⁷.

Debido a su prevalencia e incidencia en aumento, la DM representa un problema de salud pública. Para el 2017, cerca de 425 millones de personas en todo el mundo padecían diabetes mellitus (DM), y se prevé que para el 2045 alrededor de 629 millones de personas sufrirán de esa enfermedad. Es esencial identificar los elementos que contribuyen a ese aumento desde una perspectiva social, económica y cultural. El ingreso económico de una persona es uno de esos factores que permite comprender sus prácticas alimentarias y de actividad física. Los individuos con bajos niveles generalmente consumen una gran cantidad de alimentos ricos en grasa y azúcar, lo que acelera la obesidad, el factor más importante para el desarrollo de DM²². Aunque estas cifras son importantes, se debe tener en cuenta que la población que más presenta esta enfermedad son los mayores de 40 años, de igual manera, las cifras de adultos jóvenes van en aumento aumentando la problemática junto con los malos hábitos que están teniendo ahora en día donde en vez de disminuir el impacto de esta enfermedad, va en aumento.

Las dietas hipercalóricas, que se caracterizan por comidas rápidas, están influenciadas por la industria alimentaria y la publicidad, ya que fomentan el consumo de alimentos pobres en nutrientes, lo que resulta en obesidad e intolerancia a los carbohidratos. Sumándole que ahora en día las personas buscan facilitarse la vida de manera que ven más factible comer las comidas rápidas que se las sirven en cuestión de minutos que estar haciendo comida en la casa la cual les quita tiempo²². Esto genera que se de este aumento de diabetes y obesidad desde muy jóvenes donde siendo estudiantes ven más fácil pedir comida que ir a buscar que hacerse.

Las principales causas de la obesidad son el sedentarismo y una alimentación inadecuada (alta en grasas saturadas). También es importante tener en cuenta el respaldo de la familia hacia aquellos que tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus, ya que este factor puede influir en la progresión y el desenlace de la enfermedad. Por lo que la dieta es un factor sumamente importante en el manejo de la diabetes mellitus donde seguir una dieta equilibrada y controlar la ingesta de carbohidratos y dulce tiene un impacto significativo en el control y prevención de la DM²².

La diabetes mellitus está relacionada con un mayor riesgo de muerte prematura; alrededor de 4 millones de muertes son atribuidas anualmente a la diabetes mellitus, lo que

representa el 6,8 % de todas las causas de mortalidad en todo el mundo. El 80 % de las muertes causadas por DM ocurren en países en vías de desarrollo. La hiperglicemia crónica, en combinación con los efectos negativos de los productos finales de la glicación avanzada, causa disfunción endotelial y acelera el desarrollo de aterosclerosis. Por lo tanto, las personas con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares, como enfermedad isquémica coronaria, enfermedad cerebrovascular, así como complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía²².

La importancia de una combinación de cambios en el estilo de vida (como una dieta saludable y ejercicio), medicamentos y un seguimiento médico regular puede controlar y gestionar la DM2. Con esto se prevé que se puede reducir significativamente el riesgo de complicaciones graves y muerte prematura en personas con DM2 manteniendo un control estricto de los niveles de glicemia en sangre, presión arterial y colesterol y esto complementarlo con un estilo de vida saludable y poco sedentario²². Con esto se presente que se logre manejar de manera efectiva, teniendo en cuenta que es crucial trabajar en estrecha colaboración con el equipo médico del primer nivel de atención.

2.2.6 Prevalencia

La DM2 representa el 90-95% de los diferentes tipos de diabetes y su frecuencia aumenta en la tercera década de vida. Esta no se diagnostica durante años y se va desarrollando gradualmente. Con forme pasan los años el riesgo de DM2 aumenta con la edad en conjunto con la obesidad y la falta de actividad física, afectando habitualmente a personas con hipertensión, diabetes mellitus gestacional previa y algunos subgrupos étnicos (afroamericanos, hispanos y asiáticos)²⁸. Por lo que la prevalencia de la diabetes mellitus puede variar según su tipo (tipo 1, tipo 2 y otros tipos menos comunes), dando esta variabilidad en todo el mundo. Y si tomamos en cuenta los factores de riesgo, la ubicación geográfica, el grupo de edad, el género y la genética pueden influenciar en gran manera la prevalencia a nivel mundial sin dejar de lado que cada vez más se convierte en una problemática aún mayor con el pasar de los años.

Costa Rica se encuentra entre los 19 países que componen la región IDF (International Diabetes Federation) región SACA (Sud América y Centro América). En todo el mundo, hay 537 millones de personas que padecen diabetes, con más de 33 millones en la Región SACA,

lo que significa que para el año 2045 esta cantidad aumentará a 49 millones. 3,603.300 personas son adultas en total. La tasa de incidencia de diabetes en adultos es del 10 %. El número total de casos de diabetes en adultos es de 361.500²⁹. En el resto del mundo la DM2 es muy común en algunas partes como el medio oriente y algunas partes de Asia. Sin dejar de lado los países desarrollados, donde la obesidad y los estilos de vida sedentarios son más comunes y hace que aumente la prevalencia de esta enfermedad. Debido a factores como el envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y la dieta, la prevalencia de diabetes mellitus ha aumentado en las últimas décadas en Costa Rica al igual que en otros países. La consulta a fuentes oficiales de salud pública, como el Ministerio de Salud o la OPS, para obtener información precisa y actualizada sobre la prevalencia de la diabetes mellitus en Costa Rica es esencial para mantenerse actualizados e informados sobre esta enfermedad debido a que estas organizaciones suelen llevar a cabo estudios y recopilar estadísticas sobre la salud en el país.

2.2.7 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son datos que se deben de tener en cuenta a la hora de hacer un diagnóstico de diabetes, cuando se supera el umbral renal de reabsorción de la glucosa (180 mg/dl) y aparece glucosuria con diuresis osmótica, ocurren los síntomas clásicos de la hiperglucemia, que incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Como resultado, los pacientes pueden tener concentraciones de glucosa plasmática elevadas, pero por debajo de este umbral durante años e incluso décadas son presentar síntomas²⁶. En la actualidad, se ha descubierto que muchos pacientes tienen diabetes mientras se realizan pruebas de detección rutinarias o mientras se investiga otro proceso, estos pacientes asintomáticos son los que más vigilancia y tamizaje oportuno se debe de realizar, debido a que se le debe enseñar al paciente que informe a su médico de cabecera en el caso de comenzar a presentar síntomas y siempre llevar una lista de los mismo para lograr llegar a un diagnóstico eficaz y prevenir de forma eficaz un progresión a diabetes que es lo que se pretende evitar.

En algunos casos, la presentación inicial puede ser una hiperglucemia grave descompensada, acompañada de deshidratación significativa, trastornos electrolíticos y concentraciones de glucosa de 400 mg/dl o más. Sin embargo, los ejemplos más notables son

el síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH) y la CAD (Cetoacidosis Diabética). A pesar de que la hiperglucemia es la señal clínica principal de la diabetes de tipo 2, las complicaciones vasculares son la causa principal de la mortalidad. En una minoría de casos, la aparición de complicaciones microvasculares de la enfermedad (retinopatía, neuropatía y nefropatía) es la presentación clínica inicial de la diabetes²⁶. Estas complicaciones suelen indicar que la hiperglucemia lleva muchos años sin ser diagnosticada. La aparición de complicaciones microvasculares es común después de años de diabetes, especialmente si no se controla adecuadamente.

2.2.7.1 Complicaciones metabólicas agudas de la diabetes

2.2.7.1.1 Hipoglucemia

La causa más frecuente de disminución de la concentración de glucosa en sangre en los diabéticos es la hipoglucemia iatrogénica. La calidad de vida de las personas diabéticas puede verse significativamente afectada por la hipoglucemia. Puede causar mucho temor, dificultar participar en actividades normales como conducir o dormir constantemente, y llevar al paciente y al médico a establecer objetivos de glucemia más altos, lo que empeora el control metabólico. Como resultado, la hipoglucemia sigue siendo un factor limitante en el tratamiento de la diabetes, especialmente con la insulina²⁶. Esto se debe a que muchos de los pacientes al momento de no cuidar sus controles glucémicos llegan al punto de necesitar la insulina inyectada para poder controlar sus glicemias y muchos de esos pacientes se niegan a utilizar la insulina y prefieren seguir como está que realizar un cambio en sus medicaciones, el mal apego al tratamiento sería un factor importante para que esto ocurra, por lo que todo en conjunto puede llevar a un deterioro de estado de salud del paciente y terminar con esta condición.

El umbral de glucosa plasmática que causa síntomas de hipoglucemia no es constante; es menor después de una hipoglucemia reciente y más alto en los pacientes que no controlan bien su glucemia. Sin embargo, un valor de glucosa automonitorizada de 70 mg/dl o menor debería alertar al paciente o al cuidador, independientemente de la presencia de síntomas, según lo generalmente aceptado. Se ha desarrollado un sistema de clasificación más detallado para describir la hipoglucemia, que se utiliza ampliamente en la investigación²⁶. Esta se muestra en la tabla 4 que se muestra a continuación:

Tabla 4: Clasificación de la hipoglucemia yatrógena en diabéticos tratados

	Características clínicas
Hipoglucemia grave	Episodio de trastorno neurocognitivo que obliga a otras personas a administrar el tratamiento
Hipoglucemia sintomática demostrada	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl que coincide con síntomas simpaticosuprarrenales o neurológicos. El episodio se lo trata el propio paciente
Hipoglucemia asintomática	Concentración de glucosa medida ≤ 70 mg/dl, pero sin síntomas asociados. La ausencia de síntomas puede deberse a la falta de conciencia de la hipoglucemia o a un fallo del sistema nervioso autónomo en relación con la hipoglucemia
Seudohipoglucemia	Síntomas típicos de hipoglucemia, pero glucosa medida > 70 mg/dl. Los síntomas pueden deberse a un reajuste del sistema de contrarregulación en presencia de un mal control de la glucosa

Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021

Sin embargo, en la práctica clínica, estas variaciones suelen ignorarse y con frecuencia se confunde la severidad de los síntomas con la severidad del estado fisiológico. Sin embargo, el paciente puede experimentar síntomas intensos con una concentración de glucosa de 50 a 60 mg/dl sin evidencia de trastorno cognitivo o peligro inminente, mientras que otros pueden tener glucemias de 20 a 40 mg/dl que pueden presentar riesgos sin notarlo por no presentar los síntomas clásicos²⁶.

2.2.7.1.2 Estados hiperglucémicos

Las complicaciones hiperglucémicas agudas más graves de la diabetes son la CAD y el SHH. La CAD generalmente se asocia con diabetes de tipo 1 o deficiencia grave de insulina. También puede aparecer en raras ocasiones en la diabetes de tipo 2 cuando existe un estrés extremo, como una infección grave o un traumatismo, o como forma de presentación en una variante de diabetes de tipo 2, también conocida como diabetes de Flatbush o tendente a la cetosis. Sin embargo, el SHH es más común en la diabetes de tipo 2.

No obstante, a veces resulta difícil distinguir entre estas dos condiciones clínicas (por ejemplo, los pacientes con SHH pueden comenzar con cetosis y acidosis), y ambas se consideran parte de un espectro de descompensación metabólica grave. La mortalidad en ambos cuadros sigue siendo elevada a pesar de un tratamiento intensivo y se aproxima al 5% en CAD y al 15% en SHH²⁶.

2.2.7.1.2.1 Síndrome hiperosmolar hiperglucémico

En todo el mundo, la diabetes es uno de los problemas de salud más importantes. El SHH es una complicación metabólica de la diabetes mellitus que se caracteriza por una hiperglucemia elevada, deshidratación extrema, hiperosmolaridad del plasma y cambios en el nivel de conciencia. Sus consecuencias incluyen un coma, convulsiones y muerte. El SHH es considerada una emergencia médica que requiere tratamiento hospitalario de inmediato. El objetivo principal del tratamiento es corregir la hiperglucemia del paciente, ayudarlo a rehidratarse y recuperar el equilibrio electrolítico, por ende, se puede requerir insulina, líquidos intravenosos y supervisión médica³⁰. Por lo cual la importancia de que un paciente diabético controle regularmente sus niveles de azúcar en sangre y tomar medidas para mantenerlos dentro de los rangos objetivos es de suma importancia para el paciente, enseñándole las graves consecuencias que pueden traer un mal control de sus glicemias para incluso poder prevenir este tipo de secuelas que pueden terminar con la muerte del paciente sabiendo que pudo ser prevenible con la educación de este.

2.2.7.1.3 Cetoacidosis diabética

En los pacientes diabéticos, la CAD es una condición aguda causada por un desequilibrio metabólico. Se caracteriza por una deficiencia absoluta o relativa de insulina y un aumento simultáneo de las hormonas contrarreguladoras. A pesar de que en el pasado se ha mencionado la CAD como una complicación propia de la diabetes tipo 1, también se ha documentado en pacientes con manifestaciones inmunitarias de la diabetes tipo 1, como la diabetes tipo 2. Durante las últimas décadas, se han producido cambios en la práctica médica en los países desarrollados que han permitido un diagnóstico más temprano de la diabetes de tipo 1, lo que ha permitido que la mayoría de los casos infantiles sean detectados y tratados antes de que se produzca una cetoacidosis. Por lo tanto, la CAD aparece con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes previamente diagnosticada, a menudo en conjunto con una

enfermedad coexistente o como resultado de un mal cumplimiento del tratamiento. Lo que hace que la CAD sea una complicación grave de la diabetes que puede poner en peligro la vida si no se trata a tiempo. Su prevención es sumamente importante y a pesar que es poco frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2 no están exceptos a que puedan presentar dicha complicación por los que deben asegurarse de tomar su medicación de acuerdo a las indicaciones médicas, de igual manera dar un seguimiento y control regular de sus niveles de glucosa y glicemias en sangre y el médico debe educar y orientar al paciente para que este alerta ante signos de CAD en situaciones como enfermedad o estrés que pueden desencadenar a una CAD²⁶.

La historia clínica de la CAD típicamente incluye una disminución en varias horas a días, con poliuria, polidipsia y otros síntomas de hiperglucemia progresiva. Debilidad, obnubilación, náuseas y anorexia son otros síntomas comunes. Los pacientes con CAD pueden experimentar un dolor abdominal alto que parece agudo sin una localización específica. La confusión diagnóstica puede ser causada por una disminución de la motilidad del tubo digestivo o, en casos graves, por un íleo paralítico. Los síntomas de náuseas y vómitos indican la necesidad de tratamiento hospitalario porque dificultan la ingesta de líquidos orales²⁶.

En la tabla 5 se muestran los criterios diagnósticos para una CAP y SHH, los cuales ayudan al diagnóstico de cada una de las patologías y orienta de mejor manera al personal médico a detectar a tiempo para evitar complicaciones severas hasta la muerte²⁶.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de la cetoacidosis diabética (CAD) y del síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH).

CRITERIO	CAD	CAD MODERADA	CAD GRAVE	SHH
Concentración de glucosa plasmática (mg/dl)	≥ 250	≥ 250	≥ 250	≥ 600

Osmolalidad efectiva del suero (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	≥ 320
Cetonas en orina o suero (reacción de nitroprusiato)	Positivas	Positivas	Positivas	De negativas a bajas
pH arterial	7,25 – 7,3	7-7,24	< 7	> 7.3
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15 -18	10 – 15	< 10	> 15
Hiato aniónico (mEq/l)	> 10	> 12	> 12	Variable, en general < 12
Estado mental típico	Alerta	Obnubilado	Estupor o coma	Estupor o coma

Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021.

En la tabla 6 se muestra una clasificación de los trastornos precipitantes que se asocian desde el mayor o menor frecuencia a la CAD y el SHH²⁶.

Tabla 6. Precipitantes de una cetoacidosis diabética y de un estado de hiperglucemia hiperosmolar

MAS FRECUENTES
Tratamiento inadecuado con insulina o falta de cumplimiento
Diabetes de nueva aparición
Infecciones
Infarto de miocardio
Otros factores precipitantes
Accidente cerebrovascular
Embolia pulmonar aguda
Pancreatitis aguda

Trombosis intestinal o mesentérica
Intoxicación alcohólica
Endocrinopatías: síndrome de Cushing, tirotoxicosis, acromegalia
Quemaduras graves, hipertermia, hipotermia
Fármacos: clozapina, olanzapina, cocaína, litio, simpaticomiméticos, corticoesteroides, diuréticos tiacídicos, inhibidores SGLT-2

Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021.

2.2.7.2 Otros tipos específicos de diabetes

En este grupo se encuentran los tipos de diabetes con una etiología clara y/o conexión con otras enfermedades, como diabetes pancreática, endocrinológica, fármacos y varios síndromes genéticos. La DM causada por defectos o alteraciones en las bases moleculares forma parte del grupo. Estos defectos incluyen los que afectan a los transportadores de glucosa (GLUT-4, GLUT-2) o la enzima glucocinasa, lo que provoca varios tipos de diabetes de tipo MODY (diabetes de inicio de madurez en los jóvenes)²⁸.

La diabetes LADA (diabetes latente autoinmune de adultos) es otro tipo específico. Existe en adultos de 35 a 50 años con peso normal o delgado y sin antecedentes familiares. Su frecuencia en series clínicas oscila entre el 9 y el 17 %. Se presenta con frecuencia sin cetoacidosis y se puede tratar inicialmente con medicamentos orales, sin embargo, después de cinco años, muestra un déficit significativo de insulina. Los anticuerpos anti-GDA son positivos, los anticuerpos anti-ICA son positivos y los anticuerpos anti-IA2 son negativos²⁸.

En la tabla 7 se puede observar la clasificación de la diabetes tipo 1 y la tipo 2, donde se detallan la edad de aparición, los antecedentes familiares/factores genéticos, los desencadenantes ambientales, la necesidad de tratamiento con insulina, la frecuencia entre los pacientes diabéticos y los trastornos asociados, con estos se logra visualizar de mejor manera las diferencias que existen entre estos dos padecimientos²⁶.

Tabla 7. Diferencias entre la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2.

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de aparición	Infancia o adulto joven, aunque se puede manifestar a cualquier edad	Mediana edad o ancianos, pero puede aparecer en niños y adolescentes obesos
Antecedentes familiares/factores genéticos	Riesgo genético definido, pero la mayor parte de los casos, esporádicos	Importante componente genético, poligénico en la mayoría de los casos
Desencadenantes ambientales	Desconocidos en gran medida	Obesidad, sedentarismo
Necesidad de tratamiento con insulina	Universal	Variable
Frecuencia entre los pacientes diabéticos	5-10%	≈90%
Trastornos asociados	Autoinmunidad, sobre todo tiroidea, otros trastornos endocrinos	Hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico

Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021.

2.2.8 Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la DM2 se le debe de dar un enfoque multidisciplinario el cual trae implicaciones como los cambios en el estilo de vida, el uso de medicamentos y el seguimiento médico regular. El principal objetivo en el que se enfoca el tratamiento de la DM2 es el mantener los niveles de azúcar de sangre dentro de las metas establecidas por la ADA o en todo caso por la CCSS, esto con el fin de evitar complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida²⁸.

2.2.8.1 Tratamiento

El tratamiento de la DM2 se basa principalmente en el tratamiento no farmacológico que este abarca los cambios de estilo de vida el cual, el médico debe educar al paciente para que siga dichas indicaciones y de no lograr las metas con este, se procede al tratamiento

farmacológico de manera que se evite las complicaciones que ocurren a largo plazo, principalmente el daño a órgano blanco que es lo principal que se debe evitar llegar²⁸.

2.2.8.1.1 Tratamiento no farmacológico

Los objetivos que son importantes tomar en cuenta a la hora de aplicar un tratamiento farmacológico son: a) alcanzar la normalidad bioquímica; y b) evitar, retrasar y reducir la gravedad de las complicaciones de la diabetes mellitus. Este tipo de tratamiento se adapta principalmente en los pacientes que han tenido diagnósticos de una prediabetes o de una DM2 con recién diagnosticada que sus controles glucémicos estrictos no pasen de 7% en otras palabras la hemoglobina glicosilada menor o igual a 7% ($HbA1C \leq 7\%$)²⁸.

El tratamiento debe basarse en tres pilares: alimentación, ejercicio físico y educación diabetológica para lograr estos objetivos. Solo se iniciará el tratamiento farmacológico cuando la aplicación adecuada de estas medidas sea insuficiente.

Alimentación: El manejo de la diabetes tipo 2 requiere una dieta saludable. Se recomienda una dieta balanceada que incluya alimentos ricos en fibras, verduras, frutas, proteínas magras y grasas saludables. Es crucial mantener bajo control el tamaño de las porciones y reducir la ingesta de azúcares simples y carbohidratos refinados. La dieta juega un papel crucial en el manejo del peso, ya que el incremento de la masa grasa contribuye a la producción y empeoramiento de la hipertensión arterial y dificulta el manejo de la hiperglucemia. La pérdida moderada de peso, definida como una disminución sostenida del 5 al 7 % del peso corporal inicial, aunque no exceda el normopeso, ha demostrado mejorar el control de la glucemia y los lípidos y reducir la necesidad de medicamentos en pacientes con sobrepeso y obesidad con diabetes tipo 2. En el DM2 tratados con insulina o con dosis máximas de sulfonilureas, la distribución en seis ingestas es necesaria, aunque puede flexibilizarse en los demás casos²⁸.

Actividad física: La actividad física regular mejora la sensibilidad a la insulina y el control del azúcar en sangre. Cada semana, debe hacer al menos 150 minutos de actividad aeróbica moderada y ejercicios para fortalecer los músculos. En el tratamiento del DM2 y para prevenir su aparición, el ejercicio es esencial. El ejercicio aumenta la captación de glucosa por las células musculares al aumentar los transportadores de glucosa (GLUT-4) y aumentar la sensibilidad/afinidad de los receptores insulínicos. Esto ayuda a reducir la

glucemia y la necesidad de medicamentos. La mayor captación de glucosa y la recuperación de los depósitos de glucógeno continúan, lo que explica las bajas concentraciones de glucógeno horas después del ejercicio. Se prohibirá el ejercicio físico mientras existan cetosis y/o mal control (glucemias > 300 mg/dl), y en pacientes incapaces de reconocer la hipoglucemia. Recomendaciones de la ADA y ejercicio físico²⁸:

- Los niños y adolescentes con DM1, DM2 o prediabetes deben realizar 60 min/día o más de actividad aeróbica moderada, y actividades vigorosas para fortalecer los músculos y los huesos al menos 3 días/semana.

- Los adultos con DM1 y DM2 deben practicar 150 min/semana de tipo aeróbico e intensidad moderada, distribuidos al menos en 3 días/semana, y deben participar en 2-3 sesiones/semana de ejercicios de resistencia en días no consecutivos.

- En ancianos diabéticos, se recomienda ejercicios de flexibilidad y equilibrio 2-3 veces/semana. Yoga y tai-chi pueden incluirse según preferencias individuales para aumentar la flexibilidad, fuerza muscular y equilibrio.

Educación diabetológica: La educación en diabetes es fundamental para las intervenciones terapéuticas y es un instrumento esencial para lograr un control efectivo de todos los factores de riesgo. Debe ser accesible para todos los pacientes con diabetes, sin importar su tratamiento farmacológico. En términos de eficiencia, es más efectivo que la mayoría de los diabéticos reciban un programa de educación básica que un pequeño porcentaje de ellos reciba un programa completo y repetido. Educar no es solo dar información, sino también cambiar perspectivas y formas de vida. Los conocimientos, las habilidades y la motivación deben brindarse para que las personas adopten una actitud de autorresponsabilidad y autocuidado de la diabetes. La educación debe comenzar al momento del diagnóstico, aprovechando la mayor receptividad y necesidad del paciente. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el paciente no estará preparado para recibir una cantidad excesiva de información, por lo que se le brindarán contenidos básicos (de "supervivencia")²⁸.

2.2.8.1.2 Tratamiento farmacológico

Cuando un control glucémico no aceptable (A1C superior al 8%) persiste después de un período razonable (2-3 meses) de tratamiento no farmacológico, se considerará la

prescripción de fármacos, dentro de los cuales se puede encontrar dos modalidades que son las que se utilizan para el tratamiento de los pacientes que tienen DM2²⁶. Los principales objetivos del tratamiento de la diabetes son prevenir los síntomas de hiperglucemia e hipoglucemia y prevenir las complicaciones vasculares asociadas con la diabetes. Un control intensivo de la glucemia (casi normoglucemia) ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes, pero no la ECV o la mortalidad.

Hipoglucemiantes orales: en algunos casos, el médico puede prescribir medicamentos orales para ayudar a reducir los niveles de azúcar en sangre. Estos medicamentos mejoran la sensibilidad a la insulina o disminuyen la producción de glucosa por el hígado. Los fármacos hipoglucemiantes son el tratamiento de elección para la diabetes tipo 2, a menos que existan criterios de insulinización inmediata. Hay seis grupos con diferentes mecanismos de acción²⁸:

- Metformina, que reduce la producción de glucosa hepática;
- Estimulantes de liberación de insulina o secretagogos (sulfonilureas, glinidas), que actúan sobre la célula pancreática y promueven la liberación de insulina;
- Inhibidores de glucosidasa, que reducen la absorción intestinal de hidratos de carbono (HC);
- Inhibidores de la DPP-4, que inactivan la DPP-4 y aumentan el péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1) y el péptido insulinótropo dependiente de glucosa (GIP), lo que aumenta la secreción de insulina y reduce el glucagón;
- Agonistas del GLP-1, péptidos que estimulan la secreción de insulina, frenan la secreción de glucagón y retrasan el vaciado gástrico; y
- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), que disminuyen la glucemia y aumentan la glucosuria.

En la tabla 8, se logra apreciar los fármacos hipoglicemiantes que están a disposición del médico para poder prescribir el que mejor le ajuste al paciente.

Tabla 8. Farmacos hipoglucemiantes

Clase	Compuestos	Mecanismos	Acción fisiológica primaria	Beneficios	Reducción de A1C	Efectos adversos	Riesgo de función renal

Biguaninas	Metformina	Activa AMP-cinasa	↓ Producción hepática de glucosa	Experiencia No hipoglucemias ↓Eventos CV	0,87 – 1	Molestias GI Sabor metálico Déficit de vitamina B 12 Acidosis láctica (0,03/1.000 DM)	No inicie si la TFG es 30-45 Suspenda si la TFG < 30
Meglitinidas (glinidas)	Repaglinida Nateglinida	Cierra canales K ATP en las membranas de células β	↑ Secreción de insulina	Menos hipos	0,8-1,5	Hipoglucemia (leves) ↑ Peso	↓ Dosis Evite TFG < 30
Inhibidores de la α-glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Inhibe la α-glucosidasa intestinal	Enlentece la digestión/absorción intestinal de hidratos de carbono	No hipos	0,5-0,9	Flatulencia	↓ Dosis Evite TFG < 30
Inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina Vildagliptina	Inhibe la actividad de la DPP4, y activa las incretinas posprandiales (GLP-1, GIP)	↑ Secreción de insulina (glucosa dependiente) ↓ Secreción de glucagón (glucosa dependiente)	No hipos Bien tolerada ↓ Moderado de peso	0,5-0,9	Congestión nasal Cefalea Angioedema Urticaria ↑ ICC	↓ Dosis Evite TFG < 30-50
Agonistas del GLP-1	Exenatida Liraglutida Albiglutida Lixisenatida Dulaglutida	Activa los receptores de GLP1	↑ Secreción de insulina (glucosa dependiente)	No hipos ↓ Peso ↓ Glucemia	0,5-1	Molestias GI Cefalea	Suspenda con TFG < 30

			↓ Secreción de glucagón (glucosa dependiente) Retrasa el vaciado gástrico ↑ Saciedad	posprandial ¿↓ Riesgo CV?		↑ Frecuencia cardíaca ¿Pancreatitis?	
Inhibidores del SGLT2	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	Inhibe el SGLT2 en el túbulo proximal de la nefrona	Bloquea la reabsorción de glucosa por el riñón ↑ Glucosuria	No hipos ↓ Peso ↓ Presión arterial	-	Infección urinaria Poliuria, hipotensión ↑ LDL	Suspender con TFG < 30-50
Glitazonas o TZD	TZD Pioglitazona (Rosiglitazona *)	Activa la transcripción PPAR	↑ Sensibilidad a la insulina	insulina N o hipos ↑ HDL y ↓ triglicéridos ↓ Presión arterial	0,7-1,5	↑ Peso, edema ↑ Riesgo de ICC ↑ Riesgo de IC	No recomendable

Fuente: Cano Pérez, 8va edición, 2019.

Recomendaciones de la ADA del tratamiento de la DM2²⁸:

- La metformina, si no está contraindicada o no se tolera, es el fármaco inicial preferido para el tratamiento de la DM2.

- El uso a largo plazo la metformina puede generar déficit de vitamina B12. Se realizarán analíticas de control, en especial en caso de anemia o neuropatía.

- Considere iniciar el tratamiento con insulina en DM2, recién diagnosticada con A1C $\geq 10\%$ y/o glucemia ≥ 300 mg/dl.

- En diabéticos sin ECV, el tratamiento será: estilo de vida y metformina. Si a los 3 meses no mejora el nivel de A1C, agregue un fármaco adicional.

- En diabéticos con ECV, el tratamiento se iniciará: estilo de vida y metformina. Tras evaluar la situación se incorporará un fármaco reductor de eventos y mortalidad cardiovascular (CV) (empagliflozina o liraglutida).

- En pacientes con DM2 que no alcanzan los objetivos glucémicos, se intensificará los fármacos o considerará la insulina, que no debería demorarse.

- La metformina debe continuarse cuando se combine con otros fármacos, incluida la insulina.

Considere una combinación de metformina y cualquier fármaco preferido (sulfonilureas-glinidas, inhibidor de la DPP-4, inhibidor de SGLT2, agonista del GLP-1 o insulina basal) si el objetivo de A1C no se alcanza después de 3 meses y el paciente no tiene ECV. En casos de CV, se agregará un agente que demuestra un menor riesgo de CV. Si no se logra el objetivo después de tres meses, intente usar una combinación de tres medicamentos. Si la A1C no disminuye después de otros 3 meses de terapia triple, incluyendo la insulina combinada, se debe repetir el tratamiento²⁸.

Inyecciones de insulina: En algunas situaciones, la diabetes tipo 2 puede empeorar y requerir la administración de insulina, ya sea sola o en conjunto con otros medicamentos. Cuando ocurre una pérdida progresiva de función β pancreática provocada a largo plazo que un número importante de pacientes disminuyan la producción de insulina exógena en el cuerpo, un 70% de los pacientes con DM2 precisaron tratamiento con insulina para mantener un buen control de su glucosa en sangre después de transcurridos 10 años desde su diagnóstico. En algunas situaciones específicas, como durante los ingresos hospitalarios (principalmente durante el período perioperatorio) o durante el embarazo, la insulina puede ser la opción de elección. Los diabéticos de tipo 2 pueden controlarse adecuadamente con solo insulina basal o con otros antidiabéticos, a diferencia de los diabéticos de tipo 1²⁸.

El objetivo de la insulinización es imitar las fases fisiológicas de secreción de insulina en el cuerpo. Se inicia cuando hay una falla primaria o secundaria a sulfonilureas, ya sea que el paciente no logró el objetivo inicial o que la glicemia vuelve a dispararse después de mantenerse controlado durante al menos dos años³¹.

Insulina Basal: En caso de hiperglucemia elevada, el régimen más conveniente es la insulina basal; comience con 10 UI/día o 0,1-0,2 UI/kg/día. La dosis diaria recomendada es

de 0,3 a 0,7 UI/kg/día; sin embargo, en individuos obesos pueden ser necesarias hasta 1,5 UI/kg/día. Para reducir la hipoglucemia nocturna, se pueden usar análogos de insulina de acción prolongada en lugar de NPH cuando se agrega insulina basal a fármacos orales. Pero el uso de insulina humana puede ser una opción práctica debido al alto costo de los análogos. La relación costo-eficacia es crucial porque los precios de la insulina y los medicamentos orales han aumentado²⁸.

Insulina en bolo: Muchos DM2 pueden necesitar dosis de insulina en bolo además de la insulina basal (nocturna). Dado que tienen una acción rápida, se preferirán los análogos de acción rápida²⁸.

Insulina previamente mezclada: Estos productos tienen componentes tanto basales como prandiales, lo que permite una sola inyección. Eso tiene beneficios y desventajas²⁸.

Una combinación de insulina. La terapia con insulina combinada se iniciará si la insulina basal no se ha ajustado a la glucemia en ayunas y la A1C sigue siendo alta. Para evitar regímenes complicados o costosos, se debe mantener la metformina y otros agentes orales de forma individual al comenzar esta terapia²⁸.

En la tabla 9 se expone los diferentes tipos de insulinas que se encuentran disponibles para el tratamiento hipoglucemiante²⁸.

Tabla 9. Perfil de las insulinas

Tipo de insulina	Perfil de acción			Acción fisiológica	Desventajas
	Inicio	Pico	Duración		
Insulina Humana				↓ Glucosa ↓ Producción hepática de glucosa Cetogénesis	Hipoglucemia ↑ Peso Rechazo a la inyección
Insulina regular o rápida	30 min	2-4h	6-8h		
De acción intermedia					
NPH	1-2h	4-10h	12-18h		

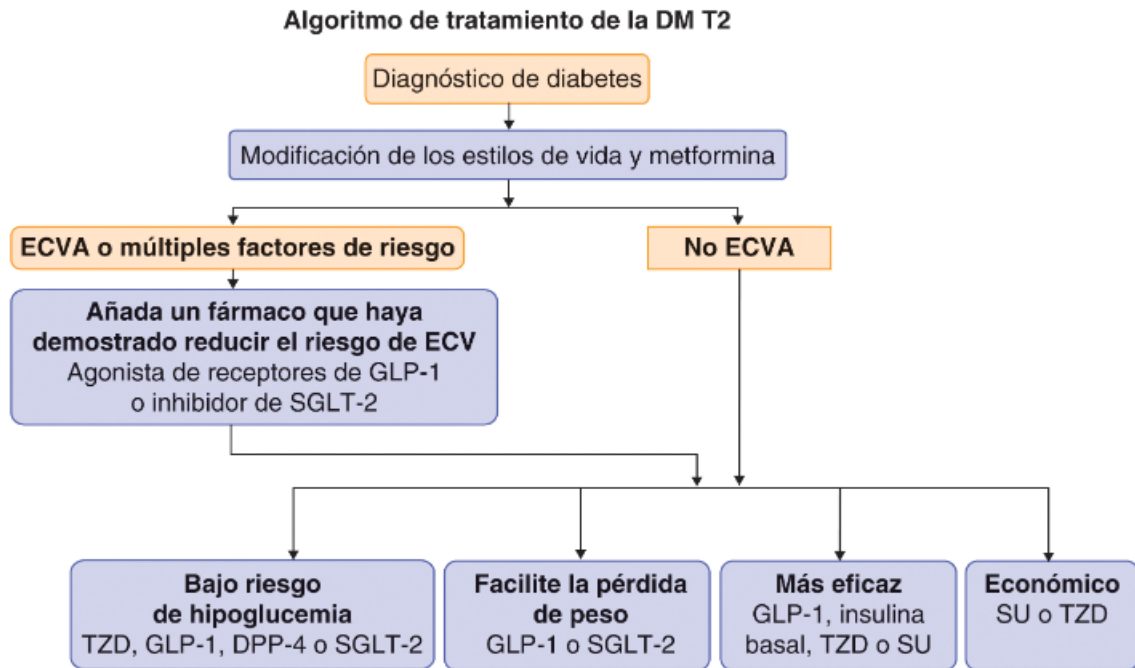
Mezcla 30/70 (regular + NPH)	30 min	3-8h	12h		
Análogos de insulina					
Rápidos					
Lispro, aspart, glulisina	10- 15min	1-2h	3-4h		
De acción intermedia					
Mezclas al 25, 30 y 50%	10- 25min	2-8h	12h		
De acción prolongada					
Glargina	1-2h	No tiene	20-24h		
Detemir	1-2h	No tiene	16-18h		
Degludec	2-6h	-	40-42h		

Fuente: Cano Pérez, 8va edición, 2019.

2.2.8.1.2.1 Algoritmos terapéuticos

El uso de regímenes de múltiples fármacos es común en la diabetes de tipo 2 y se han creado algoritmos para guiar el tratamiento, pero la evidencia actual que respalda estas recomendaciones es limitada. En la mayoría de los casos, se acepta que la metformina debiese ser el primer tratamiento y que se pueden agregar otros fármacos (si fuera necesario), pero no se sustituye a la metformina. El costo, la eficacia, el perfil de efectos secundarios (como la hipoglucemia o el aumento de peso) y la preferencia del paciente son algunos de los factores que determinan la selección de una combinación de fármacos particulares²⁶. Esto se puede observar en la figura 1 donde se explica de manera resumida el algoritmo de tratamiento de la DM2.

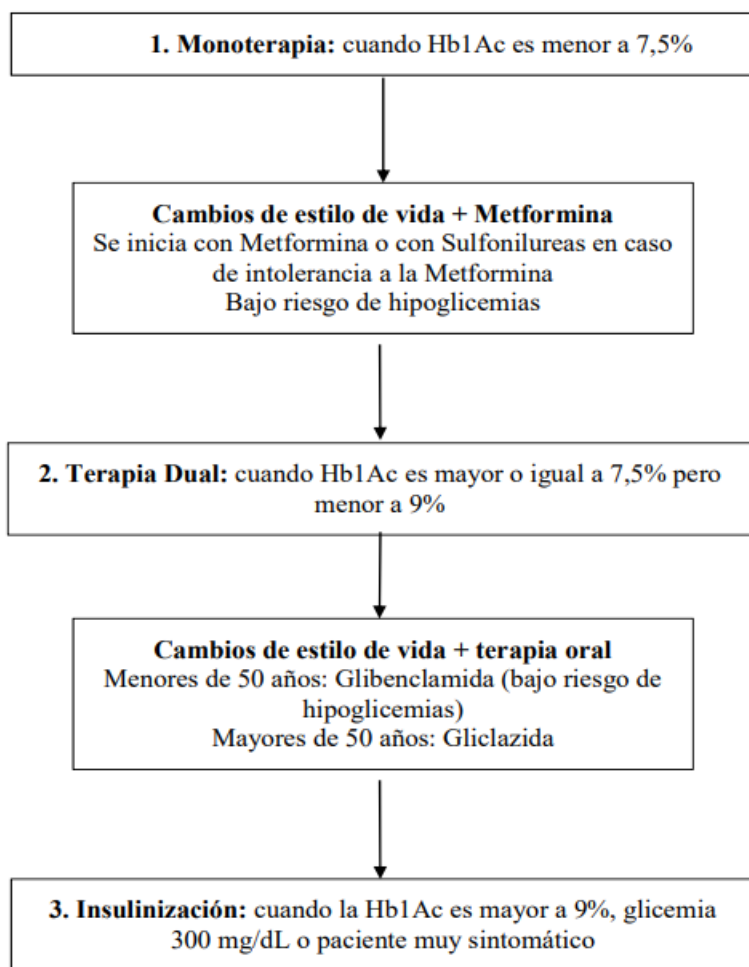
Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la DM2.



Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021.

Para comenzar con un régimen de tratamiento para una persona con DM2, es necesario que el médico conozca bien a su paciente, es importante individualizar el tratamiento a cada paciente que se le envía tratamiento y solo dar el tratamiento farmacológico solo cuando el tratamiento no farmacológico haya fallado y no se logren las metas desde un inicio. Lo mejor es comenzar con una terapia que involucre cambios en el estilo de vida para mantener un nivel saludable de glucosa en sangre, como actividad física y dieta. Además, cuando los valores iniciales de HbA1c sean superiores al 7.5%, se indicará terapia farmacológica. Se da un plazo de tres meses para los pacientes motivados a cambiar su estilo de vida antes de comenzar a tomar un fármaco. Todo tratamiento debe ser personalizado y se elige en función del perfil del paciente. En la figura 2 se muestra el seguimiento farmacológico que se le debe de dar a un paciente para su inicio³¹.

Figura 2. Inicio del tratamiento para paciente con DM2



Fuente: Cartin N., et al., Diabetes Mellitus: patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento, 2023.

La CCSS incluye insulina de acción intermedia (insulina NPH), que se usa para cubrir la producción de glucosa hepática durante los periodos de ayuno, e hipoglicemiantes orales como Glibenclamida, Glicazida y Metformina, que cubren los aumentos de glucosa después de cada ingesta³¹. A nivel privado se cuenta incluso con un amplio catálogo de fármacos que incluso ayudan a mejorar grandemente la calidad de vida de los pacientes, puesto que muchos de ellos vienen en combinación de otros.

2.2.9 Cáncer de páncreas asociadas como complicación de la diabetes

La diabetes es un factor de riesgo para el CP. Se ha demostrado que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad en realidad. Esto se debe a

que la diabetes puede dañar el páncreas y aumentar la producción de algunas hormonas, aumentando el riesgo de CP³². Las personas que tienen diabetes deben seguir las recomendaciones médicas para controlar su enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones.

El CP es una de las pocas enfermedades que tienen un pronóstico desfavorable. Se está volviendo cada vez más común y es una de las principales causas de muerte relacionadas con el cáncer en todo el mundo. Debido a un aumento global de su incidencia, la DM2 también es un factor importante en la morbilidad. Se espera que en 2045 alcance los 700 millones³².

Se cree que la diabetes de larga duración es un pequeño factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, la diabetes de nueva aparición (NOD), particularmente después de los cinco años Se observa con frecuencia que una década de vida de un PC subyacente es una señal. Además, la obesidad está aumentando rápidamente en todo el mundo, lo que contribuye significativamente al desarrollo de DM2 y CP³². Como resultado, este aumento en la prevalencia de diabetes y obesidad puede eventualmente aumentar el riesgo de CP en un gran número de personas en un futuro cercano.

La DM2 aumenta el riesgo de desarrollar CP, y algunos medicamentos antidiabéticos pueden alterar esta posibilidad. La diabetes recién desarrollada, en conjunto con otros marcadores clínicos y bioquímicos, puede ser un excelente método para detectar la enfermedad de Parkinson. Por el contrario, el resultado del tratamiento de CP se ve afectado por el estado glucémico. Se necesita una mayor conciencia entre los médicos sobre la relación bidireccional entre la diabetes mellitus y la enfermedad de Parkinson³².

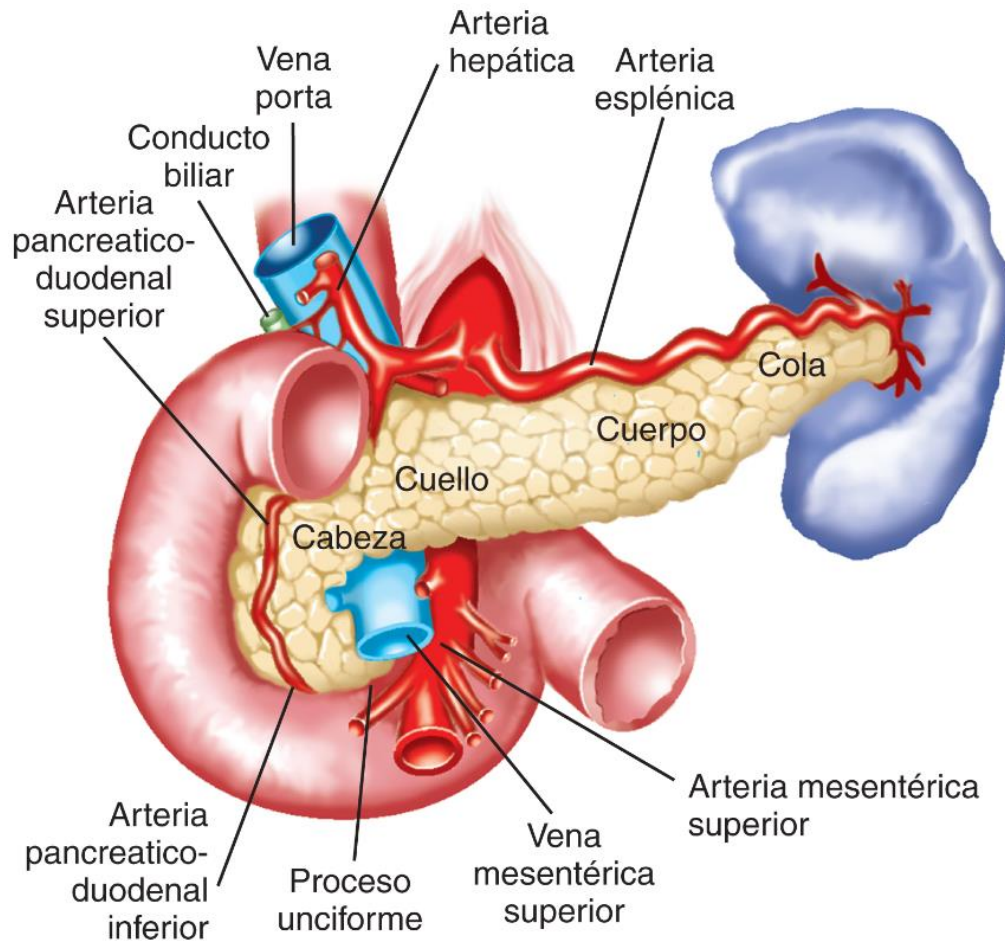
2.3 Cáncer de páncreas

2.3.1 Generalidades del páncreas

El páncreas es una glándula blanda, alargada y aplanada que mide entre doce y veinte centímetros. La masa de la glándula adulta oscila entre 70 y 110 gramos. El páncreas es toscamente lobular y cubierto por un tejido conjuntivo fino, sin una cápsula real. Se encuentra principalmente en el retroperitoneo, aproximadamente a nivel de las vértebras lumbares L1-L2. La cabeza del páncreas se encuentra en la curvatura del duodeno en la parte derecha, mientras que el resto del páncreas se encuentra oblicuamente en la parte posterior del

abdomen, con la cola llegando incluso a la superficie gástrica del bazo. Esto se puede observar en la figura 3 donde se observa la ubicación y forma del páncreas³³.

Figura 3. Ubicación y forma de páncreas.

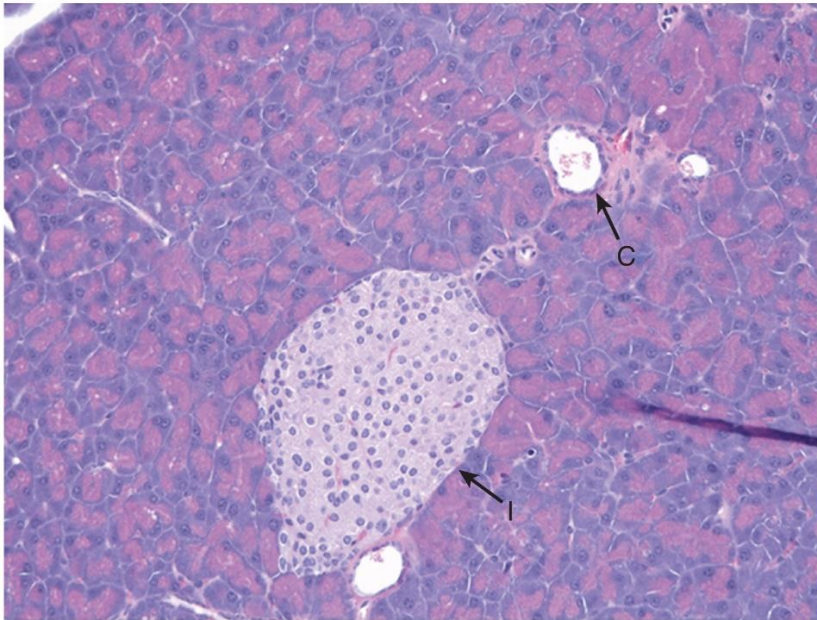


Fuente: Sleisenger y Fordtran, 11va edición, 2022.

El páncreas es una glándula mixta que tiene actividad exocrina, produciendo enzimas digestivas y sustancias tampón, además de realizar funciones endocrinas. El páncreas endocrino está formado por pequeños grupos de células dispersos por toda la glándula, rodeados por células exocrinas. Estos grupos, también conocidos como islotes de Langerhans, constituyen el 2% restante de la población celular pancreática. Las glándulas exocrinas y las glándulas endocrinas constituyen los dos componentes histológicos del páncreas. El 80-85% del órgano se compone de la porción exocrina, que está formada por numerosos acinos que drenan en el sistema de ductos pancreáticos. Las células acinares son

grandes, piramidales y polarizadas. Las células columnares que producen moco cubren el sistema de conductos. El conducto de Wirsung es el conducto principal del páncreas, donde drenan aproximadamente cincuenta conductos secundarios de menos tamaño. En la figura 4 se logra apreciar un corte histológico del páncreas con los tipos de glándulas que tiene el mismo³³.

Figura 4. Corte histológico del páncreas



Fuente: Sleisenger y Fordtran, 11va edición, 2022.

El páncreas endocrino tiene cinco clases principales de células. Las células son las más numerosas y representan del 50 al 80% de los islotes. Se secretan amilina e insulina. Las células PP, también conocidas como células F, son del 10 al 35% de la población y secretan adrenomedulina y polipéptido pancreático. Las células alfa secretan glucagón del 5 al 20%. Las células δ , que liberan somatostatina, y las células ϵ , que liberan grelina, representan el 5% restante. Las hormonas adicionales, como la galanina, son producidas por otras subpoblaciones menos comunes de islotes³³.

El intestino delgado absorbe la glucosa después de comer. Esta molécula ingresa al páncreas a través de un cotransporte con sodio y luego es introducida en el órgano por el transportador GLUT2³⁴.

Con la presencia de glucosa, el páncreas libera insulina para que actúe sobre diferentes órganos y estos puedan absorberla. En función del tejido, hay varios transportadores de glucosa ubicados³⁴:

- GLUT1: en barrera hematoencefálica, placenta, glóbulos rojos, retina
- GLUT2: en páncreas, hígado e hipotálamo
- GLUT4 en músculos cardíaco y esquelético y tejido adiposo). Este es el único insulino-dependiente, por lo que se encuentra en tejidos en los que la acción de la insulina es determinante para poder recibir un aporte continuo de glucosa y poder utilizarla.

La insulina se une a los receptores de la familia de tirosina quinasa cuando llega a estos órganos. Los IRS (sustratos de acción de los receptores de insulina) intervienen en esta cascada de señales muy complejas que ocurre dentro de la célula. Los IRS también dan al tejido especificidad junto con los receptores. Dos ramas pueden participar en la ruta de señalización, y ambas convergen en mTOR-3³⁴.

1. PI3K: asociada a los efectos metabólicos de la insulina.

2. RAS/MAP quinastas: asociada a los efectos mitogénicos de la insulina. Esta acción mitogénica de la insulina determina que los pacientes diabéticos tengan una mayor tendencia a desarrollar cáncer.

El páncreas es esencial para regular el metabolismo y mantener la homeostasis del azúcar en sangre. La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta la regulación de la glucosa en sangre y puede ser causada por alteraciones en la función del páncreas. El páncreas, además de sus funciones digestivas y endocrinas, debe mantenerse saludable. Las enfermedades del páncreas, como la pancreatitis y el CP, pueden afectar su función y su salud general. La prevención, la detección temprana y el tratamiento adecuado de las enfermedades del páncreas son esenciales para mantener una buena salud.

2.3.2 Definición de cáncer de páncreas

El cáncer que se desarrolla en el páncreas se conoce como cáncer pancreático. Cuando las células del cuerpo comienzan a crecer sin control, se produce el cáncer. El tipo más común de CP es el adenocarcinoma pancreático y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (NET)

son menos comunes³⁵. El CP es considerado uno de los tipos más mortales porque se diagnostica generalmente en etapas avanzadas y puede crecer y propagarse rápidamente sin causar síntomas en sus primeras etapas. El fumar, tener antecedentes familiares de CP, tener diabetes, ser obeso y tener enfermedades crónicas del páncreas son algunos de los factores de riesgo para el CP.

Aproximadamente el 45 al 65 % de los pacientes con carcinoma de páncreas tienen diabetes, y el porcentaje de pacientes que desarrollan hiperglucemia recién diagnosticados puede llegar al 80 %. Desde el punto de vista fisiopatológico, los estudios más recientes sugieren que la diabetes mellitus asociada con el CP es un tipo único de diabetes. Se basan en la elevada prevalencia de DM en el CP (incluso por encima de estados diabetogénicos bien conocidos como la obesidad, el embarazo o el síndrome de ovarios poliquísticos) y la estrecha presentación temporal de ambas entidades³⁶.

2.3.3 Epidemiología

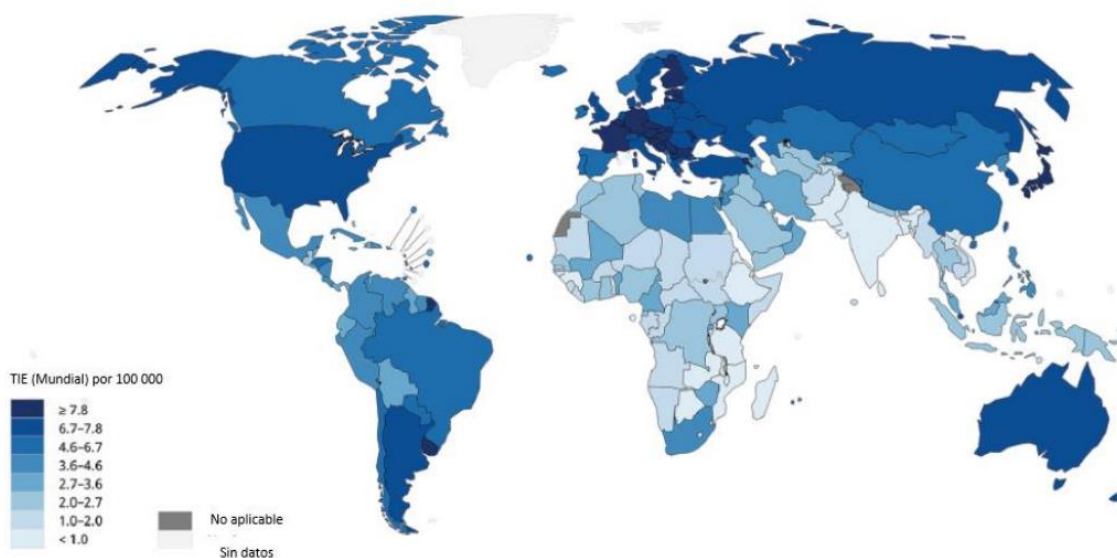
La epidemiología del CP proporciona datos sobre su frecuencia, distribución y factores de riesgo. Aunque es un tipo de cáncer relativamente raro, el CP es extremadamente agresivo y suele diagnosticarse en etapas avanzadas. Las significativas variaciones geográficas y temporales en la especificidad y sensibilidad del diagnóstico clínico, así como en la proporción de casos históricamente verificados, complican el estudio epidemiológico de esta enfermedad. Las tasas de incidencia y mortalidad reportadas pueden verse afectadas por diferencias en el acceso a los sistemas de salud³⁷.

Aunque no es muy común en la población, el CP tiene una alta mortalidad. Se calcula que hay 78.000 casos en Europa y 32.000 nuevos casos en Estados Unidos. Dado el estado avanzado de la enfermedad, menos del 20% de los pacientes serán resecados al momento del diagnóstico. La supervivencia generalmente dura entre 10 y 20 meses después de la intervención quirúrgica. En los últimos tiempos ha habido un aumento en la prevalencia de este tumor, lo que ha llevado a que se diagnostiquen 9252 nuevos casos de CP en España en 2020. Además, este tumor fue la cuarta causa de muerte por cáncer en España en 2020, con 7427 casos. La mayoría de los pacientes con CP tienen entre los 65 y los 70 años. Este tumor es raro en personas menores de 60 años, por lo que es necesario descartar la posibilidad de una alteración genética³⁸.

Los Afroamericanos (12 por cada 100 000 hombres y 10 por cada 100 000 mujeres) y las poblaciones indígenas de Oceanía tienen las tasas más altas de mortalidad de Adenocarcinoma Ductal Pancreático. En India, África Norte y Central, así como en el Sureste de Asia, se registraron las tasas más bajas (menos de 2 por cada 100 000 hombres y 1 por cada 100 000 mujeres), que pueden ser parcialmente atribuibles a la falta de diagnóstico. En comparación con los caucásicos que viven en la misma región, las tasas en Afroamericanos en Estados Unidos varían entre el 50 y el 100 por ciento. En el año 2002, se registraron alrededor de 230 000 casos nuevos en todo el mundo, con el 60 % de estos casos ocurriendo en países de altos recursos. La tasa de incidencia es aproximadamente el 50 % mayor en hombres que en mujeres³⁷.

A pesar de que los ADP son la mayoría de los nuevos diagnósticos de CP (69,9%), se presenta una minoría de otros subtipos de adenocarcinomas, como el papilar (0,1%), el mucinoso (2,7%), el productor de mucina (1,2%) y el carcinoma ductal infiltrante (9,5%). La minoría restante de los subtipos de carcinoma incluye tumores de células islotas (1%)³⁹. En la figura 5 se muestran las tasas de incidencia por edad a nivel mundial de CP en ambos sexos para el 2018³⁷.

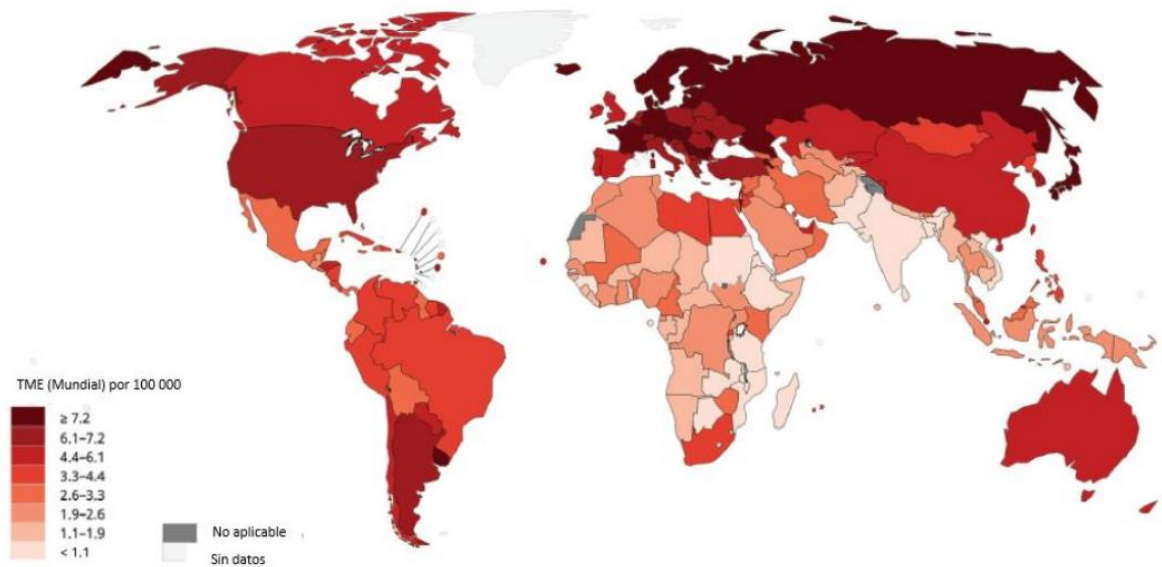
Figura 5. Tasas de incidencia por edad a nivel mundial de cáncer de páncreas en ambos sexos para el 2018.



Fuente: Gaitán Brenes G, Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas [Tesis de grado], Costa Rica, 2019.

En la figura 6 se puede apreciar la tasa de mortalidad (mundial) estimada estandarizadas para edad, para el CP en el 2018, para ambos sexos, todas las edades³⁷.

Figura 6. Tasa de mortalidad por edad para el cáncer de páncreas en ambos sexos para el 2018.



Fuente: Gaitán Brenes G, Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas [Tesis de grado], Costa Rica, 2019.

2.3.3.1 Cáncer de páncreas en Costa Rica

De acuerdo con los datos más recientes disponibles del MS y del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), las neoplasias pancreáticas no se encuentran entre las 10 enfermedades más comunes en el año 2014. Sin embargo, sí están incluidas en la mortalidad por tumores malignos más frecuentes en ese mismo año. Con 126 casos (tasa de 5,27 por cada 100 000), ocupa el séptimo lugar en mortalidad para las mujeres, 45 de ellos en el grupo de 75 ó más años y 23 en el grupo de 60 a 64 años³⁷. En Costa Rica, al igual que en otros países, la prevalencia y la incidencia del CP han variado con el tiempo y están sujetas a la recopilación de datos epidemiológicos e investigaciones en curso.

2.3.4 Prevalencia

La prevalencia tiene en cuenta a las personas que ya han sido diagnosticadas y que aún están vivas, a diferencia de la incidencia, que mide la cantidad de nuevos casos diagnosticados en un período de tiempo determinado. La prevalencia puede variar según el lugar²⁶.

Es importante destacar que el CP tiende a ser diagnosticado en etapas avanzadas y que muchas personas fallecen poco después de recibir el diagnóstico debido a su agresividad y baja tasa de supervivencia²⁶.

2.3.5 Fisiopatología

La fisiopatología del CP es un proceso complejo que implica una variedad de cambios genéticos y moleculares que conducen al desarrollo de células cancerosas en el páncreas. A pesar de que la comprensión completa de la fisiopatología del CP todavía está en desarrollo, se han identificado algunos eventos importantes que contribuyen a su desarrollo. Se ha demostrado que existen numerosos oncogenes y genes supresores tumorales que intervienen en el crecimiento del CP, contribuyendo al crecimiento del tumor en sí mismo y alterando el microambiente circundante. Cuando las mutaciones les confieren actividad constitutiva, los oncogenes, que normalmente se encuentran inactivos en las células normales, inducen una proliferación celular incontrolada al inhibir la apoptosis y activar el ciclo celular. El oncogén KRAS, que se encuentra en el cromosoma 12, es el que muta más en el CP. codifica una proteína que se encuentra en la membrana que tiene actividad de GTP-asa y obstaculiza la transducción de señales. Cuando KRAS se activa debido a una mutación (normalmente una mutación puntual en el codón 12), comienza a funcionar sin control de los factores de crecimiento y provoca una activación crónica de sus compañeros de señalización, PI3K, MAPK y RAF. Esto inhibe la apoptosis y activa el ciclo celular, la migración, la angiogenia, el remodelado citoesquelético y la proliferación descontrolada²⁶.

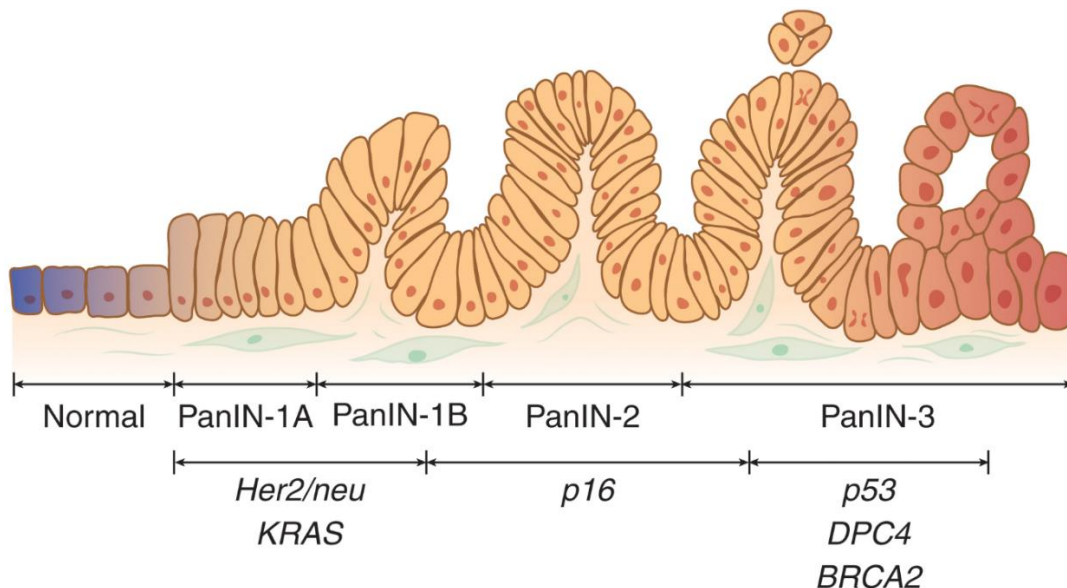
Hay varias vías de señalización importantes involucradas en la oncogenia pancreática. La señalización hedgehog (Hh) es importante para la embriogénesis, controla el ciclo celular y la apoptosis, fomenta la formación de estroma tumoral y con frecuencia está regulada al alza, lo que es anormal en las neoplasias pancreáticas. En el CP, la vía NOTCH puede

activarse de forma inusual, lo que contribuye al crecimiento tumoral y evita la diferenciación terminal de las células hasta el momento adecuado.

2.3.6 Lesiones precursoras

Los cambios anormales en las células del páncreas que aumentan el riesgo de desarrollar CP en el futuro se conocen como lesiones precursoras del CP. Debido a que brindan la oportunidad de intervenir antes de que el cáncer invasivo se desarrolle, es crucial identificar y vigilar estas lesiones precursoras. El descubrimiento de que la mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos evolucionan de forma secuencial desde un epitelio ductal de histología normal, a una neoplasia intraepitelial pancreática de grado bajo, a una neoplasia intraepitelial pancreática de grado alto y finalmente a un carcinoma invasivo ha sido un avance significativo para comprender el desarrollo del CP. La acumulación de alteraciones en ciertos genes está relacionada con este proceso. Esto se puede observar en la figura 7 donde se expone que los cambios moleculares en el desarrollo del ADP comienzan con algunos cambios precoces, como el desarrollo de mutaciones en KRAS y el acortamiento de telómeros. Luego, la expresión de la ciclina D1 y la función p16 se pierden. La expresión de p53 y la disminución de SMAD4/DPC4 son los cambios posteriores. La neoplasia intraepitelial pancreática es conocida como PANIN²⁶.

Figura 7. Modelo de progresión genética del adenocarcinoma pancreático.



Fuente: Goldman – Cecil, 26va edición, 2021.

La detección y el tratamiento de lesiones precursoras pueden ayudar a prevenir o detectar el CP en etapas más tempranas, cuando es más tratable. La evaluación y el tratamiento de las lesiones precursoras con frecuencia incluyen procedimientos como la TC, la resonancia magnética, la endoscopia y, en algunos casos, la cirugía para extraer lesiones de alto riesgo⁴⁰. Las personas que tienen factores de riesgo conocidos para el CP, como antecedentes familiares de la enfermedad o mutaciones genéticas heredadas, deben someterse a pruebas de detección regulares y seguir las recomendaciones de su equipo médico para reducir el riesgo de desarrollar el CP o detectarlo en etapas tempranas.

2.3.7 Causas y factores de riesgo del cáncer de páncreas

El CP es una enfermedad multifactorial, lo que significa que generalmente no tiene una causa clara, sino que es el resultado de una serie de factores diferentes que interactúan entre sí. Las tasas de incidencia del CP varían entre regiones y poblaciones, por lo que se cree que los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida son la etiopatogenia. Sin embargo, la causa exacta del CP es desconocida⁴⁰.

Varios estudios epidemiológicos han ayudado a identificar factores de riesgo para el CP. Se ha sugerido que la edad, varias condiciones médicas, factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, factores ambientales y condiciones genéticas están relacionados. Los factores genéticos solo afectan el 10 al 15 % del CP⁴⁰.

Los siguientes son factores de riesgo para el CP: fumar, obesidad, tener antecedentes personales de diabetes o pancreatitis crónica, y tener antecedentes familiares de CP o pancreatitis crónica. Otro factor por considerar ante la sospecha es la presencia de ciertas afecciones hereditarias. El consumo de tabaco es el factor de riesgo ambiental más relacionado con el CP. El consumo de cigarrillos es responsable del 20 % al 25 % de los casos de CP, seguido por la pancreatitis crónica causada por el consumo de bebidas alcohólicas y la diabetes mellitus (más del 50 % de los casos en más de 10 años de tenerla). Los fumadores tienen un riesgo cuatro veces mayor que los no fumadores y se cree que los carcinógenos del tabaco ingresan al páncreas a través del flujo biliar⁴¹.

Hasta el momento, los investigadores no han logrado relacionar las características principales de este tipo de tumor, como su agresividad, con modificaciones específicas en el

ADN del tumor, conocidas como mutaciones. Además, el CP causa metástasis más rápidamente que otros tipos de cáncer⁴¹.

El factor de riesgo no modificable más significativo es la edad, y las tasas de incidencia aumentan en conjunto con esta. La frecuencia es del 80 % entre los 60 y 80 años y es muy poco común antes de los 40 años. Según un estudio de cohorte danés reciente, las personas con pancreatitis crónica (PC) tienen un mayor riesgo de muerte por cáncer, particularmente CP, y tienen más comorbilidades que las personas sin PC⁴¹.

La historia familiar aumenta el riesgo de CP entre 1,9 Fold (F) y 13 Fold (F), se considera importante en familias de primer grado con un riesgo de 6,8 F, y aumenta hasta un 17 F en individuos con tres o más familiares con historial de cáncer. Esta lesión se encuentra más frecuentemente en personas más jóvenes y está relacionada con otros cánceres como mama, ovario y vías biliares. En medicina, la falla es el modelo matemático y estadístico más utilizado. Es una modelización matemática que permite crear modelos de predicción, evaluación y cuantificación del grado de riesgo⁴¹.

Se ha investigado la diabetes como un factor de riesgo y como una manifestación precoz del CP. El riesgo relativo de los diabéticos en comparación con los no diabéticos para el desarrollo del CP fue de 2 en un metaanálisis de gran tamaño que estudió pacientes con diabetes de larga evolución (> 5 años). Además de la diabetes de larga duración, se ha investigado la diabetes de inicio (en los dos años posteriores al diagnóstico). En los 2 años siguientes al diagnóstico de diabetes, se encontró un riesgo 2,2 veces mayor de desarrollar CP, según un estudio de la Administración de Veteranos de EE. UU³⁹. Se ha observado una correlación entre la diabetes y el CP, que es un tema de investigación actual. Hay evidencia que sugiere que la diabetes tipo 2 puede estar relacionada con un mayor riesgo de desarrollar CP, aunque no se entiende completamente. La conexión entre la diabetes tipo 2 y el CP es compleja y requiere más investigación. Es crucial mantener un control adecuado de la enfermedad y hablar con el médico sobre la gestión de la salud en general, incluida la vigilancia de los factores de riesgo de CP, si un paciente desarrolla diabetes tipo 2.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de las personas con factores de riesgo no desarrollan CP, mientras que algunas personas sin factores de riesgo conocidos pueden desarrollarlo. El CP es una enfermedad compleja. La investigación continua ayuda a

comprender mejor las causas subyacentes del CP y ayuda a encontrar factores de riesgo adicionales. Las estrategias importantes para prevenir el CP son la detección temprana y la reducción de factores de riesgo modificables, como el tabaquismo y la obesidad.

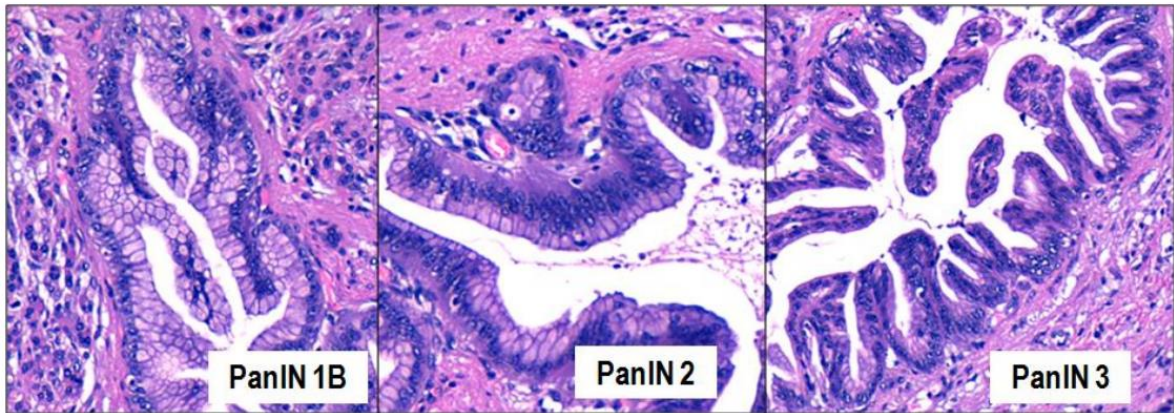
2.3.8 Tipos

La parte, exocrina, endocrina y otros tejidos conjuntivos del páncreas pueden causar neoplasias malignas. La histopatología del páncreas es muy variada y rica en detalles, lo que sorprende cuando se compara con cualquier otro órgano. De igual manera hay diferentes tipos de neoplasias que pueden ser precursores para un CP donde muchos de estos son identificados muy tardíamente por el médico, debido a que se presentan en la gran mayoría asintomáticos o incluso con síntomas muy atípicos³⁹. Entre estos se pueden mencionar:

2.3.8.1 Neoplasia pancreática intraepitelial (NPIIn)

La lesión que precede al CP es la neoplasia intraepitelial pancreática (NPIIn), también conocida como PanIN (por sus siglas en inglés, pancreatic intraepithelial neoplasia). Estas lesiones se caracterizan por cambios anormales en las células que revisten los conductos pancreáticos y se consideran precursores del adenocarcinoma ductal del páncreas, el tipo más común de CP. Estas lesiones están relacionadas con cambios graduales en el núcleo, la polaridad epitelial y la estructura celular que pueden resultar en un carcinoma in situ (NPIIn-3). Las NPIIn en estadios iniciales (NPIIn-1a, NPIIn-1b y NPIIn-2) se pueden encontrar en tejidos de pacientes con pancreatitis crónica sin ADP, o incluso en autopsias con páncreas aparentemente normales. Sin embargo, en la progresión a ADP, cada estadio de NPIIn está relacionado con modificaciones de oncogenes y genes supresores tumorales cada vez más frecuentes, como Ki-RAS (90-100%), p16INK4a (90-95%), p53 (50-85%), DPC4/SMAD4 (50%) y BRCA2 (10%). A pesar de que se reconoce que la NPIIn es el precursor preferido del ADP, no se descarta la posibilidad de que otras vías evolucionen hasta el ADP, como los tumores quísticos del páncreas (TPMI/NQM) que causan coloides, carcinomas de páncreas tubulares y oncocíticos³⁹. En la figura 8, se puede apreciar imágenes histopatológicas microscópicas de los diferentes grados de NPIIn⁴².

Figura 8. Fotografías microscópicas de los diferentes grados de NPIIn.

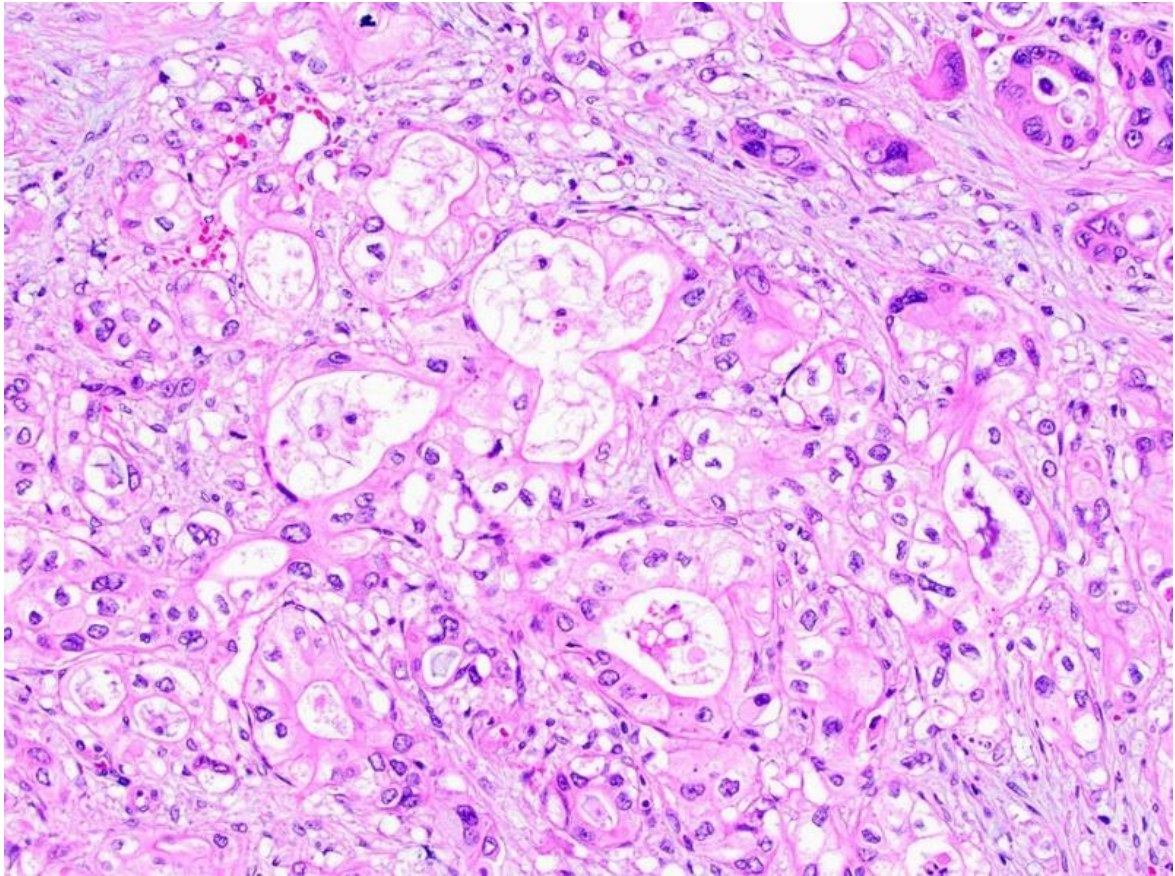


Fuente: Salcedo Allende M. Neoplasia intraepitelial pancreática y ADP: Estudio de factores de las vías de señalización celular y su correlación con la clínica [Tesis de grado], Barcelona, 2015.

2.3.8.2 Adenocarcinoma ductal de páncreas

El tipo más común de CP es el ADP, a veces llamado simplemente CP. Representa la mayoría de los casos de CP y es conocido por su agresividad y su tendencia a diagnosticarse en etapas avanzadas. El ADP es un adenocarcinoma infiltrante con epitelio maligno invasivo y diferenciación ductal que carece de componentes predominantes de cualquier otro tipo de carcinoma. Las glándulas se infiltran histológicamente de forma aleatoria alterando la estructura lobulillar, normalmente con invasión perineural y vascular. Los núcleos tienen pleomorfismo y se pueden encontrar restos necróticos en los conductos. En función de la producción de mucina, la mitosis por campo de gran aumento y el grado de atipia nuclear, los tumores se clasifican como bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. La mayoría de los ADP expresarán CK 7, 8, 13, 18 y 19, así como mesotelina, CA19-9, CA-125, MUC1, MUC3, MUC4 y MUC5AC³⁹. En la figura 9 se logra ver glándulas/nidos tumorales mal formados con células poligonales que tienen citoplasma claro (en comparación con las glándulas tumorales eosinófilas con núcleos hiper cromáticos en la esquina superior derecha)⁴³.

Figura 9. Adenocarcinoma ductal de páncreas en microscopia.



Fuente: Vazzano J., Chan W. Adenocarcinoma Ductal de Páncreas, 2023.

La investigación sobre el ADP se centra actualmente en encontrar biomarcadores tempranos, terapias más efectivas y métodos de prevención. Debido a su pronóstico difícil, es crucial aumentar la conciencia sobre los factores de riesgo y los síntomas y pedir atención médica de inmediato si se sospecha un problema.

2.3.8.3 Adenocarcinomas pancreáticos mucinosos

La producción de mucina, una sustancia viscosa, por parte de las células cancerosas es la característica de un subtipo de CP conocido como adenocarcinomas pancreáticos mucinosos. Estos cánceres provienen de las células que recubren los conductos pancreáticos y, en comparación con el ADP, que es el tipo más común y agresivo de CP, a menudo tienen un comportamiento más indolente³⁹. Es importante tener en cuenta que los cánceres de páncreas deben ser diagnosticados y tratados por médicos especializados en oncología y de la misma manera trabajar de la mano con el personal de salud para poder ser identificados a

tiempo. Las investigaciones actuales tienen como objetivo mejorar nuestra comprensión de los distintos subtipos de CP y crear métodos de tratamiento más efectivos.

2.3.8.3.1 Tumor papilar mucinoso intraductal (TPMI)

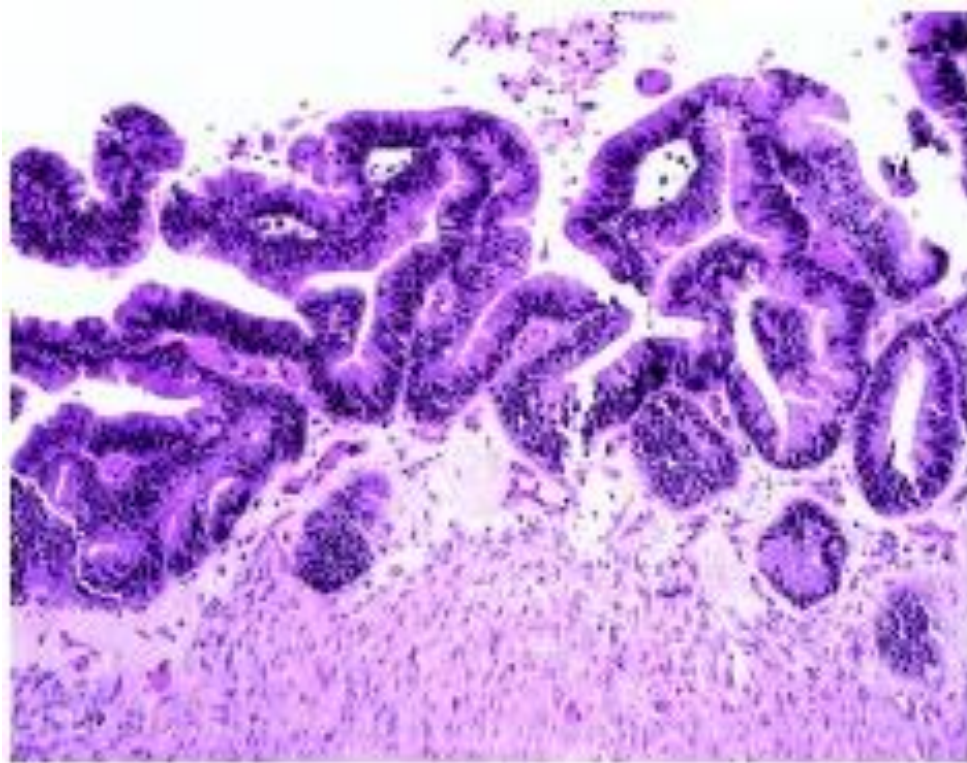
El Tumor Papilar Mucinoso Intraductal (TPMI), también conocido como Tumor Papilar Mucinoso del Conducto Pancreático (TPMCP), es un subtipo específico de CP que ocurre en el páncreas. Su patrón de crecimiento papilar y la producción de mucina lo distinguen de otros tipos de CP. La proliferación intraductal de células mucinosas neoplásicas con grados variables de atipia celular, que normalmente forman papilas, y provocan la dilatación quística de los conductos pancreáticos, lo que resulta en masas palpables en la clínica, es una característica del TPMI. Estas lesiones son cada vez más comunes y contribuyen al 20% de todas las muestras de páncreas resecadas en centros de referencia de gran tamaño. Dependiendo de cómo afecta el sistema de conductos pancreáticos, el TPMI se clasifica como del conducto principal, del conducto secundario o mixto. La probabilidad de albergar un cáncer invasivo es significativamente mayor en los tipos que afectan al conducto principal y mixto (48 y 42%), mientras que es significativamente menor en el TPMI que afecta al conducto secundario (11%). Se han establecido normas clínicas para orientar el momento de la resección quirúrgica de esas lesiones debido a la diferencia significativa en la supervivencia entre las formas invasivas y no invasivas, así como entre las que afectan al conducto principal o al conducto secundario³⁹.

2.3.8.3.1.1 Neoplasia quística mucinosa (NQM)

Las neoplasias quísticas mucinosas son tumores quísticos que se distinguen por la presencia de mucina en su interior. Aunque estos tumores pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, son más comunes en el páncreas. Las NQM son menos comunes que los TPMI, suelen aparecer en mujeres a los 40 años y son responsables del 10 al 45 % de las neoplasias quísticas diagnosticadas en centros de referencia⁶⁶. Son muy similares al TPMI en el análisis histopatológico, excepto por el hecho de que están cubiertas de manera notable por un estroma mesenquimatoso de tipo ovárico. Estas células del estroma tienen núcleos ondulados que con frecuencia exhiben expresión nuclear de receptores de progesterona (50-75%) y estrógenos (25%). Las NQM, a diferencia del TPMI, no tienen comunicación anatómica con los conductos pancreáticos. En una serie, el 44% de los tumores eran benignos,

el 7% eran límite, el 17% tenían un carcinoma in situ y el 33% eran claramente carcinomatosos. Se recomienda el tratamiento quirúrgico para todos los pacientes apropiados debido a la propensión de las NQM a albergar un carcinoma invasivo o in situ³⁹. Esto lo podemos observar en la figura 10 donde las lesiones mucinosas conocidas también como neoplasias macroquísticas, son, las lesiones más frecuentes probablemente⁴⁴.

Figura 10. Neoplasia mucinosa quística por microscopia



Fuente: MEDWARE. Neoplasias quísticas del páncreas: aspectos clínicos y quirúrgicos, Chile, 2005.

2.3.8.4 Tumores neuroendocrinos de páncreas (NET)

Un tipo de cáncer raro que se origina en las células neuroendocrinas del páncreas son los tumores neuroendocrinos de páncreas. Estas células producen hormonas que regulan múltiples funciones del cuerpo. Debido a que se originan en células pancreáticas, los NET también se conocen como tumores de células islotes. Aproximadamente el 1% de los tumores que afectan al páncreas son tumores neuroendocrinos. Se trata de tumores extremadamente raros que se encuentran en el 0,5-1,5% de las autopsias pero que presentan síntomas solo en

1 de cada 68 casos. Son derivados del compartimento de células de los islotes. Las lesiones pueden ser funcionales, lo que significa que producen una hormona que causa síntomas (hipo/hiperglucemia, hiperclorhidria, diarrea, etc.), o no funcionales, lo que significa que solo se pueden detectar de manera inesperada en un estudio de imagen o por el efecto de masa que causan. En general, su apariencia parece ser lesiones no funcionales, como insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPomas, somatostatonomas, entre otras³⁹.

El tratamiento y el pronóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas varían ampliamente según la situación de cada paciente porque son tumores heterogéneos. Para recibir la atención adecuada, las personas con sospecha de tumores neuroendocrinos de páncreas deben ser evaluadas por un equipo médico especializado en oncología.

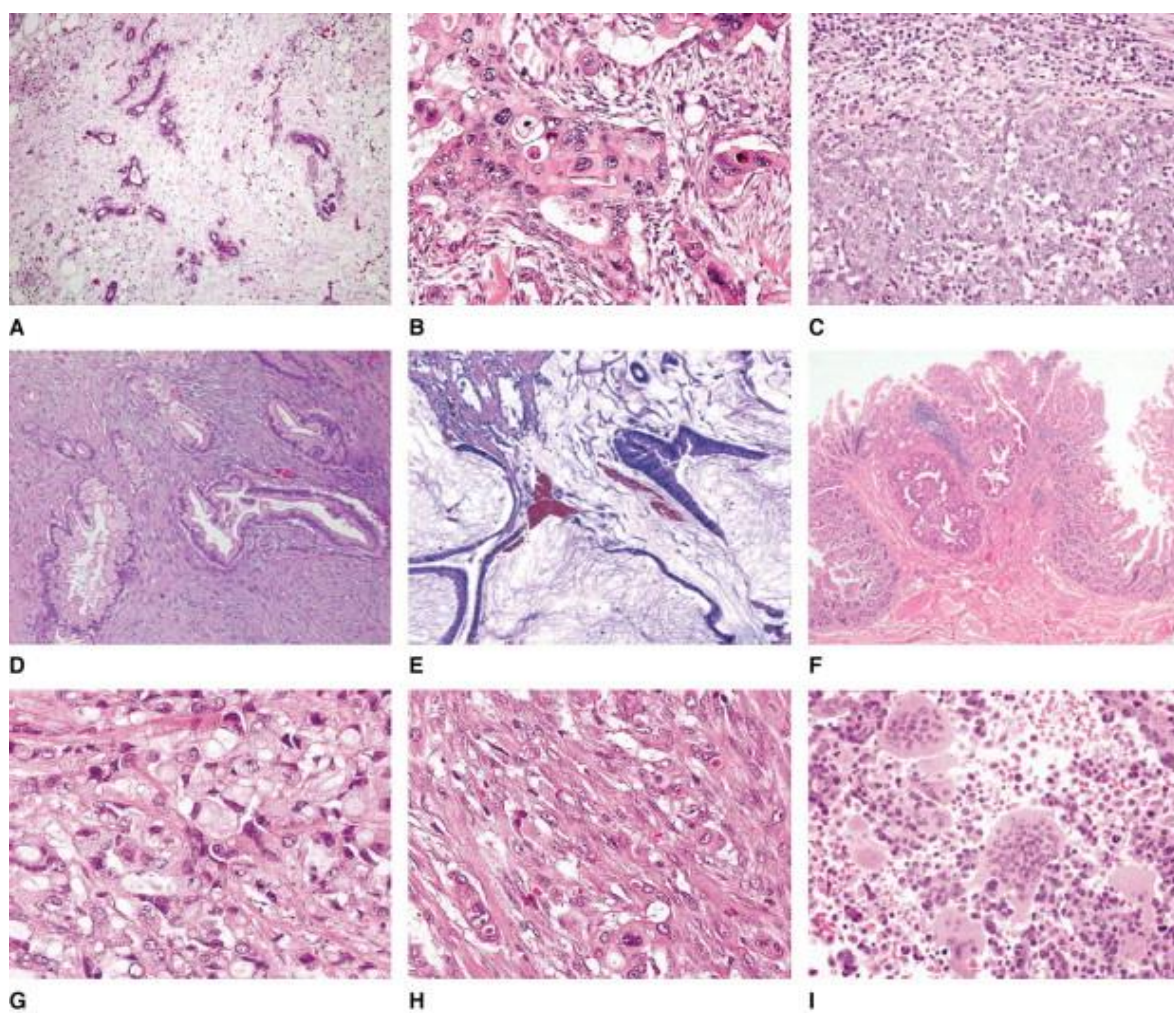
2.3.8.5 Otros tumores pancreáticos

El término "otros tumores de páncreas" se refiere a una amplia gama de tumores menos comunes que no pertenecen a las categorías principales de CP, como el adenocarcinoma ductal o los tumores neuroendocrinos de páncreas. Estos tumores pueden tener diversas características y comportamientos. Estos son algunos ejemplos de tumores pancreáticos adicionales. Estos se pueden apreciar en la figura 11 más adelante³⁹.

- Linfomas,
- Sarcomas,
- Carcinomas de células acinares,
- Carcinomas adenoescamosos,
- Tumores de células gigantes,
- Pancreatoblastomas,
- Cistoadenomas serosos,
- Carcinomas de células en anillo de sello,
- Tumores sólidos y pseudopapilares,
- Carcinomas indiferenciados

Figura 11. Ejemplos del estudio histológico de los carcinomas de páncreas. A. Adenocarcinoma ductal de páncreas. B. Carcinoma adenoescamoso. C. Carcinoma medular. D. Adenocarcinoma tubular. E. Carcinoma coloide. F. Carcinoma oncocítico. G. Carcinoma

en anillo de sello. H. Carcinoma indiferenciado. I. Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto.



Fuente: Das K., Rustgi A. Cáncer de páncreas, España, 2015

2.3.9 Manifestaciones clínicas

Debido a que no hay síntomas específicos, el CP puede ser difícil de detectar en sus etapas iniciales. Sin embargo, una serie de manifestaciones clínicas pueden aparecer a medida que el cáncer avanza, por lo que es de suma importancia que el paciente asista a sus chequeos e informe al médico de todos los que haya detectado. Algunos pacientes presentan ictericia, dolor abdominal y pérdida de peso, que algunos autores consideran la triada del CP. Sin embargo, estos síntomas no son los únicos. Las manifestaciones clínicas más comunes

en pacientes con CP son astenia (86 %), pérdida de peso (85 %), anorexia (83 %), dolor abdominal (79 %), coluria (59 %), ictericia (56 %), náuseas (51 %), dolor de espalda (49 %), diarrea (44 %), esteatorrea (25 %) y tromboflebitis (3 %)⁴¹.

Los síntomas del adenocarcinoma pancreático precoz suelen ser sutiles y consisten en molestias gastrointestinales inespecíficas (náuseas, dolor abdominal vago), fatiga y pérdida de peso de etiología indeterminada. El diagnóstico inicial del árbol biliar con frecuencia se deriva del dolor epigástrico y la ictericia obstructiva, pero en muchos casos son síntomas tardíos que se asocian con un proceso local avanzado o diseminado regionalmente. Las manifestaciones clínicas iniciales están frecuentemente relacionadas con la compresión o la invasión de las vías biliares o de los conductos pancreáticos porque aproximadamente el 75% de los carcinomas pancreáticos se encuentran en la cabeza del páncreas²⁶.

Lo que a menudo resulta en colestasis obstructiva debido a la compresión del colédoco. Los tumores de cuerpo y cola pancreática suelen presentarse de manera más insidiosa, lo que hace que su diagnóstico sea más tarde. Un síntoma común, así como su comportamiento nocturno, es un dolor abdominal intenso en el epigastrio, que normalmente se radia en el cinturón o hacia la espalda. La ictericia, el dolor abdominal, el dolor en la región dorsal, la pérdida de peso, la diarrea grasa (esteatorrea), la diabetes recién diagnosticada, la náusea y los vómitos son síntomas y signos clásicos de la enfermedad⁴¹.

La causa más frecuente de obstrucción biliar extrahepática en pacientes mayores de 50 años es el CP. Constituye la novena/décima causa de diagnóstico mutuo de cáncer en hombres y mujeres, pero es la cuarta causa de muerte por cáncer, lo que indica su agresividad. El dolor abdominal y la diabetes son síntomas comunes en los cánceres avanzados, ocurriendo entre el 97 % y el 78 % de los casos. Más de 60 años de investigación han demostrado que los pacientes con CP tienen diabetes mellitus más a menudo que la población general, aunque las causas de esta relación son desconocidas⁴¹.

Las lesiones quísticas preneoplásicas del páncreas generalmente no causan síntomas. Algunas se descubren en estudios abdominales de imagen realizados con otros propósitos. Se cree que entre el 2 y el 15% de los pacientes que reciben una resonancia magnética (RM) abdominal podrían tener quistes pancreáticos no sospechados. La mayoría de las lesiones pequeñas no provocan síntomas y, por lo tanto, no se detectan hasta que se produzcan

síntomas graves que requieran una TC (TC) del abdomen. En ocasiones, los quistes grandes pueden presentar síntomas desconocidos, sin embargo, es poco común la ictericia obstructiva²⁶.

2.3.10 Métodos diagnósticos

El CP suele requerir una combinación de métodos médicos para el diagnóstico y la evaluación. El CP suele diagnosticarse en etapas avanzadas, por lo que es crucial realizar un diagnóstico lo más temprano posible para aumentar las posibilidades de tratamiento.

2.3.10.1 Anamnesis y exploración física

La evaluación de un paciente con sospecha de CP requiere una anamnesis y un examen físico. Estos procedimientos ayudan en la recopilación de datos sobre los síntomas y signos de CP. La evaluación inicial en pacientes con masa pancreática debe centrarse en obtener un diagnóstico histológico confiable, determinar la extensión de la enfermedad y la resecabilidad del tumor primario, y asegurarse de que el sistema biliar sea permeable³⁹.

2.3.10.1.1 Anamnesis (Historia Clínica)³⁹:

- Síntomas Gastrointestinales: El médico preguntará al paciente si tiene dolor abdominal prolongado, pérdida de peso sin explicación, problemas en el sistema digestivo (diarrea, estreñimiento, flatulencia) y cambios en el apetito.

- Síntomas hepatobiliares: Un síntoma común del CP es la ictericia, que es una coloración amarillenta en la piel y los ojos. El médico examinará si ha habido ictericia, orina oscura o heces pálidos.

- Síntomas Sistémicos: La pérdida de peso involuntaria, el cansancio y la debilidad son síntomas comunes que se evalúan en la anamnesis.

- Historial Médico y Familiar: El médico investigará el historial médico del paciente, incluidos antecedentes de diabetes, tabaquismo y factores de riesgo como pancreatitis crónica. Además, se preguntará sobre antecedentes familiares de CP u otros tipos de cáncer.

- Síntomas Neurológicos y Cardiovasculares: Como el CP puede aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos, el médico puede preguntar sobre síntomas neurológicos, como coágulos sanguíneos.

2.3.10.2 Examen Físico³⁹:

- Inspección: el médico puede detectar signos de ictericia (coloración amarillenta) en la piel y los ojos del paciente.

- Palpación de abdomen: El abdomen se palpa para encontrar masas, dolor y sensibilidad. Un síntoma común del CP es el dolor abdominal.

- Examen de ganglios linfáticos: Los ganglios linfáticos se palpan para ver si se han agrandado, lo que podría indicar una diseminación del cáncer.

- Evaluación Neurológica: Se realiza una evaluación neurológica para encontrar signos de coágulos sanguíneos u otros síntomas neurológicos.

- Evaluación de la piel y las uñas: cambios en la piel o las uñas pueden indicar problemas hepáticos o metabólicos.

La exploración física de los pacientes con masa pancreática generalmente es anodina, excepto en casos de ictericia insignificante con prurito. En ocasiones, se pueden observar indicios de la diseminación extrapancreática del tumor primario, con caquexia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías características, aunque inespecíficas, de los procesos malignos viscerales, como la adenopatía supraclavicular (ganglio de Virchow), la adenopatía periumbilical (ganglio de la hermana Mary Joseph) o nódulos metastásicos en el llamado anaque de Blumer en el tacto rectal. Se pueden observar anomalías leves o moderadas en las enzimas hepáticas, bilirrubina variable según el grado de obstrucción biliar y anemia normocítica/hipoalbuminemia según el grado de progresión tumoral en la analítica³⁹.

2.3.10.3 Ecografía y Ultrasonografía endoscópica

Para evaluar a los pacientes con sospecha de CP, se utiliza una ecografía, un método de diagnóstico por imágenes. En este caso, se pueden realizar dos tipos principales de ecografía: la ecografía abdominal y la ecografía endoscópica. Cada uno tiene sus propias ventajas y aplicaciones en el diagnóstico y evaluación del CP. La ecografía preoperatoria ha demostrado ser útil para evaluar las características tumorales, la afectación vascular y la resecabilidad de la lesión. La ultrasonografía endoscópica (USE) se ha convertido en una parte crucial del estudio radiológico, la estadificación y el diagnóstico del CP. La USE no solo permite realizar una punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de las lesiones, sino que también permite determinar una masa utilizando una ecografía a través de la pared del estómago o duodeno.

Hay cierta discusión sobre la necesidad de un diagnóstico tisular previo a la resección quirúrgica, pero dada la creciente disponibilidad de la USE, los riesgos relativamente bajos y la utilidad de confirmar información en casos de ADP atípico o lesiones inflamatorias, se considera que la biopsia prequirúrgica podría estar indicada en pacientes que entran en estudios clínicos o reciben quimioterapia o radioterapia previa al tratamiento³⁹.

La situación clínica y las necesidades de diagnóstico de cada paciente determinan la elección entre una ecografía abdominal y una ultrasonografía endoscópica. En muchos casos, ambos métodos se pueden utilizar para obtener una evaluación más completa. La disponibilidad de la tecnología y las recomendaciones del médico tratante determinan la decisión. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de CP en última instancia depende de una combinación de diferentes métodos de diagnóstico por imágenes y pruebas adicionales, como la biopsia³⁹.

2.3.10.4 Tomografía computarizada

Para detectar, evaluar y estadificar el CP, una de las pruebas de diagnóstico por imágenes más utilizadas es la TC. La TC proporciona imágenes detalladas del páncreas y los órganos cercanos, lo que permite a los médicos identificar tumores, evaluar su tamaño, determinar la extensión de la enfermedad y planificar el tratamiento. La técnica más común para el diagnóstico, confirmación y estadificación preoperatoria de un proceso maligno del páncreas es la TC abdominal. La utilización de una TC helicoidal multidetectora con administración de contraste intravenoso y adquisición de imágenes en cortes finos permite una evaluación rápida, confiable y precisa del páncreas, así como de la posible afectación local de la arteria mesentérica superior, el tronco celíaco, la vena porta y/o la diseminación metastásica, que suele ser hepática. En un estudio, se demostró que la TC es una técnica excelente para detectar metástasis a distancia con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 89%.⁷⁸ La presencia de ascitis, ganglios o adenopatías mesentéricas permite una evaluación indirecta de la afectación peritoneal mediante TC. En algunos casos, la laparoscopia puede ser beneficiosa³⁹.

2.3.10.5 Resonancia magnética

Cuando se evalúa el CP, otra prueba de diagnóstico por imágenes es la resonancia magnética (RM). La RM es una técnica segura y efectiva para el diagnóstico y la evaluación

del CP porque proporciona imágenes detalladas del páncreas y los órganos circundantes sin el uso de radiación ionizante. Para la estadificación y evaluación local del adenocarcinoma de páncreas, aún no está claro si la RM es mejor que la TC trifásica multidetector. Algunas publicaciones sugieren que la RM es mejor para detectar la resecabilidad de tumores de páncreas o tumores de menor tamaño. La colangiopancreatografía por resonancia magnética, una técnica recientemente incorporada, también ha recibido elogios por su capacidad para identificar las lesiones periampulares específicas. La elección de una TC o una RM generalmente depende de la experiencia local, la comodidad con las técnicas radiológicas y las circunstancias particulares de cada caso, en las que una u otra modalidad puede ofrecer sus ventajas (lesiones menores, afectación del conducto, etc.)³⁹.

2.3.10.6 Cribado para el cáncer de páncreas

El CP es conocido por su alta mortalidad y la tendencia a diagnosticarse en etapas avanzadas. Como resultado, se están llevando a cabo investigaciones activas para encontrar biomarcadores y programas de cribado efectivos, pero hasta la fecha no se ha establecido un programa de cribado generalizado para el CP. Se ha apreciado un interés significativo en desarrollar programas de cribado para detectar precozmente el CP al mejorar significativamente la supervivencia a los 5 años de los pacientes con tumores más pequeños sin metástasis como resultado de su mejor tratamiento clínico⁹⁶. La investigación se ha centrado en evaluar a las personas y grupos de riesgo incrementados porque la prevalencia de la enfermedad es bastante baja en la población general y la sensibilidad de los métodos de cribado (TC, RM, USE, etc.) es variable. Para pacientes con CP familiar, se han creado modelos de evaluación del riesgo utilizando métodos bayesianos³⁹.

Dado que el CP es relativamente poco común en comparación con otros tipos de cáncer, los estándares y técnicas de detección aún se están desarrollando y discutiendo. Los siguientes son solo algunos de los factores de riesgo que se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar CP: Familia que tiene CP, mutaciones genéticas como BRCA1, BRCA2 o PALB2, pancreatitis que persiste, diabetes persistente³⁹.

El médico puede discutir la posibilidad de realizar pruebas de cribado para el CP si se encuentra en una categoría de riesgo más alta debido a estos factores, que pueden incluir³⁹:

1. Pruebas de imágenes, como una TC o una RM del páncreas.

2. Pruebas que buscan antígenos tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA) o el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9).

3. Endoscopia, que puede incluir colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o endoscopia ultrasónica.

Es importante destacar que el examen no está libre de riesgos, como la exposición a la radiación de TC o los resultados falsos positivos, que pueden conducir a procedimientos invasivos innecesarios. Por lo tanto, la decisión de realizar pruebas de cribado debe ser individualizada y discutida con su médico, teniendo en cuenta su historial médico y factores de riesgo³⁹.

Actualmente, la investigación sobre el cáncer del páncreas Cancer of the Pancreas Screening Study (CAPS), un consorcio que incluye a varios centros está realizando un cribado prospectivo en pacientes de riesgo. Los resultados de esta investigación se esperan en los próximos años. Este estudio tiene como objetivo definir la tasa de lesiones detectables en sujetos de alto riesgo, comparar las ventajas de diferentes técnicas de selección y evaluar una variedad de biomarcadores para detectar lesiones³⁹.

Para una evaluación completa, es esencial que cualquier persona que experimente síntomas relacionados con el CP, como dolor abdominal prolongado, pérdida de peso sin explicación, ictericia o cambios en el sistema digestivo, consulte a un médico. El tratamiento exitoso del CP depende de una detección temprana y un diagnóstico preciso, por lo que lo más importante que debe hacer el médico es una buena historia clínica a la hora de abordar al paciente, además de ver el más mínimo síntoma buscar por qué y tratar de prevenir que la diabetes progrese a tal punto que termine con la muerte del paciente por un CP.

2.3.11 Prevención

En general, la prevención y el diagnóstico temprano del CP son difíciles, y la investigación en esta área sigue siendo un camino que seguir. Ninguna forma segura de evitar el CP existe. No es posible controlar algunos factores de riesgo, como la edad, el género, la raza y el antecedente familiar. Sin embargo, puede tomar medidas para reducir su riesgo. Uno de los hábitos más importantes es que el paciente debe dejar para poder prevenir no solo el CP, si no, muchos tipos de cáncer es el fumado, este es uno de los factores de riesgo más importante y prevenible que hay, el ayudar e incentivar al paciente a que deje el fumado es

de suma importancia para lograr minimizar el riesgo de este. Otro habito importante es la alimentación manteniendo un peso saludable junto con el hacer actividad física con regularidad, evitar sobresaturar el cuerpo con carnes rojas y/o procesadas y principalmente la disminución del azúcar que es el factor más importante y prevenible principalmente por lo que conlleva el exceso de azúcar en sangre por la mala alimentación³⁵.

CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El tipo de investigación realizada es un estudio de revisión bibliográfica donde se abarcan artículos acerca del CP y su relación con la DM2 en los pacientes mayores de 18 años, se busca establecer criterios para el diagnóstico temprano del CP en pacientes que cursen con diabetes mellitus y establecer tratamientos oportunos para estas enfermedades y poder prevenir un CP.

4.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se realizaron búsquedas en publicaciones donde se describe la información relevante, se buscaron artículos en PubMed, Google Scholar, Binasss, Clinical Key, Scielo y Elibro. Los términos de búsqueda se incluyeron CP, DM2, relación de la diabetes mellitus con el CP, estudios clínicos, carcinoma ductal pancreático y pancreático adenocarcinoma, tratamientos de la diabetes mellitus, diagnóstico oportuno CP. Se realizaron búsquedas en publicaciones de los últimos 5 años. Todas las citas, tanto en inglés como en español, se examinaron inicialmente para determinar la relevancia del título y nivel de resumen e informes completos y archivos de información suplementaria se recuperaron según la relevancia del estudio seleccionado.

4.3 CRITERIOS DE BÚSQUEDA

En la tabla 10 se puede apreciar los objetivos del trabajo y como se llevaron a cabo las búsquedas de cada uno de este, donde se buscaron en diferentes motores en un periodo del 2017 al 2023 ayudando a la búsqueda de los criterios de inclusión que se buscan para poder dar salida a los objetivos del trabajo de investigación.

Tabla 10. Criterios de búsqueda según los objetivos específicos

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.	Diabetes mellitus tipo 2	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro	2018 - 2023	Español Ingles
	Fisiopatología diabetes mellitus y cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		
	Manifestaciones clínicas diabetes mellitus y cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		
	Cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Binasss Scielo Google scholar Elibro		
Señalar los métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2.	Detección oportuna cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro	2018 - 2023	Español Ingles
	Diagnostico cáncer páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		
	Diagnostico diabetes Mellitus	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		
	Diabetes Mellitus en Costa Rica	Elsevier PubMed Binasss Scielo Google scholar Elibro		
Identificar las formas de abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.	Tratamientos diabetes mellitus	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro	2018 – 2023	Español Ingles
	Abordaje médico cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		

	Relación diabetes mellitus y cáncer de páncreas	Elsevier PubMed Scielo Google scholar Elibro		
--	---	--	--	--

Fuente: Creación propia, 2023

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Tabla 11. Criterios de inclusión y exclusión de la investigación

Criterios inclusión	Criterios exclusión
Artículos que relacionen la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes mayores de 18 años con la aparición y el desarrollo de cáncer de páncreas	Artículos sobre otros tipos de DM diferentes a la tipo 2 del presente estudio
Artículos sobre métodos de detección temprana del cáncer de páncreas en pacientes con DM2 en población adulta de 18 años o más	Artículos en poblaciones de estudio diferentes de la presente revisión tales como: embarazadas, niños y adolescentes
Artículos sobre los tratamientos de la diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes mayores de edad con diagnóstico cáncer de páncreas	Artículos publicados en idiomas diferentes al inglés y español
Artículos publicados del 2018 al 2023	Artículos que no cumplan con los criterios de evidencia científica
Artículos publicados en el idioma inglés y español	

Fuente: Creación propia, 2023

4.5 PROCESO DE SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En la figura 12 se expone el proceso de selección de la información con respecto a los artículos utilizados donde se van haciendo criterios de exclusión para poder obtener los artículos que ayuden a obtener los resultados del trabajo de investigación.

Figura 12. Proceso de selección de la información



Fuente: creación propia, 2023.

4.6 CLASIFICACIÓN SEGÚN NIVELES DE EVIDENCIA

En la tabla 12 podemos observar la clasificación de los artículos consultados según el nivel de evidencia de los artículos encontrados donde se van a clasificar por el tipo de evidencia, cual es el tipo de estudio que se llevó a cabo, la cantidad según el tipo de evidencia, la calidad según el nivel de evidencia y el % de estos artículos, para poder dar un total de artículos consultados que ayudaron con la investigación.

Tabla 12. Clasificación de artículos según nivel de evidencia encontrados.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1	Metanálisis	14	18	45%
	Revisión sistemática	4		
2	Cohortes prospectivas	9	12	30%
	Cohortes retrospectivas	3		
	ECA	0		
3	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	3	7,5%
4	Transversales	0	0	0%
5	Revisión bibliográfica	6	6	15%
Total		40	40	100%

Fuente: Creación propia, 2023.

CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Uno de los objetivos que motivo el siguiente trabajo de investigación fue el estudio de la relación que hay entre la diabetes mellitus tipo 2 en conjunto con el cáncer de páncreas por lo que antes de responder a los objetivos específicos se adjunta una breve reseña que demuestran según los estudios que existe una fuerte asociación entre estas dos patologías

Huang B. et al.⁴⁵, donde realizaron un estudio de cohorte poblacional sobre la diabetes de nueva aparición, tendencias longitudinales en los marcadores metabólicos y riesgo de cáncer de páncreas en una población heterogénea de pacientes asiáticos, negros, hispanos y blancos de Kaiser, siendo estos pobladores del sur de California desde 2006 hasta el 2016. Se identificaron a los pacientes con diabetes basándose en mediciones de glucosa y hemoglobina A1c (HbA1c). Se utilizó la regresión de Cox para la evaluación de la relación entre el estado y la duración de la diabetes y el CP. Explicaron que en el caso de que los pacientes hayan sido diagnosticados con diabetes de reciente aparición (1 año o menos), donde compararon los cambios longitudinales en la glucosa, HbA1c y el peso, desde el momento que se dio el diagnóstico de diabetes hasta los 3 años antes del diagnóstico, en pacientes con y sin CP. En los resultados se identificaron 2002 casos incidentales de CP en casi 7,5 millones de personas por año de seguimiento. Los pacientes sin diabetes no presentaron un riesgo aumentado de padecer CP, en comparación con los pacientes que fueron diagnosticados con diabetes de reciente aparición donde se ve un incremento de 7 veces más el riesgo de padecer CP, donde se logró observar un aumento significativo de los niveles de glucosa y HbA1c más rápido de lo normal, dichos cambios los observaron en los cambios longitudinales en los marcadores del metabolismo donde fueron más fuertes para razas y grupos étnicos específicos.

Sharma S., et al.⁴⁶, en su estudio de cohorte sobre la predicción del CP en la cohorte del biobanco del Reino Unido mediante puntuaciones de riesgo poligénico y diabetes mellitus investigaron como el Biobanco del Reino Unido proporcionó información sobre casos (1.042) y controles libres de cáncer (10.420), se sabe que el adenocarcinoma ductal pancreático está relacionado con la diabetes mellitus, particularmente con la DM de nueva aparición. Otros han creado puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) que están relacionadas con el peligro de ADP. Se utilizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de estudios anteriores (Nakatochi, Galeotti, Molina, Jia y Rashkin) y una combinación de estos para

calcular cinco modelos PRS. Se utilizaron modelos de regresión para evaluar la relación entre ADP y PRS ajustados por ascendencia, tabaquismo, diabetes mellitus, circunferencia de cintura y antecedentes familiares de cáncer digestivo. Se utilizaron las curvas características del operador receptor y las métricas del área bajo la curva (AUC) para clasificar el riesgo de ADP para cada PRS. Sus resultados fueron que el modelo PRS combinado mejoró significativamente el modelo de riesgo clínico, con una AUC más alta de 0,605 y una P más baja de 0,0002. Los individuos del quinto quintil tienen un riesgo 2,74 veces mayor de desarrollar ADP que los individuos del primer quintil ($P < 0,001$), y si tienen DM, tienen un riesgo 3,05 veces mayor de desarrollar ADP que los individuos sin DM ($P < .001$). El valor predictivo positivo fue del 11,9% para los participantes sin DM, del 23,9% para los participantes con DM de larga evolución y del 86,7% para los participantes con DM de nueva aparición. Concluyeron que las variantes genéticas comunes asociadas con ADP están más fuertemente relacionadas con la DM. Esta PRS podría dirigirse a personas con DM de nueva aparición para medidas secundarias de detección de ADP.

Sharma A., et al.⁴⁷, en su estudio de cohorte sobre los niveles de glucosa en sangre en ayunas proporcionan una estimación de la duración y la progresión del cáncer de páncreas antes del diagnóstico. Recopilaron información sobre pacientes con ADP de las bases de datos médicas del condado de Olmsted, Minnesota, desde 2000 hasta 2015 y del registro de tumores de la Clínica Mayo, desde el 1 de enero de 1976 hasta el 1 de enero de 2017. Estudiaron los perfiles glucémicos de los pacientes con ADP (casos) y los pacientes sin cáncer se compararon, emparejados por edad y sexo (controles). Analizaron los perfiles temporales de glucemia en ayunas (FBG) recopilados durante 60 meses antes del diagnóstico de ADP (fecha índice) ($n = 219$) en la cohorte A, los perfiles de FBG de pacientes con ADP resecado ($n = 526$) estratificados por volumen y grado tumoral (cohorte B) y los perfiles de FBG de pacientes con ADP resecado de los que se disponía de datos de FBG a largo plazo ($n = 103$) (cohorte C). En el resultado principal estimaron la duración de la presencia de ADP invasivo antes de su diagnóstico en función de la hiperglucemia, que se define como niveles significativamente más altos de FBG en los casos en comparación con los controles ($P < 0,05$). En los resultados encontrados. la media de FBG en la cohorte A no varió significativamente entre los casos y los controles en 36 meses antes del índice. Todos los casos, incluidos aquellos con diabetes al inicio y aquellos con resección en el momento del

diagnóstico, presentaron hiperglucemia por primera vez entre 36 y 30 meses antes del diagnóstico de ADP. Hasta el diagnóstico de ADP, el nivel de FBG aumentó. La media de FBG en los controles en la cohorte B no difirió significativamente frente a los casos con ADP inferiores a 1,0 mL. El volumen tumoral más pequeño asociado con hiperglucemia fue de 1,1 a 2,0 ml; el nivel de FBG aumentó con el volumen tumoral. Correlacionaron la FBG con la magnitud del tumor. Los tumores bien o moderadamente diferenciados (5,8 ml) produjeron niveles de FBG similares a los tumores más pequeños y pobremente diferenciados (1,5 ml) ($P < 0,001$). En la cohorte C, los casos con ADP de volumen grande, mediano o pequeño tuvieron una hiperglucemia prediagnóstica de 36 a 24 meses, 24 a 12 meses y 12 a 0 meses, respectivamente. Independientemente de la localización del tumor, la resección con ADP resolvió la hiperglucemia. Concluyeron que se logró asociar el nivel de FBG con el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de ADP con el volumen y el grado del tumor en un estudio de casos y controles de pacientes con ADP de dos bases de datos. Los pacientes estudiados presentaron hiperglucemia durante un período promedio de 36 a 30 meses antes de que se les diagnosticara ADP; establecieron que esta información podría ser utilizada en estrategias de detección precoz.

Khalaf N. et al.⁴⁸, por medio de una revisión bibliográfica sobre la diabetes de nueva aparición como indicador del cáncer de páncreas temprano: el papel de los exámenes de detección se identifica que los marcadores de la enfermedad en etapa temprana puede conducir a un diagnóstico más temprano de cáncer, en el caso de la diabetes, cuando esta comienza después de los 50 años se considera una afección importante asociada al CP, esto debido a un proceso paraneoplásico entre los 6 a 36 meses anteriores al diagnóstico de cáncer, denominándose diabetes de reciente aparición, dándose una incidencia de cáncer a los 3 años después del diagnóstico de diabetes después de los 50 años donde se logra observar de 6 a 10 veces mayor que la de la población general, esto ayuda a identificar a los pacientes que corren riesgo de sufrir CP. Importante hay que destacar que dentro del estudio resaltan que los pacientes que se detectan con CP y se encuentran en etapas tempranas en el momento que desarrollan hiperglicemias, sugiere una oportunidad clínica para diagnosticar el cáncer en etapas potencialmente tempranas y resecables. De igual manera establecieron como conclusión que se necesita una mejor comprensión de la diabetes de reciente aparición como

señal de CP temprano y el desarrollo de modelos de riesgo más precisos al igual que ensayos clínicos para evaluar el valor de la detección del cáncer en esta población.

En los artículos anteriores se puede visualizar como la diabetes mellitus representa una fuerte asociación con el cáncer de páncreas, logrando de esta manera buscar cuales pueden ser sus factores predisponentes y ayudar a encontrar un diagnóstico oportuno para evitar la progresión a CP cuando ya se tiene una diabetes mellitus de base, de igual manera buscar datos para la prevención desde el punto de vista de atención primaria.

Por consiguiente, en la Tabla 13 se logra apreciar el procesamiento de datos que se realizó tras la elección y lectura de los artículos, donde se pueden destacar variables que sirven para los siguientes temas: fisiopatología de la diabetes mellitus tipos 2 como manifestación clínica de páncreas, métodos de detección oportuna de CP, abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.

Tabla 13. Cantidad y porcentaje según los artículos revisados en el análisis de la posible relación de la diabetes mellitus tipo 2 como patología metabólica y el desarrollo de cáncer de páncreas en la población mayor de 18 años para la identificación de criterios de detección y tratamiento oportuno de este cáncer en el contexto de salud costarricense.

Temática de los artículos	Cantidad de artículos	Porcentaje de los artículos
Describir la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.	7	17,5%
Señalar los métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2.	17	42,5%

Identificar las formas de abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.	16	40%
Total	40	100%

Fuente: Elaboración propia

Con respecto a la tabla anterior se puede decir que un 17,5% de los artículos revisados para la elaboración de la descripción de la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.

Por consiguiente, el de los artículos el 42,5% corresponde a la señalización de los métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con diabetes mellitus tipo 2.

El porcentaje restante que equivale a 40% de los artículos restantes que corresponden a la identificación de las formas de abordaje médico actual de personas adultas con diabetes mellitus tipo 2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el cáncer de páncreas.

Con esta información podemos determinar que la mayoría de los artículos corresponde a la detección oportuna del cáncer de páncreas y las formas de abordaje médico actual tanto para la DM2 y el cáncer de páncreas, con estos datos se abarcaran los resultados obtenidos durante la realización de la presente investigación donde se le dará salida a cada uno de los objetivos planteados con anterioridad.

4.1 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 como manifestación clínica del cáncer de páncreas en personas mayores de 18 años.

Roy A., et al.⁴⁹, donde realizaron un estudio de revisión bibliográfica sobre la diabetes y cáncer páncreas: explorando el tráfico en ambos sentidos. Explican como el CP con

frecuencia tiene un pronóstico malo donde se cree que la diabetes mellitus de larga duración es un factor importante de riesgo para su desarrollo y como el uso de ciertos medicamentos antidiabéticos puede reducir este riesgo. También como la diabetes mellitus de reciente aparición puede indicar una enfermedad crónica subyacente en las personas mayores. Dentro del estudio investigan el mecanismo de desarrollo de la DM de reciente aparición en el CP, explican como el ADP induce un estado “diabetogénico” potencial que es una diabetes inducida por el mismo CP, donde habla de la hipótesis de que la DM de reciente aparición se da como resultado de la destrucción del páncreas endócrino por el ADP la cual no es una explicación plausible porque la DM de reciente aparición puede estar presente incluso antes de que el CP sea detectable. Dentro de los mecanismos hablan del papel de la resistencia a la insulina donde explican como debido a que la DM de reciente aparición se encuentra asociada a cáncer de páncreas provocando un deterioro de la acción de la insulina, esto lo explican por medio de la entrada de glucosa que esta mediada por la insulina a nivel del músculo esquelético donde se ve afectada significativamente y el de la disfunción de las células de los islotes que mencionan como este es un factor crucial en el desarrollo de DM de reciente aparición que se encuentra relacionada con el ADP donde lograron observar una reducción significativamente en la densidad de los islotes, que se encuentran las células beta y alfa en el CP en comparación con los sujetos con DM2. También encontraron estudios donde demostraron una menos respuesta del péptido C a la estimulación del glucagón, con lo que sugirieron una disfunción secretora de células beta en el ADP.

Wu S. et al.⁵⁰, en su estudio de cohorte sobre la hiperglucemia aumenta la inmunosupresión y la glucólisis aeróbica del cáncer de páncreas a través de la regulación positiva de la vía Bmi1-UPF1-HK2, donde se recogieron 309 muestras de pacientes consecutivos que se sometieron a cirugía desde septiembre de 1996 hasta diciembre de 2010 en 4 hospitales académicos de Europa. La inyección de estreptozotocina intraperitoneal se utilizó como modelo para la diabetes mellitus. En modelos in vivo ortotópicos y de xenoinjerto, se examinó el papel del eje hiperglucemia-Bmi1-HK2 en la inmunosupresión relacionada con la glucólisis. La citometría de flujo se utilizó para evaluar los infiltrados inmunitarios. Las líneas celulares de CP humano SW1990, BxPC-3 y CFPAC-1 se utilizaron para estudios mecanísticos in vitro. Usando análisis de bioinformática, descubrimos que la hiperglucemia estaba fuertemente relacionada con la glucólisis aerobia, la supresión del

sistema inmunológico y la presencia de células cancerosas. La situación de alta glucosa en el microambiente tumoral promueve la supresión del sistema inmunitario mediante la elevación de la glucólisis en las células PC, que puede ser recuperada mediante la eliminación de la expresión de Bmi1 o después del tratamiento con 2-deoxi-D-glucosa. Gracias a evaluaciones de ganancia/perdida de función, descubrimos que Bmi1 aumentó la expresión de UPF1, lo que mejoró la estabilidad de la mRNA de HK2 y, por lo tanto, aumentó la expresión de HK2. El modelo de ratas inmunocompetes e inmunodeficientes se utilizó para confirmar la función del patrón de hiperglucemia-Bmi-HK2 en la inhibición de la respuesta antitumoral. También demostramos que la hiperglucemia fomenta la expresión de Bmi1 al elevar los niveles intracelulares de acetil-CoA y acetilación de histone H4. Llegaron a la conclusión que los hallazgos indican que la vía Bmi1-UPF1-HK2, de la que no se había informado previamente, contribuye a la progresión del CP y a la inmunosupresión. Esto puede aportar nuevas dianas para el desarrollo de terapias eficaces para el tratamiento de pacientes con CP.

Pergolini I. et al.⁵¹, en su estudio de cohorte retrospectivo sobre la diabetes y la pérdida de peso se asocian con neoplasias mucinosas papilares intraductales, de los cuales se recopilieron datos clínicos, patológicos, de laboratorio y demográficos de 134 pacientes que habían sido sometidos a una resección pancreática por neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) de un centro de referencia en Alemania. De esos pacientes 50 fueron identificado con diabetes. Sus resultados arrojaron que las proporciones más altas de pacientes con diabetes eran hombres y mayores, de estos pacientes presentaron los que presentaron riesgo de displasia de grado alto o cáncer invasivo fue aún mayor en los pacientes con diabetes de nueva aparición o empeoramiento. Concluyeron que los pacientes con IPMN la diabetes se puede asociar con mayor riesgo de afectación de los conductos principales y displasia de alto grado o carcinoma invasivo. También establecieron que se ocupan más estudios para poder determinar la relación entre la diabetes y la progresión de las IPMN, para poder llegar a estrategias para la detección temprana y la prevención del cáncer invasivo.

Dite G., et al.⁵², realizaron un estudio de cohorte prospectivo sobre la predicción del riesgo de CP a 10 años mediante un modelo genético y clínico combinado. Utilizaron el Biobanco del Reino Unido para llevar a cabo un estudio de cohorte prospectivo que evaluó los riesgos de CP durante una década utilizando puntuaciones de riesgo poligénicas, clínicas

y combinadas. Para las puntuaciones de riesgo, examinaron la asociación, la discriminación, la calibración, los riesgos acumulativos y los cocientes de incidencia estandarizados en comparación con las tasas de incidencia poblacional. Además, llevaron a cabo un análisis de reclasificación neta. Los resultados obtenidos de su estudio fueron que la puntuación de riesgo combinada, con un índice C de Harrell de 0,714 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 0,698, 0,730), discriminó mejor que la puntuación de riesgo poligénico ($P = 0,001$) y la puntuación de riesgo clínico ($P = 0,02$). Para la puntuación de riesgo combinado, no hubo problemas con la dispersión ($\beta = 0,952$, IC del 95% = 0,865-1,039, $P = 0,3$) y, en general, hubo una pequeña sobreestimación del riesgo ($\beta = -0,089$, IC del 95% = -0,156 a -0,021, $P = 0,009$). A 10 años, los participantes en el decil superior de riesgo tenían un riesgo 1,413 veces mayor que el riesgo poblacional (IC 95 % = 1,242–1,607). Concluyeron que la puntuación de riesgo combinada fue capaz de identificar a las personas con un riesgo significativamente mayor de desarrollar CP, y los exámenes de detección dirigidos podrían ser útiles para estas personas.

Zhang et. al.⁵³, realizaron un estudio sobre como la hiperinsulinemia endógena contribuye al desarrollo del cáncer de páncreas, explican como junto con las epidemias mundiales de obesidad y diabetes, la incidencia de cánceres, incluido el adenocarcinoma ductal pancreático (ADP), sigue aumentando. Sugieren que este aumento se da por factores modulados por el entorno, como el estilo de vida, juegan un papel importante, pero los mecanismos que promueven el cáncer en personas con obesidad y diabetes tipo 2 aún no están claros. Sugieren que la obesidad y la diabetes tipo 2 están relacionadas con elevaciones en la circulación de insulina y glucosa, así como con bajas tasas de inflamación sistémica, que pueden contribuir al inicio o progresión del cáncer. Explican cómo el 30% de los adultos obesos tienen hiperinsulinemia primaria, que se define como la insulina circulante en exceso de lo que se requiere para la homeostasis de la glucosa e independiente de la resistencia a la insulina. Independientemente del IMC, el ADP está relacionado con hiperinsulinemia.

Yan L., et. al.⁵⁴, en su estudio de revisión bibliográfica sobre el metabolismo de la glucosa en el cáncer de páncreas, nos habla como el adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es uno de los cánceres más agresivos y mortales, con una tasa de supervivencia de alrededor del 5% al 8% después de cinco años. Explican como debido a la escasa

comprensión de las características específicas del tumor, hasta la fecha han utilizado muy pocos fármacos disponibles para tratar el ADP. Hablan de la energía celular desregulada, caracterizada por el "efecto Warburg", que es una característica distintiva de las células de cáncer de páncreas. Incluso en presencia de oxígeno y una función mitocondrial normal, se sabe desde hace décadas que las células cancerosas tienen un flujo glucolítico significativamente mayor. Explican como el metabolismo del carbono en todas las células se basa en el flujo glucolítico, que produce trifosfato de adenosina (ATP) y biomasa para procesos anabólicos que apoyan la proliferación celular. Observan como la velocidad del flujo glucolítico está controlada por los niveles de expresión de los transportadores de glucosa y las enzimas limitadoras de velocidad. La biosíntesis, la glicosilación y la homeostasis redox las relacionan con los intermediarios que se ramifican de la glucólisis. Además, observaron cómo se dio una mejora del flujo glucolítico, las células de cáncer de páncreas activan las vías de rescate de nutrientes, que incluyen la micropinocitosis y la autofagia. Estas vías utilizan azúcares, aminoácidos y ácidos grasos para aliviar el estrés causado por la falta de nutrientes. Además, revelan que hay una gran diafonía metabólica entre las células tumorales y las células del microambiente tumoral en ADP. Con esta revisión proporcionaron un resumen de los últimos avances en la comprensión de las desregulaciones relacionadas con el metabolismo de la glucosa en ADP.

En los artículos anteriores se puede apreciar como la diabetes mellitus tiene diferentes medios metabólicos por los cuales produce la diabetes mellitus producida por un cáncer de páncreas y explicaría como ocurre la fisiopatología desde el punto de vista de la diabetes mellitus por medio de los mecanismos que explico Roy et al en su artículo.

4.2 Métodos de detección oportuna de cáncer páncreas en personas adultas diagnosticadas con DM2.

Ahora bien, el objetivo de que métodos de diagnóstico pueden utilizar para ver dicha detección de manera temprana se encontraron los siguientes artículos:

Shah I. et al.⁵⁵, en su estudio sobre la evaluación prospectiva de la prediabetes y la diabetes de nueva aparición de alto riesgo sometidas a exámenes de detección de cáncer de páncreas. Todos los pacientes que cumplían con los criterios de detección del cáncer de páncreas los identificaron e inscribieron prospectivamente para someterlos a los exámenes

de detección por ultrasonido endoscópico (USE). Excluyeron aquellos con diabetes previa o actual. Antes de someter a la ecografía endoscópica de detección, todos los pacientes los sometieron a una medición de azúcar en sangre en ayunas lo cuales registraron anomalías pancreáticas en USE. Los pacientes los dividieron en dos grupos: uno con niveles normales de azúcar en sangre en ayunas y otro con niveles elevados. Los compararon según sus características de los pacientes y las anomalías pancreáticas entre estos dos grupos. Los resultados fueron que, desde septiembre de 2019 hasta octubre de 2020, recibieron cinco pacientes consecutivos que se sometieron a USE para detectar cáncer de páncreas. La edad media de los pacientes fue de 60,6 años (rango de 41-84 años), con un índice de masa corporal medio de 28,6 kg/m² (rango de 18,3–51,9 kg/m²). La mayoría de los pacientes (74%) eran mujeres y el 91% eran caucásicos. El síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (41%), el cáncer de páncreas familiar (40%), el síndrome de Lynch (8%), la variante patógena de ataxia telangiectasia (5%), el síndrome de melanoma múltiple atípico familiar (4%) y la pancreatitis hereditaria fueron indicaciones para el tamizaje del cáncer de páncreas. Todos los pacientes que se estudiaron recibieron medidas de glucemia en ayunas. De los 100 pacientes del estudio, 21 tenían niveles de azúcar en sangre anormales en ayunas. Según los criterios que revisaron de la Asociación Americana de Diabéticos, veinte pacientes (intervalo de confianza [IC] del 20%, intervalo de confianza [IC] del 95%, 12,3–29,2) fueron diagnosticados con prediabetes (niveles de azúcar en la sangre de 100 a 125 mg/dl) y un paciente (1 %, IC del 95%, 0,03–5,5) fue diagnosticado con diabetes de nueva aparición (niveles de azúcar en la sangre de al menos 126 mg/dl). 53 pacientes sometidos al examen de USE tuvieron lesiones de riesgo bajas (53 %, IC 95 %, 43,2–62,8). Incluyeron 47 pacientes con páncreas graso y 32 pacientes con cambios similares a la pancreatitis crónica, y varios de ellos experimentaron ambos cambios. Ninguno de estos pacientes que estudiaron tenían un diagnóstico definitivo de pancreatitis crónica al no cumplir con los criterios de Rosemont. Encontraron 34 pacientes con neoplasia mucinosa papilar intraconducto ramificada y 35 pacientes con lesiones de riesgo moderado (IC 95 %, 25,7–44,3). De estos pacientes, 23 tenían un solo quiste y 11 tenían más de un quiste. Los quistes midieron 0,9 cm en promedio (intervalos de 0,2 a 3,5 cm). En dos pacientes se detectaron quistes de al menos 3 cm. Un paciente presentó un tumor neuroendocrino de 8 mm. También encontraron que 2 pacientes (2 %, IC 95 %, 0,2–7) presentaron lesiones pancreáticas de alto riesgo. Un paciente con

variante patógena BRCA2 presentó dilatación progresiva del conducto pancreático y una biopsia con aguja fina lograron revelar displasia severa. En la pancreatectomía distal de este paciente revelaron una neoplasia mucinosa papilar intraconducto del conducto principal sin cáncer. Descubrieron un adenocarcinoma ductal pancreático de 1,2 cm en un segundo paciente con cáncer de páncreas hereditario. En este mismo paciente encontraron que tenía diabetes recién diagnosticada con un nivel de azúcar en sangre en ayunas de 137 mg/dL y que en la actualidad está siendo tratado con quimiorradiación neoadyuvante. En 17 pacientes se realizaron un muestreo con aguja fina guiado por USE. Las lesiones que escogieron para la toma de muestras fueron quísticas (n = 13), sólidas (n = 3) o estenosis del conducto pancreático (n = 1). Las patologías de alto riesgo encontradas fueron: adenocarcinoma (n=1) y mucina con displasia de alto grado (n=1). 79 de los pacientes que estudiaron tenían niveles normales de azúcar en sangre en ayunas, mientras que 21 tenían niveles más altos. En aquellos con niveles elevados de azúcar en sangre, encontraron un aumento leve pero no estadísticamente significativo en la edad, el índice de masa corporal medio, el páncreas graso y cambios similares a la pancreatitis crónica. Concluyeron que el estudio que realizaron apoya la asociación entre la diabetes de nueva aparición y el cáncer de páncreas. Mas, sin embargo, no se encontraron ninguna conexión entre la hiperglucemia limítrofe y la neoplasia de páncreas, esto debido a que uno de cada cinco pacientes sometidos a exámenes de detección puede pertenecer a esta categoría, estableciendo que se necesita consenso sobre su manejo antes de que dichas recomendaciones se implementen universalmente.

Singhi A. et al.⁵⁶, realizaron un estudio de revisión bibliográfica sobre la detección temprana del cáncer de páncreas: oportunidades y desafíos; Muestran como los desafíos de la detección temprana incluyen identificar a los individuos en riesgo en la población general para buscar beneficios de los programas de vigilancia longitudinal y de las modalidades apropiadas basadas en biomarcadores e imágenes utilizadas para la vigilancia de ADP. Hacen énfasis en la identificación de los subgrupos con riesgo superior al promedio de ADP, donde incluyen los AHF, antecedentes de pancreatitis, pacientes con quistes pancreático mucinosos y la edad avanzada con diabetes de reciente aparición, donde estas dos categorías son estudiadas a profundidad para poder determinar las oportunidades y desafíos que presentan para la detección temprana del ACP. En sus resultados discuten como hay muchas oportunidades en la detección temprana de ACP que han surgido en la última década donde

se identifican varios estudios de cohorte con alto riesgo bien definidos como el parentesco familiar, pacientes con lesiones quísticas precursoras y aquellos con diabetes de reciente aparición. Sin embargo, establecieron desafíos en cuanto a la generalización de las lecciones aprendidas en la detección temprana de ADP. Estos desafíos incluyeron 1) biomarcadores sanguíneos debidamente validados que estén preparados para su implementación a gran escala en cohortes de alto riesgo para el diagnóstico de enfermedades asintomáticas, 2) la elección de la mejor modalidad de imagen para la vigilancia entre las opciones analizadas, y 3) cuándo utilizar la mejor modalidad de imagen para la vigilancia. De igual manera platearon con que hay una brecha donde aún faltan estudios dentro de la generalización de las lecciones aprendidas en la detección temprana para el ACP.

Sharma S. et al.⁵⁷, realizaron un estudio de cohorte sobre la predicción de cáncer en un Biobanco del Reino Unido mediante puntuaciones de riesgo poligénico y diabetes mellitus. Los casos (1042) y los controles libres de cáncer emparejados (10.420) los obtuvieron del Biobanco del Reino Unido. Utilizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de estudios previos (Nakatochi, Galeotti, Molina, Jia y Rashkin) y una combinación de estos para calcular cinco modelos PRS. Utilizaron modelos de regresión para evaluar la relación entre ADP y la puntuación de riesgo poligénico (PRS) que los ajustaron por ascendencia, tabaquismo, diabetes mellitus, circunferencia de cintura y antecedentes familiares de cáncer digestivo. Utilizaron las curvas características del operador receptor y las métricas de área bajo la curva (AUC) para clasificar el riesgo de ADP para cada PRS. Los resultados obtenidos fueron que el modelo combinado de PRS mejoró significativamente el modelo de riesgo clínico de la cohorte estudiada, alcanzando la AUC más alta (0,605) y la P más baja (0,83). Encontraron que los individuos del quinto quintil tienen un riesgo 2,74 veces mayor de desarrollar ADP que los individuos del primer quintil ($P < 0,001$), y si tienen DM, tienen un riesgo 3,05 veces mayor de desarrollar ADP que los individuos sin DM ($P < 0,001$). El valor predictivo positivo fue del 11,9% para los participantes sin DM, del 23,9% para los participantes con DM de larga evolución y del 86,7% para los participantes con diabetes mellitus de nueva aparición. Concluyeron que las variantes genéticas comunes asociadas con ADP están más fuertemente relacionadas con la DM. La PRS podría dirigirse a las personas con DM de reciente aparición para medidas de detección secundaria de ADP.

Sharma A. et al.⁵⁸, en su estudio de cohorte retrospectivo sobre modelos para determinar el riesgo de cáncer de páncreas en pacientes con diabetes de nueva aparición. Para la creación de este modelo, recopilaron datos retrospectivamente de cuatro cohortes independientes y no superpuestos de pacientes con DM de nueva aparición (N = 1,561) según el estado glucémico. Los datos fueron recopilados en el Proyecto de Epidemiología de Rochester desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2015. Con este modelo evaluaron las puntuaciones de tres factores que descubrieron en la cohorte como los que estaban fuertemente asociados con el CP (64 pacientes con CP y 192 con diabetes tipo 2): cambio en el peso, cambio en la glucosa en sangre y edad de inicio de la diabetes. Nombraron a este modelo como ENDPAC (Enriquecimiento de la diabetes de nueva aparición para el cáncer de páncreas), Utilizaron un modelo bloqueado y las puntuaciones de corte en una cohorte poblacional independiente de 1.096 pacientes con diabetes. De esos pacientes, 9 (82%) desarrollaron CP dentro de los 3 años posteriores al cumplimiento de los criterios de DM de nueva aparición. Los resultados obtenidos fueron que el modelo ENDPAC de la cohorte de descubrimiento identificaron a los pacientes que desarrollaron CP dentro de los 3 años posteriores al inicio de la diabetes (área bajo la curva característica operativa del receptor 0,87), con al menos 3 pacientes con una puntuación de especificidad y sensibilidad de 80%. De los 9 pacientes en la cohorte de validación, 7 (78%) tenían CP, con una especificidad del 85%; la prevalencia de CP en los pacientes con al menos 3 (3,6%) fue 4,4 veces mayor que en los pacientes con DM de nueva aparición. Documentaron que el uso reciente de esteroides o varias neoplasias malignas pueden haber causado una puntuación alta de ENDPAC en pacientes que no tenían CP (falsos positivos). Los pacientes con una puntuación ENDPAC no superior a 0 (en el 49% de los pacientes) tenían un riesgo muy bajo de CP. El 75% de los pacientes en la cohorte de descubrimiento tenían más de 6 meses antes del diagnóstico de CP, según la puntuación ENDPAC de al menos 3. Concluyeron que el modelo ENDPAC fue desarrollado y validado para evaluar el riesgo de CP en pacientes con DM de nueva aparición basado en el estado glucémico. Este modelo lo basaron en los cambios en el peso, la glucosa en sangre y la edad en la que comenzó la diabetes. Para poder validar aún más este modelo, que podría contribuir a la detección temprana del CP, se requiere un estudio prospectivo independiente.

Con los artículos anteriores se puede demostrar que la diabetes de reciente aparición en pacientes con edades mayores a los 40 años y con presencia de IMC mayores a 28 kg/m² están más propensos a padecer de un cáncer de páncreas, dándonos como resultado una asociación muy estrecha entre el CP y la DM. Esto lo demostró Shah et al. en su estudio, donde demostró como existía la asociación entre la DM de nueva aparición y el CP y esto se apoya en uno de los artículos de Sharma donde los niveles de glucosa en ayunas presentaron una hiperglucemia durante 30-36 meses antes del diagnóstico de CP.

Singhi A. et al.⁵⁹, en su revisión sistemática sobre la detección precoz del cáncer de páncreas mediante enfoques moleculares basados en el ADN donde se enfocan en las características patológicas y moleculares de las lesiones precancerosas del páncreas, como la neoplasia intraepitelial pancreática, la neoplasia mucinosa papilar intraductal y la neoplasia quística mucinosa, que se consideran lesiones diana para los métodos de detección precoz. Además, investigaron las alteraciones genéticas más comunes en estas lesiones precancerosas, como mutaciones somáticas en los oncogenes KRAS y GNAS, así como genes supresores de tumores CDKN2A, TP53 y SMAD4. Destacan los hallazgos más recientes sobre la heterogeneidad genética y la neoplasia multifocal en lesiones precancerosas son destacados. Revisaron métodos específicos, restos y ensayos clínicos disponibles para detectar el CP de manera temprana mediante técnicas moleculares basadas en el ADN. Dentro de los resultados encontraron mutaciones en los puntos calientes oncogénicos de KRAS y/o GNAS en la neoplasia ductal pancreática tanto precancerosa como cancerosa, lo que destaca su potencial uso como biomarcadores de la presencia de neoplasia. Sin embargo, deben tener en cuenta que estas mutaciones son muy comunes en lesiones precancerosas de bajo grado con escaso riesgo de transformación.

Con lo anterior antes expuesto, se logra destacar que al haber una baja prevalencia de CP en la población a nivel mundial, la detección precoz de esta enfermedad se debe centrar en buscar a pacientes que se encuentre con mayor riesgo de padecer un CP, muchos de ellos pueden destacar sus antecedentes heredofamiliar o comorbilidades como lo son la diabetes mellitus de reciente aparición, cuidar la aparición de quistes pancreáticos que resulten ser lesiones precancerosas de alto grado que puedan transformarse en un futuro CP, pero teniendo en cuenta que muchos de estos quistes pueden ser de bajo grado. En la tabla 14 se puede

observan que en los últimos 10 años se han identificado características moleculares de algunos PanINs donde se destaca que las alteraciones más tempranas en la tumorigénesis pancreática, las mutaciones oncogénicas en los puntos calientes de KRAS y el acortamiento de los telómeros tienen una alta prevalencia incluso en lesiones tempranas, con más del 90% de las NIP pancreáticas de bajo grado con mutaciones en los puntos calientes de KRAS y los telómeros cortos.

Tabla 14. Características moleculares de algunos PanINs

Gen o alteración	Lesión con la mutación	Asociación con grado de displasia	Utilidad potencial de clínica
KRAS	PanIN, IPMN, MCN, PDAC	Prevalencia en bajo grado y alto grado de displasia	Diagnóstico de precáncer mucinoso o quiste
CDKN2A	PanIN, IPMN, MCN, PDAC	Enriquecido en displasia de alto grado y carcinoma	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad
TP53	PanIN, IPMN, MCN, PDAC	Enriquecido en displasia de alto grado y carcinoma	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad
SMAD4	PDAC	Raro en ausencia de carcinoma asociado	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad
GNAS	IPMN, PDAC	Prevalencia en bajo grado y alto grado de displasia	Diagnóstico de precáncer mucinoso o quiste

RNF43	IPMN, MCN, PDAC	Prevalencia en bajo grado y alto grado de displasia	Diagnóstico de precáncer mucinoso o quiste
PTEN	IPMN, PDAC	Enriquecido en displasia de alto grado y carcinoma	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad
PIK3CA	IPMN, PD AC	Enriquecido en displasia de alto grado y carcinoma	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad
VHL	Cistoadenoma Seroso	N/A	Excluye la presencia de precáncer mucinoso o quiste
Aneuploidia	PanIN, IPMN, MCN, PDAC	Enriquecido en displasia de alto grado y carcinoma	Diagnosticar precáncer mucinoso o quiste con alto riesgo de malignidad

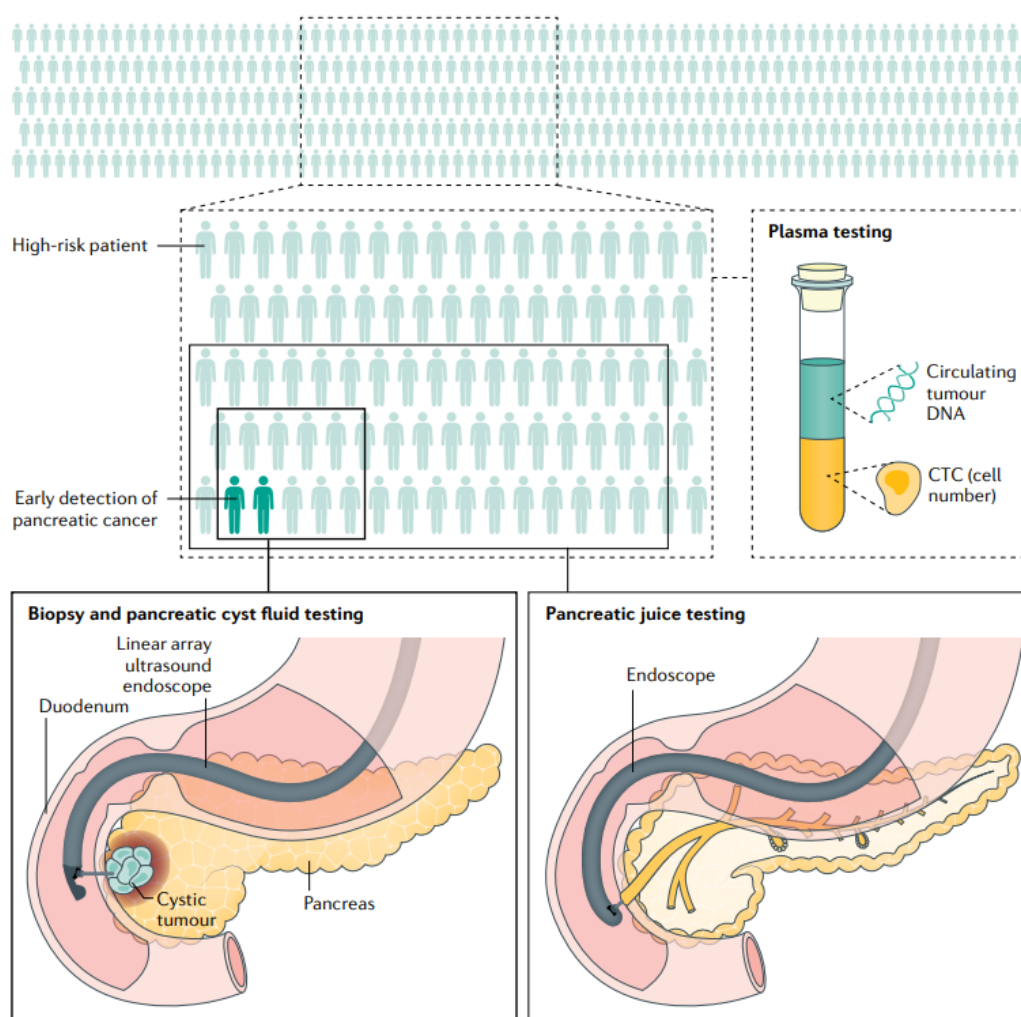
PMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; N/A, not applicable; PanIN, pancreatic intraepithelial neoplasia; PDAC, pancreatic ductal adenocarcinoma.

Fuente: Shingi et al, Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches, 2021

Dentro de la investigación realizada por Singhi A. et al., expusieron sobre el uso de enfoques moleculares en las pruebas de líquido de quiste pancreático, jugo pancreático estimulado con secretina y plasma donde se ha mostrado resultados prometedores y tiene potencial para su aplicación clínica. Esto lo explican con un ejemplo donde la aspiración de un quiste pancreático con una aguja fina es muy concentrada en términos de población diana,

mientras que el jugo pancreático es más amplio y las pruebas basadas en plasma abarcan todo. Sin embargo, explican que estos ensayos solo deben realizarse en personas que se consideran de alto riesgo con células tumorales circulantes (CTC), esto se puede apreciar de mejor manera en la figura 13 donde se menciona a pacientes que tenga factores de riesgo como lo son los quistes pancreáticos, la predisposición hereditaria, la diabetes de reciente aparición y la pancreatitis crónica subyacente son los riesgos más altos de padecer un CP.

Figura 13. Marco conceptual para la detección precoz del CP mediante enfoques moleculares.



Fuente: Shingi et al, Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches, 2021

Peng C., et al.⁶⁰, realizaron un metaanálisis del rendimiento diagnóstico de los microARN circulantes para el cáncer de páncreas donde se enfocaron en la búsqueda bibliográfica en bases de datos en línea, los resultados de su estudio incluyeron un total de 46 estudios con 4326 pacientes con CP y 4277 controles sin CP. La sensibilidad combinada (NEE), la especificidad (SPE) y el AUC de los miARNs circulantes para diferenciar a los pacientes con CP de los controles sin CP fueron de 0,79 (0,77-0,81), 0,77 (0,75-0,79) y 0,85 (0,81-0,87), respectivamente. Realizaron una combinación de miARNs y CA19-9 que mejoró en gran medida el SEN, el SPE y el AUC a 0,84 (0,80-0,87), 0,91 (0,89-0,93) y 0,94 (0,92-0,96), respectivamente. Además, los miARNs circulantes también lograron producir una precisión diagnóstica aceptable para el CP en estadio temprano con una NEE de 0,79 (0,76-0,82), una EPS de 0,74 (0,68-0,79) y un AUC de 0,81 (0,77-0,84). Llegaron a la conclusión que los miARNs circulantes mostraron un rendimiento diagnóstico satisfactorio para el CP e incluso para el CP en estadios tempranos. Establecieron que la combinación de miARNs circulantes y el CA19-9 puede mejorar aún más la precisión diagnóstica, donde se proporciona una estrategia novedosa para el diagnóstico de CP.

Koopae M., et al.⁶¹, realizaron un metanálisis y revisión sistemática sobre el ARN salival no codificante en el diagnóstico del CP donde involucro estudios de diferentes buscadores en línea, estos incluyeron y examinaron cinco estudios que contenían 145 unidades de estudios y su total fue de 2731 sujetos. De estos 1465 pacientes se encontraban con diagnóstico de CP y su contraparte fueron 1266 sin cáncer. En los resultados se encontró que la especificidad, la sensibilidad, los cocientes de verosimilitud negativos (NLR), los cocientes de verosimilitud positivos (PLR) y el diagnóstico de Odds ratio (DOR) agrupadas fueron 0,783 (IC del 95%: 0,759-0,805), 0,829 (IC del 95%: 0,809-0,848), 0,309 (IC del 95%: 0,279-0,343), 3,386 (IC del 95%: 2,956-3,879) y 18,403 (IC del 95%: 14,753-22,954), respectivamente, con el área bajo la curva (AUC) igual a 0,882. Analizaron el tipo de saliva (no estimulada o estimulada), la edad promedio de los pacientes, el tamaño de la muestra, el tipo de control, el nivel sérico de antígeno de carbohidratos 19-9 (CA19-9) y el tipo de ARN salival no codificante (microARN (miARN) y ARN largo no codificante (ARNlnc) y se utilizaron para analizar los subgrupos. Llegaron a la conclusión que la revisión sistemática y el metanálisis que se realizó sugieren que los biomarcadores de ARN no codificante en la

saliva estimulada podrían ser un enfoque prometedor para el diagnóstico preciso de CP en las primeras etapas.

Can D. et al.⁶², en su estudio de metaanálisis y revisión sistemática sobre la asociación entre el ADN tumoral circulante (ADNct) y el pronóstico en el CP. Los resultados que obtuvieron fueron que, aunque hay poca información, el ADN tumoral circulante (ADNct) podría ser una herramienta prometedor para la detección temprana de CP. En el análisis combinado, el ADNct positivo preoperatorio o posoperatorio lo asociaron con una menor SSR/SSP en el CP localizado (CRI: 2,27, IC 95 %: 1,59-3,24, $p < 0,001$) y SG (CRI: 2,04, IC 95 %: 1,29-3,21, $p < 0,002$). De manera similar, encontraron que en el CP, el ADNct basal positivo se asoció con una menor SSR/SSP (CRI: 2,61, IC 95 %: 1,94-3,51, $p < 0,001$) y SG (CRI: 2,41, IC 95 %: 1,74-3,34, $p < 0,001$). Llegaron a la conclusión que el ADNct podría ser una herramienta prometedora para individualizar la planificación del tratamiento del CP y mejorar los resultados.

Como complemento de lo expuesto por Shinghi et al, tanto Can et al como Peng et al en sus estudios realizan investigaciones a nivel del ARN y ADN para poder ser usadas como herramientas para diagnóstico de cáncer de páncreas que al igual que los biomarcadores ayudarían a la detección precoz de CP.

Pereira S., et al.⁶³, en su revisión bibliográfica sobre la detección precoz del cáncer de páncreas donde estudiaron los adenocarcinomas ductales pancreáticos, reconocieron que la detección tardía restringe las opciones de tratamiento y contribuye a una pésima tasa de supervivencia a 5 años de 3 al 15%. Revisaron los grupos con alto riesgo de adenocarcinoma ductal pancreático donde se incluyeron los individuos con predisposición hereditaria y los pacientes con lesiones quísticas pancreáticas donde incluso la diabetes mellitus de reciente aparición son factores predisponentes para este tipo de cáncer principalmente cuando el paciente se presenta en la atención primaria y secundaria con síntomas que sugieren este cáncer. Revisaron los biomarcadores de detección temprana y el potencial del uso de redes sociales para la detección, se utilizó registro médicos electrónicos y datos de investigaciones médicas con fines de detección temprana. Los resultados de la investigación arrojaron que hay mucho trabajo que realizar para mejorar la detección temprana del adenocarcinoma de páncreas ductal pero que los avances en esta detección temprana irán acompañados de

mejoras en el tratamiento para poder prolongar la supervivencia de las personas con adenocarcinoma ductal pancreático.

Bo X., et al.⁶⁴, donde se realizó un estudio de casos y controles en un hospital en Shanghai, China, sobre el uso de los factores de riesgo del cáncer de páncreas y sus interacciones en los exámenes de detección de cáncer con el objetivo de identificar los factores de riesgo y los efectos de sus interacciones en la incidencia de CP en estos pacientes. Este estudio consistió en un grupo de casos con pacientes con CP diagnosticados patológicamente y el grupo de control fue la población sana. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para comparar las frecuencias multivariado y un análisis de interacción para explorar posibles factores de riesgo e interacciones entre las diversas variables. Sus resultados arrojaron entre los 4821 participantes reclutados, 1392 eran pacientes con CP y 3429 eran controles. En el análisis logístico multivariado indicaron que la edad (>50 años) (ORA: 16,20 [IC del 95%: 6,78; 38,69]), la diabetes (ORA: 5,40 [IC del 95%: 2,70; 10,80]), la pancreatitis crónica (ORA: 27,43 [IC del 95%: 2,14; 351,77]), el tabaquismo (ORA: 8,86 [IC del 95%: 3,07; 25,58]) y los antecedentes familiares de cáncer (ORA: 2,10 [IC del 95%: 1,09; 8,56]) fueron los principales factores de riesgo para el CP. También encontraron interacciones sinérgicas entre los factores de riesgo especialmente entre la edad y la pancreatitis crónica (RERI = 447,93, API = 96,74%, SI = 32,78), la edad y el tabaquismo (RERI = 187,42, API = 94,97%, SI = 21,99) y la diabetes y el tabaquismo (RERI = 14,39, API = 48,06%, SI = 1,99). Concluyeron que en este estudio se ha verificado que la diabetes, la pancreatitis crónica, el tabaquismo y los antecedentes familiares de cáncer son los principales factores de riesgo para el CP, también expusieron los efectos de interacción entre la vejez, la diabetes, la pancreatitis crónica y el tabaquismo el cual aumenta sustancialmente la probabilidad de desarrollar CP y recomendaron que el cribado del cáncer debe realizarse de forma exhaustiva entre las personas con múltiples factores para mejorar la eficiencia.

Ling S. et al.⁶⁵, realizaron un estudio sistemático con análisis de tendencias de 203 cohortes sobre el riesgo de incidencia de cáncer y mortalidad asociados con la diabetes. Incluyeron hasta 193 artículos, de donde obtuvieron datos de 203 cohortes (56.852.381 participantes; 3.735.564 casos incidentes de cáncer; 185.404 muertes por cáncer) y que cubrían el período 1951-2013. Encontraron que el riesgo relativo de incidencia de cáncer en

todos los sitios aumentó entre 1980 y 2000 [RRR 1990 vs.1980: (1,24; IC del 95%: 1,16, 1,34); 2000 vs.1990: (1,23; 1,15, 1,31)] y se estabilizó posteriormente en un riesgo relativo de 1,2; el riesgo relativo de mortalidad por cáncer en todos los sitios fue constante en aproximadamente 1,2 entre 1980 y 2010. Lograron observar como el riesgo relativo de incidencia de cáncer colorrectal, de mama femenino y de endometrio y la mortalidad por CP fue constante durante los años observados. evidenciaron que el riesgo relativo de incidencia de cáncer asociado con la diabetes aumento hasta el año 2000 y entre los años 2000 al 2010 la incidencia de cáncer se ha mantenido. Se concluyó que además de la creciente prevalencia de diabetes, los patrones temporales del riesgo relativo de cáncer asociado a la diabetes puede contribuir a la carga actual de cáncer en las personas con diabetes.

Ma J. et al.⁶⁶, los cuales realizaron un metaanálisis sobre el impacto de la diabetes mellitus en los resultados clínicos tras la quimioterapia en pacientes con CP, evaluaron el efecto pronóstico de la diabetes en el resultado clínico de los pacientes con cáncer de páncreas que reciben quimioterapia adyuvante. Recopilaron información de diferentes fuentes bibliográficas la cual la HR y su intervalo de confianza (IC) del 95% se sintetizaron utilizando el software STATA. Dieron como resultado 6 estudios con 4241 de pacientes con CP de los cuales 1034 tenían DM y 3207 sin ella, dando diferencias significativas en la supervivencia global (HR 1,16; IC del 95%: 1,08-1,25; P=0,000) y en el estadio T (OR 1,30; IC del 95%: 1,08-2,17; P=0,005) entre los pacientes con CP y DM después de la quimioterapia y los pacientes con CP sin DM después de la quimioterapia. No encontraron diferencias en cuanto al sexo (OR 1,23; IC del 95%: 1,00-1,50; P = 0,051), la localización del tumor (OR 1,13; IC del 95%: 0,81-1,56; P = 0,476), la extensión del cáncer (OR 0,85; IC del 95%: 0,48-1,50; P = 0,476) y el estadio del cáncer (OR 1,30; IC del 95%: 1,08-2,17; P = 0,005). 48-1,50, P=0,569), estadio N (OR 1,01, IC 95% 0,58-1,74, P=0,973) y estadio M (OR 0,64, IC 95% 0,21-1,99, P=0,441) entre pacientes diabéticos con CP y pacientes no diabéticos. Sus conclusiones fueron que los pacientes con DM que se sometieron a quimioterapia para el CP presentan menor supervivencia y un tumor más grande por consiguiente esos presentan un mayor riesgo de muerte tras la quimioterapia.

Zhang J., et al.⁶⁷, realizaron un metaanálisis basado en la diabetes mellitus y riesgo de CP en China, basado en 26 estudios de casos y controles, los cuales fueron recolectados por

medio de bases de datos, estos incluían 7702 casos de CP y 10186 controles. La estimación resumida general de la relación entre la diabetes y el CP fue de 3,69 (IC del 95 %, 3,12–4,37). Estimaron que el riesgo de desarrollar CP asociándolo inversamente con la duración de la diabetes mellitus, y el mayor riesgo de CP se produjo entre pacientes con diabetes < 2 años tenían un riesgo >2 veces mayor de desarrollar CP que las personas que tenían diabetes durante 2 a 4 años o 5 a 10 años (OR, 4,92; IC del 95 %, 4,16 a 5,80 frente a OR, 1,92; IC del 95 %, 1,30–2,85/OR, 2,14; IC del 95 %, 1,49–3,09). Llegaron a la conclusión que se respalda firmemente que existe una asociación entre la diabetes y un mayor riesgo de CP en China, y sugieren que debería confirmarse con otros grupos étnicos.

Li Y., et al.⁶⁸, en su estudio sistemático sobre la relación entre el CP y la DM2: las causas y sus consecuencias, resumieron en este artículo los datos epidemiológicos sobre la relación que existe en el CP y la DM2 en los últimos 5 años, explican de antemano a detalle el mecanismo de interacción entre ellas. Destacan los estudios epidemiológicos donde indican que el riesgo de CP esta aumentado en los pacientes con DM2. De igual manera abordaron como hay otros datos epidemiológicos que apuntan a que el CP actúa como causa de la DM2, así como la DM2 de nueva aparición es un signo y una consecuencia del CP. Además, que los estudios que realizaron arrojaron que la DM2 disminuye la supervivencia en pacientes con resección CP.

Michalkova L., et al.⁶⁹, en su estudio de casos y controles se investigó la relación entre el CP y la DM2 mediante análisis metabólico por RMN 1H del plasma sanguíneo. Los pacientes con CP se distinguieron de los controles sanos (CS) y los pacientes con DM2 (DM2) de larga duración utilizando datos de concentración de 58 metabolitos. Para la discriminación de grupos, se propuso y probó con éxito un panel de ocho metabolitos. Además, se desarrolló un modelo de predicción para identificar a las personas en riesgo de desarrollar CP en el futuro y se probó en pacientes con diabetes mellitus recién diagnosticados (RODM). De 59 muestras de RODM, seis fueron clasificadas como CP con una precisión superior al 80%. Sus conclusiones arrojaron que en los pacientes con CP se vieron evidentes alteraciones significativas de las vías metabólicas de los cuales como comorbilidad tenían la DM, por lo que predijeron como prerrequisito que la diabetes mellitus

puede considerarse como una primera manifestación del CP, donde los pacientes con DM de reciente aparición presentaban un alto riesgo de desarrollar CP a futuro.

En los artículos anteriores se puede ver como varios autores llegan a la conclusión de como la diabetes mellitus es una de las manifestaciones clínicas del CP, por lo que se puede ver cómo hay una fuerte relación entre estas dos patologías.

4.3 Formas de abordaje médico actual de personas adultas con DM2 refractaria al tratamiento convencional y su posible relación con el CP.

Hu J., et al.⁷⁰, realizaron un metanálisis y revisión sistemática de la relación entre el uso de metformina y el riesgo de CP en pacientes con diabetes. Se hicieron búsquedas sistemáticas en los estudios observacionales en las bases de datos las cuales se extrajeron para evaluar el tamaño y la estabilidad de esta relación, se utilizaron el modelo de efectos aleatorios para combinar los valores OR y IC del 95%, y se realizaron análisis de sensibilidad, análisis de subgrupos y metarregresión. Los resultados que encontraron fueron que el uso de metformina podría reducir el riesgo de CP en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con el no uso de metformina (OR = 0,82, IC 95% [0,69, 0,98]). El uso de metformina podría reducir el riesgo de CP en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con el uso de fármacos hipoglucemiantes, según el análisis de subgrupos (OR = 0,79, IC 95% [0,66, 0,94]). Los usuarios de metformina, sin embargo, tienen un aumento en el riesgo de CP en comparación con otros medicamentos o solo con la dieta (OR = 2,19, IC del 95% [1,08, 4,44]). La conclusión a la que llegaron fue que los usuarios de metformina con diabetes pueden tener un riesgo menor de CP en comparación con el no uso de metformina.

Yang J., et al.⁷¹, realizaron un metanálisis sobre el valor pronóstico de la metformina en cánceres. Realizaron búsquedas en las bases de datos para identificar cocientes de riesgo instantáneos (CRI) agrupados mediante un modelo de efectos aleatorios para calcular la solidez de la relación entre la metformina y la supervivencia y la progresión en pacientes de cáncer. Sus resultados arrojaron que todas las bases de datos que cumplieron con el criterio de inclusión incluyeron 80 artículos publicados. Se demostró que la metformina estaba relacionada con una mejor supervivencia general (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,81; intervalo de confianza [IC] 95%: [0,77–0,85]), así como con una mejor supervivencia específica del cáncer (HR = 0,79; IC 95%: [0,73–0,86]), así como con una mejor

supervivencia libre de progresión (HR = 0,76). La CRI de supervivencia general para los pacientes con diabetes mellitus fue de 0,79 (IC 95 %: [0,75–0,83]), la CRI de supervivencia libre de progresión fue de 0,72 (IC 95 %: [0,60–0,85]) y la CRI de supervivencia específica del cáncer fue de 0,76 (IC 95 %: [0,68–0,86]). Se concluyó que, según estudios de cohortes, la metformina puede mejorar la supervivencia de las pacientes con neoplasias malignas, especialmente en el cáncer de mama, con los mayores beneficios observados en la supervivencia general, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia específica del cáncer. La metformina también demostró ser beneficiosa para la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal y de próstata en particular.

Zhang K., et al.⁷², en su estudio de metanálisis y revisión sistemática sobre la metformina y riesgo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2 mellitus, los cuales se buscó información de diferentes bases de datos, dentro de un rango de 2007 al 2019 sobre la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de cáncer en pacientes con DM2. Se utilizó un metanálisis de efectos aleatorios para evaluar la asociación utilizando la razón de probabilidad (OR) correspondiente al intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Sus resultados fueron que finalmente, 67 estudios de este estudio incluyeron 10.695.875 pacientes con DM2 y 145.108 casos de cáncer. En general, encontraron una prueba estadística de que los pacientes con DM2 que habían tomado metformina alguna vez frente a los que nunca la habían tomado disminuían significativamente su riesgo de cáncer (OR = 0,70; IC del 95% = 0,65-0,76). Realizaron una comparación de los efectos de la metformina sobre el riesgo de cáncer con otros medicamentos antidiabéticos para estimar los efectos de la metformina sobre el riesgo de cáncer, ya que la DM2 puede ser un factor de riesgo específico e independiente de varias formas de cáncer debido a sus características metabólicas específicas de intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia. Sus hallazgos indicaron que el uso de una disminución significativa del riesgo de cáncer asociada al uso de metformina (OR = 0,80; IC del 95% = 0,73-0,87). Concluyeron que la metformina puede ser un factor protector independiente contra el riesgo de cáncer en pacientes con DM2.

Chang H., et al.⁷³, en su estudio de cohorte prospectivo en ratones sobre como la metformina disminuye la incidencia de adenocarcinoma ductal pancreático promovido por la obesidad inducida por la dieta en el modelo de ratón KrasG12D condicional, utilizando el

modelo KrasG12D de un ratón sometido a una dieta alta en grasas y calorías (HFCD) para caracterizar los efectos quimiopreventivos de la metformina, un fármaco antidiabético ampliamente utilizado, en el desarrollo de PDAC. Durante 3 o 9 meses, se administró una dieta de control (CD), HFCD o HFCD con 5 mg/ml de metformina en agua de bebida a ratones p48-Cre (KC). Después de tres meses, la metformina impidió el aumento de peso causado por HFCD, la esteatosis hepática, el agotamiento de acinos intactos, la formación de lesiones avanzadas de PanIN y la estimulación de ERK y mTORC1 en el páncreas. En una cohorte de 9 meses, la metformina normalizó la hiperinsulinemia y la hiperleptinemia inducidas por HFCD, además de revertir la histopatología hepática y pancreática. La metformina eliminó completamente la incidencia de ADP aumentada por HFCD ($p < 0,01$). La dieta obesogénica aumentó significativamente la expresión de TAZ en el páncreas, pero la metformina anuló este efecto. Concluyeron que los ratones KC que recibieron metformina eliminaron los efectos promotores de la obesidad inducida por la dieta sobre la formación de ADP y mejoraron el perfil metabólico. Nuestros hallazgos tienen un fuerte potencial traslacional para nuevas estrategias quimiopreventivas para PDAC debido al perfil de seguridad establecido de la metformina.

Dong T., et al.⁷⁴, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en ratones sobre como la metformina altera el microbioma duodenal y disminuye la incidencia de adenocarcinoma ductal pancreático promovido por la obesidad inducida por la dieta. En el mismo modelo de ratón sometido a una dieta alta en grasas y calorías (HFCD), investigaron las relaciones microbianas entre el desarrollo de ADP y el uso de metformina. Durante tres meses, a los ratones p48-Cre (KC) se les administró una dieta de control, HFCD o HFCD con 5 mg/ml de metformina en agua de bebida junto con Lax-Stop-Lox Kras G12D/+ (LSL-Kras G12D/+). Al final de los tres meses, utilizaron la secuenciación del ARNr 16S para caracterizar la composición del microbioma de las muestras de mucosa duodenal, luminal duodenal y luminal cecal. La depleción de acinos intactos y la formación de neoplasia intraepitelial pancreática avanzada los observaron en ratones KC en un HFCD. El tratamiento con metformina eliminó completamente este efecto. La metformina evitó la mayoría de los cambios en la composición microbiana y la diversidad en la mucosa duodenal y la luz asociados con HFCD. Concluyeron que en ratones KC, la metformina eliminó la formación de ADP. Este cambio se correlacionó con cambios significativos en el microbioma mucoso y

luminal del duodeno. Esto indica que el microbioma puede ser un medio por el cual los efectos quimiopreventivos de la metformina pueden ser mediados.

Shi Y., et al.⁷⁵, realizaron un metanálisis sobre la relación que existe entre el uso de la metformina y la supervivencia en pacientes con CP concurrentes con diabetes, donde se buscaron 21 estudios que incluyeron a 38772 pacientes para investigar la asociación entre la metformina y la supervivencia global en pacientes CP y DM concurrente. Sus resultados fueron que en el grupo que recibió metformina mostró un beneficio significativo en la supervivencia en comparación con el grupo que no recibió metformina. El cociente de riesgos instantáneos [CRI] fue de 0,83; el intervalo de confianza [IC] del 95% fue de 0,74 a 0,91. Las asociaciones fueron más evidentes en los subgrupos asiáticos (HR = 0,69, IC 95%: 0,60-0,79) y occidentales (HR = 0,86, IC 95%: 0,76-0,95). Los pacientes en estadio temprano (HR = 0,75, IC del 95%: 0,64-0,85) y en estadio mixto (HR = 0,81, IC del 95%: 0,70-0,91) mostraron beneficios de supervivencia, pero no los pacientes en estadio avanzado (HR = 0,99, IC del 95%: 0,74-1,24). Concluyeron que los hallazgos indican que la metformina se asocia con un beneficio de supervivencia en pacientes con DM concurrente y CP. Para confirmar estos hallazgos, necesitamos más ensayos controlados aleatorios y estudios prospectivos con tamaños de muestra más grandes.

Yu H., et al.⁷⁶, en su revisión sistemática sobre el efecto potencial de la metformina en el cáncer, buscando información tanto en revisiones sistemáticas como en metanálisis en diferentes fuentes de información, los resultados obtenidos fueron que se incluyó 21 revisiones sistemáticas y metanálisis que abarcaron 11 sitios anatómicos principales y 33 asociaciones. La asociación entre el uso de metformina y la disminución de la incidencia de CP ha sido respaldada con pruebas sólidas. Pruebas muy sugestivas respaldaron la asociación entre el uso de metformina y la mejora de la supervivencia general (SG) del cáncer colorrectal. Solo siete asociaciones presentaron pruebas sugerentes: todas las incidencias de cáncer, todas las incidencias de cáncer de mama, todas las incidencias de cáncer colorrectal, todas las incidencias de cáncer de hígado, todas las incidencias de cáncer de pulmón y todas las incidencias de CP. El resto de las 24 asociaciones fueron respaldadas por evidencia débil o no sugestiva. Concluyeron que las pruebas sólidas o muy sugerentes respaldan las relaciones entre el uso de metformina y la incidencia de CP o SG de cáncer colorrectal,

respectivamente. Sin embargo, debido a la mala calidad metodológica de las revisiones sistemáticas y el metaanálisis, estos resultados deben interpretarse con precaución.

Zhou H., et al.⁷⁷, en su investigación de cohorte prospectivo sobre un mecanismo por el que el efecto de la metformina (MET) aumenta la sensibilidad de las células de páncreas humanos a la gemcitabina (GEM) mediante la regulación de la vía de señalamiento PI3K/Akt/mTOR o fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) /proteína quinasa B (Akt)/mamífero diana de la rapamicina (mTOR) vía de señalización. Establecieron la línea celular de CP humano PANC-1/GEM resistente a GEM, y se detectó la capacidad de proliferación de las líneas celulares PANC-1 y PANC-1/GEM utilizando el kit de recuento celular 8 (CCK-8), que luego se detectó mediante citometría de flujo tras marcarlas con Ki67. Sus resultados fueron que las células PANC-1/GEM mostraron una capacidad de proliferación significativamente mayor en comparación con las células PANC-1 ($p < 0,01$). Los resultados de la citometría de flujo indicaron un aumento significativo en la capacidad de proliferación de células PANC-1/GEM ($p < 0,001$). La expresión y la fosforilación de mTOR aumentaron en líneas celulares resistentes a los fármacos ($p = 0,001$). Después de 48 horas de tratamiento con 20 mmol/L de MET en líneas celulares resistentes a los fármacos, se observó una disminución notable en la capacidad de proliferación de las células PANC-1/GEM/MET en comparación con la de las células PANC-1/GEM ($p < 0,01$). Sus conclusiones fueron que MET puede controlar la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR para aumentar la sensibilidad de las células de CP humanas a GEM.

De acuerdo con los artículos anteriores se puede destacar que la metformina es uno de los medicamentos que muestra un beneficio positivo para poder controlar e incluso evitar el CP, medicamento que se utiliza principalmente como tratamiento en los pacientes que tienen DM2 e incluso ayudaría a la supervivencia del paciente que lo toma.

Cao et. al.⁷⁸, realizaron un metaanálisis donde sugieren que los agonistas del péptido -1 similares al glucagón (GLP-1-RA) se asocian con mayor riesgo de pancreatitis y CP, recopilando de igual manera datos de ensayos de resultados cardiovasculares a gran escala (CVOT) para poder evaluar el efecto de los GLP-1-RA. Realizaron búsquedas en diferentes bases de datos basados en ensayos controlados hasta octubre de 2019. Los ensayos controlados aleatorios fueron elegibles si comparaban GLP-RA con placebo como

tratamiento adicional a la atención estándar en pacientes con DM2. También informaron los resultados necesarios para los estudios de seguridad cardiovascular, los eventos de pancreatitis aguda y/o CP. Se encontró la relación de probabilidades (OR) de Peto con un intervalo de confianza (IC) del 95% para el CP y la pancreatitis aguda. Los resultados dados fueron que se identificaron siete CVOT que reclutaron a 56.004 pacientes con DM2, con una mediana de seguimiento de 1,3 a 5,4 años. Se notificaron 108 casos de CP y 180 casos de pancreatitis aguda. El tratamiento con GLP-1-RA no redujo significativamente el riesgo de pancreatitis aguda o CP en comparación con el brazo placebo (OR de Peto [IC 95%] 1,05 [0,78-1,40], $p = 0,76$, y 1,12 [0,77-1,63], $p = 0,56$, respectivamente), y los hallazgos siguieron siendo robustos a los análisis de sensibilidad. Sus conclusiones fueron que el tratamiento con GLP-1-RA no aumentó el riesgo de pancreatitis aguda o CP en pacientes con DM2, según el análisis conjunto de los CVOT.

Abd El Aziz M., et al.⁷⁹, realizaron un metanálisis sobre los medicamentos hipoglicemiantes a base de incretina y el riesgo de pancreatitis aguda y neoplasias malignas lo cual lo basan en ensayos de resultados cardiovasculares (ECVD). Se calcularon los cocientes de tasas y sus intervalos de confianza para todos los agentes, así como para las clases de inhibidores de DPP-4 y agonistas del receptor de GLP-1. Ni los datos sobre los ECVD individuales de los agonistas del receptor de GLP-1 ni su metanálisis mostraron un riesgo significativamente mayor de pancreatitis aguda. El cociente de tasas fue de 1,05 (0,78-1,41). En el metanálisis, se encontró una tendencia no significativa hacia un aumento del riesgo de pancreatitis aguda para todos los inhibidores individuales de la DPP-4 [1,75 (1,14-2,70); $P = 0,01$]. Se encontró que ni los inhibidores de DPP-4 ni los agonistas del receptor de GLP-1 aumentaban o disminuían significativamente el riesgo de desarrollar CP. Concluyeron que no se encontró ninguna señal de CP ni de neoplasias malignas en una amplia base de datos de estudios aleatorizados, controlados con placebo y prospectivos de resultados cardiovasculares con agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de DPP-4.

Chen Y., et al.⁸⁰, en su estudio de metanálisis y revisión sistemática sobre los medicamentos para la diabetes y asociaciones de riesgo de cáncer. Se realizaron búsquedas sistemáticas en diferentes bases de datos desde el 2011 hasta marzo de 2021 buscando asociaciones entre los diferentes tipos de cáncer. En la revisión sistemática identificaron un

total de 92 estudios (3 ensayos controlados aleatorizados, 64 estudios de cohortes y 25 estudios de casos y controles), con 171 millones de participantes. Encontraron asociaciones positivas entre los secretagogos de insulina y el CP ($n = 5$; $RR = 1,26$; $IC\ 95\% = 1,01-1,57$), y entre las insulinas y el hígado ($n = 7$; $RR = 1,74$; $IC\ 95\% = 1,08-2,80$) y cánceres de páncreas ($n = 8$; $RR = 2,41$; $IC\ 95\% = 1,08-5,36$). Concluyeron que el secretagogo de insulina y el uso de insulina se asociaron con un mayor riesgo de CP.

Mekuria A., et al⁸¹, este artículo se basa en la realización de un metanálisis y revisión sistemática sobre la monoterapia con metformina versus sulfonilureas y riesgos de cáncer en pacientes diabéticos tipo 2. Los resultados que obtuvieron fue que el metanálisis incluyó ocho estudios de cohortes. Observaron una evidente heterogeneidad, y al comparar con la monoterapia con sulfonilurea, se encontró que la monoterapia con metformina se asoció con un menor riesgo de incidencia de cáncer (RR no ajustado = 0.74, $IC\ 95\%: 0.55 - 0.99$, $I^2 = 97.89\%$, $p < 0.00001$; RR ajustado = 0.76, $IC\ 95\%: 0.54 - 1.07$, $I^2 = 98.12\%$, $p < 0.00001$). Concluyeron que en pacientes con diabetes tipo 2, la monoterapia con metformina y la monoterapia con sulfonilurea se han relacionado con un menor riesgo de incidencia de cáncer. La mayoría de este análisis se basa en estudios de cohortes, y nuestros resultados destacan la necesidad de ensayos controlados aleatorizados a gran escala para determinar el impacto de la monoterapia con metformina sobre el cáncer en comparación con la monoterapia con sulfonilureas.

Zhao Z., et al.⁸², Realizaron un metanálisis para establecer la asociación entre cuatro tipos comunes de agentes hipoglucemiantes (metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas (TZD) e insulina) y la incidencia de CP en personas con diabetes mellitus DM, ya que ellas plantean en el estudio que estos agentes pueden tener incidencia con el CP en pacientes diabéticos. Encontraron 11 estudios que evaluaron uno o más de los agentes hipoglucemiantes, este metanálisis de observación no informó ninguna asociación significativa entre metformina ($OR = 1.0$, $IC\ del\ 95\%: 0.73-1.75$) y la incidencia de CP, mientras que el riesgo de CP aumentó en un 79% y un 185% con las sulfonilureas ($OR = 1.79$, $IC\ del\ 95\%: 1.75-4.64$). Se concluyó que las sulfonilureas y las insulinas pueden aumentar la probabilidad de CP en pacientes diabéticos, que puede variar según su etnia (asiáticas y occidentales).

Sharma A., et al.⁸³, Realizaron estudios de revisión bibliográfica sobre la relación del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) y la diabetes mellitus (DM). En los estudios sobre el efecto de la medicación antidiabética el riesgo y la supervivencia del PDA; riesgo de PDAC en DM; y el papel del a DM en la detección temprana de PDAC. Los estudios dicen que algunos medicamentos antidiabéticos, ejemplo la metformina, pueden disminuir el riesgo de PDAC, y que otros aumentar, ejemplo insulina, sulfonilureas y terapias con incretina, sin embargo, están sujetas a otros factores. Estos informes epidemiológicos son en su mayoría inconsistentes por la metodología. Hay datos que apoyan la asociación de DM y PDA, en una relación inversa a la DM. Las personas de edad avanzada con DM de una nueva aparición son el único grupo conocido de alto riesgo para PDAC, la medicación antidiabética en la modificación del riesgo de PDAC o en la supervivencia es controvertida, con los estudios para distinguir el tipo 2-DM del PDCA-DM, han utilizado modelos de estratificación de riesgo, da la oportunidad de iniciar protocolos de cribado para la detección temprana de PDAC en personas con DM.

En los artículos anteriores se puede destacar que algunos medicamentos como las sulfonilureas y las insulinas pueden aumentar el riesgo de cáncer de páncreas de igual manera explican que también dependen de otros factores para que se esté predispuesto a un cáncer de páncreas, por consiguiente, también resaltan como la metformina, los agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 disminuyen el riesgo de cáncer de páncreas o no se encuentra asociado con el CP.

Ren D., et. al.⁸⁴, en su estudio sobre los SGLT2 promueve la progresión del cáncer de páncreas activando la vía de señalización del hipotálamo a través del eje hnRNPK-YAP1, donde exponen como el cáncer de páncreas es uno de los muchos cánceres en los que SGLT2 se sobreexpresa. Explican los mecanismos subyacentes a los efectos cancerígenos del SGLT2 en el cáncer de páncreas, sin embargo, los encuentran como desconocidos. En este estudio demuestran que tanto in vitro como in vivo, la inhibición de SGLT2 inhibió significativamente el crecimiento de células de cáncer de páncreas inducidas por hnRNPK. El estudio lo realizaron en ratones con tumores de páncreas, el inhibidor de YAP1 mejoró el efecto contra el cáncer de páncreas del inhibidor de SGLT2. Estos resultados indican que SGLT2 activa la vía de señalización del hipotálamo a través del eje hnRNPK-YAP1, lo que

conduce a la progresión del cáncer de páncreas. Como parte de sus resultados, la inhibición de SGLT2, ya sea por sí sola o en conjunto con la inhibición de YAP1, puede ser una estrategia de tratamiento prometedora para el cáncer de páncreas. Analizaron la transferencia Western, la PCR en tiempo real y la secuenciación de ARN que demostraron que el silenciamiento o la inhibición de SGLT2 inhibieron la activación de la señalización del hipotálamo al regular negativamente la expresión de YAP1. Concluyeron que estos resultados indican que SGLT2 activa la vía de señalización del hipotálamo a través del eje hnRNPK-YAP1, lo que conduce a la progresión del cáncer de páncreas. Dando como resultado, la inhibición de SGLT2 puede ser una nueva forma de tratar el cáncer de páncreas.

Park L. et. al.⁸⁵, realizaron un estudio observacional de fase 1b sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la dapaglifozina, inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) en combinación con quimioterapia estándar para pacientes con adenocarcinoma de páncreas avanzado e inoperable. El estudio se basó en un estudio observacional de fase 1b (ClinicalTrials.gov ID NCT04542291; registrado el 09/09/2020) que examinó la seguridad y tolerabilidad de la dapaglifozina (5 mg p.o./día × 2 semanas, escalada a 10 mg p.o./día × 6 semanas) junto con la quimioterapia estándar con gemcitabina y nab-paclitaxel (GnP) en pacientes con ADP localmente avanzado y/o metastásico. Además, examinaron marcadores de eficacia para evaluar el metabolismo y la carga tumoral, como los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1), las mediciones de la composición corporal volumétrica basadas en tomografía computarizada (TC) y la química plasmática. Los resultados arrojaron que de los de los 23 pacientes que se sometieron a exámenes de detección, 15 se registró. Registraron que uno falleció debido a complicaciones de su enfermedad, dos abandonaron (no pudieron tolerar la quimioterapia GnP durante las primeras cuatro semanas) y doce completaron. No registraron efectos secundarios inesperados o graves con la dapaglifozina. Aunque no había signos clínicos de cetoacidosis, a un paciente le indicaron que suspendiera la dapaglifozina después de seis semanas debido a cetonas elevadas. El 99,4 % de los pacientes respondieron a la dapaglifozina. El glucagón plasmático experimentó un aumento significativo. Los volúmenes de músculo abdominal y grasa disminuyeron, pero la relación músculo-grasa aumentó. Después de ocho semanas de tratamiento en el estudio, registraron una respuesta parcial (RP) al tratamiento en dos pacientes, una enfermedad estable en nueve pacientes y una enfermedad progresiva en un

solo paciente. Después de la suspensión de la dapaglifozina y la quimioterapia, otros 7 pacientes desarrollaron la enfermedad progresiva durante las exploraciones posteriores. Con esto demostraron un aumento del tamaño de las lesiones y el surgimiento de nuevas lesiones. En la evaluación cuantitativa por imágenes se apoyaron en las mediciones de marcadores tumorales CA19-9 en el plasma. Concluyeron que en los pacientes con ADP avanzado e inoperable, la dapaglifozina se encontró bien tolerada y con un alto cumplimiento. Los cambios positivos generales en la respuesta tumoral y los biomarcadores plasmáticos indicaron que puede tener eficacia contra el ADP, lo que justifica una mayor investigación.

En estos artículos se pone en evidencia como los inhibidores de la SGLT2 son tratamientos que ayudan a la disminución de la progresión del cáncer de páncreas según los estudios realizados por sus autores resaltando como además de metformina, estos ayudan contra el CP trayendo beneficios significativos, de igual manera incentivan a que se realicen más investigaciones sobre el tema.

CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. La diabetes mellitus de reciente aparición contribuye a la progresión del CP mediante la disfunción de las células de los islotes del páncreas y afectando la resistencia a la insulina, explican como el ADP induce un estado “diabetogénico” convirtiéndose en una diabetes inducida por el CP, también una menor respuesta del péptido C con la estimulación del glucagón sugiriendo una disfunción en la secreción de las células beta en el ADP y explican como hiperglucemia está fuertemente relacionada con la glucolisis aerobia por medio de la vía Bmi1-UPF1-HK2 que contribuye a la progresión de CP y a la inmunosupresión.
2. Fisiopatológicamente la predisposición genética y ambiental que tienen los pacientes con DM2 para la progresión de un CP juega un papel importante en las personas con antecedentes hereditarios de CP, la obesidad y la combinación de genes de la DM2.
3. Los métodos documentados para detectar el cáncer páncreas rápidamente en adultos con diabetes mellitus tipo 2 son las técnicas moleculares basadas en el ADN, en las que se han encontrado mutaciones en los puntos calientes oncogénicos de KRAS y/o GNAS en enfermedades tanto precancerosas como cancerosas. Esto sugiere la posibilidad de utilizar biomarcadores presentes en este tipo de cáncer.
4. El uso de técnicas moleculares, que se llevaron a cabo dentro de un quiste y jugo pancreático estimulado con secretina y plasma, resultó prometedor y podría ser utilizado a nivel clínico para detectar el CP de manera temprana.
5. El ultrasonido endoscópico es el método de tamizaje o detección más frecuentemente utilizado, identificando según las diferentes revisiones los usuarios con factores de riesgo como la edad > 41 años, IMC, antecedentes hereditarios de CP y la pancreatitis hereditaria en todos incluyendo los niveles de glucosa en sangre en ayunas elevados son indicadores para un tamizaje del CP.
6. Las personas que consumían metformina y/o los iSGLP2 para su control de la DM2, se veían beneficiadas tanto para esta enfermedad como para el CP, puesto que generaba un factor protector para evitar la progresión a un CP. Por el contrario, los

agonistas de la GLP-1 y DPP-4 no demostraron aumento en la incidencia de CP. Sin embargo, se requieren más estudios sobre este tema.

7. También se observó que el uso de secretagogos de insulina y el uso de insulina están relacionados con un mayor riesgo de CP. Por lo tanto, se deben llevar a cabo más estudios para evaluar el uso de otros medicamentos que se utilizan para prevenir o controlar la diabetes mellitus con el fin de prevenir la progresión del CP.
8. Mediante el análisis de la información encontrada se determina que si se encuentra una estrecha relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de CP por lo cual se establecen criterios de detección y tratamiento oportuno en esta población que pueden ser implementadas en el contexto de la salud costarricense.

5.2 Recomendaciones

Recomendaciones para la universidad

1. Buscar información actualizada de expertos en el campo pidiendo ayuda o información a profesores, investigadores o médicos que se enfocan en el cáncer de páncreas para dar charlas en la universidad.
2. Promover la ayuda a grupos de apoyo para aumentar la conciencia sobre el cáncer de páncreas en los estudiantes.
3. Promover la capacitación y la investigación a los estudiantes de la universidad en el área de oncología médica para aumentar conocimientos en diferentes tipos de cáncer.

Recomendaciones al sistema de salud costarricense

1. En Costa Rica no hay una guía para el manejo del CP enfocado a la detección precoz por medio del buen manejo y control de la DM, por lo que se recomienda la realización de una con ese enfoque.
2. Campañas para la promoción de la conciencia y educación pública para el manejo de la DM en conjunto con el CP para la realización de ultrasonidos endoscópicos como método de tamizaje en las personas que cumplan factores de riesgo con dichas enfermedades.

Recomendaciones para el personal de salud en general

1. Incentivar a los médicos de atención primaria para que estén alertas ante cambios que se den en un paciente, por lo general la diabetes es una enfermedad silenciosa por lo que el CP se convierte en un enemigo mortal.
2. Promover la colaboración entre diferentes especialidades médicas, como oncología, gastroenterología y cirugía, para mejorar la atención integral del paciente con cáncer de páncreas.
3. Apoyar la investigación sobre el cáncer de páncreas, que incluye investigaciones sobre las causas, los tratamientos y el desarrollo de nuevas terapias, así como facilitar la participación en ensayos clínicos y promover la innovación en los tratamientos.

CAPÍTULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de salud [Internet]. San José, Costa Rica: La organización; 14 de noviembre de 2022 [consultado el 3 de junio del 2023]. En Costa Rica se diagnostican por día 26 personas por diabetes mellitus [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/52-noticias-2022/1440-en-costa-rica-se-diagnostican-por-dia-26-personas-por-diabetes-mellitus>
2. Barquero A., Guevara G., Montero J., Vargas L., Velásquez L., Mora J. Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas. TM [Internet]. 29 de junio de 2022 [citado 3 de junio de 2023]; 35(3): 16-34. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/5612
3. Rosenzweig A. Pancreatic Cancer Action Network [Internet]. Manhattan Beach, CA, EEUU: La organización; 13 de abril del 2021 [3 de junio de 2023]. 6 Things You Need to Know about Diabetes and Pancreatic Cancer [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://pancan.org/news/6-things-need-know-diabetes-pancreatic-cancer/#:~:text=Diabetes%20is%20also%20a%20symptom,helps%20regulate%20blood%20sugar%20levels>
4. Rosenzweig A. Pancreatic Cancer Action Network [Internet]. Manhattan Beach, CA, EEUU: La organización; 13 de abril del 2021 [3 de junio de 2023]. 6 Things You Need to Know about Diabetes and Pancreatic Cancer [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://pancan.org/news/6-things-need-know-diabetes-pancreatic-cancer/#:~:text=Diabetes%20is%20also%20a%20symptom,helps%20regulate%20blood%20sugar%20levels>
5. Hu J., Fan HD., Gong JP., Mao QS. The relationship between the use of metformin and the risk of pancreatic cancer in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMC [Internet]. 2023 [citado el 11 de junio del 2023]; 23(50). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02671-0>
6. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington DC: OPS; 2023 [consultado el 11 de junio del 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
7. Madrigal A., García D. Cáncer de páncreas: alteraciones genéticas, cambios morfológicos y sus implicaciones terapéuticas. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual

[Internet]. 2018 [citado 12 de junio del 2023]; 35(1): 1-8. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/843/art2v35n1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

8. Kennedy J. Pancreatic Cancer Action Network [Internet]. Manhattan Beach, CA, EEUU: La organización; 22 de abril del 2021 [11 de junio de 2023]. Barbara Kenner, PhD, Is Focused on Early Detection [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://pancan.org/stories/barbara-kenner-phd-is-focused-on-early-detection/>

9. Chari S., Leibson C., Rabe K., Ransom J., Andrade M., Peterson G. Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study. Gastroenterology [Internet]. August 2005 [11 de junio del 2023]; 129(2): 504-511. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.007>

10. Li D. Diabetes and Pancreatic Cancer. NIH [Internet]. 2012 [11 de junio de 2023]; 51(1): 64-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3238796/>

11. Chari S., Leibson C., Rabe K., Timmons L., Ransom J., Andrade M., et al. Pancreatic Cancer-associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association with Diagnosis of Cancer. PMC [Internet]. Jan 1 2009 [citado el 11 de junio del 2023]; 134(1): 95-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2271041/>

12. Singhi A., Koay E., Chari S., Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges. Gastroenterology [Internet]. February 02, 2019 [citado 11 de junio del 2023]; 156(7): 2024-2040. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.259>

13. Sharma A., Kandlakunta H., Singh S., Ziding F., Hoos W., Peterson G., et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients with New-onset Diabetes. PMC [Internet]. 2019 [citado el 11 de junio de 2023]; 155(3): 730-739. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120785/>

14. George S., Jean-Baptiste W., Yusuf A., Inyang B., Sam F., George K., et al. The Role of Type 2 Diabetes in Pancreatic Cancer. PMC [Internet]. 2022 [citado 11 de junio de 2023]; 14(6) e26288. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9308974/>

15. Gaitán Brenes G. Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas [Tesis de Postgrado en Anatomía Patológica de la Universidad de Costa Rica]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2019. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/80350/Adenocarcinoma%20Ductal%20de%20Pa%CC%81nreas.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
16. Barquero A., Guevara G., Montero J., Vargas L., Velásquez L., Mora J. Inmunoterapia activa con anticuerpos monoclonales como opción terapéutica para el tratamiento del cáncer de páncreas. TM [Internet]. 29 de junio de 2022 [citado 11 de junio de 2023];35(3): 16-34. Disponible en: https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/5612
17. Madrigal A., García D. Cáncer de páncreas: alteraciones genéticas, cambios morfológicos y sus implicaciones terapéuticas. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual [Internet]. 2018 [citado 12 de junio del 2023]; 35(1): 1-8. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/843/art2v35n1.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2022 [consultado el 14 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions>
19. Lozano B., Gómez R., Monge B., Quesada R., Herrero J., Acosta S. Factores que influyen en la salud. Ocronos [Internet]. 2023 [citado el 14 de junio de 2023]; 5(2):162. Disponible en: <https://revistamedica.com/factores-influyen-salud/>
20. Vintimilla P., Giler Y., Montoche K., Ortega J. Diabetes Mellitus Tipo 2: Incidencias, Complicaciones y Tratamientos Actuales. RECIMUND. 2019; 3(1): 26-37.
21. Cano Pérez J. Compendio de Atención Primaria [Internet]. 5ta edición. España: ELSEVIER; 2021 [consultado el 12 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491134947000322?scrollTo=%23hl0000430>
22. CCSS. Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2. 3ra edición. San José, C. R.: EDNASSS-CCSS, 2020 [14 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/3487/Gu%C3%ADaDaDM.pdf?sequence=5&isAllowed=y>

23. Gómez F., Abreu C., Cos X., Gómez R. REVCLINESP [Internet]. 2020 [13 de agosto]; 220(5): 305-314. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.12.003>
24. Uyaguari G., Mesa I., Ramírez A., Martínez P. Factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus II. Vive Rev. Salud [Internet]. 2021 [citado el 13 de agosto 2023]; 4(10). Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i10.79>
25. González-Hernández M. Nuevos factores predictivos en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Revista Finlay [revista en Internet]. 2023 [citado 17 de agosto de 2023]; 13(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1244>
26. Goldman-Cecil. Tratado de medicina Interna [Internet]. 26va edición. España: ELSEVIER; 2020 [consultado el 18 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/topic/diabetes%20mellitus?topic=diabetes%20mellitus>
27. Castro D., Rivera N., Solera A. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. RMS [Internet]. 2023 [2 de septiembre de 2023]; 8(2): e980. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i2.960>
28. Cano Pérez J. Atención Primaria. Problemas de salud en la consulta de medicina familiar. 8va edición. España: ELSEVIER; 2019 [2 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491131854000451>
29. International Diabetes Federation [Internet]. Costa Rica: IDF; 04 de febrero 2022 [13 de agosto 2023]. Disponible en: https://idsfaca.com/idf_costa_rica/
30. Romero E., Lopez S., Osorio G., Chumbi P. RECIAMUC [Internet]. 2020 [18 de septiembre 2023]; 4(3): 227-234. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/516>
31. Cartín N., Delgado S., Irías J., Ramírez J. Diabetes Mellitus: patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento. Acta Académica [Internet]. 2023 [14 de octubre de 2023]; 1(72): 97 112. Disponible en: <https://pjenlinea3.poder-judicial.go.cr/biblioteca/uploads/Archivos/Articulo/DIABETES%20MELLITUS%20CARTIN.pdf>

32. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes and pancreatic cancer: Exploring the two-way traffic. *World J Gastroenterol* 2021; 27(30): 4939-4962 [PMID: 34497428 DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.4939]
33. Mehta M., Barth B., Husain S. Enfermedades digestivas y hepáticas [Internet]. 11va edición. España: ELSEVIER; 2022 [16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978849113949200055X?scrollTo=%23hl0000268>
34. Hertogs Alciturri B. Diabetes en cáncer de páncreas: ¿factor de riesgo o manifestación de la enfermedad? [Tesis de licenciatura en Farmacia]. Madrid, España. Universidad Complutense; 2017.
35. American Cancer Society [Internet]. Wanchington DC: ACS; 2019 [Consultado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-pancreas/acerca/que-es-el-cancer-de-pancreas.html>
36. Madrigal A., García D. Cáncer de páncreas: alteraciones genéticas, cambios morfológicos y sus implicaciones terapéuticas [Internet]. 2018 [16 de octubre de 2023]; 35(1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v35n1/1409-0015-mlcr-35-01-3.pdf>
37. Gaitán Brenes G. Biología del Adenocarcinoma Ductal de Páncreas [Tesis de Especialidad en Anatomía Patológica]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2019.
38. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. España: SEOM; enero 2023 [16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas?showall=1&showall=1>
39. Das K., Rustgi A. Cáncer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención [Internet]. Volumen 1. España: ELSEVIER; 2016 [consultado el 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490226834000056?scrollTo=%23hl0000357>
40. Alonso Hernández S. Historia Natural del Cáncer de Páncreas en el Departamento de Salud de Elda [Tesis en Licenciatura en Medicina]. Valencia, España: Universidad Miguel Hernández, 2017. (Clásico)

41. Pacheco-Mejías A. Cáncer de páncreas, un reto al sistema sanitario. *Archivo Médico Camagüey* [Internet]. 2018 [citado 15 Nov 2023]; 22 (5): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/5789>
42. Salcedo Allende M. Neoplasia intraepitelial pancreática y adenocarcinoma ductal de páncreas: Estudio de factores de las vías de señalización celular y su correlación con la clínica [Tesis de Licenciatura en Medicina], Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
43. PathologyOutlines [Internet]. Washington: PathologyOutlines; 2023 [consultado el 26 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasductal.html>.
44. MEDWARE [Internet]. Chile: MEDWARE; 1 junio de 2005 [consultado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/2001-2011/2579.html>
45. Huang B., Pandol S., Jeon C., Chari S., Azúcar C., Chao C., et al. New-Onset Diabetes, Longitudinal Trends in Metabolic Markers, and Risk of Pancreatic Cancer in a Heterogeneous Population [Internet]. Julio 2020 [29 de octubre de 2023]; 18(8):1812-1821. Disponible en: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)31383-7/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)31383-7/fulltext)
46. Sharma S., Tapper W., Collins A., Hamady Z. Predicting Pancreatic Cancer in the UK Biobank Cohort Using Polygenic Risk Scores and Diabetes Mellitus [Internet] Mayo 2022 [consultado el 30 de Agosto de 2023]; 162(6): 1665-1674. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0016508522000324>
47. Sharma A., Smyrk T., Levy M., Topazian M., Chari S. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. [Internet]. April 2018 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 155(2):490-500. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.025>
48. Khalaf N., Ali B. New-onset Diabetes as a Signpost of Early Pancreatic Cancer: The Role of Screening [Internet]. Febrero 2022 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 20(9): 1927-1930. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.015>
49. Roy A, Sahoo J, Kamalanathan S, Naik D, Mohan P, Kalayarasan R. Diabetes y cáncer de páncreas: exploración del tráfico bidireccional. *Mundial J Gastroenterol* 2021; 27(30): 4939-4962 [PMID: 34497428 DOI: 10.3748/wjg.v27.i30.4939]

50. Wu S., Zhang H., Gao C., Chen J., Li J., Meng Z., et al., Hyperglycemia Enhances Immunosuppression and Aerobic Glycolysis of Pancreatic Cancer Through Upregulating Bmi1-UPF1-HK2 Pathway [Internet]. Julio 2022 [29 de noviembre de 2023]; 14(5): 1146-1165. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2022.07.008>
51. Pergolini I., Jager C., Safak O., Gob R., Novotny A., Ceyhan G., et al. Diabetes and Weight Loss Are Associated With Malignancies in Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms [Internet]. Mayo 2020 [29 de octubre de 2023]; 19(1);171-179. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.090>
52. Dite G., Spaeth E., Wong C., Murphy N., Allman R. Predicting 10-Year Risk of Pancreatic Cancer Using a Combined Genetic and Clinical Model [Internet]. Junio 2023 [consultado el 30 de agosto de 2023]; 2(7): 979-989. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastha.2023.05.008>
53. Zhang A., Magrill J., Winter T., Hu X., Skovso S., Schaeffer et al. Endogenous Hyperinsulinemia Contributes to Pancreatic Cancer Development [Internet]. Agosto 2019 [consultado el 25 de diciembre 2023]; 30(3): 403-404. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.003>
54. Yan L, Raj P, Yao W, Ying H. Glucose Metabolism in Pancreatic Cancer. Cancers [Internet]. Agosto 2019 [consultado 12 de diciembre de 2023]; 11(10):1460. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cancers11101460>
55. Shah I., Wadhwa V., Bilal M., Germansky K., Sawhney M. Prospective Assessment for Prediabetes and New-Onset Diabetes in High-Risk Individuals Undergoing Pancreatic Cancer Screening [Internet]. Noviembre 2021 [consultado el 30 de octubre de 2023]; 161(5): 1689-1691. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.055>
56. Singhi A., Koay E., Chari S., Maitra A. Early Detection of Pancreatic Cancer: Opportunities and Challenges [Internet]. Mayo 2019 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 156(7): 2024-2040. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.259>
57. Sharma S., Tapper W., Collins A., Hamady Zaed. Predicting Pancreatic Cancer in the UK Biobank Cohort Using Polygenic Risk Scores and Diabetes Mellitus [Internet]. Mayo 2022 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 162(6): 1665-1674. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.016>

58. Stoffel E., Brand R., Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention [Internet]. Abril 2023[consultado el 1 de noviembre de 2023]; 164(5) 752-765. Disponible en: <https://doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2023.02.012>
59. Singhi A., Wood L. Pancreatic Cancer: Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches [Internet]. Julio 2021[consultado el 1 de noviembre de 2023]; 18(1) 457-468. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00470-0>
60. Peng C., Wang J., Gao W., Huang L., Liu Y., Li X. Meta-analysis of the Diagnostic Performance of Circulating MicroRNAs for Pancreatic Cancer [Internet]. Enero 2021 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 18(3): 660-671. Disponible en: <https://doi.org/10.7150%2Fijms.52706>
61. Koopaie M., Kolahdooz S., Fatahzadeh M., Abdulkareem Z. Salivary noncoding RNA in the diagnosis of pancreatic cancer: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Julio 2022 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 52(12): 13848. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/eci.13848>
62. Can D., Koray T., Cagri H., Halit O., Dizdar O., Yalcin S. A systematic review and meta-analysis of the association between circulating tumor DNA (ctDNA) and prognosis in pancreatic cancer [Internet]. Diciembre 2021 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 168(1): 103528. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103528>
63. Pereira S., Oldfield L., Ney A., Hart A., Keane M., Pandol S., et al. Early detection of pancreatic cancer [Internet]. Julio 2021[consultado el 1 de noviembre de 2023]; 5(7): 698-710. Disponible en: [https://doi.org/10.1016%2FS2468-1253\(19\)30416-9](https://doi.org/10.1016%2FS2468-1253(19)30416-9)
64. Bo X., Shi J., Liu R., Geng S., Li Q., Li Y. Using the Risk Factors of Pancreatic Cancer and Their Interactions in Cancer Screening: A Case-Control Study in Shanghai, China [Internet]. Julio 2019 [consultado el 1 de noviembre de 2023]; 85(1): 103. Disponible en: <https://doi.org/10.5334%2Faogh.2463>
65. Ling S., Brown K., Miksza J., Howells L., Morrison A., Issa E. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts [Internet]. Enero 2021 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 31(1): 14- 22. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0939475320304105>

66. Ma J., Wang J., Ge L., Long B., Zhang J. The impact of diabetes mellitus on clinical outcomes following chemotherapy for the patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. [Internet] Mayo 2019 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 56(1): 1103–1111. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01337-2>
67. Zhang J., Jia J., Shao Q., Wang Y. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: A meta-analysis based on 26 case-control studies [Internet] Junio 2019 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 13(3): 276-282. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S1751991818300913>
68. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence [Internet] Septiembre 2019 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 11(1): 8257-8268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6750859/>
69. Michálkova L., Hornik S., Sýkora J., Hbartová L., Setnicka V., Bunganic B. Early Detection of Pancreatic Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Based on 1H NMR Metabolomics [Internet] Marzo 2021 [consultado el 2 de noviembre de 2023]; 20(3): 1744-1753. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00990>
70. Hu J., Fan H., Gong J., Mao Q. The relationship between the use of metformin and the risk of pancreatic cancer in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis [Internet] Febrero 2023 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 23(1): 50. Disponible en: <https://doi.org/10.1186%2Fs12876-023-02671-0>
71. Yang J., Yang H., Cao L., Yin Y., Shen Y., Zhu W. Prognostic value of metformin in cancers: An updated meta-analysis based on 80 cohort studies [Internet] Diciembre 2022 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 101(49): 31799. Disponible en: <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000031799>
72. Zhang K., Bai P., Dai H., Deng Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [Internet] Febrero 2021 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 15(1): 52-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.001>
73. Chang H., Moro A., Chou C., Dawson D., French S., et al. Schmidt A. Metformin Decreases the Incidence of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Promoted by Diet-induced Obesity in the Conditional KrasG12D Mouse Model [Internet] Abril 2018

[consultado el 4 de noviembre de 2023]; 8(1): 5899. Disponible en: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-018-24337-8>

74. Dong T., Chang H., Hauer M., Lagishetty V., Katzka W., Rozengurt A., et al. Metformin alters the duodenal microbiome and decreases the incidence of pancreatic ductal adenocarcinoma promoted by diet-induced obesity [Internet] Septiembre 2019 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 317(6): 763-772. Disponible en: <https://doi.org/10.1152%2Fajpgi.00170.2019>

75. Shi Y., Zhou X., Du P., Yin M., Xu L., Chen W., et al. Relationships are between metformin use and survival in pancreatic cancer patients concurrent with diabetes [Internet] Septiembre 2020 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 99(37): 21687. Disponible en: <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000021687>

76. Yu H., Zhong X., Gao P., Shi J., Wu Z., Gou Z., et al. The Potential Effect of Metformin on Cancer: An Umbrella Review [Internet] Septiembre 2019 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 10(1): 617. Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2019.00617>

77. Zhou H., Yao X., Chen X., Tang J., Qiao Z., Wu X. Mechanism of metformin enhancing the sensitivity of human pancreatic cancer cells to gem-citabine by regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [Internet] Noviembre 2019 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 23(1): 10283-10289. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/10283-10289.pdf>

78. Cao C., Yang S., Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. Endocrine [Intenet] febrero 2020 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 68(1): 518–525. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02223-6>

79. Abd El Azis M., Cahyadi O., Meier J., Shmidt W., Nauck M. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials [Internet] Noviembre 2019 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 22(4): 699-704. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.13924>

80. Chen Y., Musahshi F., Son S., Bhatti P., Dummer T., Murphy R. Diabetes medications and cancer risk associations: a systematic review and meta-analysis of evidence

over the past 10 years [Internet] Julio 2023 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 13(1): 11844. Disponible en: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-023-38431-z>

81. Mekuria A., Ayele Y., Tola A., Mishone K. Monotherapy with Metformin versus Sulfonylureas and Risk of Cancer in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet] Noviembre 2019 [consultado 4 de noviembre de 2023]; 19(2019): 7676909. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828167/>

82. Zhao Z., He X., Sun Y. Hypoglycemic agents and incidence of pancreatic cancer in diabetic patients: a meta-analysis [Internet] Julio 2023 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 14(1): 1193610. Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Fphar.2023.1193610>

83. Sharma A., Chari S. Pancreatic Cancer and Diabetes Mellitus [Internet] Diciembre 2019 [consultado el 4 de noviembre de 2023]; 16(4): 466-478. Disponible en: <https://doi.org/10.1007%2Fs11938-018-0197-8>

84. Ren D., Sol Y., Zhang D., Li D., Liu Z., Jin X., Wu H. SGLT2 promotes pancreatic cancer progression by activating the Hippo signaling pathway via the hnRNPK-YAP1 axis [Internet]. Octubre 2021 [consultado el 5 de noviembre de 2023]; 519(1): 277-288. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0304383521003621>

85. Park, L., Lim K., Volkman, J., Abdiannia M., Johnston H., Nigogosyan Z., Siegel M., et al. Safety, tolerability, and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) dapagliflozin in combination with standard chemotherapy for patients with advanced, inoperable pancreatic adenocarcinoma: a phase 1b observational study [Internet]. Mayo 2023 [consultado el 8 de diciembre de 2023]. 11(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40170-023-00306-2>

CAPÍTULO VII – ANEXOS

Anexo #1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia encontrados.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
Total				

Fuente: Creación propia, 2023.

Anexo #2. Clasificación de niveles de evidencia según Sackett.

Autor/Abrev. Revista/Año	Re	Título del artículo	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones

Fuente: Creación propia, 2023.

