



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"**

**EL DESCONTROL GLUCÉMICO INCREMENTA EL RIESGO DE DESARROLLAR  
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA EN PACIENTES CIRRÓTICOS DEL  
SERVICIO DE CLÍNICA DE HÍGADO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA :**

**DRA. ALICIA ELIZABETH NAVARRO ESTRADA**

**TUTORES:**

**DRA. MARIA FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA  
JEFA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**

**DR. ALFREDO ISRAEL SERVIN CAAMAÑO  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PROFESOR TITULAR  
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
INDICE DE TABLAS .....	5
INDICE DE FIGURAS .....	5
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN .....	7
1.- MARCO TEORICO.....	8
1.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	8
1.1.2 FISIOPATOLOGÍA .....	8
1.1.3 COMORBILIDADES ASOCIADAS .....	9
1.1.4 TRATAMIENTO DE DM2 Y CIRROSIS HEPÁTICA .....	10
1.1.4 COMPLICACIONES .....	12
1.1.5 FISIOPATOLOGÍA COMPLICACIONES INFECCIOSAS.....	13
1.1.6 EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES EN CIRROSIS HEPÁTICA .....	14
1.1.7 PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA.....	16
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	18
3.- JUSTIFICACIÓN .....	19
4.- HIPOTESIS.....	19
5.- OBJETIVOS.....	19
6.- METODOLOGIA .....	19
a) TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO .....	19
b) POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	19
c) CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN .....	20
7.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMAS DE MEDIRLAS.....	21
8.- PROCEDIMIENTO.....	22
9.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	23
10.- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	23
11.- ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD .....	24
12.-RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS.....	24

13.- RECURSOS DISPONIBLES .....	24
14.- RESULTADOS .....	25
15.- DISCUSIÓN .....	28
16.- CONCLUSIONES .....	29
17.- REFERENCIAS .....	30
18.- ANEXO .....	32

## **AGRADECIMIENTOS**

*A MIS PADRES Y HERMANOS POR ACOMPAÑARME A TRAVÉS DE LOS AÑOS Y DE LAS DIFICULTADES, POR APOYARME EN EL CAMINO Y ORIENTARME CUANDO ME SENTÍA PERDIDA. POR USTEDES FUI, SOY Y SERÉ.*

*A MI FAMILIA POR SIEMPRE CREER Y CONFIAR EN MI.*

*A MIS PROFESORES POR HABERME INSPIRADO A ESTA NOBLE CARRERA, POR LOS CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS A TRAVÉS DE ELLOS, AGRADEZCO LA MOTIVACIÓN Y LOS REGAÑOS. SOY UN REFLEJO DE SUS ENSEÑANZAS POR LO CUAL SERE UNA GRAN PROFESIONAL.*

*A MIS TUTORES DE TESIS POR BRINDARME LA OPORTUNIDAD Y LA CONFIANZA DE TRABAJAR JUNTOS. LES ESTARÉ SIEMPRE AGRADECIDA.*

*A MIS COMPAÑEROS DE GRADO QUE HAN SIDO FUENTE DE ADMIRACIÓN, POR RESPALDARNOS MUTUAMENTE Y POR VIVIR ESTA INOLVIDABLE ÉPOCA JUNTOS.*

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Comparación de las características de pacientes cirróticos con diabetes que desarrollaron versus los que no desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea.....	26
TABLA 2. Análisis univariado. Factores de riesgo asociados al desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con diabetes.....	26
TABLA 3. Análisis multivariado. Factores de riesgo asociados al desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con diabetes.....	27

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Curvas de Kaplan- Meier comparativas entre el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes diabéticos cirróticos de acuerdo a las cifras de hemoglobina glucosilada.....	27
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## ABREVIATURAS

- **ADA:** American Diabetes Association
- **AASLD:** American Association for the Study of Liver
- **BLEE:** Beta lactamasa de espectro extendido
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **DM 2:** Diabetes Mellitus 2
- **DPP 4:** Inhibidor de la dipeptidilpeptidasa tipo 4
- **EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- **EHNA:** Esteatohepatitis no alcohólica
- **E.U.A:** Estados Unidos de América
- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- **GLP-1:** Péptido semejante a glucagón tipo 1
- **HbA1c:** Hemoglobina glucosilada
- **HR:** Hazard Ratio
- **MELD:** Model for End-stage Liver Disease
- **MDR:** Multidrogo resistente
- **MRSA:** Staphylococcus aureus meticilino resistente
- **NAFLD:** Nonalcoholic Fatty Liver Disease
- **NASH:** Nonalcoholic Steatohepatitis
- **OCDE:** Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico
- **PBE:** Peritonitis bacteriana espontánea
- **PMN:** Polimorfonucleares
- **TZD:** Tiazolidinedionas
- **VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

## RESUMEN

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) en pacientes con cirrosis se ha reportado alrededor de 37%. El tratamiento de la DM2 es complejo en pacientes cirróticos debido al daño hepático por sí mismo, más la potencial hepatotoxicidad de hipoglucemiantes orales. Es incierto si el control de la diabetes modifica significativamente la historia natural de la hepatopatía crónica<sup>3</sup>.

No hay recomendaciones acerca de un control óptimo de la DM2 en cirróticos. En pacientes con otras enfermedades crónicas avanzadas, como insuficiencia renal crónica, daño micro y macrovascular avanzado (retinopatía, neuropatía, nefropatía, cardiopatía isquémica), pobre expectativa de vida, y presencia de “comorbilidades importantes”, la *American Diabetes Association (ADA)* y la *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* consideran un óptimo control de la DM2 el mantener valores de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) entre 7.0 y 8.0% (“un control menos riguroso”)<sup>4</sup>. Las infecciones bacterianas son comunes en pacientes cirróticos, esto es debido al estado de inmunosupresión en estos pacientes; la infección más frecuente en los pacientes con cirrosis es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la cual se asocia con el desarrollo de otras complicaciones graves como choque, falla hepática aguda sobre crónica, falla renal y muerte<sup>5</sup>. La diabetes también se asocia a mayor riesgo de infecciones bacterianas, particularmente cuando esta presenta un pobre control, se ha asociado con incremento en el riesgo de neumonía, infección de vías urinarias, septicemia, osteomielitis y mayor mortalidad<sup>6, 7</sup>.

## II.- OBJETIVO

Investigar la relación entre descontrol glucémico y riesgo de desarrollo de PBE en pacientes cirróticos que padecen diabetes tipo 2, que pertenecen al servicio de Clínica de Hígado del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

## III.- METODOLOGIA

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, se realizará revisión de expedientes pertenecientes a la Clínica de Hígado, desde Enero de 2010 a Enero de 2016, se obtendrán características sociodemográficas y bioquímicas. Las características de los grupos se compararán con prueba t de Student para muestras independientes o en variables continuas U de Mann Withney, mediante prueba de X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Para aquellos que presenten el evento se estimará mediante curvas de Kaplan- Meier y prueba de log-rank, y la asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de PBE se determinará mediante Hazard ratio (HR) y sus intervalos de confianza, usando prueba de regresión de Cox. Las variables que resulten tras el análisis univariado con  $P \leq 0.05$  se incluirán en análisis multivariado.

**IV.-PALABRAS CLAVE:** Cirrosis Hepática, Diabetes Mellitus 2, Control glucémico, Peritonitis Bacteriana Espontánea.



## 1.- MARCO TEORICO

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente es sabido que la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) ha ido en incremento a nivel mundial, tan sólo en los Estados Unidos de América (E.U.A.) más de 20.8 millones de personas, (70% de la población) cuentan con diagnóstico de DM2 y por lo menos 6 millones de personas que tiene DM, aún no son diagnosticados. En México la prevalencia se ha elevado hasta casi 16%, y tiene un inicio a edades menores que en otros países, el 23.8% se presenta de los 40-59 años, y casi 6% ya se presenta a edades de 20 a 39 años. La principal consecuencia del inicio más temprano de la enfermedad es la aparición de complicaciones a más tempranas edades, siendo las más peligrosas aquellas asociadas con enfermedades cardiovasculares ya que son las principales causas de muerte en México, del tipo Infarto agudo al miocardio y Eventos vasculares cerebrales, que en personas de edad joven como antes se menciona, implica una pérdida de años con calidad de vida.<sup>2,10,15</sup>

Existen varias enfermedades hepáticas asociadas a DM2, como lo son Hígado graso no alcohólico (NALFD o NASH), hepatitis crónica de origen viral, hemocromatosis, enfermedad hepática alcohólica y cirrosis.<sup>12</sup> La cirrosis hepática es una causa importante de muerte en pacientes con DM2, encontrándose hasta 12.5% de muertes relacionadas en E.U.A.<sup>2</sup> Se trata de una enfermedad que es el punto final de una serie de procesos multifactoriales, las cuales llevan a la destrucción hepática, múltiples alteraciones metabólicas, y eventualmente al fallecimiento de la persona.<sup>16</sup>

#### 1.1.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología mediante la cual la DM2 puede causar enfermedad hepática es compleja, siendo los principales factores de riesgo el desarrollo de esteatosis

hepática, causado por la acumulación de triglicéridos, captación aumentada de ácidos grasos libres y la formación de novo en los hepatocitos, la producción de necrosis celular e inflamación, aumento de daño causado por estrés oxidativo y generación de radicales libres, incremento de adipocinas, leptina, adiponectina, IL-6 y TNF alfa, con la consecuencia de aumento de producción de colágeno, producción de factor de crecimiento de tejido conectivo, acumulación de matriz extracelular y favorecimiento de fibrosis.<sup>3</sup>

Ahora, en el caso de pacientes con cirrosis hepática que desarrollan en el curso de la enfermedad Diabetes Mellitus, tienen otros mecanismos, participa de la misma manera la resistencia a la insulina con un papel central. Hay reducción en la extracción hepática de insulina, los cortocircuitos a su vez causan hiperinsulinemia, con elevación de hormonas contra reguladoras de insulina (glucagón, hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, ácidos grasos libres y citocinas), así como incremento en la sensibilidad de las células beta del páncreas a la glucosa.<sup>3,15</sup>

### **1.1.3 COMORBILIDADES ASOCIADAS**

Ahora bien, en cuanto a las complicaciones metabólicas y su relación con otras comorbilidades, se ha visto en series de casos que los pacientes con enfermedad hepática, en especial en la cirrosis hepática, pueden llegar a tener una alta prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa, encontrándose cifras de hasta 40% de prevalencia, lo cual equivale a cinco veces mayor que la población general, y por otro lado tiene una mayor prevalencia en cirrosis de origen criptogénico (54%) que en cirrosis alcohólica (31%) o de origen viral (40%).<sup>1,15</sup> Actualmente la DM 2 es la causa más común de cirrosis de origen criptogénico, y es la tercera causa de trasplante hepático en E.U.A.<sup>2</sup> A pesar de no tener diagnóstico de DM2, en pacientes cirróticos se ha encontrado el diagnóstico de Prediabetes hasta en 96% sólo por pruebas de curva de tolerancia oral a la glucosa,

y tener estas enfermedades asociadas a cirrosis hepática incrementa la mortalidad.<sup>3,15</sup>

Algunas teorías de la prevalencia elevada en pacientes cirróticos son: antecedentes familiares, obesidad, y por sí misma la propia enfermedad puede causar alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En una serie de casos de 94 pacientes, se encontró que la Diabetes Mellitus 2 (DM 2) se asoció a antecedentes familiares con OR 2.6, consumo de alcohol moderado OR 0.29, mayor IMC con OR 1.2.<sup>1</sup> Hasta en 74% de los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática ya tenían diagnóstico previo de DM 2, lo cual no quiere decir que la enfermedad cirrótica conlleve al desarrollo de DM 2 y viceversa, y debido a que ambas enfermedad tienen un período subclínico antes de su detección, es difícil establecer la relación.

Sin embargo, se sabe que la obesidad, la alteración en la lipólisis, la resistencia a la insulina, la esteatosis hepática no alcohólica e hiperglucemia pueden acelerar la fibrosis y cirrosis.<sup>1</sup> Si bien hay datos contundentes de que la DM2 es una complicación de la cirrosis hepática, no hay aún una clasificación para ésta dentro de la American Diabetes Association (ADA), se ha dado a conocer el término de Diabetes Hepatógena, el cual es un término para describirla asociación de cirrosis y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, podría diferenciarse de la DM2 por menor asociación a antecedentes familiares, hipertrigliceridemia, hipertensión y microangiopatía.<sup>3,12</sup>

### **1.1.4 TRATAMIENTO DE DM2 Y CIRROSIS HEPÁTICA**

El manejo de Diabetes Mellitus en los pacientes con enfermedad cirrótica es complicado, debido a múltiples desventajas como son las alteraciones en el metabolismo de los medicamentos, así como las interacciones de los mismos, el riesgo de hepatotoxicidad, aproximadamente la mitad de los pacientes, tienen malnutrición, enfermedad hepática avanzada, riesgo alto de hipoglucemia, cuentan con adherencia baja a tratamiento, un inconveniente es que muchos pacientes se

niegan a dejar el consumo de alcohol. Actualmente hay pocos estudios que hablen de objetivos glucémicos en pacientes con cirrosis y DM 2, y menos del 30% logran tener un control con Hemoglobina glucosilada (HbA1c) definida como <6.5%.<sup>2,3</sup>

La American Diabetes Association (ADA) recomienda: cambios en estilo de vida, dietas con pérdida de peso de 1-2 kg por semana, dieta con bajo índice glucémico, baja en calorías, alta en carbohidratos complejos, grasas mono insaturadas, baja en carne roja, evitar el consumo de alcohol, ya que tiene alto contenido calórico y un efecto deletéreo si se combina con sulfonilureas. En cuanto al manejo farmacológico se recomienda el inicio igual que en un paciente no cirrótico, siendo la Metformina el medicamento de primera elección, y sólo se recomienda su interrupción en enfermedad hepática avanzada por riesgo de acidosis láctica. Las tiazolidinedionas (TZD) pueden llegar a ser otra opción para mejorar la resistencia a la insulina, sin embargo, pueden provocar aumento de peso, y una baja asociación con falla hepática con Pioglitazona y Rosiglitazona.

Las sulfonilureas como secreta gogos de insulina, pueden ser una opción inicial, sin embargo, pueden ser poco útiles ya que no modifican resistencia a la insulina, y pacientes cirróticos tienen daño en las células beta<sup>3</sup>; por otro lado, habrá que vigilar riesgo de hipoglucemia, si el paciente presenta encefalopatía. Los inhibidores de alfa glucosidasa (Acarbosa) pueden ser una opción ya que actúan directo en tracto gastrointestinal, disminuyendo absorción de carbohidratos, pero puede elevar niveles de ALT y en casos raros falla hepática.

Actualmente se han introducido nuevos medicamentos como lo son Inhibidores de DPP 4 y análogos de GLP-1, los cuales ejercen efectos en la célula  $\beta$  del páncreas para estimular insulina y regular la citoprotección. Dentro de estos grupos de medicamentos el único con estudios de validación para uso en paciente con enfermedad hepática avanzada es un inhibidor de DPP IV llamado Linagliptina, dicho medicamento podría ser una opción segura para este tipo de población.<sup>23</sup>

El tratamiento con insulina es frecuentemente una terapéutica necesaria en pacientes con cirrosis hepática y Diabetes Mellitus, aunque el requerimiento puede verse disminuido por la capacidad reducida de gluconeogénesis y metabolismo de insulina hepático, por lo tanto, requerirán de monitoreo glucémico estricto para realizar ajustes de insulina, y es común que llegue a requerir de esquemas con insulina rápida para corrección de hiperglucemias postprandiales.<sup>2</sup> El trasplante hepático se espera que normalice la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina, sin embargo se ha visto curación sólo en 67% de los casos<sup>3</sup>, y en el resto de los casos ya había reducción en el funcionamiento de la célula beta del páncreas.

#### **1.1.4 COMPLICACIONES**

Cuando ambas enfermedades (DM2 y cirrosis hepática) se presentan de manera simultánea, el hecho de tener DM2, se asocia a mayor riesgo de complicaciones de cirrosis de cualquier etiología, con riesgo de muerte a 5 años de 2.52 veces mayor que la población general, con mayor presencia de obesidad, esteatosis y fibrosis, siendo las causas de muerte no relacionadas con enfermedad hepática. Cuando la cirrosis se presenta de manera única, la mortalidad se incrementa por la presencia de hipertensión portal, desarrollo de várices esofágicas y con el consecuente sangrado de las mismas.<sup>16</sup> Es importante mencionar que también se encontró un riesgo aumentado de muerte por el desarrollo de Hepatocarcinoma.<sup>3,12</sup> El Carcinoma hepatocelular tiene un riesgo de 4 veces mayor de presentación en pacientes con DM2 que en la población no diabética, no está claro aún si es riesgo es mayor por tener Diabetes o por el desarrollo de cirrosis, los factores asociados son la resistencia a la insulina, incremento de lipólisis, acumulación de lípidos en los hepatocitos, estrés oxidativo, daño celular, progreso a fibrosis y proliferación celular, los cuales son factores procarcinógenos.<sup>2,13,14</sup> La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo además para el desarrollo de hígado graso no alcohólico (EHNA), el cual a su vez, progresa a fibrosis hepática, cirrosis y subsecuente hepatocarcinoma, es

importante presta atención a que las poblaciones ligeramente más afectadas son las razas afroamericana e hispana, más que los anglosajones.<sup>13</sup>

La falla hepática aguda se incrementa en aquellos pacientes con Diabetes (2.31 por 10mil personas al año), los factores probables son la presencia misma de DM 2, los medicamentos indicados, o factores no determinados.<sup>2</sup> Como antes se mencionó una de las causas de falla hepática aguda era la administración de tiazolidinedionas, en pacientes con daño hepático previo y con Diabetes Mellitus, en específico con Troglitazona, sin embargo, queda la duda en aquellos pacientes no usuarios de este medicamento, cuáles son los factores de riesgo para desarrollar este cuadro, por lo que se ha llegado a la conclusión que las comorbilidades llegan a influenciar, como lo son la edad avanzada, falla cardíaca, mal control glucémico, hepatitis viral (virus de hepatitis B y C), NASH, hepatocarcinoma, enfermedad hepática crónica, abscesos hepáticos y hemocromatosis, llegando a presentar mortalidad de hasta 60%.<sup>2,14</sup>

### **1.1.5 FISIOPATOLOGÍA COMPLICACIONES INFECCIOSAS**

Las infecciones bacterianas son una de las mayores causas de morbimortalidad, un porcentaje significativo de personas con cirrosis sucumben ante las infecciones, con mortalidad atribuible de hasta 40%.<sup>18</sup> Los pacientes con cirrosis tienen inmunocompromiso y son susceptibles de desarrollar infecciones de tipo: peritonitis bacteriana espontánea (PBE), infecciones nosocomiales (neumonía, infección de catéter intravasculares, u otro tipo de dispositivos invasivos como sonda Foley) así como por patógenos atípicos.<sup>4</sup> La PBE y la bacteremia, son las infecciones más comunes en pacientes cirróticos. A pesar de las nuevas terapéuticas para cirrosis, las infecciones siguen siendo altas y no han cambiado a través de los años. Al desarrollarse la infección, se produce una respuesta inflamatoria sistémica por medio de citocinas inflamatorias, y el estado hemodinámico particular de estos pacientes, facilitan las complicaciones como estado de choque séptico, falla hepática “acute-on-chronic”, falla orgánica múltiple y muerte.<sup>4,18</sup>

La disfunción inmune en pacientes cirróticos junto con una activación excesiva de citocinas pro inflamatorias, se conjuntan en un síndrome llamado disfunción inmune asociado a cirrosis, el cual predispone a pacientes a infecciones, se trata de un proceso multifactorial y sin causa reversible<sup>6</sup>. Los cortocircuitos porto sistémicos, permiten que las bacterias provenientes del tracto gastrointestinal y sus productos sean eliminadas de la circulación portal por el hígado, el cual contiene el 90% de células retículo endoteliales del cuerpo. Puede haber entonces diseminación hematógena y causar infecciones locales secundarias. En el paciente cirrótico prácticamente todos los mecanismos de respuesta inmune se encuentran disminuidos (disminución en actividad fagocítica, albúmina sérica, complemento, actividad de la proteína C, actividad de opsonización en fluidos séricos y de ascitis).<sup>4,16</sup> Si conjuntamos la presencia de Diabetes Mellitus, la cual también se trata de una enfermedad que compromete el sistema inmune, estamos ante la presencia de un riesgo alto de adquisición de procesos infecciosos como Tuberculosis, microorganismos Gram positivos, infecciones post operatorias e infecciones de vías urinarias. La mortalidad en pacientes con Diabetes mellitus infectados llega a ser hasta de 43%. Los mecanismos afectados son aquellos involucrados en la respuesta celular innata (quimiotaxia, fagocitosis, disfunción de macrófagos)<sup>7,16,20</sup> La hiperglucemia puede alterar la función bactericida de neutrófilos, inmunidad celular y activación de complemento, que junto con el daño microangiopático tanto vascular como neuropático, ponen al paciente diabético por sí sólo, sin tener otra comorbilidad, en un blanco fácil de adquirir infecciones severas y con alta mortalidad.<sup>7</sup> Se cree que una mejor regulación de glucemia mejora todas las funciones alteradas.

### 1.1.6 EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES EN CIRROSIS HEPÁTICA

En cuanto a la epidemiología de infecciones bacterianas, éstas corresponden hasta el 50% de muertes en pacientes cirróticos. Se llegan a presentar hasta menos del 35% de los pacientes que llegan a presentar hospitalización, y es mayor en

pacientes con hemorragia digestiva, hasta en 60%. Las infecciones más frecuentes con la PBE (31%), infección de vías urinarias (25%), neumonía (21%), bacteremia (12%) e infecciones de tejidos blandos (11%), teniendo como cofactor principal la comorbilidad Diabetes Mellitus, aunque se ha asociado a otras como Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, y la insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis.<sup>5,6</sup> Los microorganismos más frecuentemente encontrados son bacterias Gram negativas como *E. Coli*, especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, en cuanto a los microorganismos Gram positivos se encuentran *Enterococci* y *Staphylococcus aureus* en un 20% y sólo el 3% corresponden a infecciones por anaerobios. Los factores de riesgo más importantes son las hospitalizaciones frecuentes, el uso de quinolonas profilácticas y los procedimientos invasivos.<sup>4,16</sup> En cuanto a las infecciones nosocomiales suman un 64%, siendo microorganismos multidrogoresistentes (MDR), como lo son bacterias con beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), *enterobacteriaceae*, y *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (MRSA) y *Enterococcus faecium*.<sup>4,6,8,16</sup>

La medida principal para evitar este tipo de situaciones es la prevención, con medidas básicas de higiene y de contacto en el ámbito hospitalario, así como al realizar un procedimiento invasivo, la técnica correcta con asepsia y antisepsia estricta. Pero una vez instaurado el cuadro, lo ideal sería tener biomarcadores tempranos de infecciones, junto con el cuadro clínico de sospecha. Los marcadores clásicos de inflamación como son proteína C reactiva, ferritina, elevación de leucocitos, tienen una baja especificidad para las infecciones de tipo bacteriano, sin embargo, en las últimas décadas se ha usado la Procalcitonina como un marcador específico para infecciones bacterianas, la cual se produce en respuesta a endotoxinas o mediadores liberados secundario a una infección bacteriana, como IL-1b, TNF alfa y la IL-6.<sup>4</sup>



### 1.1.7 PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La PBE es común en pacientes con cirrosis, siendo la prevalencia de hasta 30% y con una mortalidad alta ya que se llega a dar en la mitad de los casos. La mitad de los pacientes cuentan con un cuadro de PBE al momento de la hospitalización y la otra mitad se presenta durante la hospitalización. Además se ha visto correlación con la puntuación de MELD (Model for End-stage Liver Disease, la cual es una escala para medir mortalidad), al haber 11% más riesgo por cada punto sumado, aquellos pacientes con MELD >25 tienen un riesgo de 9.6 veces mayor de tener PBE, comparado con aquellos que tienen puntajes <15.<sup>17</sup> Los síntomas se presentan en pacientes con ascitis, dolor abdominal y fiebre, sin embargo, hay una proporción de pacientes que no presentan síntomas, por lo cual se recomienda la realización de una toma de muestra de líquidos de ascitis en los pacientes que ingresan al medio hospitalario. Como factores de mal pronóstico se incluyen: edad avanzada, puntuación elevada de Child-Pugh, origen nosocomial, encefalopatía, elevación de creatinina y bilirrubina, cultivos de líquidos de ascitis positivos, bacteremia concomitante y el desarrollo de microorganismos MDR.<sup>4</sup>

El diagnóstico se realiza con el conteo de células blancas en líquido de ascitis y el cultivo del mismo, siendo este último el más importante, debiendo de tomarse antes del inicio de antibióticos. Un conteo de células > 250 cel/mm<sup>3</sup>, del cual > 50% deben de ser polimorfonucleares (PMN), es diagnóstico de PBE, aún si no se cuenta con cultivo disponible, habiéndose descartado patología quirúrgica abdominal, lo cual se define como peritonitis bacteriana secundaria (perforación de úlcera hueca o proceso abscedado abdominal), y tiene como característica cifras de conteos celulares mayores a 250 cel/mm<sup>3</sup>, así como cultivos positivos a múltiples microorganismos.

Existirá la posibilidad de presentar un conteo celular compatible, sin tener cultivo con desarrollo definiéndose como ascitis neutrocítica, teniéndose el mismo cuadro

clínico, misma mortalidad que un paciente con PBE y así mismo requerirá del mismo manejo antibiótico de manera empírica.<sup>4,8</sup>

El manejo inicial se recomienda con cefalosporina de tercera generación como primera línea, amoxicilina con clavulanato o quinolonas (con duración de 5 a 10 días), sin embargo, debe de personalizarse el tratamiento en base al paciente, los factores de riesgo y sin olvidar la microbiología del centro hospitalario y región del mundo. Aun así, después de curación de un cuadro, existe el riesgo de presentar nuevamente el episodio de PBE, casi el 50% recaen a los 6 meses y el 70% a un año, siendo necesario la profilaxis con antibiótico.<sup>6</sup> Por otro lado el mismo uso de profilaxis con quinolonas puede llevar al riesgo de infecciones, sobre todo de origen nosocomial, por lo cual deberá de tenerse en cuenta a qué pacientes realmente se les deberá de administrar tratamiento profiláctico, siendo necesario a aquellos que tengan un conteo de proteínas totales en ascitis  $<1.5\text{g/dL}$ , hemorragia digestiva de origen variceal, o que ya hayan tenido un episodio previo de PBE, disminución de función renal (creatinina  $>1.2$ , BUN  $>25$  o Sodio  $<130$ ) o falla hepática (Child-Pugh  $>9$  y billirubina  $>3$ ).<sup>8</sup>

Debe de hacerse hincapié en que un episodio de infección bacteriana en pacientes cirróticos, aumenta la mortalidad de manera importante, incluso hasta después de un año de presentarse el evento, sumado a que aquellos pacientes que cursen con alteraciones del metabolismo de la glucosa, tienen un factor de riesgo más para incrementar estas posibilidades, por lo cual deben de implementarse adecuadas estrategias de prevención, así como terapéuticas, tanto para control glucémico, como para el padecimiento que haya provocado la cirrosis, ya sea de origen metabólico, inmunológico, hereditario, o adquirido por alcohol o virus; y tratar de evitar el desarrollo de complicaciones como sepsis, choque, lesión renal aguda, etc., con el fin de disminuir las probabilidades de fallecimiento y mejora en la calidad de vida del paciente.

## 2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de diabetes tipo 2 (DM2) en pacientes con cirrosis se ha reportado alrededor de 37%; esto es, hasta cinco veces mayor que en pacientes no cirróticos<sup>1</sup>. El tratamiento de la DM2 es complejo en pacientes cirróticos debido al daño hepático por sí mismo, aunado a la potencial hepatotoxicidad de ciertos hipoglucemiantes orales. En la actualidad, existen pocos ensayos clínicos realizados en diabéticos con cirrosis, y los que existen están muy limitados debido al pequeño tamaño de muestra<sup>2</sup>. Además, hasta ahora, es incierto si el control de la diabetes modifica significativamente la historia natural de la hepatopatía crónica<sup>3</sup>. No existen recomendaciones respecto a que se considera un control óptimo de la DM2 en cirróticos. En pacientes con otras enfermedades crónica avanzadas, como insuficiencia renal crónica, daño micro y macrovascular avanzado (retinopatía, neuropatía, nefropatía, cardiopatía isquémica), pobre expectativa de sobrevida, y presencia de “comorbilidades importantes”, la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) consideran un óptimo control de la DM2 el mantener valores de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) entre 7.0 y 8.0% (lo que se define como “un control menos riguroso”)<sup>4</sup>. Ahora bien, las infecciones bacterianas son comunes en pacientes cirróticos, esto es debido al estado de inmunosupresión en estos pacientes; la infección más frecuente en los pacientes con cirrosis es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la cual se asocia con el desarrollo de otras complicaciones graves como choque, falla hepática aguda sobre crónica, falla renal y muerte<sup>5</sup>. La diabetes también se asocia a mayor riesgo de infecciones bacterianas, particularmente cuando esta presenta un pobre control, se ha asociado con incremento en el riesgo de neumonía, infección de vías urinarias, septicemia, osteomielitis y mayor mortalidad<sup>6,7</sup>.

### 3.- JUSTIFICACIÓN

En la literatura no se cuenta en la actualidad, con guías que recomienden los valores de control glucémico en pacientes con cirrosis hepática. El encontrar una relación positiva entre descontrol glucémico y mayor evento de PBE ayudará a proponer intervenciones tanto de prevención como de terapéutica, que permitan disminuir el número de episodios y riesgo de mortalidad.

### 4.- HIPOTESIS

A mayor descontrol metabólico en pacientes con insuficiencia hepática y diabetes mellitus, se encontrará mayor incidencia de peritonitis bacteriana espontánea.

### 5.- OBJETIVOS

Investigar la relación entre descontrol glucémico y riesgo de desarrollo de PBE en pacientes cirróticos que padecen diabetes tipo 2, que pertenecen al servicio de Clínica de Hígado del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

### 6.- METODOLOGIA

#### a) TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, retrospectivo.

#### b) POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron pacientes cirróticos con diagnóstico de DM2, atendidos en Clínica de Hígado en el periodo comprendido entre Enero de 2010 a Enero de 2016. El diagnóstico de cirrosis se confirmó mediante biopsia hepática en 72 pacientes, y en el resto de los pacientes, mediante hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos característicos.

- **Definición de PBE:** De acuerdo con las guías de la *American Association for the Study of Liver* (AASLD) se definió por cultivo de ascitis positivo más neutrófilos en ascitis  $> 250$  células/mm<sup>3</sup>. También se consideró ascitis neutrocítica ( $> 250$  células/mm<sup>3</sup> con cultivo negativo)<sup>8</sup>.

- **Definición de los grupos:** Se consideraron **diabéticos descontrolados** aquellos que presentaban descontrol de la DM2 ( $HbA_{1c} \geq 8.0\%$ ); se consideraron **diabéticos controlados** aquellos que de acuerdo con la ADA y la EASD, en cuanto a la recomendación de mantener un control “menos riguroso” en pacientes con comorbilidades crónicas, presentaban control óptimo de la DM2 ( $HbA_{1c} < 8.0\%$ ).

### c) CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Se incluyeron:

- Pacientes cirróticos con diagnóstico de DM2, atendidos en Clínica de Hígado en el periodo antes mencionado.
- El diagnóstico de DM2 se realizará de acuerdo a los criterios de la ADA (glucosa en ayuno ( $\geq 126$  mg/dL, o  $HbA_{1c} > 6.5\%$ , o glucosa tomada al azar  $> 200$  mg/dL)<sup>4</sup>, o porque el paciente ya se conoce con el diagnóstico, se reporte así en notas médicas o se encuentra bajo tratamiento con antidiabéticos o insulina.
- Pacientes con diagnóstico de PBE de acuerdo a las guías de AASLD

Se excluyeron:

- Pacientes con alcoholismo crónico activo, definido por falta de abstinencia de alcohol en el último año.
- Pacientes con hepatitis C o B como causa de cirrosis coinfectados con VIH-SIDA
- Pacientes con etiología autoinmune de la cirrosis
- Pacientes por cualquier razón en tratamiento con esteroides o inmunosupresores
- Pacientes que hubieran recibido tratamiento con inhibidores de bomba de protones

- Pacientes con hepatocarcinoma o la presencia de cualquier neoplasia.

Los anteriores criterios se eligieron por ser factores que pueden aumentar las infecciones en pacientes cirróticos, independientemente del descontrol metabólico.

## 7.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMAS DE MEDIRLAS

Variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
<b>Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)</b>	Cultivo de ascitis positivo más neutrófilos >250 células/mm <sup>3</sup>  Ascitis neutrocítica >250 células/mm <sup>3</sup> con cultivo negativo	Cualitativa nominal	Sí/No
<b>Diabetes Mellitus 2</b>	Criterios según guía ADA 2016	Cualitativa nominal	Sí/No
<b>Descontrol glucémico</b>	Medido por Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa continua	%
<b>Cirrosis Hepática</b>	Criterios bioquímicos, clínicos	Cualitativa nominal	Sí/No
<b>Edad, años</b>	Años cumplidos de acuerdo a expediente clínico	Cuantitativa continua	Años
<b>Sexo</b>	Género	Cuantitativa nominal	Hombre/Mujer
<b>Tiempo de evolución de diabetes, años</b>	Años del diagnóstico según expediente clínico	Cuantitativa continua	Años
<b>Glucosa en ayuno, mg/dL</b>	Glucosa sérica medida con 8 hrs de ayuno	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Hb<sub>A1c</sub>, %</b>	Determinación de Hb glucosilada	Cuantitativa continua	%
<b>Urea, mg/dL</b>	Valor de urea	Cuantitativa continua	%
<b>Creatinina, mg/dL</b>	Valor de creatinina	Cuantitativa continua	%
<b>Número hospitalizaciones</b>	Número de hospitalizaciones según expediente clínico	Cuantitativa continua	ocasiones
<b>Child Pugh</b>	Estadio de insuficiencia hepática según clasificación	Cualitativa ordinal	A, B, C, D

	de Child Pugh		
<b>Bilirrubina, mg/dL</b>	Valor de Bilirrubina	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Albúmina, mg/dL</b>	Valor de albúmina	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Aspartato aminotransferasa UI/L</b>	Valor de TGO	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Alanino aminotransferasa UI/L</b>	Valor de TGP	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Fosfatasa Alcalina UI/L</b>	Valor de fosfatasa alcalina	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Gamaglutamil transpeptidasa UI/L</b>	Valor de GGT	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>INR</b>	Valor de INR	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Ascitis presente</b>	El paciente cuenta con ascitis	Cualitativa nominal	Sí/No

## 8.- PROCEDIMIENTO

Se revisaron los expedientes clínicos, de donde se recabaron datos demográficos, clínicos, metabólicos y bioquímicos, se verificó tiempo de evolución desde la fecha de diagnóstico de la DM2 y fecha de diagnóstico de cirrosis, etiología de la cirrosis, se calculó el estadio de Child-Pugh, y en el seguimiento se buscó intencionadamente el desarrollo de episodios de PBE.

## 9.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Septiembre 2016	Octubre 2016	Noviembre 2016	Diciembre 2016	Enero 2017
<b>Protocolo</b>	X				
<b>Evaluación del protocolo</b>		X			
<b>Revisión de expedientes y registro</b>			X		
<b>Análisis de datos</b>				X	
<b>Redacción de trabajo Final</b>					X

## 10.- ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para las variables categóricas se empleará proporciones y porcentajes. Las características de los grupos se compararán con prueba t de Student para muestras independientes o en vaso de variables continuas U de Mann Withney, mediante prueba de X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Para aquellos pacientes que presenten el evento en cuestión se calculará a partir de la fecha de diagnóstico concomitante de cirrosis y diabetes y hasta la fecha de la última visita a consulta u hospitalización registrada, se estimará mediante curvas de Kaplan- Meier y prueba de log-rank, y la asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de PBE se determinará mediante Hazard ratio (HR) y sus intervalos de confianza, usando prueba de regresión de Cox. Las variables que resulten tras el análisis univariado con  $P \leq 0.05$  se incluirán en análisis multivariado.



### **11.- ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

En este protocolo sólo se utilizarán datos del expediente clínico, no se requiere de participación activa del paciente. No se realizará ninguna prueba terapéutica.

### **12.-RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS**

En este protocolo esperamos determinar si el control glucémico del paciente con diabetes mellitus y cirrosis hepática, influye en la aparición de peritonitis bacteriana espontánea y determinar el alcance clínico.

### **13.- RECURSOS DISPONIBLES**

- Recursos humanos: residente de curso de Medicina Interna, médicos adscritos de servicio de Medicina Interna y Gastroenterología.
- Recursos materiales: no aplica.
- Recursos financieros: recursos existentes en el hospital.

#### 14.- RESULTADOS

Se incluyeron 372 diabéticos cirróticos, 192 fueron hombres (51.6%) y 180 mujeres (48.4%). La media de edad fue de  $62.5 \pm 9.0$  años. Las causas de cirrosis fueron: alcohol en 156 pacientes (41.9%), hepatitis C en 73 pacientes (19.6%), esteatohepatitis no alcohólica en 106 (28.5%), criptogénica en 37 (9.9%). De acuerdo al estadio de Child-Pugh: A 133 pacientes (35.8%), B 170 pacientes (45.7%), C 69 pacientes (18.5%). En la Tabla 1 se muestra la comparación entre las características de los pacientes diabéticos cirróticos que desarrollaron PBE versus los que no la desarrollaron en el seguimiento. Los pacientes diabéticos cirróticos que si desarrollaron PBE tuvieron cifras de glucosa sérica en ayuno mayores en comparación con los que no desarrollaron PBE: mediana 215 (rango: 89-380) mg/dL; vs. 121 (82-444) mg/dL;  $P < 0.0001$ . Las cifras de  $Hb_{A1c}$  fueron también mayores en los que si desarrollaron PBE vs. los que no la desarrollaron: mediana 8.3 (rango: 5.8 a 12.4) vs. 6.4 (5.8 – 12.0),  $P < 0.0001$ . El número de hospitalizaciones/año fue también mayor en los que presentaron PBE: mediana 4 (rango: 0-8 vs. cero (0-4);  $P < 0.0001$ .

En el análisis univariado, se identificaron a la presencia de ascitis, las cifras de  $Hb_{A1c} \geq 8.0\%$ , y la descompensación de la cirrosis (Child B/C) como factores de riesgo asociados al desarrollo de PBE, ( $P < 0.0001$ ). La etiología por EHNA también se asoció a mayor riesgo de PBE en diabéticos con cirrosis ( $P = 0.02$ ). Ver Tabla 2.

En el análisis multivariado, únicamente el descontrol glucémico, manifestado por una  $Hb_{A1c} \geq 8.0\%$  se asoció a riesgo de desarrollar PBE en el cirrótico con diabetes (HR = 2.3; IC al 95% 1.3 – 3.9;  $P = 0.003$ ). Ver Tabla 3

**Tabla 1. Comparación de las características de pacientes cirróticos con diabetes que desarrollaron versus los que no desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea.**

Característica	PBE n=86	Sin PBE n=286	P
Edad, años <sup>a</sup>	63.5 ± 8.7	62.1 ± 9.1	0.23
Sexo masculino <sup>b</sup>	46 (53.5)	146 (51.0)	0.69
Tiempo de evolución de diabetes, años <sup>a</sup>	9.0 ± 3.3	9.4 ± 3.9	0.38
Glucosa en ayuno, mg/dL <sup>c</sup>	215 (89 - 380)	121 (82 - 444)	< 0.0001
Hb <sub>A1c</sub> , % <sup>c</sup>	8.3 (5.8 - 12.4)	6.4 (5.8 - 12.0)	< 0.0001
Urea, mg/dL <sup>a</sup>	23.8 ± 6.5	22.8 ± 6.6	0.21
Creatinina, mg/dL <sup>a</sup>	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.2	0.77
Bilirrubina, mg/dL <sup>a</sup>	1.9 ± 1.0	1.8 ± 1.0	0.81
Albúmina, mg/dL <sup>a</sup>	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.7	0.30
Aspartato aminotransferasa UI/L <sup>c</sup>	51 (16 - 205)	52 (10 - 268)	0.76
Alanino aminotransferasa UI/L <sup>c</sup>	43 (10 - 145)	43 (10 - 192)	0.73
Fosfatasa Alcalina UI/L <sup>c</sup>	64 (12 - 369)	57 (10 - 303)	0.70
Gamaglutamil transpeptidasa UI/L <sup>c</sup>	45 (10 - 497)	46 (10 - 730)	0.68
INR <sup>a</sup>	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.3	0.03
Número hospitalizaciones/año <sup>c</sup>	4 (0 - 8)	0 (0 - 4)	< 0.0001

Hb<sub>A1c</sub> hemoglobina glucosilada; IC intervalo de confianza; INR *International Normalized Ratio*; PBE peritonitis bacteriana espontánea.  
<sup>a</sup> media (DE). Comparación mediante t de Student  
<sup>b</sup> n (%). Comparación mediante X2  
<sup>c</sup> mediana y rango. Comparación mediante U de Mann Withney  
**Significancia estadística P ≤ 0.05**

**Tabla 2. Análisis univariado. Factores de riesgo asociados al desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con diabetes**

Variable	PBE n=86	Sin PBE n=286	P	OR (IC al 95%)
Ascitis presente	70 (81.4)	91 (31.8)	< 0.0001	5.4 (9.2 – 17.0)
Hb <sub>A1c</sub> ≥ 8.0%	64 (74.4)	53 (18.5)	< 0.0001	12.8 (7.2 – 22.6)
Child-Pugh (B/C)	81 (94.2)	158 (55.2)	< 0.0001	13.1 (5.2 – 33.4)
Etiología (EHNA)	16 (18.6)	90 (31.5)	0.02	2.0 (1.1 – 3.7)

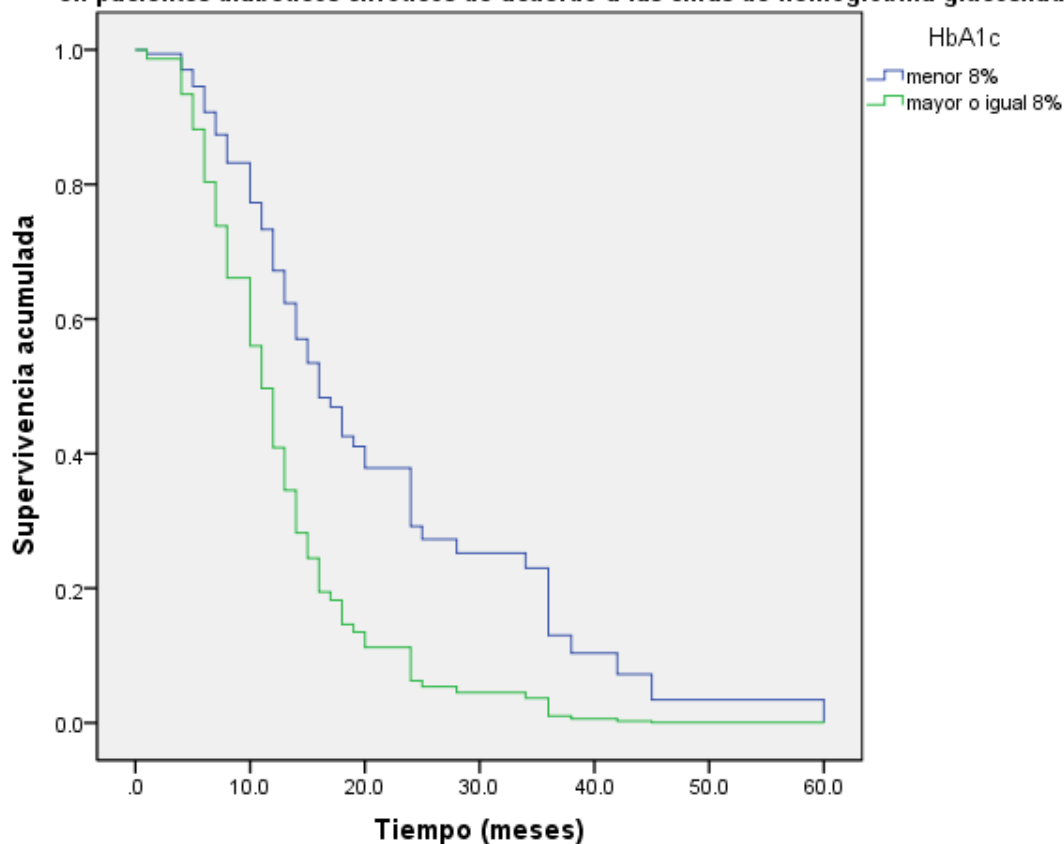
EHNA esteatohepatitis no alcohólica; Hb<sub>A1c</sub> hemoglobina glucosilada; IC intervalo de confianza; OR razón de momios; PBE peritonitis bacteriana espontánea.  
**Prueba X2, significancia estadística P ≤ 0.05**

**Tabla 3. Análisis multivariado. Factores de riesgo asociados al desarrollo de PBE en pacientes cirróticos con diabetes**

Variable	P	HR (IC al 95%)
Ascitis presente	0.48	0.8 (0.4 – 1.5)
Hb <sub>A1c</sub> ≥ 8.0%	0.003	2.3 (1.3 – 3.9)
Child-Pugh (B/C)	0.75	0.8 (0.3 – 2.6)
Etiología (EHNA)	0.77	0.9 (0.5 – 1.7)

EHNA esteatohepatitis no alcohólica; Hb<sub>A1c</sub> hemoglobina glucosilada; IC intervalo de confianza; HR hazard ratio; PBE peritonitis bacteriana espontánea.  
Regresión de Cox, significancia estadística,  $P \leq 0.05$

**Curvas de Kaplan-Meier comparativas entre el desarrollo de Peritonitis Bacteriana Espontánea en pacientes diabéticos cirróticos de acuerdo a las cifras de hemoglobina glucosilada**



## 15.-DISCUSIÓN

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, son, en ese orden, los países con mayor número de diabéticos<sup>9</sup>. Según la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) entre sus países miembros, México ocupa el 1er. lugar en prevalencia de Diabetes entre la población de entre 20 y 69 años de edad<sup>10</sup>. Según datos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) de la Secretaría de Salud, la diabetes es la causa número uno de mortalidad en población mexicana, mientras que la cirrosis, ocupa el cuarto lugar como causa de mortalidad general en México<sup>11</sup>.

En la literatura se reporta que hasta un 96% de los pacientes con cirrosis pueden presentar intolerancia a la glucosa, y cerca de 30% de los cirróticos pueden tener diabetes<sup>12</sup>.

Los pacientes cirróticos con diabetes presentan complicaciones de la cirrosis con mayor frecuencia que los no diabéticos, por ejemplo, se ha demostrado que la diabetes incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular<sup>13</sup>, y de falla hepática aguda<sup>14</sup>. Además, la cirrosis en el diabético se relaciona con mortalidad, en un estudio prospectivo, la cirrosis causó 12.5% de los fallecimientos en pacientes diabéticos<sup>15</sup>.

Se sabe que 30 a 50% de los cirróticos presentan un proceso infeccioso cuando ingresan a hospitalización y 15 a 35% desarrollan infecciones después de haber estado hospitalizados, el mayor riesgo se presenta en aquellos cirróticos descompensados<sup>16,17</sup> y las infecciones más frecuentes son urinarias, respiratorias, y la peritonitis bacteriana espontánea<sup>18</sup>. En el cirrótico, las infecciones constituyen una importante causa de mortalidad, reportándose en estudios previos hasta un incremento de 4 veces mayor en el incremento de la mortalidad<sup>19</sup>. En efecto, en nuestro estudio confirmamos que la descompensación de la cirrosis (estadio B/C de Child-Pugh).

La presencia de diabetes predispone también al desarrollo de infecciones bacterianas<sup>20,21</sup>. Hasta ahora, la hipótesis acerca de si el efecto sinérgico de la diabetes descontrolada y la coexistencia de cirrosis podrían incrementar el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea, ha sido demostrada por un único estudio llevado a cabo por Wlazlo N, *et al*,<sup>22</sup> en este estudio los autores encontraron que la presencia de diabetes estuvo asociada a mayor riesgo de desarrollar PBE, incluso después de ajustar por sexo, edad, etiología de la cirrosis, cuenta

plaquetaria, Child-Pugh y MELD. Esto concuerda con los hallazgos de nuestro estudio en donde el descontrol glucémico con HbA<sub>1c</sub> > 8.0% se asoció a mayor riesgo de presentar PBE.

## **16.- CONCLUSIONES**

El descontrol glucémico en el paciente diabético con cirrosis es un factor de riesgo relacionado al desarrollo de PBE. En apego a las recomendaciones de la ADA y la EASD, los pacientes diabéticos con comorbilidades crónicas, como es el caso del paciente con cirrosis, deben mantener un control “menos riguroso”, es decir, se aceptan cifras de HbA<sub>1c</sub> mayores a 7.0%, pero nunca deberán ser iguales o superiores al 8.0%, ya que el riesgo de desarrollar PBE se relaciona con cifras superiores a este punto de corte en el paciente con cirrosis.

## 17.-REFERENCIAS

- 1.- Wlazlo N, Beijers HJ, Schoon EJ, Sauerwein HP, Stehouwer CD, Bravenboer B. High prevalence of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Diabet Med* 2010;27:1308-11.
- 2.- Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. There are few clinical trials that specifically target patients with coexistent diabetes and liver disease, and all are limited by small numbers of patients. *Diabetes Care* 2007;30:734-43.
- 3.- García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavallo-González FJ, Villareal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. La diabetes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:473-82.
- 4.- American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 19: S39-S46.
- 5.- Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8:307-21.
- 6.- Wu HP, Chu CM, Lin CY, Yu CC, Hua CC, Yu TJ, et al. Liver cirrhosis and diabetes mellitus are risk factors for *Staphylococcus aureus* in patients with healthcare-associated or hospital-acquired pneumonia. *Pulm Med* 2016; 2016:4706150.
- 7.- Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, Huxley RR, Davis WA, Shaw JE. Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1274-80.
- 8.- Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012. *Hepatology* 2013. In: [http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline\\_documents/AASLDPracticeGuidelineAscitesDueToCirrhosisUpdate2012Edition4\\_.pdf](http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/AASLDPracticeGuidelineAscitesDueToCirrhosisUpdate2012Edition4_.pdf)
- 9.- International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2012. 5th edición. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>.
- 10.- Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE). Cardiovascular Disease and Diabetes: Policies for Better Health and Quality of Care. Junio 2015. Disponible en: <https://www.oecd.org/mexico/Cardiovascular-Disease-and-Diabetes-Policies-for-Better-Health-and-Quality-of-Care-Mexico-In-Spanish.pdf>
- 11.- Dirección General de Información en Salud. Mortalidad. Disponible en: [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/e\\_mortalidadgeneral.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/sinais/e_mortalidadgeneral.html)
- 12.- Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 2007;120:829-34.

- 13.- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
- 14.- El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:1822-8.
- 15.- Balkau B, Eschwege E, Ducimetiere P, Richard JL, Warnet JM. The high risk of death by alcohol related diseases in subjects diagnosed as diabetic and impaired glucose tolerant: the Paris Prospective Study after 15 years of follow-up. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:465-74.
- 16.- Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102, 1510-7.
- 17.- Obstein KL, Campbell MS, Reddy KR, Yang YX. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102, 2732-6.
- 18.- Navasa M, Fernandez J, Rodes J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:616–25.
- 19.- Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo, M, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56.
- 20.- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26, 259-65.
- 21.- Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005; 40, 990-6.
- 22.- Wlazlo N, Van Greevenbroek MM, Curvers J, Schoon EJ, Friederich P, Twisk JWR, *et al.* Diabetes mellitus at the time of diagnosis of cirrhosis is associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis, but not with increased mortality. *Clinical Science* 2013; 125:341-8.
- 23.- Zúñiga S, Rodríguez R, Yamamoto J, Juárez S. Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiper glucemiantes de Linagliptina en pacientes con Diabetes Mellitus 2. *Med Int Mex* 2015; 31:441-453.



## 18.- ANEXO

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_

**EDAD:** \_\_\_\_\_ **SEXO:** \_\_\_\_\_

**EXPEDIENTE CLÍNICO ÚNICO (ECU):** \_\_\_\_\_

**No. Paciente** \_\_\_\_\_

Marcar con un “X” la opción correspondiente, o su valor numérico.

#### I.- Variables sociodemográficas y clínicas

1.- Diabetes Mellitus 2                      Sí                          No   

2.- Tiempo de evolución de DM2 (años): \_\_\_\_\_

3.- Cirrosis Hepática diagnosticada                      Sí                          No   

4.- Ascitis Presente                                              Sí                          No   

5.- Hospitalizaciones previas                      Sí                          No   

Número de hospitalizaciones                     

#### II.- Variables bioquímicas

6.- Valor de Hemoglobina Glucosilada (HbA1c)	
7.- Glucosa en ayuno (mg/dL)	
8.- Urea (mg/dL)	
9.- Creatinina (mg/dL)	
10.- Bilirrubina total (mg/dL)	
11.- Bilirrubina Directa (mg/dL)	
12.- Bilirrubina indirecta (mg/dL)	
13.- Albúmina (mg/dL)	
14.- Aspartato aminotransferasa UI/L	
15.- Alanino aminotransferasa UI/L	
16.- Gamaglutamil transpeptidasa UI/L	
17.- INR	
18.- Estadío Child Pugh	

#### III.- Variables microbiológicas

19.- Citológico y citoquímico de líquido de ascitis con >250 cel/mm<sup>3</sup>

Sí                          No   

20.- Cultivo de líquido de ascitis

Sí                          No   

21.- Resultado microbiológico: \_\_\_\_\_

22.- Peritonitis bacteriana espontánea    Sí                          No