

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

35

**"DETERMINACION DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA ALCOHOL-NUTRICIONAL QUE PRESENTAN CURVA DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA"**

**TESIS QUE PRESENTA:**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO CENTRALIZADO

**DR. JOSE ANTONIO HERNANDEZ PACHECO**



**PARA OBTENER EL TITULO EN LA**

**ESPECIALIDAD MEDICA DE:**

**MEDICINA INTERNA"**

DIRECCION DE ENSEÑANZA

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**ASESOR:**

290907

**DRA. MA. DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI**

**DR. JORGE LOZANO FLORES**

**MEXICO, D. F.**

**2008**





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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“ DETERMINACIÓN DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN  
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ALCOHÓLO-  
NUTRICIONAL QUE PRESENTAN CURVA DE  
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA”**

TESIS QUE PRESENTA ; DR. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ PACHECO.

PARA OBTENER ÉL TITULO EN LA ESPECIALIDAD MÉDICA DE:

**“MEDICINA INTERNA”**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

Clave de registro; Dic/95/308/03/111.

ASESORES



---

DRA. MARIA DE LA LUZ CASTILLO AYOMETZI.

Profesora del curso universitario de Medicina Interna.

Asesor de tesis.

Unidad 308. Hospital General de México.O.D.



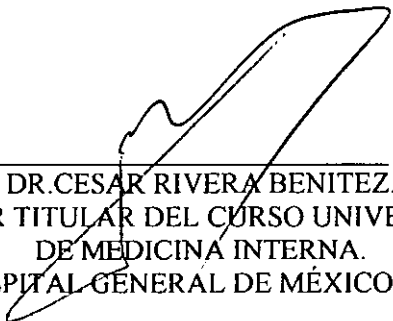
---

DR. JORGE LOZANO FLORES.

Ex profesor Titular del curso Universitario de Medicina Interna.

Co-asesor de tesis.

Unidad. 308. Hospital General de México. O.D.



DR. CESAR RIVERA BENITEZ.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO.  
DE MEDICINA INTERNA.  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DEDICATORIA

A MI MADRE POR SU ESFUERZO Y COMPRENSION.

A EVA Y NIDIA MARIETA POR QUE PARA ELLAS ES TODO MI  
TRABAJO.

A LOS MEDICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO POR QUE  
ELLOS ME FORMARON.

AL DR. JORGE LOZANO FLORES Y A LA DRA. MA. DE LA LUZ  
CASTILLO AYOMETZI POR SU PACIENCIA Y ENSEÑANZA.

## INDICE

I.- Introducción.

Ia.- Etiología.

Ib.-Hepatitis alcohólica.

Ic.- Cirrosis alcohólica.

Id.-Manifestaciones clínicas.

Ie).-Datos de laboratorio.

If.-Diagnóstico.

Ig.- Pronóstico.

II.- Objetivos.

III.-Población y métodos.

IV.- Resultados.

V.- Discusión.

VI.-Conclusiones.

VII.-Bibliografía.

## I.- INTRODUCCIÓN:

La cirrosis hepática alcoholó-nutricional ( CHAN ) es una complicación del paciente con etilismo crónico. La frecuencia en pacientes estudiados en autopsias varía desde un 10% a un 25%. Esta variabilidad se debe a que en muchas ocasiones se identifica como un hallazgo de autopsia, en pacientes que mueren por otra causa. Sin embargo los síndromes que aparecen por hepatopatía alcohólica tienen una incidencia desde el 1% hasta el 11% en diversos centros hospitalarios de los Estados Unidos.

La cirrosis alcohólica sólo es una de las múltiples consecuencias de la ingestión crónica de alcohol etílico, y con frecuencia acompaña a otros tipos de lesión hepática inducida por el alcohol. Las tres lesiones hepáticas más importantes que induce el alcohol etílico se denominan<sup>21</sup>:

1. Hígado graso hepático
2. Hepatitis alcohólica.
3. Cirrosis hepática.

Estas alteraciones no suelen encontrarse en forma aislada, y cada paciente puede presentar una combinación variable de todas ellas.



### **1a).-ETIOLOGÍA:**

Aunque el alcoholismo crónico es la causa más frecuente de cirrosis, no se conoce la duración del consumo y la cantidad de alcohol precisa para originar cirrosis. El paciente alcohólico típico con cirrosis ha mantenido durante al menos 10 años un consumo diario de 500 ml o más de whisky, varios litros de vino o una cantidad equivalente de cerveza. Los elementos determinantes de la lesión hepática son la cantidad y la duración de la ingestión de alcohol, mas que el tipo de bebida alcohólica o el modo de consumo en México se caracteriza al típico bebedor, con un alto consumo en bebidas fermentadas y con una nutrición deficiente en proteínas. En general el modo de latencia previo a la aparición de cirrosis está en relación inversa con la cantidad ingerida diariamente. La velocidad con que sé metaboliza el alcohol está controlada genéticamente, pero no se ha encontrado ningún defecto metabólico en pacientes cirróticos o en sus familias que sugiera una susceptibilidad específica ante el etanol o sus efectos tóxicos<sup>14,21</sup>.

Aunque la mala nutrición por sí sola no parece conducir a la cirrosis, es posible que los factores nutricionales puedan incrementar los efectos perjudiciales de la ingestión crónica de alcohol sobre el hígado. El hecho de que sólo del 10 al 15 % de los alcohólicos desarrollen cirrosis sugiere que otros factores que pueden influir sobre el impacto del alcohol sobre el hígado. Las mujeres como grupo, parecen desarrollar lesión hepática inducida por alcohol con niveles de consumo menores que los varones, lo que sugiere un posible papel de factores hormonales en el grado de susceptibilidad.

El hígado graso hepático aparece en la mayoría de los bebedores intensos, pero es reversible al interrumpir el consumo de alcohol y no se le considera como precursor

inevitable de hepatitis alcohólica o de cirrosis. Por el contrario la hepatitis alcohólica, una lesión inflamatoria caracterizada por infiltración leucocitaria hepática, necrosis de células hepáticas y presencia de depósitos hialinos, se considera el precursor de la cirrosis.

### **Ib).-HEPATITIS ALCOHÓLICA:**

Sus características morfológicas consisten en degeneración y necrosis de hepatocitos, con presencia frecuente de células hinchadas, y un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares y de linfocitos. Las células polimorfonucleares pueden rodear hepatocitos lesionados que contiene cuerpos de Mallory (hialina alcohólica), que consisten en acúmulos peri-nucleares de material intensamente eosinófilo que se cree están constituidos por agregados de filamentos intermedios. Los cuerpos de Mallory son muy sugerentes de hepatitis alcohólica, pero no son específicos, puesto que una sustancia morfológicamente similar se ha observado asociada a obesidad mórbida, corto circuito yeyuno-ileal, diabetes mellitus mal controlada y muchos otras trastornos como la enfermedad de Wilson y la cirrosis infantil de la India. El depósito de colágena alrededor de las venas centrales y las zonas peri-sinusoidales, a menudo denominadas esclerosis hialina central, puede asociarse con mayores probabilidades de evolución hacia la cirrosis.

### **Ic).-CIRROSIS ALCOHÓLICA:**

Cuando persiste el consumo de alcohol y la destrucción, aparecen fibroblastos en el lugar de la lesión (entre ellos miofibroblastos, dotados de capacidad contráctil), que estimula la formación de colágena.

### **Id).-MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

**CUADRO CLINICO:** Las manifestaciones clínicas del hígado graso alcohólico suelen ser mínimas o faltar por completo, y la enfermedad a veces no se detecta hasta que otra enfermedad (a menudo también relacionada con el alcohol) lleva al paciente a buscar asistencia médica. La hepatomegalia, a veces dolorosa, puede ser el único hallazgo. La ictericia, la ascitis, sólo se observan con grados más avanzados de afectación hepática.

La gravedad clínica de la hepatitis alcohólica varía ampliamente desde un trastorno leve o asintomático hasta una insuficiencia hepática mortal. Lo más frecuente es que las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica aparezcan de manera más tardía a las de las hepatopatías vírales o medicamentosas. Los pacientes suelen manifestar anorexia, náuseas y vómitos, malestar general, pérdida de peso, molestias abdominales e ictericia. Aproximadamente en la mitad de los casos hay fiebre de hasta 39.4°C. En la exploración física es frecuente encontrar hepatomegalia dolorosa, y la esplenomegalia está presente aproximadamente en la tercera parte de los pacientes. Los enfermos pueden tener angiomas cutáneos “en araña” e ictericia. Los casos más graves pueden complicarse con ascitis, edema, tendencia hemorrágica y encefalopatía. Al tomar contacto por primera vez con un enfermo, las manifestaciones propias del sistema nervioso central pueden ser difíciles de

diferenciar de las propias de la intoxicación etílica o del síndrome de abstinencia coincidentes.

Aunque la ictericia, la ascitis y la encefalopatía pueden desaparecer con la abstinencia del alcohol, el abuso continuo del mismo y la alimentación inadecuada suelen producir episodios repetidos de descomposición hepática. Algunos pacientes fallecen durante estas exacerbaciones agudas, pero la mayoría se recupera al cabo de semanas o meses. Incluso manteniendo una abstinencia absoluta, la recuperación clínica puede ser muy lenta y las alteraciones histológicas pueden persistir 6 o más meses. En algunos casos la hepatitis alcohólica puede producirse también con ictericia colestásicas similar a la producida por la obstrucción de vías biliares <sup>9,19,20,21</sup>.

También la cirrosis alcohólica puede ser silente desde el punto de vista clínico; de hecho, el 10% de los casos se descubren casualmente en el curso de laparotomías o autopsias.

En muchos casos los síntomas comienzan de forma insidiosa, por lo general tras 10 años o más de consumo excesivo de alcohol, y progresa lentamente a lo largo de las semanas o meses siguientes. La anorexia y la desnutrición originan pérdida de peso y disminución de la musculatura esquelética.

El paciente puede observar que las erupciones cutáneas se producen con facilidad, y que presenta debilidad creciente y cansancio. Mas adelante aparecen manifestaciones clínicas propias de disfunción hepatocelular y de hipertensión portal, como son ictericia progresiva, hemorragia por varices esofágicas, ascitis y encefalopatía. La aparición brusca de una de estas manifestaciones puede ser el primer incidente que lleve al paciente a solicitar asistencia médica. En otros casos la cirrosis se hace evidente cuando el paciente acude como consecuencia de síntomas debidos a hepatitis alcohólica.

Un signo precoz de la enfermedad puede ser la palpación de un hígado duro y nodular, el hígado puede estar agrandado o tener un tamaño normal o incluso disminuido. Otros signos físicos frecuentes son ictericia, eritema palmar, angionmas en araña, tumefacción de las glándulas parótidas y lagrimales, acropaquias, esplenomegalia, hipotrofia muscular y ascitis con o sin edemas periféricos. Los varones pueden mostrar una disminución del vello corporal, ginecomastia y atrofia testicular, trastorno que, lo mismo que los detectados en la piel, se deben a alteraciones del metabolismo hormonal, una de las cuales el aumento de la formación periférica de estrógenos debido a la reducción en la eliminación de su precursor, la androstenediona. La atrofia testicular puede ser consecuencia de alteraciones hormonales o de efecto tóxico del alcohol sobre los testículos. En las mujeres puede detectarse ocasionalmente signos de virilización o irregularidades menstruales. Las contracturas de Dupuytren, debidas a la fibrosis de la fascia palmar que produce contracturas en flexión de los dedos, aparecen en el alcoholismo, pero no son una consecuencia específica de la cirrosis.

Al cabo de un periodo de 3 a 5 años el paciente cirrótico suele mostrar un aspecto emaciado, está débil y tiene ictericia crónica. La ascitis y otros signos de hipertensión portal se hacen cada vez más llamativos. Muchos pacientes con cirrosis avanzada mueren como resultado de un coma hepático, desencadenado habitualmente por una hemorragia por várices esofágicas ó por una infección. Con frecuencia, un deterioro progresivo de los riñones ( Síndrome hepato-renal ) complica la fase terminal de la enfermedad.

### **Ie).-DATOS DE LABORATORIO:**

Los exámenes de sangre y bioquímicos habituales suelen ser normales en pacientes con hígado graso alcohólico, salvo por la presencia de elevaciones de AST (aminotransferasas aspártica o GOT); ocasionalmente también aparecen elevadas las concentraciones de fosfatasa alcalina y habitualmente la elevación de bilirrubinas mantiene un patrón mixto.

En fases más avanzadas de la enfermedad hepática alcohólica las alteraciones de las pruebas de laboratorio son más frecuentes. La anemia puede obedecer a pérdida sanguínea gastrointestinal aguda o crónica, deficiencia nutricional simultánea (especialmente de ácido fólico y de vitamina B12), hiperesplenismo, y a un factor supresor directo del alcohol sobre la médula ósea. En algunos alcohólicos con cirrosis se ha descrito una anemia hemolítica probablemente debida al defecto de la hipercolesterolemia sobre la membrana eritrocitaria, que origina en los hematíes unas extrañas proyecciones similares a espinas (acantocitosis). En la hepatitis alcohólica grave suele detectarse leucocitosis; sin embargo algunos pacientes con este trastorno pueden mostrar leucopenia y trombocitopenia debidas a hiperesplenismo y al efecto inhibitor del alcohol sobre la médula ósea. Puede detectarse hiperbilirrubinemia moderada o intensa, habitualmente junto con elevaciones variables de la fosfatasa alcalina sérica. Las concentraciones de AST en el suero suelen estar elevadas, pero tasas superiores a 5  $\mu$ kat (300 unidades) son poco habituales y obligan a descartar las complicaciones. Al contrario de lo que ocurre con la hepatitis viral, la AST sérica suele estar elevada desproporcionalmente en relación con la aminotransferasa de alanina (relación AST/ALT >2). Esta discrepancia puede deberse a una inhibición proporcionalmente mayor a la síntesis de ALT (aminotrasferasa de alanina, GPT) por el etanol, que puede ser parcialmente reversible administrando fosfato de piridoxal.

El tiempo de protrombina suele estar alargado, como reflejo de una disminución, de la síntesis de factores proteicos de la coagulación, especialmente de los dependientes de vitamina K. La concentración de albúmina en el suero suele estar disminuida mientras que la globulina sérica esta elevada. La hipoalbuminemia refleja en parte el deterioro global de la síntesis hepática de proteínas, en tanto que la hiperglobulinemia se considera debida al estímulo inespecífico del sistema reticuloendotelial. La elevación de la concentración sanguínea de amoniaco en enfermos con encefalopatía hepática es consecuencia de una reducción de su eliminación hepática, debida a alteración funcional del órgano y al corto circuito de sangre venosa portal que evita el hígado cirrótico y penetrar directamente en la circulación sistémica.

Pueden detectarse diversas alteraciones metabólicas. Aunque puede existir intolerancia a la glucosa debida a resistencia de la insulina endógena, la diabetes clínica es infrecuente. La hiperventilación por estímulo neurológico central puede provocar alcalosis respiratoria en pacientes con cirrosis. Las deficiencias dietéticas y las mayores pérdidas urinarias originan hipomagnesemia e hipofosfátemia.

### **10).-DIAGNÓSTICO:**

El hígado graso alcohólico debe sospecharse en pacientes alcohólicos con hepatomegalia y con pruebas de función hepática normales ó mínimamente alteradas. El hígado graso alcohólico puede presentarse junto con hepatitis alcohólica o con cirrosis hepática ya establecida. La posibilidad de hepatitis alcohólica debe plantearse en un alcohólico que ha estado bebiendo mucho y que aparece con ictericia, fiebre, hígado agrandado y dolorosos y ascitis. Con frecuencia, la sospecha clínica está elevada por la alteración de las pruebas de

función hepática y por otras exploraciones de laboratorio descritas anteriormente. La hepatitis alcohólica o el hígado graso pueden presentarse juntos con cirrosis.

La sospecha de cirrosis hepática debe ser firme en pacientes con antecedentes con ingestión alcohólica prolongada o excesiva y con signos físicos de hepatopatía crónica. Los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio suelen bastar para conseguir indicaciones razonablemente sólidas de la existencia e intensidad de la alteración hepática. Aunque la biopsia hepática percutánea obtenida con aguja no suele ser necesaria para confirmar los hallazgos típicos de la hepatitis o de la cirrosis alcohólica, puede ser útil para diferenciar a los pacientes con hepatopatía menos evolucionada de aquellos que ya tienen cirrosis, y para excluir otros tipos de afectación hepática, como la hepatitis viral. La biopsia puede ser también útil como elemento de diagnóstico en pacientes con características clínicas sugerentes de hepatopatía alcohólica pero que niegan ingerir alcohol. En pacientes con rasgos de colestasis, la ultrasonografía suele ser idónea para excluir la existencia de obstrucción biliar extrahepática. Cuando el estado clínico de un paciente cirrótico estable se deteriora sin ninguna explicación evidente, debe investigarse la existencia de complicaciones, tales como infección, trombosis de la vena porta o carcinoma hepatocelular.



### **Ig).-PRONÓSTICO:**

El paciente con hígado graso alcohólico sin complicaciones tiene buen pronóstico, la resolución rápida y completa suele seguir al abandono del consumo del alcohol y restitución de una nutrición adecuada.

En pacientes con hepatitis alcohólica, la presencia de hiperbilirrubinemia importante, de una creatinina sérica en ascenso, de un alargamiento marcado de del tiempo de protrombina (>1.5 veces el control), de ascitis y encefalopatía, son indicadores de un mal pronóstico. La mortalidad durante la permanencia en el hospital en estos enfermos puede rebasar el 50%.

En los casos más leves, la recuperación clínica suele ser completa, pero los brotes repetidos de hepatitis alcohólica suelen conducir a una afectación hepática crónica irreversible y progresiva. La abstinencia del alcohol junto con el tratamiento médico precoz y adecuado puede reducir la morbilidad y la mortalidad a largo plazo, o retrasar la aparición de ulteriores complicaciones. Los enfermos que han sufrido ya alguna complicación grave de cirrosis y que siguen bebiendo tienen una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 50%. Sin embargo aquellos pacientes que se mantienen en abstinencia tienen un pronóstico notablemente mejor.

En general, el pronóstico global de los enfermos con hepatopatía avanzada es malo; la mayoría de estos enfermos fallece como consecuencia de hemorragia masiva por várices, encefalopatía hepática grave, o ambas.

La cirrosis hepática alcoholo-nutricional es una entidad nosológica que se define por sus características clínicas, histológicas y de laboratorio como ya ha sido mencionado en párrafos anteriores, el diagnóstico se fundamenta histopatológicamente por sus patrones cardinales que son, sustitución del parénquima hepático por tabiques de fibrosis con depósitos de colagena tipo III, formando puentes de una vena porta a otra entre los lobulillos hepáticos que delimitan zonas de regeneración, provocando colapso vascular, alterando de manera importante el drenaje hepático.<sup>8</sup> El hígado es el órgano más importante en el metabolismo de los carbohidratos y regula los niveles séricos de glucosa, glucagon e insulina.

En la cirrosis hepática se ha descrito desde hace tiempo la presencia de hiperglicemias crónicas en los estadios finales de la enfermedad. En 1964 el Dr. Jorge Flores Espinoza del pabellón 20 del Hospital General de México estudió un grupo de 110 pacientes con CHAN, a los que les realizó una curva de tolerancia a la glucosa y glicemia en ayunas, identificando, 21 casos con intolerancia a la glucosa y de estos el 13% presentaban hiperglicemia.<sup>1</sup> Más recientemente Giulio Marchesini ha identificado una prevalencia de intolerancia a la glucosa en el 80% de sus pacientes con cirrosis hepática.<sup>2</sup>

Figura 1. Metabolismo de la glucosa en el sujeto normal.

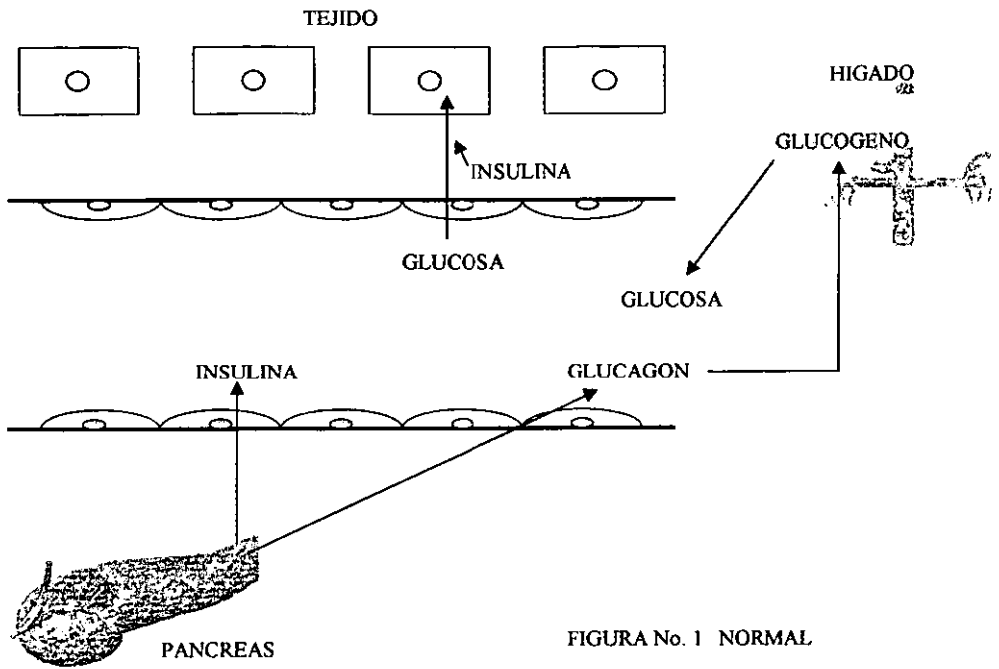


FIGURA No. 1 NORMAL

La intolerancia a la glucosa observada en los pacientes con cirrosis hepática alcoholo-nutricional se ha explicado por los siguientes mecanismos; existe una resistencia de los tejidos periféricos a la insulina, como lo corroboró Talla S, en 1983, al encontrar una disminución en la fijación de insulina marcada con yodo 131 a la membrana de linfocitos de pacientes con cirrosis.<sup>3</sup>

También, la hiperglicemia es favorecida, porque, el parénquima hepático fibroso es incapaz de extraer la glucosa sérica para la formación de glucógeno, además de que disminuye por esta misma razón la extracción y catabolismo de la hormona del crecimiento y glucagon, que antagonizan la acción de la insulina.<sup>5-6-7</sup>

Figura 2. Metabolismo de la glucosa en el sujeto con cirrosis (ver texto).

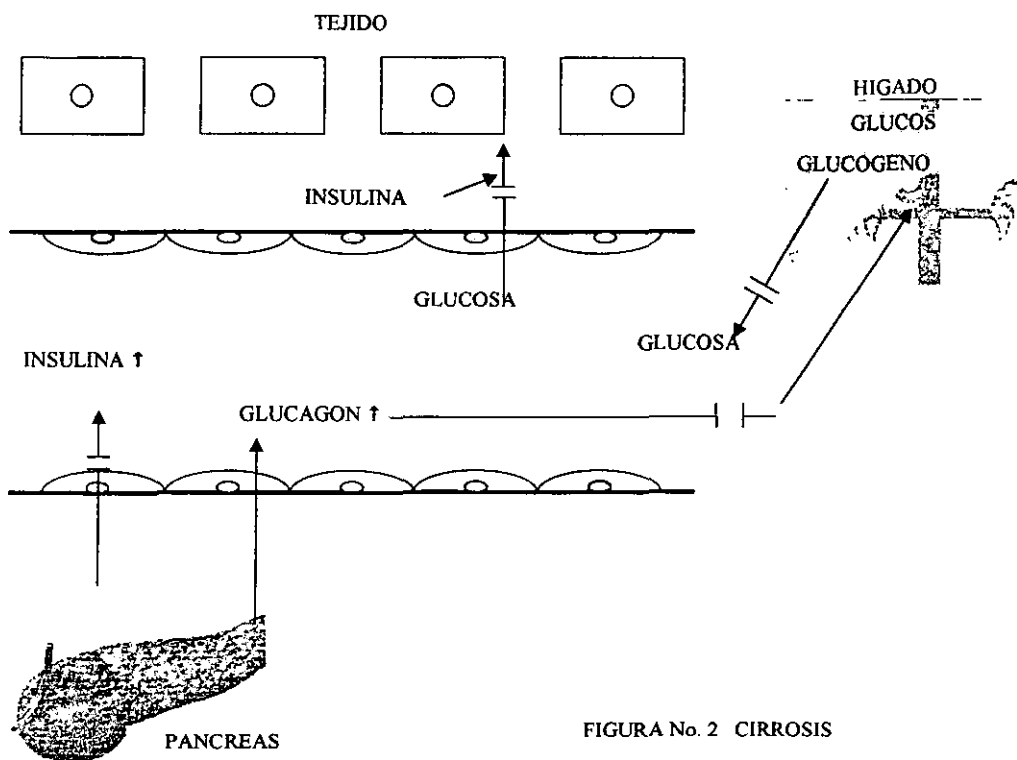


FIGURA No. 2 CIRROSIS

La intolerancia a la glucosa y el hiperinsulinismo caracteriza a la cirrosis hepática. M.E .Kingston al estudiar la prevalencia de diabetes mellitus en cirrosis identificó que hasta el 80% de sus pacientes presentaban una curva de intolerancia a la glucosa y el 17% de sus pacientes presentaron curvas de diabetes, además encontró que los pacientes con cirrosis e intolerancia a la glucosa presentaban un riesgo de hasta 6 veces más de desarrollar diabetes mellitus que los pacientes no cirróticos <sup>11</sup> Magyesi en Arabia Saudita identificó una prevalencia de intolerancia a la glucosa en el 40% de sus pacientes estudiados.<sup>11-12</sup>

Los pacientes con CHAN presentan intolerancia a la glucosa de acuerdo a los criterios de la National Diabetes Data Group ( NDDG ), y se ha denominado pseudo diabetes del cirrótico. A pesar de que estos resultados se han venido repitiendo no se conoce la existencia de complicaciones que sean favorecidas por la hiperglicemia, un efecto temprano que puede ser estudiado como consecuencia de la hiperglicemia sostenida es la glucosilación de las proteínas. La hemoglobina glucosilada nos permite evaluar este fenómeno en un corto de tiempo.

## **II.-OBJETIVOS:**

En el presente trabajo se estudió la frecuencia de intolerancia a la glucosa en un grupo de pacientes con diagnóstico clínico y por laboratorio de CHAN y se determinó si la hiperglicemia que mostraron estos pacientes es capaz de glucosilar a la hemoglobina.

### III.-POBLACION Y MÉTODOS:

El estudio se realizó en pacientes que ingresaron a los servicios de Medicina Interna del Hospital General de México, durante el periodo de agosto a noviembre de 1995, los cuales contaban con el diagnóstico clínico y por laboratorio de CHAN.

Se incluyeron aquellos pacientes que se encontraban en el estadio de CHILD B ó C, y se excluyeron a los pacientes con diagnóstico previo de diabetes Mellitus y los que ingirieron medicamentos, que de acuerdo con la NDDG alteren el metabolismo de los carbohidratos, así como los que presentaran complicaciones agudas graves como sangrado de várices esofágicas abundante, encefalopatía grado IV ó muerte.

Al total de los pacientes se les realizó una glicemia en ayunas y una curva de tolerancia a la glucosa de acuerdo a los criterios aceptados de la NDDG, con mediciones de la glucosa sérica posterior a un ayuno de por lo menos 12 hrs y posterior a una ingesta de 75 grs de dextrosa, las mediciones se realizaron a los 30, 60 ,90 y 120 minutos. Se consideró una curva de intolerancia a la glucosa cuando existe una glicemia basal menor ó igual a 140 mg/dl ( 7.8 mmol/l) a los 30 ó 60 minutos una cifra igual ó mayor de 200 mg/dl (11 mmol/l) y luego de 120 minutos una cifra de glucosa sérica de entre 140 y 200 mg/dl ( de 7.8 mmol/l a 11.1 mmol/l).

Al grupo de pacientes que presentaron curva de intolerancia a la glucosa , se les determinó el porcentaje de hemoglobina glucosilada, con la técnica de cromatografía de columna de intercambio iónico, en la cual se usa una matriz catiónica , a la que se agrega una muestra sanguínea del paciente, la matriz de la columna, fija la hemoglobina no glucosilada,

posteriormente se realiza un lavado de la columna con un buffer de fosfatos a pH de 6.4 barriendo la hemoglobina no glucosilada, esta fracción la llamamos FI, posteriormente se realiza un segundo lavado con un buffer de fosfatos a pH de 6.78 que extrae la hemoglobina glucosilada, a esta fracción se le llamo F2, a ambas fracciones se les realizó una lectura en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 550 nm, y se realiza el siguiente cálculo para obtener el porcentaje de hemoglobina glucosilada:

$$\% \text{ de hemoglobina glucosilada} = \frac{\text{FI}}{\text{F2} \times 3 + \text{FI}}$$

Se realizaron los cálculos de acuerdo con las normas ya aceptadas para los estudios descriptivos, obteniéndose media, mediana y moda para la identificación de la prevalencia de intolerancia a la glucosa y hemoglobina glucosilada y las medidas de dispersión de varianza, desviación estándar y rango.

#### **IV.-RESULTADOS:**

Se estudiaron un total de 85 pacientes con diagnóstico de CHAN durante el periodo de agosto-noviembre de 1995 de los cuales 28 pacientes ingresaron con complicaciones agudas como sangrado de varices esofágicas y coma hepático, tres fallecieron durante el internamiento. Tres pacientes se excluyeron por diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.



Se estudiaron 44 pacientes del grupo inicial (cuadro 1), de los cuales el 22.7% fueron del sexo femenino y 77,2% del sexo masculino el 29.5% se encontraban en estadio B de Child y el 70.45% en estadio C. El promedio de edad fue de 48.6 +/- 12.7 años ( valor mínimo de 29 años y máximo de 79 años).

Se observó intolerancia a la glucosa en 30 pacientes ( 65.9% ). La frecuencia de intolerancia a la glucosa por el estadio clínico fue del 61.5% de los pacientes con CHILD C y el 38.4% de los pacientes con CHILD B.

El promedio de glucosa sérica en ayunas fue de 123.06 mg/dl +/- 29.8 mg/dl en los pacientes con intolerancia a la glucosa y el porcentaje de hemoglobina glucosilada fue de 6.14 % +/- 1.04 %, la glucosa sérica a las 2 horas en este grupo de pacientes fue de 185.6 mg/dl +/-30.3 mg/dl ( tabla 1 ).

**Tabla 1. Pacientes con intolerancia a carbohidratos-CHAN (30 casos)**

	Mínima	Máxima	Media	DE
Edad en años	32.00	76.00	52.4000	11.9960
Glicemia en ayunas.(mg/dl).	67.00	215.00	123.0667	29.8154
Glicemia a los 30 min.(mg/dl).	83	195	121.86	26.01
Glicemia a 60 min.(mg/dl).	141	439	217.00	64.94
Glicemia a 120 min.(mg/dl).	141	278	185.61	30.35
Hb glucosilada %	4.4	8.0	6.143	1.042

Fuente; Expedientes clínicos unidad 308 "Medicina Interna" .Hosp. General de México.

**Tabla 2. Pacientes con CHAN sin intolerancia a carbohidratos ( 14 casos)**

	Minima	Maxima	Media	DE
Edad en años	29.00	67.00	40.6429	11.2154
Glicemia en ayunas.mg/dl.	47.00	150.00	101.1429	28.0956
Glicemia a los 30 min-mg/dl.	43	120	89.50	21.96
Glicemia a 60 min.mg/dl.	103	201	162.29	36.70
Glicemia a 120 min.mg/dl	89	139	123.43	12.89
Hb glicosilada %	3.9	7.9	5.529	1.051

Fuente; Expedientes clínicos unidad 308. Hosp. General de México.

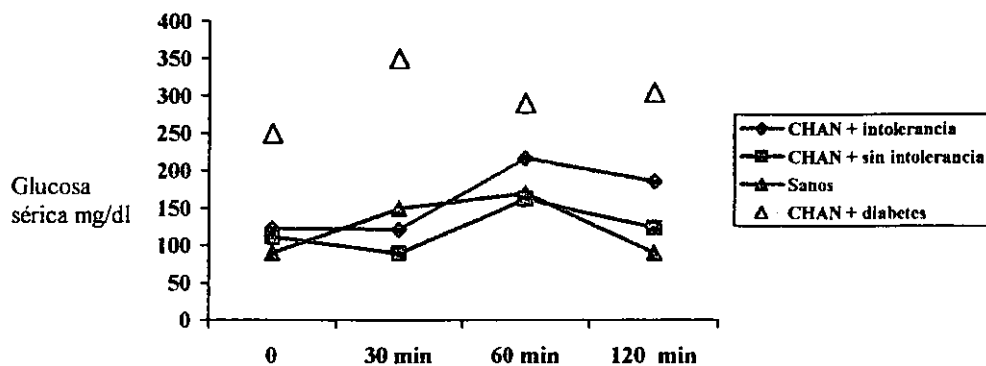
**Tabla 3. Tabla de contingencia de 2x2, pacientes cirróticos, divididos por Child y estatus de intolerancia a la glucosa**

Característica	Clasificación cirrosis		Total
	Child B	Child C	
Intolerancia a la glucosa	8	22	30
No intolerancia a la glucosa	5	9	14
Porcentaje	29.5%	70.5%	44

Nota. Valor de p= 0.75. Fuente expedientes clínicos U: 308 Medicina Interna. Hosp.General de Mexico.

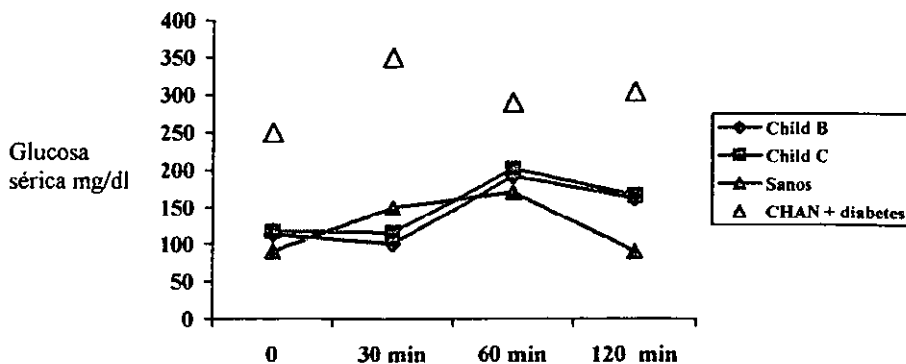
**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

Gráfica 1. Comparación de las curvas de tolerancia a la glucosa de pacientes con cirrosis hepática (CHAN).



Fuente: Unidad de Medicina Interna, Pabellón 308, Hospital General de México (promedios).

Gráfica 2. Comparación de las curvas de tolerancia a la glucosa de pacientes con cirrosis, de acuerdo a Child.



Fuente: Unidad de Medicina Interna, Pabellón 308, Hospital General de México (promedios).

Los valores de glucosa sérica en el grupo de pacientes con CHAN sin intolerancia en ayunas fue de 101 mg/dl  $\pm$  28.09 mg/dl, a las dos horas fue de 123.4 mg/dl  $\pm$  12.8 mg/dly el promedio de hemoglobina glucosilada fue de 5.52%  $\pm$  0.8 (Tabla 2).

Se obtuvo un valor promedio de la hemoglobina glucosilada en los 44 pacientes de 5.9%  $\pm$  1.057%. No existió diferencia en los valores de la hemoglobina glucosilada entre los pacientes que presentaron intolerancia a la glucosa y los que no la presentaron.

No se obtuvieron valores de hemoglobina glucosilada anormales, ya que con la técnica de cromatografía de intercambio iónico se consideran valores normales de entre 5% y 8%. Para cada determinación se obtuvo un valor control con un sujeto normal, el cual fue de 5.6%.

Siete pacientes fueron excluidos del estudio por que presentaron una curva de intolerancia a la glucosa de tipo diabética con los siguientes valores; en ayunas de 250 mg/dl, a los 30 minutos de 350 mg/dl, a los 60 minutos de 290 minutos, y a los 120 minutos de 305 mg/dl, la hemoglobina glucosilada de los 7 pacientes fue de 12.8%, y 5 estaban en estadio clínico de CHILD C y 2 pacientes en CHILD B (Gráfica 1 y 2). El patrón de las diferentes curvas observadas en la gráfica 1 y 2, se realizaron con los promedios calculados para cada grupo, el diagnóstico para cada patrón se efectuó de acuerdo a los criterios de la NDDG, las gráficas muestran la diferencia notable entre los diferentes grupos. Las curvas de los pacientes con CHAN de acuerdo a la clasificación de CHILD no muestran diferencia entre ambas, sin embargo estas mismas comparándolas con las de los pacientes sanos y con diabetes mellitus más CHAN muestran una diferencia significativa.

## V.-DISCUSIÓN:

La frecuencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes con cirrosis hepática alcoholo-nutricional reportado en diferentes series varía de un 20% a un 80%, aunque es un rango muy amplio, en el grupo de pacientes estudiados fue de un 65.9%, que concuerda con los reportados en la literatura.

La razón por la que no existe relación entre el nivel de intolerancia a la glucosa y el grado de insuficiencia hepatocelular es desconocida, sin embargo se han reportado variaciones raciales, como se ha visto que en los reportes en Arabia Saudita del 40% y en la población anglosajona del 60 al 80%.

La presencia de diabetes mellitus más cirrosis hepática no ha sido determinada en nuestro medio, en esta serie de pacientes se identificaron 10 casos ( 11.76% ) en los que 3 presentaban el diagnóstico previo al ingreso y 7 casos en los que se diagnosticó durante el estudio. La hemoglobina glucosilada en este grupo de pacientes es similar a la reportada para los pacientes con diabetes descontrolada y en los siete casos se encontraron antecedentes familiares de la enfermedad. Consideramos que la cirrosis en este grupo de pacientes no contribuyó en el valor de la hemoglobina glucosilada como se observó en los pacientes con intolerancia a la glucosa sin diabetes.

El objetivo del estudio es demostrar si la hiperglicemia causada por la intolerancia a la glucosa de los pacientes con CHAN es suficiente para la glucosilación de la hemoglobina, siendo ésta una molécula muy sensible a los cambios séricos de la glucosa y por ser una reacción no enzimática, se esperaba encontrar valores aumentados.

Sin embargo, en nuestra serie de pacientes no se identificó ningún valor anormal y lo atribuimos a lo siguiente:

- a).- Los valores promedio de glucosa sérica en ayunas fue de 123 mg/dl, que es un valor límite alto normal.
- b).- La presencia de una curva de intolerancia a la glucosa no garantiza la presencia de hiperglicemias sostenidas.
- d).- La mayor parte de los pacientes estudiados presentan un grado de desnutrición variable, con un aporte calórico bajo, y debido al padecimiento de ingreso con un tiempo variable de ayuno, previo al estudio.
- c).- Es posible que la retención hídrica y la ascitis observada en estos pacientes influya en la absorción intestinal de los carbohidratos en el tubo digestivo.

## **VI.-CONCLUSIONES:**

En el grupo de pacientes estudiados, la presencia de intolerancia a la glucosa genero un valor de hiperglicemia en ayunas en límite normal alto, y este no genero glucosilación de la hemoglobina.

La presencia de intolerancia a la glucosa en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica no genera hiperglicemias sostenidas que garanticen la glucosilación no enzimática de la hemoglobina.

No se encontraron diferencias en la curva de tolerancia a la glucosa en los pacientes con diferente estadio clínico de la cirrosis hepática.

La frecuencia de intolerancia a la glucosa en este grupo de pacientes es semejante a la reportada por el Dr. Flores Espinosa en el mismo Hospital General de México publicada en los años 60's y a la reportada en la literatura más reciente.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Flores Espinosa. Cirrosis en México. Prensa Medica Mexicana. México D.F, 1964;366.
- 2.- Marchesini G. Insulina resistente si he maniò determinante of impaired glucose tolerance in patients whit liver cirrhosis. Digest dis and Sc. 1987;32:10-9.
- 3.- Talla S. Stufies of glucose intolerance in cirrhosis of the liver. Jof lab and clinical medicine. 1979;102:4-10.
- 4.- Unger RH, Gaundy S. Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for management of diabetes. Diabetologia. 1985;85:119-21.
- 5 Conn H. Cirrhosis and diabetes, serum human growth hormone in Laenn's cirrhosis. J clin lab med. 1970;20:4-8.
- 6.- Shmueli F. Growth hormone, insuline like growth factor 1 and insuline resistance in cirrhosis. Hepatology. 1994;19:322-29.
- 7.- Petrides AS,Group L. Effect of physiologic hyperinsulinemia in glucose and lipid metabolism in cirrhosis. J Clin Invest. 1991;88:561-70.
- 8.- Daghaday P. Hepatic glucose output in human: measure with labeled glucose. Am J Physiol. 1989;257:E531.
- 9.- William C. Hepatic glucose production in insuline resistance. Diabet-metab-rev. 1989;5:711-7.
- 10.- Yolanda T, Kruszynska D. The contribution of proinsulin and des-31-32 proinsulin to the hyperinsulinemia of diabetic and no-diabetic cirrhotic patients. Metabolism. 1995;27:1096-9.
- 11.- Kingston Measharf ali. Diabetes mellitus in crhonic active hepatitis and cirrhosis. Gastroenterology. 1984;87:688-94.
- 12.- Carlson M. Glucose regulation of lipid metabolism in human. Am J Physiol. 1991;261:E815-20.
- 13.- National Diabetes Data Group. Calsification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28:561-70.



- 14.- Moller M. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Hepatology*. 1992;102:2033-41.
- 15.- Marchesini G. Glucose disposal B-cell secretion and hepatic insulin extraction in cirrhosis: a minimal model assesment. *Gastroenterology*. 1990;99:1715-22.
- 16.- Kissane J. Anderson's pathology. The C.V Mosby Company. 9º edición. 1985. Cap. 22. 1096-2015.
- 17.- Giampaolo B. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;41:119-25.
- 18.- Johansson P. Influence of insulin on glucose metabolism and lipolysis in adipose tissue in situ in patients with liver cirrhosis. *Eur J clin investigation*. 1993;23:837-44.
- 19.- ArroyoV: Arteriolar vasodilatation and the pathogenesis of the hyperdynamic circulation and renal sodium and retention in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992 ; 102:1077.
- 20.- Lieber CS: Alcohol and the liver:1994 update. *Gastroenterology*.1994; 106:1085.
- 21.- Fauci AS: Principios de Medicina Interna. Editorial Mc Graw-Hill . Interamericana de España S.A. 1998; 14ava edición., pp 2831.