



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

"DIABETES HEPATOGENICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA CRONICA POR ALCOHOLISMO, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"





TUTOR DE TESIS: DRA. MARIA DEL CARMEN CEDILLO PEREZ

AGOSTO DEL 2004





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.

" DIABETES HEPATOGÉNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA POR ALCOHOLISMO, EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO"

TUTOR

PROFESOR ADJUNTO AL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO CON SEDE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.

Dra. María del Carmen Cedillo Pérez Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Unidad 108 Hospital General de México, O. D.

AUTOR

Dr. Hugolino Martínez Liévano Médico Cirujano, UNAM Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna Hospital General de México, O. D.



Dr. César Rivera Benítez.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por permitirme conocer la belleza de esta vida.

A mis Padres: Por que esta tesis es solo un reflejo de uno mas de los logros conseguidos, que sin su apoyo, amor, educación y ejemplo, jamás se hubieran podido forjar los cimientos necesarios para conseguir otra mas de mis metas.

A mi hermanito: Por su cariño y comprensión en todo momento y quien es un digno ejemplo de constancia, superación y convicción en todo lo que se propone.

A Elvira: Por su amor incondicional y por permitirme conocer a esa maravillosa persona que al estar a mi lado ha permitido enfrentar cualquier situación por difícil que sea, sin temor y con la firme convicción de superarla.

A la Dra. Carmen Cedillo: Por su dirección y apoyo, no solo para la elaboración de esta tesis, si no por su amistad y enseñanza en todo momento a lo largo de mi residencia médica.

Al Dr. Octavio Amancio Chassin: Por su orientación y consejos al elaborar esta tesis.

De manera muy especial a los Drs. Cesar Rivera, Julián Espinosa, Maria de la Luz Castillo, Sergio Lozada, Antonio Cruz y Jaime Camacho: Por su asesoría, enseñanza, consejos y hasta por los regaños que ayudaron a construir de una u otra forma el carácter, la capacidad de decisión, de superación y las bases para lograr ser un excelente médico internista.

A mis compañeros: Por permitirme conocer y entender la responsabilidad de lo que implica ser un residente del Hospital General de México, por permitirme ser compañero, amigo y hasta en ocasiones maestro y alumno de cada uno de ellos.

INDICE

1.	Introducción
2.	Planteamiento del problema8
3.	Objetivos8
4.	Material y métodos
5.	Consideraciones éticas
6.	Resultados11
7.	Discusión14
8.	Conclusiones10
9.	Anexos17
10	.Bibliografia21

INTRODUCCIÓN

Tanto la cirrosis hepática alcohólica como la diabetes son dos enfermedades, que en los últimos años han presentado un gran aumento en la incidencia de nuestra población y esto se ha visto reflejado en los pacientes internados en nuestro hospital.

Para muchas personas, la cirrosis del hígado es sinónimo de alcoholismo crónico, pero en realidad el alcoholismo es solo una de las principales causas de esta enfermedad en nuestro medio. La cirrosis alcohólica generalmente se desarrolla después de mas de una década de beber en exceso, la cantidad de alcohol que puede dañar el hígado varía mucho de persona a persona. El alcohol parece lesionar el hígado al bloquear el metabolismo normal de las proteínas, las grasas y los carbohidratos.

La enfermedad hepática puede condicionar el desarrollo de diabetes, llamada diabetes hepatogénica, de la misma manera en que la diabetes puede condicionar daño hepático como puede ser la esteatosis, esteatohepatitis o bien cirrosis. El diagnóstico de diabetes en las hepatopatías se lleva a cabo de la misma forma en la que se haría si no existiera daño hepático previo.

La resistencia a la insulina y el daño en la función hepatocelular son las dos principales causas del desarrollo de la diabetes en pacientes con hígado cirrótico. La patogénesis de la resistencia a la insulina (a nivel de receptores o postreceptores) es desconocida pero esto representa una importante complicación produciendo un gran impacto en la patología de la historia natural de la enfermedad hepática. La capacidad de las células beta para compensar el estado de resistencia a la insulina evita que la diabetes juegue un papel franco con importancia clínica en el inicio de la enfermedad hepática.

Muchos factores pueden inducir una reducción en la función de las células beta en pacientes con cirrosis, como por ejemplo, la predisposición al desarrollo de diabetes por situación genética, el desarrollo de enfermedad hepática por deposito de hierro, entre las más importantes.

Es probable que la alta prevalencia de diabetes en el hígado cirrótico se deba a la resistencia a la insulina sumado al déficit progresivo de la función de las células beta pancreáticas y a los factores relacionados con enfermedad hepática. La cirrosis causa resistencia a la insulina, esta hormona, producida por el páncreas, permite que la glucosa en la sangre sea usada como energía en las células del cuerpo. El páncreas trata de mantener la demanda de insulina al aumentar la producción, ya que los tejidos no usan la insulina apropiadamente. Eventualmente, el páncreas no puede producir suficiente insulina requerida en el organismo y la diabetes se desarrolla dado el exceso de glucosa que se forma en el torrente sanguíneo. Por lo tanto la hiperinsulinemia y la resistencia a la

insulina de manera periférica contribuyen al desarrollo de diabetes en pacientes con enfermedad hepática crónica.

En pacientes con hiperglucemia severa que requieran el uso de insulina, debemos sospechar que estamos ante un paciente diabético tipo 2 que además tiene cirrosis, y no pensar en un paciente con diabetes hepatogénica

Estos pacientes tienen una mínima elevación de la hemoglobina glucosilada (A1C), ya que una condición que reduce la sobrevida de los eritrocitos para medir hemoglobina glucosilada (A1C) es la presencia en la mayoría de los casos de hiperesplenismo, cabe mencionar que el tratamiento es el mismo que se emplea para los otros tipos de diabetes.

En la fisiopatología de la cirrosis hepática se han encontrado diversas causas de daño como son la postnecrótica, la biliar, la cardiaca, la alcohólica, la metabólica de la cual destaca la condicionada por diabetes mellitus, lo cual ha sido corroborada por una gran diversidad de estudios.

Existen diversas manifestaciones por trastorno del metabolismo de los carbohidratos en las hepatopatías crónicas, como es la hiperglucemia mencionada, la hipoglucemia que se debe a una disminución en la liberación hepática de glucosa por el daño celular y que se presenta en las en fase terminal, aunque es rara. El alcohol también puede inducir aparición de hipoglucemia en pacientes cirróticos, y entre otras la hiperglucagonemia.

El hígado es el principal órgano que interviene en la degradación de la insulina. Los tejidos periféricos captan insulina en menor medida y también degradan glucagon. La hiperinsulinemia es una asociación característica de la cirrosis y se debe a un fracaso de su degradación y aclaramiento del hígado.

En la diabetes aumentan los niveles de glucosa 6 fosfatasa en el hígado, facilitando la liberación de glucosa a la sangre. Las enzimas opuestas que catalizan la fosforilación de la glucosa son hexoquinasa, que no esta influenciada por la insulina y la glucoquinasa, que esta disminuida en la diabetes. Como resultado el hígado continua produciendo glucosa incluso cuando existe intensa hiperglucemia. En estas condiciones el hígado normal frenaría el proceso y comenzaría a almacenar glucógeno. La activación de fructuosa 1-6 fosfato esta también aumentada en la diabetes, de este modo se favorece a la gluconeogénesis.

Muchos cirróticos desarrollan hiperglucemia tras una sobrecarga oral con glucosa, por lo que se sabe que los cirróticos presentan una resistencia insulínica periférica y una disminución en la aclaración de insulina. Los adipositos muestran además un defecto de sensibilidad a la insulina. El efecto de extracción hepática de la insulina esta reducido en los cirróticos en comparación con los controles. La mayoría de los pacientes compensan la resistencia insulínica periférica con un aumento de secreción pancreática de insulina. El

resultado de todas estas alteraciones se traduce en niveles altos de insulina circulante, niveles basales de glucosa en sangre normales y una mínima intolerancia a la glucosa.

Cuando el nivel de hiposecreción de insulina se hace más intenso, se produce además una producción continua de glucosa a partir del hígado. El resultado neto de estas alteraciones es la hiperglucemia basal en ayunas y una marcada hipoglucemia tras la sobrecarga oral con glucosa, por lo que podemos considerar que el paciente es diabético.

Las enfermedades hepáticas frecuentemente cursan con intolerancia a los carbohidratos y pueden enmascarar una franca diabetes, la lesión hepática desencadenada por el alcohol puede ser causa de diabetes, sin olvidar una posible asociación entre otros factores etiológicos, condicionando el desarrollo de la llamada diabetes hepatogénica. A diferencia de los pacientes con diabetes clásica la intolerancia a la glucosa en los pacientes con cirrosis no esta asociada a la secreción disminuida de insulina, sino a un nivel normal o elevado de la misma, y estos niveles de insulina no se relacionan con concentraciones bajas de glucosa.

En la cirrosis hepática existen niveles normales o elevados de insulina. Normalmente la insulina es degradada por el hígado y en el paciente cirrótico las alteraciones en la degradación de insulina son probablemente secundarias a la insuficiencia de los hepatocitos, además se ha descrito que la hiperinsulinemia no tiene ninguna relación con las concentraciones de glucosa en sangre y que después de administrar una carga de glucosa oral en pacientes con cirrosis la elevación de las concentraciones de insulina plasmática son similares si la tolerancia a la glucosa es normal o anormal. Esta respuesta excesiva de la insulina también esta presente tanto después de la infusión intravenosa de la glucosa como con la administración de tolbutamida y se ha encontrado que los niveles de insulina son mas altos en los pacientes con cirrosis descompensada que en cirrosis compensada o con controles normales.

Solo después de un deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa existe una disminución demostrable de la respuesta a la insulina en los pacientes con cirrosis, esto probablemente es debido a la descompensación o fatiga de la célula beta pancreática.

La evidencia más contundente de que el hiperinsulinismo es secundario a los cortocircuitos porto-sistémicos o la insuficiencia parenquimatosa o ambos se explica por que la secreción pancreática de insulina (basada en la liberación y determinación del péptido C del paciente cirrótico), no difiere de la encontrada en pacientes insulinemicos normales o en controles normales.

Por lo tanto en los pacientes con cirrosis no esta afectada la secreción y producción de insulina por las células beta del páncreas, no obstante los resultados de las pruebas de tolerancia a la glucosa son indistinguibles de las que se encuentran en pacientes con diabetes.

El glucagon es una hormona catabólica que participa en la gluconeogenesis e incrementa la producción hepática de urea.

El glucagon es 2 a 3 veces mayor en el paciente cirrótico. Esta hiperglucagonemia se explica por disfunción del parénquima hepático, que ha sido demostrada experimentalmente, después de una infusión de arginina o alanina, en donde se observo una concentración de glucagon de 3 a 13 veces mas alta en pacientes cirróticos que en controles normales.

Por lo tanto la intolerancia a la glucosa y el posterior desarrollo de diabetes ha sido atribuido no sólo a los cortos circuitos porto-sistémicos, también se debe al deterioro de la acción de insulina en el hígado, a la disminución en la degradación de insulina, a la resistencia periférica a la acción de la insulina, a las hormonas contrarreguladoras como glucagon y hormona del crecimiento, a la hipocalemia, al exceso de ácidos grasos libres y a un defecto periférico en los receptores de insulina por desnutrición.

Clínicamente la cirrosis independientemente de la etiología y en este caso la alcohólica conduce a dos hechos principales, la insuficiencia hepatocelular y la hipertensión porta. La evolución se monitoriza por una serie de aspectos clínicos, bioquímicos e histológicos.

La insuficiencia hepática es diagnosticada por aspectos clínicos y bioquímicos tales como la ictericia, encefalopatía, bajos niveles de albúmina, elevación de los niveles de transaminasas, un déficit del tiempo de protrombina no corregido con vitamina K.

La hipertensión portal se muestra por la presencia de esplenomegalia, varices esofágicas y por los nuevos métodos de medición de la presión portal.

La esplenomegalia y las colaterales venosas en la pared abdominal indican usualmente hipertensión portal. Las varices se visualizan por endoscopia.

Otros datos clínicos que podemos encontrar en el paciente con cirrosis hepática son:

La actividad fagocítica del sistema reticuloendotelial esta comprometida en gran medida por el shunt intrahepático porto sistémico, las infecciones bacterianas a son comunes. La ulcera péptica es frecuente en la cirrosis alcohólica, la esteatorrea es frecuente por la disminución de la secreción de sales biliares por el hígado, el desgaste muscular se debe a un fallo en la síntesis proteica por parte del músculo con una disminución proteica en todo el cuerpo, los cálculos sobre todo pigmentados es de cuatro a cinco veces mayor que en la población en general, la disminución del índice de sales biliares/bilirrubina no conjugada y una elevada cantidad de bilirrubina monoconjugada predispone a la formación de cálculos pigmentarios; el hipocratismo digital y la osteoartropatía hipertrófica pueden complicar la cirrosis, la hipertrofia parotídea y la contractura de Dupuytren se ven en los cirróticos alcohólicos, los cambios en la circulación intrarrenal y particularmente la distribución del flujo sanguíneo fuera de la corteza se encuentran en la cirrosis predisponiendo al síndrome hepatorrenal.

Dentro de los hallazgos de laboratorio, en orina el urobilinógeno esta presente en exceso, la bilirrubina también si el paciente esta ictérico, la excreción de sodio urinario esta disminuida en presencia de ascitis y en casos severos la excreción es menor de 4 mEq/L diarios.

Además de una elevación de los niveles de bilirrubina, la albúmina esta baja y hay un aumento de la gammaglobulina, la fosfatasa alcalina sérica normalmente se eleva a valores que exceden el doble de lo normal, se encuentran cifras muy elevadas en la cirrosis alcohólica, los niveles de transaminasas suelen estar también altos, suele haber anemia normocítica normocrómica aunque a veces es macrocítica; el sangrado intestinal produce una anemia hipocrómica, el recuento de leucocitos y plaquetas esta bajo, el tiempo de pro trombina esta alargado y no se normaliza con el tratamiento de vitamina K; la medula ósea es macronormoblástica, las células plasmáticas aumentan proporcionalmente a la hiperglobulinemia.

Histopatológicamente el patrón de la cirrosis alcohólica es micro o macronodular con grasa hialina de Mallory pudiendo haber colestasis, hierro, cuerpos acidófilos y ausencia de cobre, glóbulos PAS positivos y hepatocitos en vidrio esmerilado.

Para determinar detalladamente las complicaciones clínicas que nos indican cirrosis hepática en nuestro estudio, mencionaremos:

INSUFICIENCIA HEPATICA: Es la incapacidad del hígado para realizar sus funciones normales y se manifiesta clínicamente por signos y síntomas diversos, así como por alteraciones bioquímicas que nos traducen la insuficiencia hepática. Existen alteraciones en la síntesis de proteínas como la albúmina, globulinas factores de coagulación, protrombinas, proacelerina, tromboplastina, fibrinógeno y factores dependientes del hígado, así como glucoproteínas y lipoproteínas; alteraciones en el metabolismo intermedio de carbohidratos; disminución de la absorción de grasas; síntesis de colesterol, ácidos cólicos, quenodesoxicolico, desoxicolico, sales biliares, hormonas esteroides liposolubles, además de alterar su papel dextosificador.

SINDROME DE HIPERESTROGENISMO: Se presentan alteraciones endocrinológicas, en el hombre los cambios se orientan hacia la feminización mientras que en la mujer tienden hacia la atrofia gonadal, pueden presentar impotencia y/o disminución de la libido.

HIPERTENSIÓN PORTAL: En esta entidad cuando la presión de la vena porta es mayor de 12 mm/Hg inicia la formación de varices, llegando a ser lo suficientemente prolongada y grave, para inducir la formación de canales colaterales de comunicación entre los sistemas porta y cava, cuando el flujo portal es desviado por las venas del estomago al plexo venoso submucoso del esófago aparecen colaterales en la porción inferior del esófago, de ahí pasa a la ácigos y finalmente a la circulación sistémica. El incremento de la presión en el plexo esofágico produce unas venas dilatadas y tortuosas denominadas varices.

Las varices no producen síntomas hasta su ruptura que va seguida de una hematemesis masiva, o bien puede haber hemorragia por gastropatía congestiva portal, ya que las varices gástricas se originan en el contexto de la hipertensión portal en una proporción menor que las esofágicas, la mayoría de estas se originan en los 2 a 3 cm. dístales a la unión gastroesofágica surgiendo de venas longitudinales de la submucosa.

HEMORRAGIA DE APARATO DIGESTIVO ALTO: Ya sea por varices esofágicas o gástricas secundarias a la hipertensión portal, o a gastritis erosiva secundaria a la ingesta de alcohol.

ENCEFALOPATIA HEPÁTICA. Es considerado un trastorno metabólico de sistema nervioso central y del sistema neuromuscular y es una alteración caracterizada por una reacción mental orgánica con un trastorno neurológico, que es complicación de la insuficiencia hepática crónica, los trastornos de la conciencia que presentan los pacientes varían desde alteraciones sutiles de la conciencia, evolucionando hasta llegar al coma.

Los factores etiopatogénicos que lo condicionan son:

- 1-Derivación de la sangre alrededor del hígado por las conexiones portosistémicas desarrolladas en los pacientes con cirrosis o en las anastomosis porto-cava terapéuticas.
- 2-Por pérdida grave de la función hepática.

Es importante mencionar que a nivel cerebral solo se ha encontrado que existen cambios morfológicos menores como edema y reacción de astrocitos.

ASCITIS: Es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, se detecta clínicamente cuando el líquido rebasa los 500 ml. La ascitis desde el punto de vista clínico es libre y es un líquido con características especiales de las cuales destacan contener como máximo 3g/dl de proteínas principalmente albúmina, junto con concentraciones variables de solutos como glucosa, sodio, potasio y es el resultado del aumento de la presión hidrostática sumado a la disminución de la presión oncótica que presentan nuestros pacientes. La ascitis se produce por alguno de los siguientes mecanismos como son:

- 1-Hipertensión sinusoidal: Alterando las fuerzas de Starling conduciendo él liquido hacia el espacio de Disse, el cual es eliminado por los linfáticos hepáticos, dichos cambios son favorecidos por la disminución de la albúmina.
- 2-Filtración de la linfa hepática desde la cápsula hepática a la cavidad peritoneal: esto si consideramos que la linfa del conducto torácico normal fluye a unos 800 a 1000 ml/día. En el caso de la cirrosis, el flujo linfático hepático puede aproximarse a los 20 litros en 24 hrs. excediendo por consiguiente la capacidad del conducto torácico. La linfa hepática es rica en proteínas y baja en triglicéridos.
- 3-Retención renal de sodio y agua, por hiperaldosteronismo secundario.
- 4-Disminución de la presión oncótica por hipoalbuminemia

SINDROME ICTERICO: es un síndrome caracterizado por alteración en el metabolismo de la bilirrubina por los hepatocitos.

La ictericia clínica se manifiesta cuando la bilirrubina se eleva en la sangre y se deposita en los tejidos, llegando a niveles entre 2 a 2.5 mg/dl y se rebasan los mecanismos compensatorios de aclaramiento de bilirrubina ya sea por producción excesiva, reducción de la captación hepática o deterioro de la conjugación hepática.

La colestasis hace referencia a la insuficiencia hepática en la secreción de bilis que se acompaña de la acumulación en sangre de sustancias normalmente excretadas por la misma bilis.

SINDROME HEPATORRENAL: Se caracteriza por la aparición de insuficiencia renal en pacientes con enfermedad hepática grave y en quienes no existan causas morfológicas o funcionales intrínsecas para la insuficiencia renal, excluyendo los casos de cirrosis avanzada donde el colapso circulatorio lleva a una necrosis tubular aguda e insuficiencia renal.

SINDROME HEPATOPULMONAR: Presentan disminución en la saturación arterial de oxígeno, llegando a presentar cianosis, probablemente secundaria a anastomosis intrapulmonares por fistulas arteriovenosas microscópicas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con hepatopatía crónica alcohólica, desarrollan diabetes, al cursar con resistencia a la insulina, elevación de hormonas contrarreguladoras como el glucagon y a un defecto periférico en los receptores de insulina.

OBJETIVOS

- 1-Determinar la prevalencia de diabetes en pacientes con hepatopatía alcohólica crónica.
- 2-Identificar si la diabetes es secundaria a la hepatopatía (diabetes hepatogénica) o si puede relacionarse a factores extrínsecos a dicha enfermedad, como lo es la carga genética o el uso de medicamentos como los esteroides.

MATERIAL Y METODOS

POBLACION Y MUESTRA

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional realizado en el Hospital General de México, Organismo descentralizado de la Ciudad de México, D. F., basado en expedientes de los pacientes con insuficiencia hepática crónica de etiología alcohólica

diagnosticados tanto por clínica como por parámetros bioquímicos, de enero de 1999 a mayo de 2004.

Se revisaron 850 diagnósticos de las libretas de estadística del servicio de Urgencias Médico-Quirúrgicas (unidad 401), del servicio de Gastroenterología (unidad 107) y del servicio de Medicina Interna conformado por las unidades 108,110 y 308 del Hospital General de México, de los cuales se obtuvieron 350 expedientes clínicos con diagnóstico principal de cirrosis hepática.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los expedientes de los pacientes con los siguientes criterios:

- 1.- Expedientes de pacientes de ambos géneros masculino y femenino
- 2.- Edad mayor de 18 años
- 3.- Antecedente de alcoholismo intenso de forma crónica
- 4.- Datos de insuficiencia hepática crónica, que condicionen:
- a) Síndrome de hipertensión portal
- b) Hemorragia de aparato digestivo alto
- c) Encefalopatía hepática
- d) Síndrome ascítico
- e) Síndrome ictérico
- f) Síndrome hemorragíparo
- g) Síndrome de retención hídrica
- h) Síndrome hepatorrenal o hepatopulmonar
- i) Síndrome infeccioso

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los expedientes con otras posibles causas del daño hepático, como:

- 1.- Infección por hepatitis C, B y D
- 2.- Hepatitis autoinmune
- 3.- Enfermedades hereditarias
- 4.- Esteatohepatitis no alcohólica
- 5.- Diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2
- 6.- Pacientes con exposición crónica a fármacos hepatotóxicos

DEFINICION DE LAS VARIABLES

DEMOGRAFICAS: Edad, genéro, ocupación, antecedentes heredofamiliares de diabetes o hepatopatía, cantidad y tipo de bebidas alcohólicas.

ESTUDIOS: Glucosa en ayuno, glucosa aleatoria, electrolitos séricos, pruebas de coagulación, bilirrubinas, transaminasas, proteínas totales como albúmina y globulinas, fosfatasa alcalina, urea, creatinina, hemoglobina glucosilada, péptido C, colesterol, triglicéridos, examen general de orina, gasometría arterial, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, endoscopia, ultrasonido hepático, biopsia hepática.

Para esto se tomaron en cuenta los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association (ADA) de diabetes y de resistencia a la insulina.

DIABETES:

Ayuno >126 mg/100ml (7 mmol/L).

Glucosa en cualquier momento del día >200 mg/100ml (11.1 mmol/L).

Posterior a carga de glucosa de 75 g, se mide a las 2 hrs >200 mg/100ml (11.1 mmol/L).

RESISTENCIA A LA INSULINA:

Es una condición caracterizada por un decremento en la sensibilidad tisular a la acción de la insulina, permitiendo un incremento compensatorio en la secreción de insulina. No se considera una enfermedad sino como un grupo de anormalidades que se presentan con gran prevalencia

Glucosa en ayuno 110-125 mg/dl.

Glucosa a los 120 minutos, posterior a carga de glucosa 140-200 mg/dl.

Triglicéridos > 150 mg/dl.

HDL en hombres <40, en mujeres <50 mg/100 ml.

Presión arterial >130/80 mm/hg.

Otras manifestaciones que pueden complementar estos criterios por considerarse factores de riesgo son:

Elevación del ácido úrico.

Dislipidemia (disminución de HDL, aumento de LDL).

Retención renal de sodio.

Aumento del fibrinógeno.

Síndrome de ovario poliquístico.

Obesidad (Indice de masa corporal mayor a 30)

Indice de cintura >40 pulgadas en hombres y >35 pulgadas en mujeres.

Edad mayor de 40 años. Sedentarismo. Historia familiar de diabetes e hipertensión. Enfermedad cardiovascular. Acantosis nigricans

PROCEDIMIENTO

De los 350 expedientes revisados con diagnóstico de cirrosis hepática, se seleccionaron únicamente aquellos que con cirrosis hepática de etiología alcohólica quedando solo 70 expedientes; se elaboró un formato como instrumento de captura de datos en el cual se especifican las variables a determinar (Anexo I). Posterior a ello mediante el programa de Excel se agruparon las variables a determinar, realizando análisis estadístico y descriptivo para obtener los resultados encontrando:

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL: Promedio, mediana y moda

MEDIDAS DE DISPERSION: Desviación estandar y rango

CONSIDERACIONES ETICAS

Se decidió no realizar biopsia de hígado, como estudio complementario en primer lugar dado los riesgos quirúrgicos y anestésicos de los pacientes al tener falla hepática crónica avanzada y sus posibles complicaciones además de considerar que de acuerdo al cuadro clínico y perfil bioquímico se puede sospechar la presencia de cirrosis hepática, por otro lado se guarda la confidencialidad de los datos de los expedientes revisados, decidiendo por lo tanto no mencionar los nombres de los pacientes.

RESULTADOS

De los 350 expedientes con diagnóstico de cirrosis hepática solo 70 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión por lo tanto se obtuvo una prevalencia del 14.2%, de los 70 expedientes, 17 (24%) son pacientes del sexo femenino y 53 (76%) del sexo masculino, (FIGURA 1).

Se encontraron 10 pacientes con diagnóstico de diabetes, posterior a desarrollar cirrosis hepática crónica alcohólica, de los cuales 5 (7%) fueron mujeres y 5 (7%) hombres, (FIGURA 2).

Solo una paciente de sexo femenino presento antecedente familiar de hepatopatía siendo de tipo alcohólica y presento elevación de glucosa en ayuno y aleatoria. Se encontraron 6

pacientes masculinos con antecedentes de hepatopatía, todas de tipo alcohólica y ninguno presento elevación de glucosa.

Documentamos que 3 pacientes femeninos presentaron glucosa mayor a 126 en ayuno y mayor a 200 de manera aleatoria y las dos restantes presentaron glucosa aleatoria mayor a 200.

De las pacientes del sexo femenino una recibió prednisona (50 mg cada 24 horas por una semana), sin embargo no presentó elevación de la glucosa en ayuno, o aleatoria; una tenía carga genética para diabetes, sin embargo no presento elevación de los niveles de glucosa en ayuno o aleatoria.

Según los criterios diagnósticos de la ADA, 3 pacientes presentaron diagnóstico de diabetes tanto por los valores registrados en ayuno como de manera aleatoria y 2 mas al presentar elevación de la glucosa de manera aleatoria con cifras mayores a 200.

Con respecto a los pacientes del sexo masculino se encontraron 4 pacientes con glucosa en ayuno mayor a 126 y aleatoria mayor a 200, y el otro paciente presentó en ayuno un valor de glucosa mayor a 126, de los pacientes del sexo masculino dos recibieron metilprednisolona presentando uno de ellos, elevación tanto de los niveles en ayuno como aleatoria (125 mg iv cada 8hrs durante dos días), mientras que el segundo no registro elevación de glucosa en ninguna de las categorías (100 mg iv cada 24 hrs por un día) otro recibió prednisona sin embargo no presento elevación de los niveles de glucosa (60 mg vo cada 24 horas por una semana), 17 pacientes presentaron antecedentes familiares positivos para diabetes de rama directa, de los cuales dos elevaron glucosa en ayuno y aleatoria y uno solo presento elevación de glucosa en ayuno.

Cuatro pacientes masculinos, presentaron criterios diagnósticos de diabetes (ADA), considerando tanto los niveles séricos de glucosa en ayuno como de manera aleatoria y otro mas presentó diagnostico de diabetes de acuerdo a su nivel registrado en ayuno.

El total de pacientes que tuvieron antecedentes familiares de diabetes, que fueron 18 casos, solo 3 (16.6%) presento elevación de la glucosa.

De los expedientes revisados se encontró un 10% de insuficiencia hepática CHILD-PUGH A, 29% del tipo B y 61% tipo C (FIGURA 3).

De todos los pacientes que presentaron diabetes solo uno tenia examen general de orina en los expedientes y reporto glucosuria.

Las modificaciones en el peso corporal se debieron a la presencia de ascitis y retención hídrica como complicaciones del daño hepático y no por cuadro clínico de diabetes.

No fue posible identificar pacientes con criterios de Síndrome de resistencia a la insulina de acuerdo a la ADA, tampoco se pudo corroborar el síndrome hepatorrenal ni el hepatopulmonar, por falta de datos en los expedientes clínicos.

Ninguno de los pacientes con diagnóstico de diabetes se asocio a pancreatitis y tampoco ninguno de ellos recibió la administración de soluciones glucosadas previas a la toma de muestra de glucosa, así como la asociación con otros medicamentos que condicionen hiperglucemia.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la hipertensión portal (69.8%) en pacientes masculinos mientras que en los femeninos fue el síndrome ictérico (58.8%).

En la TABLA 1 encontramos a 9 mujeres (52.9%) y a 37 hombres (69.18%) con síndrome de hipertensión portal, 9 mujeres (52.9%) y 28 hombres (52.8%) con hemorragia de aparato digestivo alto, 8 mujeres (47%) y 18 hombres (33.9%) con encefalopatía hepática, 8 mujeres (47%) y 30 hombres (56.6%) con síndrome ascítico,10 mujeres (58.8%) y 12 hombres (22.6%) con síndrome ictérico, 2 mujeres (11.7%) y 3 hombres (5.6%) con síndrome hemorragíparo, 4 mujeres (23.5%) y 20 hombres (37.7%) con síndrome de retención hídrica, ninguna mujer y 4 hombres (7.5%) con síndrome hepatorrenal, no se encontraron pacientes con síndrome hepatopulmonar, se encontraron 1 mujer (5.8%) y cinco hombres (9.4%) con síndrome infeccioso. De la paciente se encontró la infección a nivel respiratorio presentando neumonía, de los hombres dos fueron respiratorios por neumonía uno por infección de vías urinarias y en los dos pacientes masculinos restantes, se identifico un cuadro de peritonitis secundaria a paracentesis y el otro a un absceso perianal.

TABLA 1.
PORCENTAJE DE COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA.

	MUJERES		HOMBRES		TOTAL	
SINDROME	No	%	No	%	No	%
Hipertensión portal.	9	52.9	37	69.8	46	65.7
Hemorragia de aparato digestivo alto	9	52.9	28	52.8	37	52.8
Encefalopatía hepática	8	47	18	33	26	37.1
Ascítico	8	47	30	56.6	38	54.2
Ictérico	10	58.8	12	22.6	22	31.4
Hemorragíparo	2	11.7	3	5.6	5	7.1
Retención hídrica	4	23.5	20	37.7	24	34.2
Hepatorrenal			4	7.5	4	5.7
Infeccioso	1	5.8	5	9.4	6	8.5
TOTAL	17	100	53	100	70	100

El promedio de edad del total de los pacientes fue de 50.7 +- 12 años con una moda de 35, mediana de 51, con una edad promedio de 53 años en mujeres y 50 años en hombres, de acuerdo a la edad encontrada en los expedientes se encontró una edad mínima de 22 y una máxima de 76 años.

En los niveles de glucosa del total de pacientes se encontró un valor mínimo de 60 y un máximo de 221, con un valor promedio de 100 mg/d +- 29, con una moda de 70 y mediana de 95.

El tiempo promedio de ingesta fue de 27.6 +-11 años, con una moda de 20 y mediana de 26.5, y en el caso del sexo masculino el tiempo de ingesta promedio fue de 27.9 +-11 años, mientras que en el sexo femenino fue de 26 +-11 años (FIGURA 4).

La cantidad total de mililitros de alcohol por semana del total de pacientes fue de 4255 ml, con una moda de 7000, mediana de 3000, en hombres el promedio fue de 4185 ml +-3943 y en mujeres de 4470 ml +-3305 (FIGURA 5).

Según la cantidad total de mililitros de alcohol por semana del total de pacientes se encontró un valor mínimo de 500 ml y un máximo de 21000 ml a la semana., por el tiempo de ingesta obtuvimos un valor mínimo de 10 años y un valor máximo de 54 años, (TABLA 2). Es de suma importancia destacar que debido a la falta de una adecuada especificación del tipo de bebida ingerida no se pudo obtener el consumo de alcohol en gramos al día, lo cual no era el objetivo especifico de este trabajo, por lo que únicamente se mencionan los resultados ya descritos.

En el caso del sexo masculino el tiempo mínimo de ingesta fue de 10 años y un máximo de 54, mientras que en el sexo femenino fue un tiempo mínimo de 10 años y un máximo de 48 años.

DISCUSIÓN

Aunque desde 1906 cuando fue reconocido el término de "diabetes hepatogénica"; no se ha considerado esta entidad como un problema clínico común; dado que las principales causas de consulta o de muerte son las del aparato digestivo; es importante reconocer esta enfermedad ya que amerita tratamiento médico estricto como la diabetes condicionada por falla pancreática.

Es importante considerar que este tipo de diabetes aparece por una disfunción hepática, motivo por el cual la American Diabetes Association y The World Health Organization no clasifican a la diabetes hepática como un tipo específico de diabetes (15).

Si bien es cierto que las mujeres tienen mayor predisposición a la lesión hepática por alcohol que los varones, y desarrollan enfermedad hepática avanzada con consumo de alcohol sustancialmente menor que los hombres, el tiempo que tarda en desarrollar la enfermedad hepática esta directamente relacionada con la cantidad de alcohol, en varones, de 40-80gr/día de etanol producen hígado graso, de 80-160gr/día durante 10 a 20 años producen cirrosis; las mujeres muestran una mayor predisposición a la enfermedad hepática alcohólica con cantidades menores a 20gr/día, en este estudio encontramos que el desarrollo de enfermedad hepática se llevo a cabo posterior a la ingesta de alcohol por mas de 26 años y con un consumo superior a los cuatro litros de alcohol a la semana (4).

La resistencia periférica a la insulina y el deterioro en la función hepática en hígados cirróticos son las dos principales causas de diabetes en estos pacientes además de la hiperinsulinemia, que sumada a otros factores que pueden inducir alteración de la función de células beta pancreáticas en el paciente cirrótico como es la predisposición genética a diabetes aumentan las posibilidades de desarrollar dicha entidad.

De acuerdo a los mecanismos etiopatogénicos los cirróticos pueden desarrollar diabetes por (7):

- 1-Herencia.
- 2-Secundaria a insuficiencia hepática.
- 3-Secundaria al tratamiento de la hepatopatía.

En este trabajo se encontró que en aquellos pacientes que tuvieron antecedentes familiares de diabetes, el 16.6% presento elevación de la glucosa, considerando esto como factor predisponente para desarrollar diabetes, mientras que en el caso de los pacientes que recibieron algún tipo de medicamento como son los glucocorticoides, la elevación de los niveles de glucosa va en relación de la dosis y el tiempo de administración de los mismos.

En las hepatopatías crónicas como hepatitis autoinmune se usan esteroides como tratamiento condicionando hiperglucemia secundaria al uso de esteroides, este efecto se explica porque a nivel hepático aumenta la gluconeogénesis y a nivel periférico inhibe la captación de glucosa en músculo y tejido adiposo, estos a su vez pueden aumentar la secreción de insulina, sobre todo, en los pacientes con uso crónico o exceso de glucocorticoides (24).

La ausencia de factores de riesgo clásicos para diabetes tipo 2, así como la ausencia de complicaciones crónicas de la misma y la aparición de leve a moderada hiperglucemia en pacientes que se conocen con cirrosis, nos debe hace sospechar el diagnóstico de diabetes hepatogénica. Cabe mencionar que en estos pacientes puede o no haber manifestaciones clínicas o solo presentar la hiperglucemia como hallazgo de laboratorio

La diabetes ocurre después que la cirrosis esta bien desarrollada y a menudo es encontrada incidentalmente durante la evaluación de la cirrosis descompensada aunque muchas veces es hallazgo de laboratorio.

La bibliografía reporta del 60 a 80% de los pacientes con cirrosis tienen intolerancia a la glucosa, en 5 años del 15 al 20% de los pacientes desarrollan franca hiperglucemia y del 10 al 15% desarrollan diabetes. Las manifestaciones clínicas son hiperglucemia, glucosuria

moderada, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina periférica (12).

Nosotros encontramos que de acuerdo al numero de pacientes con cirrosis hepática alcohólica el 14.2% desarrollo diabetes, sin poder corroborar debido a la falta de datos en los expedientes y a la complejidad técnica la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la glucosuria.

Es importante mencionar que la asociación entre la cirrosis hepática y la tolerancia a la glucosa ha sido bien documentada sin embargo aún no se tienen datos exactos de la incidencia de esta asociación, pero se ha encontrado que la intolerancia a la glucosa varia de acuerdo al grado de cirrosis, cabe mencionar que los pacientes que desarrollaron diabetes en este estudio cursaron con diversos grados de insuficiencia hepática (9).

CONCLUSIONES

- 10 pacientes con hepatopatía alcohólica crónica desarrollaron diabetes, de los cuales 5 fueron mujeres y 5 hombres.
- Esto representa el 14.2% del total de la población analizada.
- De los pacientes masculinos que tenían antecedentes familiares para diabetes por rama directa 3 (17.6%) desarrollaron diabetes, mientras que del sexo femenino solo una tenía dicho antecedente y no presento la enfermedad.
- De los cuatro pacientes que recibieron terapia con esteroides solo uno 25% desarrollo elevación de glucosa.

ANEXO I DIABETES MELLITUS EN PACIENTES CON HEPATOPATIA ALCOHOLICA CRÓNICA.

Nombre:		No Expediente:	
Edad:	Ocupación:	Fe	cha de ingreso:
ALCOHOLISMO: Inicio:	Tiempo	de ingesta:	Frecuencia:
Tipo de bebida:	Cantidad:	Conv	versión en gramos:
Hepatitis y causa:	Transfusiones:	F	ármacos hepatotóxicos::
AHF de hepatopatías: Si	No	Tipo:	
de diabetes: Si	No	Tipo:	
Otras enfermedades:			
DM: Fecha de dx:	Tipo:	Tratamiento:	
Complicaciones: Si	No	Tipo:	
Manifestaciones de cirrosis:			
Insuficiencia Hepática:	Hipertensión P	orta: Hemorragia	le tubo digestivo alto:
Encefalopatía hepática:	Sx Ascítico:	Sx Icterico:	Sx Hemorragiparo:
Sx de hiperestrogenismo:			epatorrenal:
Sx hepatopulmonar:		Sindrome infeccioso:	
Manifestaciones de DM:			
Poliuria:	Polidipsia:	Polifagia:	Cambios de peso
Infecciones de repetición:	Oi	ras:	
Resistencia a la insulina: Glu	ucosa de ayuno: a lo	os 120 min: Ac ú	rico: Triglicéridos: HDL
Colesterol:	TA promedio:	Fibrinógeno:	Leucocitos
Proteinas de fase aguda:			
LABORATORIO Y GABIN	ETE:		
Hb: Hcto: Plaque	tas: Glucosa: A	yuno, postprandial	Aleatoria:
Péptido C: Hb	glucosilada:	creatinina: Urea	: colesterol: triglicéridos
BD: BI: BT:		obulina: TP: TPT:	
FA: ES:	E urinarios FG	EGO:	
Liquido de ascitis:	Cultive	os: Er	ndoscopia:
USG de hígado y vías biliare	es:		
Biopsia hepática:	Rx:	TAC:	
Índices CHILD: Otros:			
Tx de Hepatopatia y DM: Di	eta:		
Medidas Generales:		Fármacos:	
Paracentesis:	Escleroterapia:		Ligadura:
Otros:		Transfusiones:	
		N	IX I
Pronostico: No de hospitaliza	aciones:	Ultima hospitalización:	Días de estancia:

ANEXO II



FIGURA 1



FIGURA 2

ANEXO III INSUFICIENCIA HEPATICA CHILD-PUGH A 10% B 29%

FIGURA 3

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSION

VARIABLE	PROMEDIO	MODA	MEDIANA	RANGO
EDAD	50.7 +-12	35	51	22-76
GLUCOSA	100 +-29	70	95	60-221
CANTIDAD (ML)	4255 +-3777	7000	3000	500-21000
TIEMPO (AÑOS)	27.6 +-11	20	26.5	10-54

TABLA 2

ANEXO IV



FIGURA 4

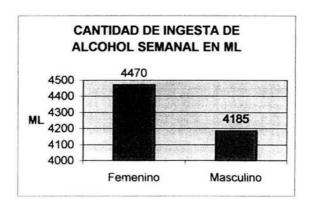


FIGURA 5

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander G. An Association between Hepatitis C virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus: What is The Connection?. Ann of Intern Med 2000; 133(8) 650-652.
- American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. by the American college of endocrinology task force on the insulin resistance syndrome. August 27,2002.
- 3. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20:119-125.
- Branwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, et al. Principios de Medicina Interna, 15a ed, Vol II. España: Mc Graw Hill; 2002. p. 2050-68.
- Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, et al. Further Evidence for an Association Between Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 1999; 30; 1059-1063.
- Chlup R. Special aspects of diagnosis and therapy of diabetes in liver diseases. Vnitr Lek 2001; 47(5): 320-3.
- Espinosa J, Cedillo M.C., González J.F. El enfermo con Cirrosis Hepática Postetílica en Clínicas del Hospital General de México, Medicina Interna, México: Ed Piensa 2003. p 49-79.
- Falchuk K, Conlin D. The intestinal and liver complications of Diabetes Mellitus. Advances in Int Med 1993; 38:269-281.
- 9. Gentile S, Loguercio C, Marmo R, Carbone L. Incidente of altered glucosa tolerante in liver cirrhosis. Diabetes Res Clin Pract 1993; 22(1): 37-44.
- Greenspan FS. Endocrinología básica y clínica, 5 ed. México, Manual Moderno, 2003.
- Holstein A, Hinze S, Thieben E, Plaschke A, Egberts E. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:677-681.
- Kenneth R. et al. The intestinal and liver complications of diabetes mellitus. Adv Int Med;1993(38):278-81.
- Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. Gastroenterology 1984; 87 (3): 688-94.
- Kwon SY. Prevalence and clinical significance of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. Taechan Kan Hakhoe Chi 2003; 9(3): 205-11.
- Maguerite Mc Neely. Diabetes in a Patient with cirrhosis. Clinical diabetes 2004; 22:42-43.
- Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, et al. HCV and Diabetes Mellitus: evidence for a Negative Association. Gastroenterology 1998; 93(12) 2363-2367.

- Mason A, Lau J, Hoang N, Qian K, et al, Association od Diabetes Mellitus and Chronic Hepatitis C Virus Infection. Hepatology 1999; 29:328-333.
- Méndez I. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. México: Trillas, 2000.
- Mentha S, Bracanti F, Sulkowski M, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Persons with Hepatitis C Virus Infection in the United States. Ann Intern Med 2000; 133:592-599.
- Muller MJ, Pirlich M, Balks HJ. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32(10): 749-58.
- 21. Perseghin G. Hepatogenic diabetes. Recenti Prog Med 2001; 92(12): 757-61.
- Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP, Regalia E, Benedini S, Bazzigaluppi E, et al. Contribution of reduced insulin sensivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. Hepatology 2000; 31(3): 694-703.
- Petrides AS. Hepatogenic diabetes: pathophysiology, therapeutic option and prognosis. Gastroenterology 1999; Jun Suppl 1:15-21.
- 24. Sheila S. Enfermedades del hígado y vías biliares, 9ª ed, Marban, Madrid, 1996.
- Siegel EG. Pancreatic insufficiency-induced and hepatogenic diabetes. Internist 2001;Suppl 1:8-19.
- Tilg H, Mae A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2000; 343(20): 1467-1476.
- Zhang X. The progress of study on hepatogenic diabetes. Zhonghua Gan Zang Bing. 2002;10(6):476-8.
- 28. Zhiping L, Clark J, Mae A. The liver in obesity and type 2 diabetes mellitus. Clin liver disease 2002; 6(4).