

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS
DIABÉTICOS Y CIRRÓTICOS NO DIABÉTICOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO**

Por

Edith Omayra Díaz Moya

**Como requisito parcial para obtener el grado de especialista en
GASTROENTEROLOGÍA**

Agosto, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**FRECUENCIA DE HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CIRRÓTICOS
DIABÉTICOS Y CIRRÓTICOS NO DIABÉTICOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO**

Aprobación de la Tesis:

Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza
Asesor de la tesis

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
Profesor titular de curso

Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe de Enseñanza

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme la oportunidad de prepararme en una profesión tan noble como es la medicina y demostrarme su compañía en cada momento de mi vida.

A mi madre, quien es amiga y aliada, por su cuidado desde siempre, sus consejos oportunos y apoyo incondicional me han impulsado a lograr mis objetivos; a mi padre que con su ejemplo de esfuerzo y dedicación me enseñó el amor por esta especialidad; a mi hermana Sandy cuya amistad abnegada hace que este sueño sea de ambas; a mis hermanos Gustavo y Omar, por su cariño y protección, han sido un apoyo constante al estar lejos de casa.

A mis profesores, Dra. Scherezada Mejía, Dr Eli García, Dr Juan Venegas, Dr Eumir Juárez, Dra Nuria Pérez, Dr Alfredo Rodríguez, por todas sus enseñanzas invaluable tanto en el aspecto profesional como personal. Agradezco en especial a la Dra Mejía por su asesoramiento en la realización de este proyecto. Al Dr. Zamarripa por su confianza y por todo el apoyo recibido en mi preparación. A mis compañeros de residencia: León, Alejandra, Lupita, Mercedes, Adriana, Griselda, Claudia, por sus palabras de ánimo; especialmente a Ale, compañera en esta aventura y amiga, con quien compartí el proceso en la realización de este proyecto; a Claudia, gracias por su apoyo en el análisis estadístico.

A todas aquellas personas, que depositaron su confianza en mí al dejarme aprender de ellos, son un estímulo para seguir mi preparación en esta especialidad.

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
1. Resumen	1
2. Antecedentes	2
2.1. Definición y epidemiología de la cirrosis hepática.....	2
2.2. Fisiopatología	2
2.3. Cuadro clínico	4
2.4. Diagnóstico	5
2.4. Cirrosis y diabetes. Definición	5
2.5. Fisiopatología de la diabetes en la cirrosis	6
2.6. Clasificación de la diabetes en pacientes cirróticos	8
2.7. Diagnóstico	11
2.8. Complicaciones	12
2.9. Pronóstico	12
3. Planteamiento del problema	14
4. Justificación del estudio	15
5. Hipótesis y objetivos	16
6. Metodología del estudio	17
6.1. Selección de pacientes	17
6.2. Tamaño de la muestra	17
6.4. Variables medidas	18
6.5. Análisis estadístico	19
7. Resultados	20

8. Discusión	22
9. Conclusiones	24
10. Bibliografía	25
11. Anexos	27

RESUMEN

Antecedentes: La cirrosis hepática y la diabetes mellitus son entidades que en México se encuentran entre las principales causas de fallecimiento en la población adulta. Ambos padecimientos están asociados en un alto porcentaje. La coexistencia de estas patologías en un paciente incrementan la morbimortalidad. **Objetivo:** Comparar la frecuencia de hospitalizaciones en los pacientes cirróticos diabéticos y cirróticos no diabéticos vistos en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2006 a 31 de diciembre de 2011. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se incluyeron los expedientes de pacientes vistos en hospitalización y/o consulta externa en el servicio de Gastroenterología y que cumplieron con criterios clínicos, bioquímicos, por imagen o bien histopatológicos de cirrosis hepática, de cualquier causa, y con o sin criterios de la ADA para diabetes mellitus. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio un total de 132 pacientes de los cuales 79 fueron hombres y 53 mujeres, de los cuales 46.9% (62) cumplieron criterios para diabetes mellitus. La principal causa de cirrosis en ambos grupos fue el alcohol, seguido por hepatitis autoinmune con (18.5%) y VHC (14.2%) en los cirróticos no diabéticos (CNDM) y por EHNA (12.9%) y HAI (11.29%) en los cirróticos diabéticos (CDM). La frecuencia de hospitalización en los CNDM fue de 1.53 ± 1.13 y en los CDM fue de 2.32 ± 1.98 . Las principales causas de hospitalización en ambos grupos fue la hemorragia variceal, seguida de encefalopatía hepática grados III y IV. En los pacientes CDM la mortalidad fue mayor y la principal causa fue la presencia de síndrome hepatorenal tipo 2. **Conclusiones:** La frecuencia de hospitalización en los pacientes cirróticos con diabetes mellitus es mayor que en los cirróticos no diabéticos, así como la mortalidad, la cual se debe principalmente a la aparición de síndrome hepatorenal. La vigilancia de la función renal en el seguimiento de los pacientes es de suma importancia para detectar y prevenir posibles descompensaciones y disminuir la mortalidad de los pacientes.

Palabras clave: Cirrosis, diabetes mellitus, hospitalización, mortalidad.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DE CIRROSIS HEPÁTICA

La cirrosis hepática es una entidad que aún tiene una definición morfológica. La OMS la define como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal, que puede presentarse como la etapa final de diversas enfermedades hepáticas de diferentes causas¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La cirrosis epidemiológicamente se caracteriza por una diferencia marcada entre género, grupos étnicos y regiones geográficas. En países occidentales el alcoholismo y la infección por virus de hepatitis C son las principales causas de enfermedad hepática terminal. En nuestro país la cirrosis y la falla hepática crónica fueron causa de 28,369 decesos durante el 2010, ocupando el cuarto lugar como causa de defunción en México¹. Esta epidemiología no ha variado en los últimos 10 años. La mayoría de casos son prevenibles y están atribuidos al consumo de alcohol excesivo, hepatitis viral, o hígado graso no alcohólico.

FISIOPATOLOGÍA

Histológicamente la cirrosis hepática es el resultado final e irreversible de la cicatrización fibrosa y la regeneración hepatocelular, que se caracteriza por la

desorganización difusa de la estructura hepática normal de nódulos de regeneración que lleva a la liberación de citocinas, proteasas y prooxidantes. Estos productos desencadenan la activación de los lipocitos (células de Ito, células estrelladas, almacenadoras de lípidos, almacenadoras de vitamina A o células perisinusoidales) con la consiguiente metaplasia hacia células similares a miofibroblastos, que tienen la capacidad de sintetizar y depositar colágena, sobre todo de tipo 1². Todo esto conlleva a disfunción hepática. Las alteraciones de la función hepática se expresan clínicamente por síntomas característicos.

El hígado normal contiene un componente epitelial abundante y está conformado por hepatocitos, células endoteliales que forman una capa que reviste a los sinusoides, células de Kupffer (macrófagos tisulares) y células estelares (células de Ito), cuyas principales funciones son el almacenamiento de lípidos y de vitamina A. Éstas últimas son un elemento clave en el desarrollo de la fibrosis hepática y posteriormente cirrosis, ya que su activación produce una metaplasia, convirtiéndolas en células parecidas a miofibroblastos. El otro componente es la matriz extracelular, la cual da soporte y permite el transporte de sustancias, pero cuando hay daño hepático se altera la composición de esta matriz. Esto se traduce en disminución de la síntesis de albúmina, así como de la desintoxicación de fármacos y la producción de factores de coagulación ⁴.

Las principales células que causan fibrosis y cirrosis hepática son: las células endoteliales, las células de Kupffer, los neutrófilos y los linfocitos T CD4. Las células endoteliales lo hacen mediante la producción de fibronectina y conversión del factor de crecimiento transformador beta (TGF-β) en su forma activa. Las

células de Kupffer secretan metaloproteinasa 9 (MMP-9) que activa el TGF- β al aumentar la síntesis de colágena, generan radicales libres de oxígeno que estimulan aún más a las células estrelladas y producen óxido nítrico. Los neutrófilos generan radicales libres de oxígeno y estimulan la síntesis de colágeno. Los linfocitos TCD4 producen citocinas que favorecen la fibrogénesis¹.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas van desde el paciente asintomático (hasta 40%) hasta insuficiencia hepática. Clínicamente se observa disminución de la masa muscular, debilidad y astenia, telangiectasias, red venosa colateral, eritema palmar; en los varones se presenta disminución del vello corporal, ginecomastia y atrofia testicular debido a que aumenta producción periférica de estrógenos porque disminuye la eliminación de androstenediona. En los estudios de laboratorio se puede observar aumento de las bilirrubinas y fosfatasa alcalina por colestasis, aminotransferasas normales o elevadas, el tiempo de protrombina puede estar prolongado; disminuye la albúmina sérica y aumentan las globulinas y el amonio; hay intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina².

Las principales complicaciones de la cirrosis hepática son: 1) hipertensión portal (hemorragia de várices esofágicas/gástricas, duodeno, recto, gastropatía congestiva, esplenomegalia con hiperesplenismo); 2) ascitis (que predispone a peritonitis bacteriana espontánea, hidrotórax hepático y hernia abdominal); 3) síndrome hepatorenal, 4) encefalopatía hepática, 5) síndrome hepatopulmonar, y 6) carcinoma hepatocelular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cirrosis hepática se establece mediante biopsia hepática, procedimiento de baja morbi mortalidad pero que puede tener algunas limitaciones relacionadas con la calidad y la toma de la muestra, ya que es posible que haya diferentes etapas de la fibrosis. El pronóstico de los pacientes con cirrosis se determina mediante la clasificación de Child - Turcotte modificada (Pugh), que utiliza parámetros clínicos y de laboratorio (grado de ascitis, grado de encefalopatía, cifras de bilirrubina, albúmina sérica y tiempo de protrombina)².

CIRROSIS Y DIABETES

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus describe un desorden metabólico de etiología múltiple, caracterizado por hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de trastornos en la secreción y/o en la acción de la insulina. Los nuevos criterios para su diagnóstico y clasificación fueron desarrollados casi simultáneamente por un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ocupa actualmente el primer lugar como causa de fallecimiento en nuestra población, con 82,964 decesos en el 2010 atribuibles a dicha enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

El hígado utiliza la glucosa como combustible y también tiene la capacidad para almacenarlo en forma de glucógeno y la sintetiza a partir de precursores no carbohidratos (gluconeogénesis). La glucosa absorbida desde el tracto intestinal se transporta a través de la vena porta al hígado. Aunque el destino absoluto de esta glucosa es todavía controvertida, algunos autores sugieren que la mayor parte de la glucosa absorbida es retenida por el hígado, sin embargo otros autores sugieren que la la mayor parte de la glucosa absorbida no es captada por el hígado sino que se metaboliza a través de la glucólisis en los tejidos periféricos⁵.

Muchas células en el cuerpo, incluyendo tejido adiposo, el hígado y las células musculares, tienen receptores de membrana específicos para insulina, y la insulina facilita la absorción y utilización de glucosa por estas células. La glucosa se equilibra rápidamente entre el citosol del hígado y el líquido extracelular. La glucosa puede ser utilizado como combustible o almacenada en una forma macromolecular como polímeros: almidón en las plantas y de glucógeno en los animales. Almacenamiento de glucógeno es promovido por la insulina, pero la capacidad dentro de los tejidos está limitada físicamente debido a que es una molécula voluminosa. La insulina se forma a partir de una molécula precursora, preproinsulina, que luego se escinde para la proinsulina posteriormente en insulina y finalmente un péptido más pequeño llamado péptido C⁶.

La insulina es metabolizada por insulinasas en el hígado, los riñones y la placenta. Aproximadamente el 50% de la insulina segregada por el páncreas se elimina por

extracción de primer paso en el hígado. La insulina promueve la síntesis de glucógeno (glucogénesis) en el hígado e inhibe su degradación (glucogenolisis). Promueve la síntesis de proteínas, el colesterol y de triglicéridos y estimula la formación de colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad. También inhibe la gluconeogénesis hepática (formación de glucosa a partir de precursores no carbohidratos) estimula la glicólisis, e inhibe la cetogénesis ⁷.

En la diabetes tipo 2, la producción excesiva de glucosa hepática contribuye a la hiperglucemia en ayunas. El aumento de la gluconeogénesis es el mecanismo predominante responsable de este incremento en la salida de la glucosa, mientras que la glucogenólisis no se ha demostrado que esté incrementada en pacientes con diabetes tipo 2.

El hígado tiene un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos ya que es responsable del balance de los niveles sanguíneos de la glucosa mediante la gliconeogenesis y la glicogenólisis. En presencia de enfermedad hepática, la homeostasis metabólica de la glucosa se desajusta como resultado de desórdenes como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes. La resistencia a la insulina ocurre no solo en el tejido muscular, también en el tejido adiposo, y esto combinado con la hiperinsulinemia parece ser importante en la incidencia de diabetes mellitus. La presencia de intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina en los pacientes cirróticos es una asociación que se ha observado en hasta 96% de los pacientes con cirrosis hepática y 30% pueden ser clínicamente diabéticos ⁸.

CLASIFICACIÓN DE DIABETES EN PACIENTES CIRRÓTICOS

Existen dos tipos de diabetes asociada con enfermedad crónica hepática:

- Diabetes Mellitus Tipo 2, que junto con la obesidad y la hipertrigliceridemia conforman el llamado síndrome metabólico, el cual puede causar hígado graso progresando a esteatohepatitis no alcohólica y finalmente cirrosis hepática.
- La llamada Diabetes hepatógena, que aparece posterior al establecimiento de una cirrosis hepática. El desarrollo de este tipo de diabetes está asociada principalmente a la cirrosis causada por hepatitis por virus C, alcohol y hemocromatosis.

La acumulación de grasa hepática es una complicación bien conocida de la diabetes con una frecuencia reportada del 40-70%. Desafortunadamente, la obesidad es una variable asociada frecuente confusión. La diabetes tipo 1 no está asociada con la acumulación de grasa, si la glucemia está bien controlada, pero la diabetes tipo 2 pueden tener una correlación del 70% independientemente del control de glucosa en sangre ⁹. La grasa se almacena en forma de triglicéridos y puede ser una manifestación de incremento en el transporte de grasa al hígado, la síntesis hepática grasa mejorada, y la disminución de la oxidación o la eliminación de la grasa desde el hígado. La esteatosis puede ser microvesicular o macrovesicular y puede progresar a fibrosis y cirrosis. El grado de control de la glucemia no se correlaciona con la presencia o ausencia de grasa.

La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una variante del hígado graso en el que se acompaña de grasa en los hepatocitos por inflamación lobular y

esteatonecrosis. El diagnóstico sólo puede hacerse en ausencia de abuso de alcohol u otras causas de enfermedad hepática, en particular la hepatitis C. Se ha asociado con más frecuencia con mujeres obesas con diabetes, pero la enfermedad no se limita ciertamente a los pacientes con esta clínica. Sin duda hay una mayor prevalencia en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina. El espectro de la enfermedad clínica en el hígado graso con esteatohepatitis varía de la elevación asintomática de las enzimas del hígado a la enfermedad grave del hígado con fibrosis y regeneración nodular. Los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pueden desarrollar enfermedad hepática progresiva y las complicaciones hasta el punto de que pueden necesitar un trasplante de hígado. En pacientes diabéticos tipo 2 con o sin obesidad, hasta el 30% tiene grasa con la inflamación, el 25% se han asociado fibrosis y 1 - 8% tienen cirrosis ¹⁰.

En cuanto a la llamada diabetes hepatógena, la etiología de la enfermedad hepática crónica es crucial en el desarrollo de ésta: alcohol, HCV, y hemocromatosis.

La infección crónica por virus de hepatitis C predispone al desarrollo de D;M, ya que se ha encontrado un riesgo 3 veces mayor de desarrollarla en los pacientes con CHC que en los pacientes sin CHC. En pacientes infectados crónicamente con HCV, hígado graso se observó en 30% a 70% de los casos. Los mecanismos por los cuales el VHC produce resistencia a la insulina y DM no se conoce claramente. Se ha observado que el HCV induce resistencia a la insulina, independientemente del índice de masa corporal y la etapa de la fibrosis. La

inducción de mecanismos de resistencia a la insulina por el VHC incluyen la producción de TNF- α , fosforilación de la serina del IRS y la sobreexpresión de la SOC. Además, en pacientes con HCC, la superproducción de TNF- α correlaciona con una progresión más rápida de la fibrosis y una menor respuesta al interferón. Por otro lado, algunos genotipos del virus C pueden estar implicados en la aparición de trastornos metabólicos de la glucosa, ya que los genotipos 1 y 4 se asocian significativamente con en la resistencia a la insulina con mayor frecuencia que los genotipos 2 y 3 (37% vs 17%). La erradicación del VHC se ha asociado a disminución en la incidencia de diabetes mellitus ¹¹.

Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica tienen un alto riesgo relativo de padecer diabetes. Este riesgo se relaciona directamente con la cantidad de alcohol ingerido, incrementa dos veces en los pacientes que ingirieron más de 270 gramos de alcohol por semana en comparación con aquellos que ingirieron menos de 120 gramos por semana. La ingestión aguda de alcohol produce una reducción significativa de la insulina mediada por la ingesta de glucosa. Por otro lado, los pacientes con alcoholismo crónico suelen tener daño pancreático crónico y lesiones de los islotes pancreáticos de las células β resultantes en desarrollo de DM ¹².

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad caracterizada por la acumulación de hierro en diversos órganos especialmente en el hígado a causa de un trastorno del metabolismo de este metal. Esta anomalía se produce por una mutación en el gen HFE¹³. Además, el hierro puede infiltrarse en el páncreas y el miocardio. En el páncreas, la concentración de hierro es predominantemente en el

acino de la secreción exocrina. Sin embargo, la infiltración de los islotes de Langerhans causa daño en las células beta productoras de insulina. Esa es la razón por la cual la DM se puede observar en el 50% -85% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en estadios avanzados. Además, los trastornos metabólicos de glucosa resultantes del daño en el hígado probablemente contribuyen a la alta frecuencia de DM2 ¹⁴.

DIAGNÓSTICO

Distinguir entre diabetes hepatógena y diabetes mellitus tipo 2 puede ser muy difícil. Lo que se ha establecido es que la diabetes hepatógena tiene un comportamiento clínico diferente de la DM tipo 2 hereditaria, ya que es menos frecuentemente asociada con retinopatía y complicaciones cardiovasculares y renales. En los pacientes cirróticos con diabetes, la causa más recurrente de la muerte es la insuficiencia hepática

El efecto de la diabetes en la evolución clínica del paciente cirrótico ha sido evaluada en algunos estudios. Ni la escala de Child-Pugh, ni el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD), que son ampliamente utilizados como instrumentos de pronóstico de morbilidad y mortalidad en el corto y largo plazo en los pacientes cirróticos, incluye en sus parámetros de la intolerancia a la glucosa o DM. Sin embargo, se han observado algunos datos de interés en estudios prospectivos que incluyeron a pacientes cirróticos en los que se estudió la DM como un factor pronóstico independiente¹⁶.

COMPLICACIONES

Las infecciones son causa común de morbi-mortalidad en pacientes cirróticos. La DM es un reconocido factor predisponente a infecciones y cuya coexistencia como causa o consecuencia se ha visto incrementada en la población cirrótica, de manera particular en población cirrótica de etiología viral de tipo C y cuya prevalencia ha sido reportada hasta en más del 50% de pacientes en algunas series. En un estudio multicéntrico realizado en 178 pacientes, el 25,8% tuvieron DM. La frecuencia de infecciones en DM fue de 84,8% comparada con 48,5% en los no DM, por lo que se concluyó que existe una mayor frecuencia de infecciones en los pacientes cirróticos con DM. El desarrollo de infecciones es más frecuente en el paciente cirrótico diabético, siendo las más frecuentes: infecciones del tracto urinario, neumonía, celulitis. La frecuencia de Neumonías es mayor entre cirróticos infectados con DM, no así la de ITU o de celulitis¹⁵.

PRONÓSTICO

Se han establecido como factores pronósticos en los pacientes con cirrosis hepática los niveles de plaquetas, albúmina, la presencia de ascitis, la edad, del paciente, el desarrollo de encefalopatía hepática y los niveles de bilirrubina, así como la presencia de diabetes mellitus. Un estudio realizado en un grupo de 56 pacientes con cirrosis hepática y con diagnóstico de diabetes mellitus o de intolerancia a la glucosa se demostró que estos tiene una significativamente mas

alta mortalidad que pacientes sin alteraciones en la glucosa, lo que constituye a la diabetes mellitus como un factor predictor negativo de supervivencia ¹⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática es un padecimiento cuyo estudio y tratamiento ocupa un lugar importante en el área de la gastroenterología. En nuestra población un amplio grupo de pacientes está constituido por cirróticos por diferentes causas. La coexistencia de diabetes mellitus, otro problema de salud mundial y una de las principales causas de muerte en nuestro país, con la cirrosis hepática, es una condición que se observa cada vez más frecuentes en nuestros pacientes. La cirrosis desarrollada por la presencia de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, y la diabetes que se desarrolla en un paciente con diagnóstico previo de cirrosis hepática son dos condiciones claramente establecidas. Esta asociación incrementa la morbi-mortalidad en los pacientes cirróticos.

Los estudios realizados hasta ahora se han enfocado solo en demostrar esta asociación y en entender su fisiopatología. Existen pocos estudios que se centren en la evolución clínica de éstos pacientes y establecer los riesgos que conlleva la presencia de ambas enfermedades en un solo paciente. Si los riesgos no se establecen, dichas patologías seguirán siendo tratadas de manera individual y no se podrá incidir oportunamente en la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes. Se pretende en este estudio evaluar la situación clínica y el riesgo de morbimortalidad al comparar la frecuencia de hospitalizaciones entre los pacientes cirróticos diabéticos y no diabéticos.

JUSTIFICACION

La cirrosis hepática y la diabetes mellitus son enfermedades que conllevan una alta mortalidad en la población adulta en nuestro país. Cuando ambas patologías coexisten en un solo paciente la morbi mortalidad es aún mayor que la población general. La descompensación en estos pacientes causa pues altos costos en las instituciones de salud pues a menudo requieren tratamiento intrahospitalario y tratamiento con medicamentos caros. Por lo anterior la frecuencia de hospitalizaciones nos permite conocer el riesgo de complicaciones, el tipo de éstas, dándonos la oportunidad de establecer a futuro estrategias de tratamiento oportuno, medidas preventivas, y así incidir en la mejoría de la calidad de vida, consecuentemente disminuir la necesidad de hospitalización y los gastos generados en las instituciones.

HIPÓTESIS y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los pacientes cirróticos con Diabetes mellitus tienen mayor frecuencia de hospitalizaciones en comparación con cirróticos no diabéticos.

OBJETIVO GENERAL:

- Comparar la frecuencia de hospitalizaciones en los pacientes cirróticos diabéticos y cirróticos no diabéticos que sean vistos en la consulta externa y hospitalización del servicio de Gastroenterología en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 1 de Enero de 2006 a 31 de diciembre de 2011.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Conocer las principales causas de ingreso hospitalario en los pacientes cirróticos con diabetes mellitus.
- Comparar los días de estancia hospitalaria entre ambos grupos.
- Conocer las principales causas de cirrosis en los pacientes con diabetes mellitus.
- Investigar las principales causas de mortalidad en los pacientes cirróticos sin DM y cirróticos con DM y compararlas.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se revisaron 132 expedientes de pacientes que fueron vistos en hospitalización y/o consulta externa del servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido del 1 de enero del 2006 al 31 de Diciembre del 2011, que cumplieron con los siguientes criterios:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico, por imagen o bien histopatológico de cirrosis hepática.
- Pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología
- Que cuenten con al menos 1 criterio de la ADA para establecer diagnóstico de diabetes mellitus.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no cumplan con diagnóstico de cirrosis hepática
- Pacientes que no cumplan criterios de la ADA para DM.
- Pacientes que no hayan sido vistos en el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2011.
- Portadores de VIH
- Menores de 18 años de edad

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se calculó de 124 expedientes de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática.

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Nominal	Años	Expediente
Género	Cualitativa	Continua	Hombre o mujer	Expediente
Etiología de Cirrosis	Cualitativa	Nominal	Causa (alcohol, virus, autoinmune, NASH, hemocromatosis).	Expediente
DM2	Cualitativa	Nominal	Si No	Expediente (criterios de ADA)
Causa de hospitalización	Cualitativa	Nominal	Causa (Infecciones, hemorragia, ascitis, encefalopatía, lesión renal)	Expediente
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa	Continua	Días	Expediente
Número de hospitalizaciones	cuantitativa	Continua	Frecuencia	Expediente
Mortalidad	Cualitativa	Nominal	Si No	Expediente

Se aplicaron los criterios de ADA* para establecer el diagnostico de Diabetes Mellitus tipo 2.

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl
- Glucemia en ayuna ≥ 126 mg/dl
- Glucemia 2hr después de PTOG ≥ 200 mg/dl
- Hb glicosilada $\geq 6.5\%$

ANÁLISIS DE DATOS

La información obtenida se capturo en una base de datos con fin de realizar el análisis estadístico. Las variables continuas fueron expresadas como medias y desviaciones estándar.las variables no continuas como medianas y rangos. La comparación entre los grupos se realizó con t de Student. Un valor de p menor a 0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

Todos los análisis estadísticos fueron hechos usando el paquete estadístico SPSS versión 7.0 y MedCalc versión 12.3.0.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 132 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de los cuales 59.84% (79) fueron del sexo masculino. Del total de pacientes incluidos un 46.96% (62) cumplieron criterios para diabetes mellitus (DM), de los cuales 58.06% (36) fueron masculinos y 41.93% (26) femeninos, con una media de edad de 57.61 años (± 11.94). El grupo de cirróticos sin DM constituyó un 53.03% (70) de los cuales fueron 61.4% (43) hombres y 38.6% (27) mujeres, con una media de edad de 54.64 años (± 12.79).

La principal causa de cirrosis en ambos grupos fue el alcohol. En el grupo de cirróticos no diabéticos (CNDM) el alcohol constituyó el 51.42% (36) seguida de hepatitis autoinmune con 18.5% (13) y VHC con 14.2% (10). En el grupo de cirróticos diabéticos (CDM) el alcohol originó la cirrosis en el 58.06% (36), seguido de EHNA en 12.9% (8) y HAI en 11.29% (7); la infección por VHC se encontró como cuarta causa de cirrosis con 8.06% (5).

Se encontró una diferencia en la frecuencia de hospitalización en ambos grupos, siendo mayor en el grupo de CDM con una frecuencia de 2.32 ± 1.98 ; en el grupo CNDM fue de 1.53 ± 1.13 . Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.005$).

La principal causa de hospitalización fue la hemorragia digestiva variceal, que constituyó el 48.92% y el 39.8% en el grupo de CNDM y CDM respectivamente; la segunda causa fue la encefalopatía hepática grado III y IV con 24.07% y 23.07% en el grupo de CNDM y CDM respectivamente. La tercera causa de

hospitalización fue en CNDM la infección de vías urinarias (9.25%) seguida de peritonitis bacteriana espontánea (5.5%). En el grupo CDM la tercera causa de hospitalización fue la presencia de síndrome ascítico edematoso (7.69%) seguido de infección de vías urinarias y procedimientos quirúrgicos no relacionados con la enfermedad (5.59%).

Los días de estancia intrahospitalaria en ambos grupos fue similar, con una media de 3.08 (± 2.97) para el grupo de CNDM y de 3.20 (± 4.93) para CDM. La diferencia entre ambos grupos no fue significativa ($p = 0.8238$).

La mortalidad en el grupo de CNDM fue de 8.57% (6) en el periodo de tiempo estudiado. Dos pacientes (33.3%) fallecieron por SHRT1, uno por SHRT2 (16.6%), otro más por NAC, uno por sepsis abdominal y otro por encefalopatía hepática grado IV. En los pacientes CDM se presentaron 9 defunciones (14.51%), siendo la principal causa de fallecimiento en este grupo el SHRT2 con 44.4% (4), seguido de HTDA de origen variceal 33.9% (3). Uno más falleció por NAC y otro por encefalopatía hepática grado 4.

DISCUSIÓN

Los resultados nos muestran una población cirrótica en su mayoría constituida por varones y con un promedio de edad cercano a 56 años. Esta distribución no parece ser diferente de la que reportan la mayoría de series ^{11,13}. Al estudiar la prevalencia de diabetes se encontró que ésta es mayor a la reportada en un estudio realizado en una institución privada en México (21.5%)¹⁷, probablemente debido a la diferencia socioeconómica en ambas poblaciones; igualmente es mayor que la reportada en países como Estados Unidos (25 a 34%)/18/, o Japón (30.8%)²⁰, pero menor que la reportada en Brasil (64.5%)¹⁹.

En varios estudios la causa más frecuente de cirrosis fue el alcohol^{17,18}, lo cual es similar a lo encontrado en el grupo estudiado. Sin embargo llama la atención que la infección por virus de hepatitis C no fue de las principales causas de cirrosis tanto en diabéticos como en no diabéticos (8.06 y 14.2 respectivamente), a diferencia de lo reportado en el estudio realizado por Costa B et al, que la sitúan como primera causa de cirrosis (40.1%)¹⁹. Interesantemente la hepatitis autoinmune, es más frecuente como causa de cirrosis en ambos grupos (CNDM y CDM con 18.5% y 11.29% respectivamente), al comparar con lo reportado por Jacquez Q, con 6.2% ¹³.

Los resultados de este estudio confirman que DM (tanto tipo 2 como hepatógena) incrementan la morbilidad en los pacientes cirróticos, ya que al comparar la frecuencia de hospitalización en ambos grupos la diferencia fue estadísticamente

significativa ($p.005$), siendo mayor en el grupo de cirróticos diabéticos (2.32 ± 1.98 VS 1.53 ± 1.13). Las principales causas de hospitalización en ambos grupos estuvieron relacionadas con complicaciones de hipertensión portal y síntesis hepática, es decir hemorragia variceal y la encefalopatía hepática grados III y IV respectivamente. Contrario a lo esperado, la hospitalización por infección (PBE, IVU) fue más frecuente en los CNDM. La presencia de síndrome ascítico edematoso originó más hospitalizaciones en los CDM. En cuanto a la estancia hospitalaria no hubo diferencia significativa.

En la población estudiada el porcentaje de mortalidad fue menor que la reportada en otros estudios ¹³. Aunque la principal causa de ingreso hospitalario en ambos grupos fue la hemorragia digestiva variceal, la principal causa de fallecimiento fue debida a complicaciones renales (CNDM 33%, CDM 44%), similar a lo reportado por García-Compean (CNDM 33%, CDM 40%) ¹³. En los CNDM la presencia de SHRT1 y en los CDM el desarrollo de SHTR2 .

CONCLUSIONES

- La frecuencia de hospitalización en los cirróticos diabéticos y los no diabéticos es significativamente mayor en el primer grupo. Lo anterior demuestra que la presencia de diabetes mellitus en el paciente cirrótico incrementa su morbilidad.
- La principal causa de cirrosis hepática en los pacientes diabéticos es el consumo de alcohol.
- La principal causa de hospitalización en los pacientes cirróticos diabéticos es la presencia de hemorragia digestiva variceal y es similar a los cirróticos no diabéticos.
- Los días de estancia intrahospitalaria no varían en ambos grupos.
- La mortalidad es mayor en el paciente cirrótico diabético.
- La principal causa de mortalidad en el paciente cirrótico diabético es la presencia de complicaciones renales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Espinoza L. Hepatología. Desde la biología molecular al diagnóstico, tratamiento y prevención. Editorial Mc Graw Hill. 1a edición. NL., Mex. 2007. pp 245-250.
2. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal & Liver Disease By Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Marvin H. Sleisenger. Vol 2. 8a edición. 2008. Pp1793-801.
3. Mihaela C. Blendea, Michael J. Thompson, Samir Malkani. Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. CLINICAL DIABETES Volume 28, Number 4, 2010.
4. García-Compean; Jaquez-Quintana; Maldonado-Garza. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. Annals of Hepatology 2009; 8(1): January-March: 13-20.
5. Giampaolo Bianchi, Giulio Marchesini, Marco Zoli, Elisabetta Bugianesi, Andrea Fabbri, Emilio Pisi. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology Volume 20, Issue 1, pages 119–125, July 1994
6. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. Alexander S. Petrides M.D.¹, Christoph Vogt¹, Dirk Schulze-Berge¹, Dwight Matthews², Georg Strohmeyer. Hepatology Volume 19, Issue 3, pages 616–627, March 1994.
7. A Holstein, S Hinze, E Thieben, A Plaschke, E-H Egberts. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis Journal of Gastroenterology and Hepatology Volume 17, Issue 6, pages 677–681, June 2002.
8. Garcia-Compean, Jaquez-Quintana, Gonzalez-Gonzalez, Maldonado-Garza. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management.. World J Gastroenterol. 2009 January 21; 15(3): 280–288.
9. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. Am J Med. 2007 Oct;120(10):829-34.
10. Gavin N. Levinthal, MD, and Anthony S. Tavill, Liver Disease and Diabetes Mellitus. Clinical Diabetes. vol. 17 no. 2 1999.

11. Díaz Ferre J, Román R, Ulloa V, Monge E. Diabetes como Factor de Riesgo para Infecciones en Pacientes Cirróticos. *Rev. Gastroenterol. Perú*; 2010; 30-1: 11-16
12. Mihaela C. Blendea. Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes* • Volume 28, Number 4, 2010.
13. Garcia-Compean, Jaquez-Quintana, Gonzalez-Gonzalez, et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis, a prospective study. *Annals of Hepatology*. January-March, Vol 10 No. 1, , 2011: 56-62.
14. Keith T , Fonseca V , Dalpiaz A , Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care* , volume 30, number 3, march 2007.
15. Sampelean D, Motocu M: Low insulin secretion in decompensated liver cirrhosis with diabetes mellitus. *Rom J Intern Med* 31:265-69, 1993.
16. Nolte W, Hartman H, Ramador G: Glucose metabolism and liver cirrhosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 103:63-74, 1995.
17. Kobayashi R, Méndez N, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Annals of hepatology*. 2010; 9 (3): (282-288).
18. Zein NN, et al. Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol or cholestatic disease. *J Hepatol* 2000; 32: 209-17.
19. Costa B, Álvarez M, Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: the utility of oral glucose tolerance test. *Arq Gastroenterol* 2010; 47(1): 22-7.
20. Arao M, Murase K, Kusakabe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2003; 38: 355-60.

ANEXOS

Tabla 1. Características generales

	CNDM n=79 (53.03%)	CDM n=62 (46.96%)	p
Género	27 (38.6)	26 (41.9)	
Femenino	43 (61.4)	36 (58.1)	
Masculino			
Edad	54.64 (\pm 12.79)	57.61 (\pm 11.94)	
Etiología de la cirrosis			
OH	36 (51.4)	36 (58.1)	
VHC	10 (14.3)	5 (8.1)	
VHC/OH	2 (2.9)	0	
HAI	13 (18.6)	7 (11.3)	
CBP	2 (2.9)	3 (4.8)	
EHNA	1 (1.4)	8 (12.9)	
Síndrome Sobreposición	1 (1.4)	0	
Criptogénica	2 (2.9)	0	
Indeterminada	3 (4.3)	3 (4.8)	
Frecuencia de Hospitalización	1.53 \pm 1.13	2.32 \pm 1.98	0.005
Días de estancia hospitalaria	3.08 (\pm 2.97)	3.20 (\pm 4.93)	0.823

Tabla 1. CNDM= Cirróticos no diabéticos. CDM= Cirróticos diabéticos. OH: alcohol, VHC: virus d ehepatitis C, HAI: hepatitis autoinmune, CBP: cirrosis biliar primaria, EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

Gráfico 1. Causas de hospitalización en el paciente cirrótico con Diabetes.

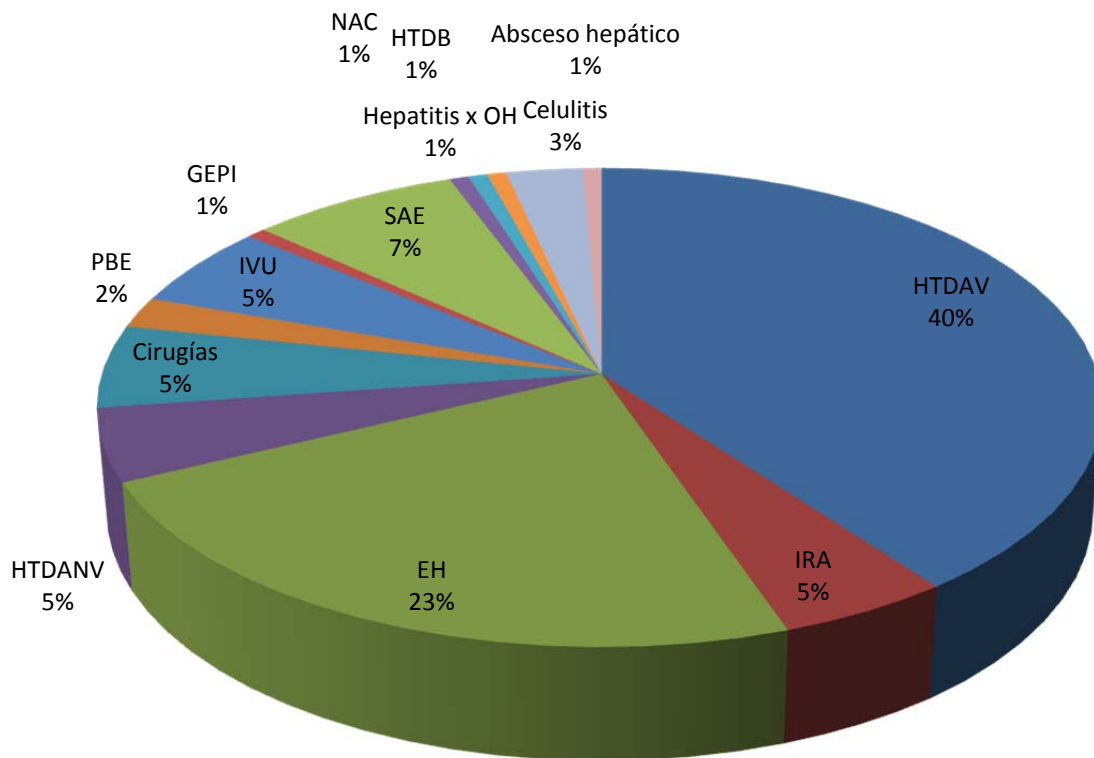


Gráfico 1. HTDAV: hemorragia de tracto digestivo alto variceal, IRA: insuficiencia renal aguda, EH: encefalopatía hepática grados III y IV, HTDANV: Hemorragia de tracto digestivo alto no variceal, PBE: peritonitis bacteriana espontánea, GEPI: Gastroenteritis probablemente infecciosa, SAE: Síndrome ascítico edematoso, NAC: Neumonía adquirida en la comunidad, HTDB: Hemorragia de tracto digestivo bajo, OH: alcohol.