



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**“LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 COMO
FACTOR DE RIESGO PARA LA ENCEFALOPATÍA
HEPÁTICA EN PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA.”**

TESIS QUE PRESENTA A:

ARIEL PÉREZ MENDOZA

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR:

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS



MÉXICO, D.F.

2015



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Francisco López Fuerte.

Titular del Curso de Gastroenterología

Dr. Ariel Pérez Mendoza

No. Registro Definitivo de Protocolo: 2014-3501-44

ÍNDICE.

Resumen en Español	4
Resumen en Ingles	5
Antecedentes Científicos	6
Material y métodos	10
Análisis estadístico	11
Resultados	12
Discusión	17
Conclusiones	20
Bibliografía	21
Anexos	24

RESUMEN

Título: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) como factor de riesgo para la Encefalopatía Hepática (EH) en pacientes con cirrosis hepática.

Material y Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, de casos y controles, en pacientes ingresados por cirrosis descompensada en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza IMSS, del 1 enero 2009 al 31 diciembre del 2013. Se incluyeron pacientes con EH clínicamente manifiesta, mayores de 16 años, ambos géneros y se excluyeron EH por shunts portosistemicos o falla hepática aguda, con EH mínima y con DM 1. En el grupo problema se incluyeron aquellos con EH, al grupo control sin EH. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada, análisis multivariado y regresión logística para para detectar asociaciones de las variables con el desarrollo de EH.

Resultados. Se incluyeron 174 pacientes, 76(43.7 %) corresponden a los casos, y 98 (56.3%) a los controles. 69 hombres(39.7%) y 105 mujeres(60.3%). Se encontró una asociación significativa entre el desarrollo de EH con la Falla Renal Aguda (FRA) (OR 5.55 IC95% 2.24-13.72 $p < 0.001$) y el Desequilibrio Hidroelectrolítico (DHE) (OR 2.98 IC95% 1.27- 6.98 $p = 0.01$). La DM2, la FRA y la glucosa sérica mayor de 130mg/dl se asociaron con el desarrollo EH severa (Grado III y IV).

Conclusiones. El DHE y la FRA, se asocian al desarrollo de EH en pacientes con cirrosis hepática. La FRA, DM2 y glucosa sérica mayor de 130mg/dl incrementan el riesgo de desarrollar EH severa.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2, Encefalopatía Hepática. Falla renal aguda. Desequilibrio Hidroelectrolítico.

ABSTRACT

Title: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) as a risk factor for Hepatic Encephalopathy (HE) in patients with liver cirrhosis.

Material and Methods. A retrospective, observational, cross-sectional, case-control study was conducted in patients admitted for decompensated cirrhosis in Specialty Hospital CMN La Raza IMSS, from 1 January 2009 to 31 December 2013. Overt EH, over 16 years, and both genders were included, patients with minimal EH, portosystemic shunts, acute liver failure and T1DM were excluded. Problem group included patients with EH and control group patients without EH. Chi cuadrada, multivariate and logistic regression analysis to detect associations of the variables with the development of EH was used.

Results. 174 patients were included, 76(43.7 %) correspond to the cases , and 98 (56.3 %) controls. 69 men (39.7 %) and 105 women (60.3 %). A significant association between Acute Renal Failure (ARF) (OR 5.55 CI 95% 2.24-13.72 $p<0.001$) and Electrolyte Imbalance (OR 2.98 CI 95% 1.27-6.98 $p=0.01$) was found . T2DM, the ARF and higher serum glucose of 130mg/dL were associated with the development EH severe (Grade III and IV)

Conclusions . The Electrolyte Imbalance and ARF are associated with the development of EH in patients with liver cirrhosis. The ARF, T2DM and serum glucose > 130mg/dL increase the risk of developing severe EH .

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Hepatic Encephalopathy. Acute renal failure. Electrolyte imbalance.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La Encefalopatía Hepática (EH) es un trastorno neuropsiquiátrico que se desarrolla secundaria a una enfermedad hepática avanzada, como insuficiencia hepática, cirrosis, o shunts portosistemicos¹.

Los síntomas de la encefalopatía hepática manifiesta, se ha reportado en aproximadamente 30-45% de los pacientes con cirrosis hepática, y 10-15% de los pacientes con shunts portosistemicos intrahepáticos (TIPS)². Mas del 50% los pacientes con cirrosis experimentan algún grado variable de esta condición, al menos una vez en sus vidas. El tratamiento y prevención de esta complicación es importante para mejorar la calidad de vida del paciente³.

Múltiples factores predisponentes del desarrollo de encefalopatía hepática se han identificado, como son el consumo de alcohol, niveles altos de amonio, presencia de varices esofágicas, anormalidades electrolíticas, hemorragia digestiva, infecciones, ingesta proteínica alta, diuréticos y sedantes. La patogénesis es compleja, y hasta el momento, ninguna de las teorías propuestas hacen hincapié en el mecanismo de la inflamación o el descontrol de la glucosa; además que el rol de la hiperamonemia, citoquinas inflamatorias, falsos neurotransmisores, estrés oxidativo, cambios en el flujo sanguíneo cerebral o el metabolismo cerebral de la energía alterado no explica completamente todos los fenómenos asociados⁴.

Arriba del 96% de los pacientes con cirrosis tiene intolerancia a la glucosa, y 30% pueden mostrar DM2⁴. Los pacientes con DM2 pueden presentar retraso en el vaciamiento gástrico hasta en el 50% de los casos, neuropatía visceral⁵ y sobrecrecimiento bacteriano, el cual puede presentarse hasta en el 60% de los pacientes con diabetes y relacionarse con la translocación bacteriana con la que cursan pacientes con enfermedad hepática avanzada⁶.

La frecuencia e intensidad de la dismotilidad intestinal incrementa con los estadios avanzados de enfermedad hepática crónica, especialmente en aquellos con Encefalopatía Hepática. Debido a que la es frecuentemente precipitada por estreñimiento, se ha propuesto que la disfunción autonómica pudiera contribuir al desarrollo de Encefalopatía Hepática por incremento de la exposición a bacterias intestinales⁵.

Habitualmente, se ha considerado a la hiperamonemia como el factor precipitante principal de la Encefalopatía Hepática, sin embargo, se han encontrado concentraciones elevadas de amonio en sangre, sin que existan datos clínicos de encefalopatía hepática; la inflamación sistémica se ha propuesto como un cofactor necesario. La evidencia muestra que en los pacientes diabéticos existe una modulación de las diversas isoformas de la glutaminasa, la cual esta implicada en la patogénesis de la Encefalopatía Hepática. La glutamina es esencial para el crecimiento celular; tres isoformas de glutaminasas se han descrito, la forma renal (KGLS), la forma hepática (LGLS) y la tipo C (CGLS). La glutaminasa, produce amonio, radicales libres y glutamato por hidrolisis de la glutamina, los cuales son cruciales en la patogénesis de la Encefalopatía Hepática⁷. En el estudio de cohorte retrospectivo de Ampuero y cols, donde investigaron la influencia de uso de metformina en la disfunción hepática y la encefalopatía en un grupo de 81 pacientes, y en donde midieron la actividad de glutaminasa in vitro, demostraron que los pacientes que se trataban con metformina tenían menor encefalopatía clínicamente manifiesta (4.9%) cuando se comparo con el grupo control (41.5%, $p=0.002$). La actividad de glutaminasa se inhibió en un 68% con concentraciones de metformina sérica de 100mM.⁸ Watford y col, observaron que la actividad de la glutamina estaba incrementada en los riñones, hígado e intestino delgado en ratas a las que se les indujo diabetes mediante la inyección de estreptomina por 6 días. La capacidad del intestino para catabolizar la glutamina se incremento 10 veces.⁹

La DM2 y la resistencia a la insulina se caracterizan por una liberación de diversas citoquinas proinflamatorias, particularmente FNT-alfa e IL-6. El FNT esta

elevado en pacientes cirróticos, cuando se les compara con los no cirróticos, alcanzando niveles muy altos en las descompensaciones y se ha evidenciado que las concentraciones se relacionan con la severidad de la Encefalopatía Hepática en hepatitis fulminante y favorece la difusión de amonio al cerebro mediante el incremento de la permeabilidad de la barrera sanguínea cerebral¹⁰. La Diabetes Mellitus tipo 2, así como la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia aguda han mostrado deteriorar el estado mental en pacientes no cirróticos.^{11, 12, 13, 14}

La evidencia aun no ha dilucidado el papel que tiene la resistencia a la insulina, el control de la glucosa, y la Diabetes Mellitus tipo 2 en la encefalopatía hepática. Kalaitzakis y col, investigaron la asociación entre la diabetes y la malnutrición con la encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis; en este estudio e incluyeron 128 pacientes a los que prospectivamente se evaluaron en búsqueda de encefalopatía hepática, realizando una evaluación del estado nutricio con medidas antropométricas, determinación de amonio en ayuno y glucosa sérica en ayuno, en donde se reportaron 26% de pacientes con DM2, y esta se correlacionó independientemente con el grado de encefalopatía ($p < 0.05$)¹⁵. Sigal y cols, evaluaron si la DM2 predispone al desarrollo de encefalopatía en pacientes con cirrosis hepática con VHC que se encontraban en lista de espera de trasplante hepático, en donde incluyeron 65 casos, y se reportaron que 83% de ellos tuvieron encefalopatía hepática, de los cuales 95% tenían DM2; los pacientes con DM2 tuvieron mayor grado de encefalopatía hepática (25% leve, 60% severa) comparado con los que no tenían diabetes.⁵ Butt y cols, realizaron un estudio prospectivo de 532 pacientes con cirrosis descompensada para examinar la asociación de la Diabetes Mellitus con la prevalencia y severidad de la Encefalopatía Hepática. Reportaron que los pacientes con Diabetes Mellitus tenían mayor prevalencia (58.5% vs 42.6%, $p=0.03$) y severidad ($P= 0.01$) de EH comparado con los pacientes que no tenían Diabetes Mellitus, además de encontrar que los pacientes con mayor edad se relacionaron mas con el desarrollo de Encefalopatía Hepatic.¹⁶ Gundling y cols, analizaron retrospectivamente a 87

casos de diabéticos con cirrosis para comparar los efectos del tratamiento hipoglucemiante con las complicaciones relacionadas a la cirrosis o complicaciones como microangiopatía y cardiovasculares. Encontrando que en pacientes que alcanzaron control adecuado de la glucosa (definida como HbA_{1c} <6.5%) presentaron menor incidencia de ciertas complicaciones relacionadas a la cirrosis como son Encefalopatía Hepática y carcinoma hepatocelular. También encontraron que la EH es mas frecuentes en pacientes cirróticos diabéticos que en los no diabéticos (36.6% vs 20.7% p=0.001; OR 3.21).¹⁷

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó el estudio observacional, retrospectivo, transversal y de casos y controles, con el objetivo de determinar si la Diabetes Mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para desarrollar Encefalopatía Hepática clínicamente manifiesta en pacientes con cirrosis hepática; el objetivo secundario fue determinar si algunos de los factores de riesgo se relaciona con la severidad de la Encefalopatía Hepática.

Se incluyeron al estudio, pacientes mayores de 16 años hospitalizados en el servicio de Gastroenterología, del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza I.M.S.S., en el periodo de tiempo entre enero del 2009 a diciembre del 2013, que hayan ingresado por descompensación de su insuficiencia hepática. El diagnóstico de cirrosis hepática se estableció basado en datos clínicos, bioquímicos, imagenológicos o en la biopsia hepática. Se excluyeron pacientes que hayan presentado Encefalopatía Hepática asociada a shunts portosistémicos o a Falla Hepática Aguda, así también a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Los pacientes con diagnóstico presuntivo de cirrosis hepática fueron identificados en los censos de pacientes hospitalizados, para posteriormente realizar búsqueda de expediente en el archivo clínico de la unidad hospitalaria. Se llenó la hoja de recolección de datos con la información plasmada en la historia clínica, notas médicas, estudios de laboratorio, estudios de gabinete y de laboratorio. Posteriormente se categorizaron a los pacientes en dos grupos para el análisis de casos y controles. El grupo de casos incluirán a pacientes con Encefalopatía Hepática, que haya motivado la hospitalización o que la desarrolle en cualquier momento de su estancia hospitalaria; el grupo control se formó con pacientes que no presentaron Encefalopatía Hepática.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis de las variables categóricas, las características demográficas y de la enfermedad mediante frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media. Se obtuvo las medidas de asociación o efecto que cuantifique la presencia y la magnitud de la asociación entre un factor de interés y el evento resultado mediante la razón de momios. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada de Mantel y Haenszel para detectar asociaciones significativas entre las diversas variables. Se realizó análisis multivariado para comparación de variables mediante la regresión logística para analizar factores relacionados con el desarrollo de encefalopatía hepática. Los valores se consideraron estadísticamente significativos si el valor de P es menor de 0.05. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 2.1 para realizar el análisis.

RESULTADOS

Se obtuvieron de los censos de pacientes hospitalizados un registro de 216 pacientes que se ingresaron por descompensación de su insuficiencia hepática crónica. Se excluyeron 42 pacientes, de los cuales 30 no se encontró registro en expediente y 12 no cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron 174 pacientes al estudio, de los cuales 76 pacientes (43.7%) corresponden a los casos y 98 pacientes (56.3%) a los controles. 69 pacientes son hombres (39.7%) y 105 mujeres (60.3%). La edad media de los casos fue de 55.6 ± 3.0 , y la de los controles 54.31 ± 2.4 . La principal causa de cirrosis en ambos grupos fue la infección crónica por VHC (13.8% en los casos y 17.8% en los controles), seguida por la criptogénica (7.5% en los casos y 14.9% en los controles) y la alcohólica (9.2% en los casos y 5.2% en los controles). Los casos tuvieron mayor puntaje de Child Pugh que los controles (Child Pugh A: 15.5% vs 1.7% respectivamente; Child Pugh B 31.0% vs 13.2% respectivamente) y menor puntaje Child Pugh en estadio C (11.5% vs 28.7% respectivamente); el puntaje MELD fue de 21.37 (media) en los casos y 14.01 (media) en los controles (tabla 1).

Se realizó análisis bivariado con la prueba de Chi Cuadrada para las variables independientes teniendo como resultado, para la ingesta de alcohol un OR de 2.62 (0.23-29.4 IC 95% $p=0.41$), para uso de diuréticos OR 1.710 (0.93-3.13 IC 95% $p=0.82$), para el uso de fármacos potencialmente causantes de EH OR 5.389 (0.59-49.2 IC 95% $p=0.97$), para infecciones OR 3.078 (1.62- 5.83 IC 95% $p= <0.001$), para la presencia de DM2OR 2.018 (1.07-3.80 IC 95% $p=0.029$), para el uso de diuréticos OR 6.75 (3.04- 14.96 IC 95% $p=<0.001$), para la hemorragia digestiva OR 0.417 (0.10-1.43 IC95% $p=0.06$), para estreñimiento OR 2.622 (0.23-29.46 IC 95% $p= 0.41$), para el desequilibrio hidroelectrolítico OR 3.232 (1.63- 6.41 IC 95% $p=0.01$) y para falla renal aguda un OR 6.753 (3.04-14.90 IC 95% $p=<0.001$) (Tabla 2).

Tabla 1. Características Demográficas de la Población

	casos			controles		
	%	n	IC	%	n	IC
Edad	M 55.6	76	(52.6-58.6)	M 54.31	98	(51.9 - 56.7)
Mujeres	23	40		37.4	65	
Hombres	20.7	36		19	33	
IMC	M 26.37		(25.7 - 27.1)	M 26.8		(25.9 - 27.6)
Desnutrición	1	1.3		0	0	
Normal	28.9	22		32.7	32	
Sobrepeso	55.3	42		46.9	46	
Obesidad	14.5	11		20.4	20	
Causa de la cirrosis						
Criptogénica	7.5	13		14.9	26	
Alcohólica	9.2	16		5.2	9	
Viral	13.8	24		19.5	34	
HAI	4.6	8		6.3	11	
Síndrome Sobreposición	2.3	4		2.9	5	
CBP	4	7		7.5	13	
Otros	2.3	4		0	0	
Child Pugh						
A	1.7	3		13.8	24	
B	13.2	23		31	54	
C	28.7	50		11.5	20	
Meld	M 21.37		(19.5 - 23.1)	M 14.01		(12.81- 15.21)
Portador de DM2	19	33		15.5	27	
Glucosa sérica (mg/dl)	M 151		(124- 178)	M 132		(113-150)
Hemorragia digestiva	8	14		28.7	25	
Infección	22.4	39		14.4	25	
Desequilibrio hidroelectrolítico	18.4	32		10.3	18	
Uso de diuréticos.	25.9	45		25.9	45	
Estreñimiento	1.1	2		0.6	1	
Falla Renal Aguda	19	33		5.7	10	
Fármacos precipitantes	2.4	4		0.6	1	
Ingesta de alcohol	1.1	2		0.6	1	

IMC: índice de masa corporal; DM2= Diabetes Mellitus tipo 2;
M= media; HAI= Hepatitis autoinmune; CBP= Cirrosis Biliar Primaria.

Se incluyó al análisis a los pacientes con descontrol de la glucosa, considerado estos a los que tuvieron un nivel de glucosa sérica mayor de 130 mg/dl, obteniendo un OR de 2.79 (1.45-5.38 IC 95% p=0.002), lo que sugiere que en los pacientes que tiene niveles elevados de glucosa en ayuno, o que ingresan con hiperglucemia incrementa riesgo de desarrollar encefalopatía. Además se incluyo al análisis, subgrupos del IMC, clasificándolos como Desnutridos (IMC <18), Sobrepeso (IMC 25.1-30) y Obesidad (IMC>30.1), sin obtener un riesgo incrementado de desarrollar encefalopatía en algunos de estos subgrupos. Nos llamo la atención el caso de la hemorragia digestiva, que mostro una tendencia a disminuir el riesgo (OR 0.417, IC 0.10-2.43 95% p=0.06).

Tabla 2. Factores asociados al desarrollo de Encefalopatía Hepática en pacientes con Cirrosis hepática.			
VARIABLE	OR	IC 95%	P
Diabetes Mellitus tipo 2	2.018	1.07-3.80	0.029
Infección	3.078	1.62- 5.83	<0.001
Glucosa >130mg/dl	2.797	1.45-5.38	0.002
IMC			
Desnutrición	Nulo	–	–
Normal	1	–	–
Sobrepeso	1.396	0.76-2.548	0.276
Obesidad	0.666	0.29-1.47	0.31
Ingesta de alcohol	2.622	0.23-29.4	0.41
Uso de diuréticos	1.71	0.93-3.13	0.82
Fármacos precipitantes de EH	5.389	0.59-49.2	0.97
Hemorragia digestiva	0.417	0.10-2.43	0.06
Desequilibrio hidroelectrolítico	3.232	1.63- 6.41	0.01
Estreñimiento	2.622	0.23-29.4	0.41
Falla Renal Aguda	6.753	3.04- 14.9	<0.001

Tomando en cuenta estos resultados, se identificó a las infecciones, al uso de diuréticos, el Diagnóstico de DM2, al DHE, la FRA y la glucosa sérica >130 mg/dl asociados al desarrollo de EH, por lo que se incluyeron al análisis

multivariado. Los resultados de este análisis arrojaron, para la presencia de DM2 un ORa de 1.59 (IC 95% 0.52-4.79), sin que exista significancia estadística de este riesgo (p=0.41), mismo caso para el uso de diuréticos (ORa 1.76 IC 95% 0.08-3.78 p=0.14), infecciones (ORa 2.06 IC 95% 0.93-4.54 p=0.07) y la glucosa sérica mayor de 130mg/dl (ORa 2.02 IC 95% 0.66-6.19 p=0.15) que en este análisis no mostraron significancia estadística. La presencia de DHE (ORa 2.98 IC 95% 1.27-6.98 p=0.01) y la Falla Renal Aguda (ORa 5.55 IC 95% 2.24-13.72 p=<0.001) se asociaron de forma significativa con el desarrollo de Encefalopatía Hepático en estos pacientes (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de Regresión Logística de los Factores asociados a desarrollo de Encefalopatía Hepático en pacientes con cirrosis.				
Variable	OR _a	I.C. 95%		p _a
Diabetes Mellitus tipo 2	1.594	0.529-	4.796	0.41
Uso de Diuréticos	1.766	0.823-	3.787	0.14
Infección	2.065	0.937-	4.545	0.07
DHE	2.985	1.274-	6.988	0.01
Falla Renal Aguda	5.551	2.244-	13.727	<0.001
Glucosa sérica >130mg/dl	2.028	0.663-	6.199	0.15
DHE: Desequilibrio hidroelectrolítico				

Se realizó un suabanálisis, para tratar de identificar si los variables relacionadas al desarrollo de Encefalopatía Hepática, se relacionaban también con algún grado de Encefalopatía Hepática. En primera instancia, se subdividió a los pacientes en dos grupos, aquellos que presentaban encefalopatía hepática leve que incluyeron pacientes con Grado I y Grado II de West Heaven, en el grupo de Encefalopatía Hepática severa a los pacientes con Grado III y Grado IV de West Heaven. Las variables Falla Renal Aguda, Presencia de DM2, Infección, Desequilibrio hidroelectrolítico y Descontrol glucémico (descontrol de la glucosa mayor de 130mg/dl) fueron las que se tomaron en cuenta para este análisis, ya

que mostraron una asociación significativa con el desarrollo de Encefalopatía Hepática en el análisis bivariado. Los resultados demostraron que la presencia de DM2 (OR 2.82 IC 1.27-6.23 p=0.012), la falla renal aguda (OR 3.85 IC 1.70-8.71 P=0.002) y el nivel de glucosa sérica > 130mg/dl (OR 2.75 IC 1.24-6.07 p=0.018) se relacionaron con el desarrollo de grados más severos de Encefalopatía Hepática. La infección se asoció con el desarrollo de grados leves de encefalopatía (OR 2.24 IC 1.12-4.38 p=0.031) (Tabla 4).

Tabla 4. Subanálisis del riesgo para desarrollo de Encefalopatía Hepática en base al grado de Severidad.						
VARIABLE	GRADO DE ENCEFALOPATÍA					
	EH LEVE			EH SEVERA		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Presencia de DM2	1.07	0.524-2.169	0.857	2.82	1.278-6.238	0.012
Infección	2.24	1.123-4.483	0.031	2.11	0.963-4.630	0.067
DHE	2.31	1.129-4.728	0.034	2.07	0.925-4.631	0.083
FRA	2.77	1.324-5.808	0.090	3.85	1.702-8.713	0.002
Glucosa Sérica > 130mg/dl	1.6	0.788-3.236	0.200	2.75	1.242-6.073	0.018
Nota: EH Leve= Grado I y II de West Heaven. EH Severa: Grado III y IV de West Heaven						
DM2= Diabetes Mellitus tipo 2. DHE= Desequilibrio hidroelectrolítico. FRA: Falla renal aguda.						

DISCUSIÓN

La encefalopatía hepática es un trastorno neuropsiquiátrico, complicación presente en el 40% de los pacientes con cirrosis hepática o shunts portosistémicos, que se desarrolla en algún momento de la vida de estos, y tiene repercusión negativa en la esperanza de vida de los pacientes^{1,3}. Múltiples mecanismos fisiopatológicos se han propuesto, pero ninguno de ellos explica todos los fenómenos presentes en la enfermedad. Así también, se han propuesto múltiples factores precipitantes. Pocos estudios han evaluado el efecto de la Diabetes Mellitus en la evolución clínica de los pacientes con cirrosis, pero algunos estudios retrospectivos, muestran incremento de complicaciones de la cirrosis en pacientes con diabetes o el desarrollo de diabetes como consecuencia de la enfermedad hepática^{18,19}. Algunos autores han propuesto a la Diabetes Mellitus tipo 2 como un factor asociado al desarrollo de encefalopatía hepática, fundamentados en diversos cambios fisiopatológicos que se presentan como la neuropatía visceral y el estreñimiento secundario, la inducción de algunas formas de glutaminasas y la liberación de citoquinas inflamatorias. La evidencia hasta el momento no ha dilucidado esta asociación, por lo que se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar si la DM2 es un factor desencadenante de Encefalopatía Hepática en pacientes con cirrosis.^{5,6,7}

De las características demográficas de la población, hubo una diferencia entre el grado de disfunción hepática como es esperado, hubo mayor número de pacientes con un puntaje de las escalas de Child Pugh y Meld más altas en el grupo de pacientes con Encefalopatía Hepática. No hubo diferencias entre la edad, sexo y peso entre los grupos. La cirrosis criptogénica y la causada por infecciones virales (VHB y VHC) fue más frecuente en los controles; en los casos la cirrosis secundaria al consumo de alcohol fue la causa principal. Los casos tuvieron mayor nivel de glucosa sérica en ayuno, de infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas y presencia de falla renal aguda. Hubo mayor número de pacientes con hemorragia digestiva en los controles.

En nuestro estudio de casos y controles se realizó un análisis bivariado y multivariado para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de Encefalopatía Hepática. La Falla renal aguda y la presencia de DHE fueron los factores asociados de forma significativa al desarrollo de Encefalopatía Hepática. La Diabetes Mellitus tipo 2, la glucosa sérica >130mg/dl, el uso de diuréticos y la Infección, mostraron una tendencia a favorecer el desarrollo de encefalopatía sin que esta asociación sea significativa estadísticamente.

Nos llamó la atención que la hemorragia digestiva muestra una tendencia a ser un factor protector del desarrollo de Encefalopatía Hepática, aunque la asociación no es significativa estadísticamente. Consideramos que este resultado se debe a un sesgo de la población estudiada, ya que el centro hospitalario donde se tomó la muestra es de referencia para tratamiento endoscópico de hemorragias digestivas, por lo que la cantidad de pacientes que ingresan por esta descompensación es desproporcionalmente más grande que de la que ingresa por otra causa (Encefalopatía Hepática, ascitis, infección, etc).

Los resultados de estudios previos realizados por Kalaitzakis y Sigal demostraron una asociación entre la diabetes Mellitus y la Encefalopatía Hepática.^{5, 15} En el estudio del primero, ya se había propuesto que la diabetes puede estar asociada al desarrollo de Encefalopatía Hepática en pacientes con cirrosis, independientemente que sea de etiología viral. En el estudio de Sigal y cols, se propuso a la DM2 como factor de riesgo para EH en pacientes con cirrosis por VHC que esperan trasplante hepático⁵. A diferencia del estudio de Kalatziakis donde se incluyeron pacientes con encefalopatía hepática mínima, nosotros no incluimos a estos pacientes., así también no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la Diabetes Mellitus y la Encefalopatía Hepática. Sin embargo, si se evidenció una asociación con el DHE (definido esto por el nivel sérico de Potasio < 3.0,mmol/L y de sodio menor de 130mmol/L) y la Falla Renal Aguda.

El estudio ya mencionado de Kalatziakis y cols, reporto también una asociación entre la desnutrición y la encefalopatía¹⁵, en este estudio se realizaron mediciones antropométricas como el grosor del pliegue tricípital y circunferencia media del brazo, IMC y el peso seco. Nosotros solo realizamos un análisis subclasificando a los pacientes en base al IMC en desnutridos, sobrepeso y obesos; debido a una muestra insuficiente de pacientes con desnutrición, no fue posible realizar el análisis en este subgrupo, y no se encontró asociación en el subgrupo de pacientes con obesidad y sobrepeso.

Realizamos un subanálisis para tratar de identificar si existe una relación entre el grado de Encefalopatía Hepática y las variables que se asociaron a esta. Se evidenció que la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2, la Falla Renal Aguda y la glucosa sérica mayor de 130mg/dl incrementan el riesgo de desarrollar un grado de Encefalopatía más severo que las demás variables estudiadas.

Las deficiencias del estudio son que existe un sesgo de selección por el tipo de población, ya que el centro hospitalario es de concentración en tratamiento y diagnóstico endoscópico, por lo que muchos pacientes ingresan con insuficiencia hepática leve o moderada y hemorragia digestiva, lo que puede explicar resultado de la hemorragia digestiva como un factor protector de hemorragia, aunque este resultado no sea de significado estadístico; así también, debido a que el intervalo de confianza es muy amplio, es probable que la muestra sea insuficiente para establecer una conclusión en este punto. Existe muestra insuficiente para evaluación de la desnutrición como factor asociada a Encefalopatía Hepática, ya que no se realizaron medidas antropométricas para clasificar a los pacientes.

Se requiere un estudio con mayor cantidad de población para corroborar los hallazgos encontrados.

CONCLUSIONES

- No existe relación significativa entre la presencia de Diabetes Mellitus tipo 2 y el desarrollo de encefalopatía Hepática clínicamente manifiesta en pacientes con cirrosis hepática.
- El Desequilibrio hidroelectrolítico (Hipokalemia e hiponatremia) y la Falla renal aguda, son factores que se asocian de forma significativa con el desarrollo de Encefalopatía Hepática clínicamente manifiesta en pacientes con cirrosis hepática.
- La Diabetes Mellitus tipo 2, la Falla Renal Aguda y la glucosa sérica mayor de 130mg/dl se relacionan con el desarrollo de grados mas severos de Encefalopatía Hepática (grado III y IV de West Heaven).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera RF, Rodríguez LC. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Annals of Hepatology*. 2011; 10 (Suppl.2): S36-S39.
2. Ciecko-Michalska I, Szczepanek M., Słowik A., Mach T., Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012; 642108: 1-7.
3. Bianchi G., Giovagnoli M., Sasdelli AS, Marchesini G. Hepatic encephalopathy and Health-related quality of life. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 159–170.
4. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA et al. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009 January 21; 15(3): 280-288.
5. Sigal S., Stanca C., Kontorinis N., Bodian, C., Ryan E. Diabetes Mellitus Is Associated with Hepatic. Encephalopathy in Patients with HCV Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1490–1496.
6. Jun DW, Kim KT, Lee OY et al, Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:1465–1471.
7. Ampuero J., Ranchal J. Role of diabetes mellitus on hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2013; 28:277–279.
8. Ampuero J, Ranchal I, Nuñ ez D, Díaz-Herrero MdM, Maraver M, et al. Metformin Inhibits Glutaminase Activity and Protects against Hepatic Encephalopathy. *PLoS ONE*. 2012; 7(11): e49279.
9. Watford M, Smith EM, Erbeding EJ The regulation of phosphate-activated glutaminase activity and glutamine metabolism in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochem J*. 1984;224:207–214.

10. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(5):453–460.
11. Allen KV, Frier BM, Strachan MW. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 169–75.
12. Vanhanen M, Koivisto K, Kuusisto J, et al. Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1998; 21: 398–402.
13. Stolck RP, Breteler MM, Ott A, et al. Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 1997; 20: 792–795.
14. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2335–40.
15. Kalaitzakis E., Olsson R., Henfridsson P., Hugosson I., Bengtsson M., Jalan R., Bjornsson E. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver International.* 2007. ISSN; 1478-3231
16. Butt Z, Jadoon N, Salaria O, Mushtaq K, Riaz I, Shahzad A, Hashmi A, Sarwar S. Diabetes mellitus and decompensated cirrhosis: Risk of hepatic encephalopathy in different age groups. *Journal of Diabetes.* 2013; 5: 449-455.
17. Gundling F, Seidl H, Strassen I, Haller B, Siegmund T, Umgelter A, Pehl C, Schepp W, Schumm-Draeger P. Clinical Manifestations and Treatment Options in Patients with Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *Digestion.* 2013; 87:75–84.
18. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:119–25.

19. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68–76.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
GASTROENTEROLOGÍA

Nombre _____ Edad _____

NSS: _____ No. Paciente: _____

Género: M _____ F _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Datos epidemiológicos:

CIRROSIS HEPÁTICA: TIEMPO DE DIAGNOSTICO: _____ CHILD PUGH (PUNTOS)
_____ MELD: _____ CAUSA DE LA
CIRROSIS _____

DIABETES MELLITUS TIPO 2 : SI ___ NO ___ TIEMPO DE DIAGNÓSTICO: _____

GLUCOSA SÉRICA AL MOMENTO DEL INGRESO O DE LA PRESENTACIÓN DE LA
ENCEFALOPATÍA _____

TRATAMIENTO: _____

INGESTA DE ALCOHOL: INICIO: _____ TERMINO: _____ GR/DIA: _____

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA: PRESENTE _____
AUSENTE ___ SEVERIDAD _____ TRATAMIENTO _____

USO DE DIURÉTICO: SI ___ NO ___ DOSIS _____

USO DE FÁRMACOS CAUSANTES DE ENCEFALOPATÍA. SI ___ NO ___ TIPO DE FÁRMACO Y
DOSIS: _____

HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SI ___ NO ___

INFECCIÓN SI ___ NO ___ TIPO DE INFECCIÓN _____

TRATAMIENTO _____

DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLÍTICO: SODIO: _____ POTASIO: _____

ESTREÑIMIENTO: SI ___ NO ___

FALLA RENAL AGUDA: SI ___ NO: _____