

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, MAYRA VERÓNICA VIZHÑAY REYES con C.I. 0104507355 autora del trabajo de graduación intitulado: “DESARROLLO DE INSULINO RESISTENCIA Y DIABETES TIPO DOS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS Y SU RELACIÓN CON EL ESTADÍO CLÍNICO SEGÚN LA ESCALA DE CHILD PUGH. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE FUERZAS ARMADAS HE-1, QUITO DE JUNIO 2013 – JUNIO 2014”, previa a la obtención del título profesional de ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA en la Facultad de Medicina:

- 1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 18 de mayo del 2015



Mayra Verónica Vizhñay Reyes
C.I. 0104507355

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA



DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

**“DESARROLLO DE INSULINO RESISTENCIA Y DIABETES TIPO DOS
EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS Y SU RELACIÓN
CON EL ESTADIO CLÍNICO SEGÚN LA ESCALA DE CHILD PUGH.
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE FUERZAS ARMADAS HE-1, QUITO DE JUNIO
2013 – JUNIO 2014”.**

AUTOR:

MAYRA VERÓNICA VIZHÑAY REYES

DIRECTOR: DR. PAUL ABARCA

DIRECTOR METODOLÓGICO: DRA. PAMELA CABEZAS

QUITO MAYO, 2015

Dedicatoria

A Dios, que en los momentos inciertos tomó mi mano para llevarme a donde debía estar; a Roberto, Graciela, Edi, Cristian, a mi compañero Edison, ellos, mi familia motor e inspiración en mis altos, bajos, en mi ausencia, en mi corazón todos los días.

Agradecimiento

A todos los médicos que influyeron en mi formación profesional y aportaron con su experiencia al emprendimiento de mi labor como médico y estudiante, a los pacientes quienes tuvieron esperanza día a día mi trabajo, en sus momentos de sufrimiento me enseñaron el valor de la vida.

INDICE

CAPITULO I.....	4
1.1. RESUMEN.....	4
1.2. ABSTRACT.....	6
1.3. INTRODUCCIÓN.....	8
1.3.1. Problema de investigación.....	9
1.3.2. Objetivos.....	10
1.3.3. Hipótesis.....	10
1.3.4. Universo de estudio.....	10
1.3.5. Tipo de estudio.....	11
1.3.6. Procedimiento de recolección de información.....	11
1.3.7. Plan de análisis de los resultados.....	12
1.3.8. Criterios de inclusión y exclusión.....	12
CAPITULO II.....	13
2.1. Conceptos básicos.....	13
2.2. Aspectos Epidemiológicos.....	13
2.3. Aspectos Fisiopatológicos.....	14
2.3.1. Homeostasis del glucosa.....	14
2.3.2. Insulina y su participación en la homeostasis de la glucosa.....	17
2.3.3. Acciones de la insulina.....	18
2.3.4. Péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1).....	20
2.3.5. Mecanismos de la insulino resistencia.....	21
2.3.6. Trastorno de la secreción de insulina.....	23
2.3.7. Producción hepática de glucosa y su papel en la insulino resistencia.....	23
2.4. El potencial diabetogénico de las hepatopatías crónicas.....	24
2.4.1. Hepatitis C.....	24
2.4.2. NASH.....	26
2.4.3. Hepatopatía inducida por alcohol.....	27
2.4.4. Hemocromatosis.....	27
2.5. Fisiopatología de la diabetes hepatógena.....	28
2.6. Metabolismo en los pacientes con cirrosis.....	32
2.6.1. Hipoglicemia.....	33
2.7. Implicaciones clínicas de la diabetes hepatógena.....	33

2.8.	<i>Diagnóstico de insulino resistencia y diabetes</i>	34
2.9.	<i>Diagnóstico de hepatopatía crónica y cirrosis</i>	36
2.9.1.	Técnicas de imagen	36
2.9.2.	Biopsia hepática.....	37
2.10.	<i>Historia natural de las hepatopatías</i>	38
2.11.	<i>Tratamiento de la diabetes hepatógena</i>	39
2.12.	<i>Pronóstico de las hepatopatías: herramientas de predicción.</i>	40
CAPITULO III RESULTADOS		42
CAPITULO IV DISCUSIÓN.....		53
CAPITULO V CONCLUSIONES		61
CAPITULO VI PROPUESTA		62
CAPITULO VII RECOMENDACIONES		63
CAPITULO VIII BIBLIOGRAFÍA		64
CAPITULO IX ANEXOS.....		69
9.1.	<i>ANEXO 1: DIAGNÓSTICOS DE LA CLASIFICACIÓN CIE-10 EN LA BÚSQUEDA DE LOS CASOS.</i>	69
9.2.	<i>ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES SEGÚN LA ADA 2014</i>	70
9.3.	<i>ANEXO 3: CRITERIO DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES O INSULINO RESISTENCIA SEGÚN LA ADA</i>	71
9.4.	<i>ANEXO 4: ESCALA DE CHILD PUGH</i>	72
9.5.	<i>ANEXO 5: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i>	73

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Características generales de la población	42
Tabla 2	Prevalencia de insulino resistencia, Diabetes Tipo 2, y Diabetes hepatógena.....	44
Tabla 3	Relación entre insulino resistencia y la etiología de la Hepatopatía crónica.....	44
Tabla 4	Riesgo de insulino resistencia en las hepatopatías de origen Criptogenica y Alcohólica.....	45
Tabla 5	Relación entre insulino resistencia y el estadio clínico según la escala de Child Pugh.....	46
Tabla 6	Riesgo de insulino resistencia en Child A vs Child B y C.....	46
Tabla 7	Riesgo de insulino resistencia en Child B vs Child A y C.....	47
Tabla 8	Riesgo de insulino resistencia en Child C vs Child A y B.....	48
Tabla 9	Relación entre diabetes hepatógena y la etiología de la hepatopatía crónica.	48
Tabla 10	Riesgo de diabetes hepatógena en las hepatopatías de origen criptogenica y Alcohólica.....	49
Tabla 11	Relación entre diabetes hepatógena y el estadio clínico según la escala de Child Pugh.....	50
Tabla 12	Riesgo de diabetes hepatógena en Child A vs Child B y C	50
Tabla 13	Riesgo de diabetes hepatógena en Child B vs Child A y C	51
Tabla 14	Riesgo de diabetes hepatógena en Child C vs Child A y B	52

CAPITULO I

1.1. RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 en pacientes con hepatopatías crónicas y su relación con el estadio clínico según la escala de Child Pugh.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo transversal cuyo universo de estudio lo constituyeron todos los pacientes con diagnóstico de hepatopatías crónicas de distinta etiología, no infecciosa, que hayan ingresado al servicio de gastroenterología del Hospital de las Fuerzas Armadas HE-1 de Quito durante un año. Se recolectaron datos de los expedientes electrónicos y físicos con número en un formulario, incluidos: etiología de la hepatopatía, motivo del ingreso hospitalario, glucosa en ayunas, postprandial, glicemias al azar, hemoglobina glicosilada en caso de tenerlos, además sobre el momento del diagnóstico del trastorno en el metabolismo de la glucosa en relación al diagnóstico de la hepatopatía, y según éstos, se agruparon en el diagnóstico de insulino resistencia y diabetes tipo 2 según los criterios 2014 de la ADA, se asignó el diagnóstico de diabetes hepatógena a aquellos con diabetes tipo 2 luego del diagnóstico de la hepatopatía y se relacionó la presencia de éstas con la etiología de la hepatopatía y el estadio de la hepatopatía determinada por la escala de Child Pugh.

Resultados: Fueron incluidos 72 pacientes, 44% fueron mujeres y 55% varones, la media de edad fue $69,8 \pm 14$ años, la principal etiología fue la criptogénica 41,7%; seguida de la alcohólica 30,6% y NASH 23,6%, para la etiología biliar 2,8% y autoinmune 1,4%, el principal motivo de ingreso fue la infección de cualquier foco 40,3%, la distribución según la escala de Child Pugh fue A: 29,2%, B: 36,1% y C: 34,7%.

La prevalencia de trastornos del metabolismo de la glucosa fue de un 73%, para insulino resistencia 29.1% y diabetes hepatógena 27,7%; 12 (16%) pacientes tuvieron diabetes tipo 2 previo a la hepatopatía. El análisis multivariado entre insulino resistencia y la etiología de la hepatopatía 9 pacientes (42%) de la etiología criptogénica tuvieron insulino resistencia ($\chi^2 = 0,031$), para diabetes hepatógena 10 pacientes (37,8%) correspondieron a la etiología

criptogénica ($\chi^2 = 0,696$). En el cruce de la variable estadio según Child Pugh: insulino resistencia la presentaron 7 pacientes en clase A (33,3%), 7 en clase B (33,3%) y 7 en clase C (33,3%) ($\chi^2 = 0,256$), ninguno de estos grupos presentó un OR significativo y para diabetes hepatógena 5 pacientes en clase A (21,9%), 8 en clase B (34,4%) y 7 en clase C (43,8%) ($\chi^2 = 0,281$) y al cruzar los grupos ninguno tuvo un OR significativo.

Conclusiones: Los pacientes con hepatopatías crónicas presentan prevalencia de insulino resistencia y diabetes tipo 2 (diabetes hepatógena) mayor que la población general y la presentación de estos trastornos no tienen una relación estadística con el estadio clínico según Child Pugh.

1.2. ABSTRACT

Objective: To determine the incidence of insulin resistance and type 2 diabetes in patients with chronic liver disease and to identify any relation between incidence of insulin resistance or type 2 diabetes and Child Pugh score.

Methodology: This was a cross-sectional study that included all patients with chronic liver disease of non-infectious etiology admitted to the Gastroenterology Hospital HE-1 in Quito over a one year period. Data were collected from electronic and physical records, including: etiology of liver disease, reason for admission, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, random blood glucose, glycosylated hemoglobin, and the time between diagnosis of liver disease and diagnosis of insulin resistance or diabetes. Patients with insulin resistance and type 2 diabetes were then identified based on the 2014 ADA criteria. These patients were divided into these groups: patients with insulin resistance identified after the diagnosis of hepatopathology, and type 2 diabetes identified after the diagnosis of hepatopathology (hepatogenous diabetes). The Child Pugh score was also calculated for all patients to determine the liver disease severity.

Results: We included 72 patients, 44% female and 55% male, with a mean age of 69.8 ± 14 years. The most common cause of liver disease was idiopathic (41.7%), followed by alcohol (30.6%), NASH (23.6%), autoimmune (1.4%), and biliary (2.8%) etiologies. The primary reason for admission was infection from any source (40.3%). Distribution by Child Pugh score was as follows: A: 29.2%, B: 36.1%, and C: 34.7%. Disorders of glucose metabolism were present in 73% of all patients: 29.1% had evidence of insulin resistance, 27.7% were diagnosed with hepatogenous diabetes, and 16% (12 patients) had preexisting type 2 diabetes. Multivariate analysis between Insulin Resistance and Etiology of Liver Disease revealed that, among those patients who developed insulin resistance, 9 patients (42%) had liver disease of idiopathic etiology ($\chi^2 = 0.031$). Among the patients who developed hepatogenous diabetes, 10 patients (37.8%) had liver disease of idiopathic etiology ($\chi^2 = 0.696$). When analyzed by Child Pugh score, insulin resistance developed in 7 patients (33.3%) in class A, 7 patients

(33.3%) in class B, and 7 (33.3%) in class C ($\chi^2 = 0.256$), no one present an OR statistically significant. Hepatogenous diabetes developed in 5 patients (21.9%) in class A, 8 patients (34.4%) in class B, and 7 patients (43.8%) in class C ($\chi^2 = 0.281$ CI: 2) as the same no one had an statistically significant OR.

Conclusions: The incidence of insulin resistance and type 2 (hepatogenous) diabetes in patients with chronic liver disease is higher than the general population. No statistical relationship was found between the development of insulin resistance or hepatogenous diabetes and Child Pugh score.

1.3. INTRODUCCIÓN

En el Ecuador no existen datos de la frecuencia de cirrosis ni de hepatopatías crónicas, sin embargo en la último censo de nacimientos y defunciones en el año 2013, estas patologías ocupan el séptimo lugar en causas de muerte equivalente a una tasa de 12,71 muertes por cada 100000 habitantes y mucho más importante la Diabetes Mellitus a la cabeza del listado con una tasa de 29,76 muertes por 100000 habitantes, por lo que a la luz de la evidencia, plantearse una relación entre éstas dos, incluso con un efecto sinérgico en mortalidad general, resulta preponderante. (INEC, 2013)

Por otro lado la Diabetes Mellitus en el estudio ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) que recolecta datos de los años 2011 a 2013, realizado en aproximadamente 90000 individuos y que cuyo objetivo fue evaluar el consumo de nutrientes y la comorbilidades cardiovasculares en la población, determina una prevalencia de Diabetes para la población del 10 a 59 años de 2,7%, siendo significativo que a partir del sexto decenio de vida la prevalencia aumenta hasta un 15,2%, demostrando la importancia de esta entidad en la morbilidad de la población. (Freire, y otros, 2013)

Enfocados a estas dos entidades clínicas y siendo bien conocido el papel de hígado en la homeostasis de la glucosa como fuente principal de glucosa endógena, además de ser el sitio principal de metabolismo de ácidos grasos y el sitio primario de degradación de la insulina es imposible no pensar en una asociación entre éstas dos entidades y las diferentes relaciones inversas en la patogénesis de las hepatopatías y los trastornos del metabolismo de la glucosa, conociéndose que el daño hepático puede ser consecuencia de una diabetes mellitus, que la diabetes mellitus y anomalías en la homeostasis de la glucosa, incluyendo la hipoglicemia, sean una complicación del daño hepático y que incluso pueda existir una relación coincidental entre estas patologías, (Gavin N, 1999) se describe una tercera entidad llamada diabetes hepatógena. (Perseghin, 2009)

La investigación del desarrollo de trastornos del metabolismo de la glucosa en pacientes con hepatopatías crónicas, se basa en la necesidad de reconocer a los mismos, como factores de riesgo para aumentar la mortalidad de éstos pacientes, además a la necesidad de demostrar la existencia de la llamada diabetes hepatógena misma que ha sido descrita históricamente, pero

no establecida como una complicación del daño hepático y que puede ser subdiagnosticada, al no realizarse la búsqueda de intolerancia a la glucosa y diferenciarla de la Diabetes tipo 2 diagnosticada previamente frente a otros factores etiológicos que no sea el daño hepático. (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009)

En estudios previos se ha demostrado que en las etapas iniciales del daño hepático y ante la ausencia de factores hereditarios que predispongan al desarrollo de diabetes tipo 2, es poco probable que se desarrolle diabetes hepatógena, y los trastornos de la glucosa se manifiestan cuando surge un deterioro de la función hepática, hecho ya soportado por evidencia en paciente con hepatitis C, por lo que podría tratarse de un marcador de la disfunción hepática severa. (Marulanda, 2006)

Tsutomu N., y col. realizaron un estudio con 56 pacientes cirróticos realizándose un test de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de glucosa, se encontró un 38% de sujetos diabéticos y su media de supervivencia fue peor que para no diabéticos, estableciendo una primera hipótesis sobre el valor pronóstico del test de tolerancia a la glucosa en éstos pacientes. (Tsutomu, Shingo, & Masahiko, 2006)

El hecho de tratar a la Diabetes e insulino resistencia como entidades que surgen como consecuencia de un fallo hepático crónico y la demostración de que se relaciona con el empeoramiento de su estadio clínico valorado por la clásica escala de Child Pugh; nos orienta al estudio de las mejores estrategias para su diagnóstico y manejo.

1.3.1. Problema de investigación

¿Desarrollan los pacientes con hepatopatías crónicas hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital de las FFAA HE-1 en el período de junio del 2013 a junio del 2014, insulino resistencia y diabetes; y guardan relación con el estadio clínico calificado por la escala de Child Pugh?

1.3.2. Objetivos

Objetivo General: Determinar la prevalencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo dos, en pacientes con hepatopatías crónicas y su relación con el estadio clínico según la escala de Child Pugh en el servicio de Gastroenterología del Hospital de las Fuerzas Armadas HE-1 de Quito, en el periodo de Junio 2013 a Junio 2014.

Objetivos Específicos

Determinar la prevalencia de insulino resistencia y diabetes tipo 2 en pacientes con hepatopatías crónicas que fueron hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital de las Fuerzas Armadas HE-1 de Quito en el periodo de junio del 2013 a junio del 2014.

Determinar si existe una relación entre la presencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 con los estadios de la hepatopatía determinados por medio de la escala de Child Pugh (Child Pugh A, B o C).

Indicar si existe una relación entre la etiología de la hepatopatía y el desarrollo de insulino resistencia y diabetes tipo 2.

1.3.3. Hipótesis

Los pacientes con hepatopatías crónicas desarrollan en el transcurso y progresión de su enfermedad resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, siendo esta mayor que en la población general, y mayor su prevalencia en cuanto peor es su estadio clínico según la escala de Child Pugh.

1.3.4. Universo de estudio

Constituido por 72 pacientes ingresados en el servicio de Gastroenterología del Hospital de las FFAA HE-1 que tienen diagnóstico de hepatopatía crónica de etiología no infecciosa, en cuyo

ingreso tuvieron especificado cualquiera de las patologías hepáticas de evolución crónica según la clasificación CIE-10 (anexo 1), en el periodo de junio del 2013 a junio del 2014.

1.3.5. Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, basado en la revisión de formularios y registros médicos físicos e informáticos de pacientes diagnosticados de hepatopatías crónicas no infecciosas que fueron hospitalizados en el período de un año (junio 2013- junio 2014) en el servicio de gastroenterología del Hospital de FFAA HE-1 de Quito, se determinó la prevalencia de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, diferenciando a los pacientes con éstas entidades previas y posterior al diagnóstico de la hepatopatía crónica, según los resultados de laboratorio tanto como glucosa en ayunas (al ingreso y al egreso para evitar sobre estimar la hiperglicemia reactiva), hemoglobina glicosilada y en caso de existir un test de tolerancia a la glucosa, utilizando los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association 2014 (anexo 2); se relacionó estadísticamente la insulino resistencia y la diabetes respectivamente con el estadio de la hepatopatía crónica estimado por la escala de Child Pugh (anexo 3).

1.3.6. Procedimiento de recolección de información

Se solicitó el listado de historias clínicas de los pacientes en cuyos diagnósticos de ingreso conste una hepatopatía crónica bajo una denominación de los códigos CIE 10, luego de contar con los permisos de la institución se revisó en el sistema informático con número de Historia Clínica y los expedientes médicos de los que se obtuvo la información que consta en el formulario de recolección de datos (anexo 4).

Para garantizar la calidad de los datos las historias clínicas que no aportaron la mayoría de la información requerida por letra ilegible, o porque los estudios de laboratorio requeridos no constaron en la historia fueron eliminados, en total se obtuvieron 78 formularios de los cuales 6 fueron excluidos quedando un universo de 72 historias clínicas.

1.3.7. Plan de análisis de los resultados

Todos los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS y en Excel. Se calcularon medidas descriptivas como frecuencias, desviación estándar, media y mediana, el análisis de las relaciones entre variables categóricas (Diabetes tipo 2 e insulino resistencia y hepatopatías crónicas y Child Pugh) se efectuó a través de la razón de ventajas (OR) utilizando un intervalo de confianza de 95% (IC95%) de seguridad, para los principales estimadores, además se calculó el chi cuadrado (tabla de 2 x 3) con un estimador $p = \leq 0.05$.

1.3.8. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 20 años en adelante con diagnóstico de hepatopatía crónica por un médico especialista gastroenterólogo, cuyo diagnóstico corresponda a una entidad especificada en los códigos CIE 10 (anexo 1).
- Pacientes con hepatopatías crónicas que hayan sido hospitalizados en el servicio de gastroenterología del hospital de las FFAA HE-1 en el periodo de junio del 2013 a junio del 2014, por distintas comorbilidades.
- Pacientes con hepatopatías crónicas en cuyo registro clínico tengan resultados de laboratorio de al menos uno de estos tres: 2 resultados glucosa en ayunas (ingreso y previo al egreso), hemoglobina glicosilada y/o test de tolerancia a la glucosa.

Criterios de Exclusión

- Paciente con Diagnóstico de hepatopatías crónicas de origen infeccioso.
- Pacientes en cuyo expediente médico no consten algún resultado de glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada o un test de tolerancia a la glucosa.
- Pacientes que no hayan sido estratificados en un estadio de la escala de Child Pugh.

CAPITULO II DESARROLLO DEL TRABAJO

2.1. Conceptos básicos

Las hepatopatías crónicas son entidades clínicas que afectan al hígado en sus diferentes estructuras celulares y anatómicas que tienen carácter crónico, que conllevan a un deterioro progresivo, la mayoría de veces irreversible de las funciones del órgano, que tendrán en común un desenlace en cirrosis hepática; que representa histológicamente un estado de pérdida del parénquima hepático, con formación de septos fibrosos y nódulos de regeneración estructuralmente anormales, dando lugar a una distorsión de la arquitectura hepática normal y una alteración en la microcirculación y que se traduce en un estado de insuficiencia hepática es decir el deterioro o pérdida de todas las funciones metabólicas que cumple tan importante órgano. (García, Gonzáles, & Moreno-Otero, 2012)

En nuestro medio no todos los pacientes hepatópatas crónicos, terminan en una biopsia hepática por los riesgos que implica cuando generalmente los pacientes diagnosticados se encuentra en condiciones poco óptimas para realizarse procedimientos invasivos, además de las indicaciones claras para realizar una biopsia hepática, por el balance coste beneficio y finalmente porque se realiza diagnóstico por imagen, clínica y paraclínica de las hepatopatías crónicas en general.

2.2. Aspectos Epidemiológicos

En el último informe de estadísticas mundiales de salud (2014), la OMS anota un progreso en esperanza de vida de aproximadamente 9 años más en los países con ingresos bajos como el nuestro, pero cuando se describen las 20 principales causas de muerte prematura para hombres y mujeres a nivel mundial se numera a la cirrosis en el décimo séptimo lugar. (OMS, 2014)

En nuestro país, al realizar una búsqueda exhaustiva no existen datos oficiales sobre prevalencia de hepatopatías crónicas ni de cirrosis, si bien se describió anteriormente ocupa el séptimo lugar como causa de muerte, en un estudio realizado en la Universidad de Cuenca se encontró una prevalencia de 7% de cirrosis hepática. (Bolaños, 2009)

Existe una descripción mayor en un grupo de 770 pacientes del Hospital Carlos Andrade Marín en donde se encontró que la edad media de presentación de cirrosis es de 64 años, es más prevalente en varones y que la etiología alcohólica era la principal. (Abarca, Peñaherrera, Garcés, Rodríguez, Atiaja, & Carrillo, 2005)

Respecto a los trastornos del metabolismo de la glucosa no se cuenta con datos a nivel local, sin embargo en México se describe hasta un 60% de pacientes con cirrosis que desarrollarán diabetes tipo 2. (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009)

2.3. Aspectos Fisiopatológicos

El hígado usa la glucosa como sustrato y tiene la capacidad de reservarla como glucógeno (glucogénesis) y sintetizarla a partir de sustratos no hidrocarbonados en el proceso llamado gluconeogénesis, Mann and Magath demostraron en 1992 que tras una hepatectomía total en un perro, resultó en la muerte dentro de pocas horas producto de un shock hipoglicémico, comprobando el papel primordial del hígado en el mantenimiento de la norma glicemia. (Mann & Magath, 1922)

2.3.1. Homeostasis del glucosa

El producto final de la digestión de hidratos de carbono en el tubo digestivo es la glucosa en 80%, convirtiéndose en la vía final para el transporte de todos los hidratos de carbono a las células tisulares.

El hepatocito juega un papel preponderante desde la interconversión entre monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), además que genera como producto final nuevamente glucosa, la enzima principal en esta reacción es la glucosa fosfatasa que descompone la glucosa 6 fosfato en glucosa y fosfato para que exista glucosa libre en la circulación.

Transporte intercelular de glucosa: la glucosa tiene un peso molecular de 180, y se transporta por difusión facilitada en la mayoría de las células difundiendo de un lugar de mayor a menor

concentración; no así en la mucosa gastrointestinal y en el epitelio tubular renal en donde existe cotransporte activo de sodio-glucosa que requiere energía para el transporte contra corriente.

Acción de la insulina: cuanto más insulina secrete el páncreas la velocidad de transporte de glucosa aumenta 10 veces o más en relación al transporte en ausencia de insulina, esto con la excepción del hepatocito y neuronas donde existe transporte incluso en ausencia de insulina.

Fosforilación de la glucosa: al ingresar a la célula la glucosa se une a un radical fosfato mediante la enzima glucocinasa hepática, esta fosforilación es irreversible excepto en el hepatocito, el epitelio de túbulo renales y el epitelio intestinal ya que en éstas últimas está presente la glucosa fosfatasa que revierte la fosforilación, es decir mientras exista fosforilación la glucosa permanece dentro de la célula y su capacidad de difusión desaparece, con la excepciones antes nombradas.

Una vez que la célula capta glucosa se la utiliza para producir energía y en otros casos se almacena como glucógeno, un polímero de glucosa, éste se puede almacenar en todas las células del organismo sin embargo el hígado almacena hasta un 5 a 8% de su peso como glucógeno y el miocito de 1 a 3%.

La glucogenogénesis se produce cuando la glucosa primero se une al fosfato para formar la glucosa 6 fosfato, glucosa 1 fosfato, convirtiéndose posteriormente en uridina difosfato glucosa que finalmente se convierte en glucógeno, las enzimas participantes además producen compuestos más pequeños como ácido láctico, el glicerol, el ácido pirúvico y algunos aminoácidos desaminados que también se pueden transformar en glucosa o compuestos a fines e ingresar al proceso de glucogenogénesis.

Glucogenólisis: es el proceso en el cual el glucógeno almacenado dentro de la célula se transforma nuevamente en glucosa para ser utilizada en procesos que requieran energía. No se trata de un proceso inverso de la gluconogénesis sino una reacción en la que cada rama del polímero de glucógeno sufre fosforilación catalizada por la fosforilasa. La fosforilasa en condiciones de reposo es inactiva y se activa por las siguientes vías: 1) Activación hormonal por adrenalina o glucagón produciendo glucogenólisis rápida, su efecto principal es la síntesis de

AMP cíclico. 2) El sistema nervioso simpático aumenta la disponibilidad de glucosa de forma rápida mediante la secreción de adrenalina que logra una descarga de glucosa a partir de glucógeno de las células hepática y el músculo. 3) El glucagón, hormona secretada por las células alfa pancreáticas, ante niveles bajos de glicemia, activa AMP cíclico para liberar glucosa a partir del glucógeno hepático.

A partir de un mol de glucosa se genera un total de 38 moles de ATP, las vías por las que se libera esta energía se expone en los siguientes párrafos.

Glucólisis:

El término glucólisis significa partición de una molécula de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico en un proceso de diez reacciones químicas, en presencia de enzimas. El primer paso será la conversión de la glucosa en fructosa 1,6-fosfato, se subdivide en dos moléculas de gliceraldehido-3fosfato, que finalmente luego de 5 reacciones sucesivas se convertirán en ácido pirúvico.

En el proceso de conversión de 1,3-difosfoglicérico y del ácido fosfoenol-pirúvico y finalmente de ácido pirúvico se genera mayor cantidad de energía, se precisa así, 2 moles de ATP para fosforilar la glucosa por lo tanto la ganancia neta de ATP en la glicólisis es de 2 moles por cada mol de glucosa utilizado, equivalentes a una eficiencia global de síntesis de ATP de 43%.

Ciclo del ácido cítrico (Ciclo de Krebs)

Luego de la glucólisis el ácido pirúvico sufrirá una transformación en Acetil CoA, que ingresa a la matriz mitocondrial para un proceso enzimático cuya finalidad es generar cantidades mayores de energía en forma de ATP, este proceso se denomina ciclo tricarboxílico o ciclo de Krebs en honor a Hans Krebs quien lo descubriría por primera vez. (Guyton & Hall, 2011)

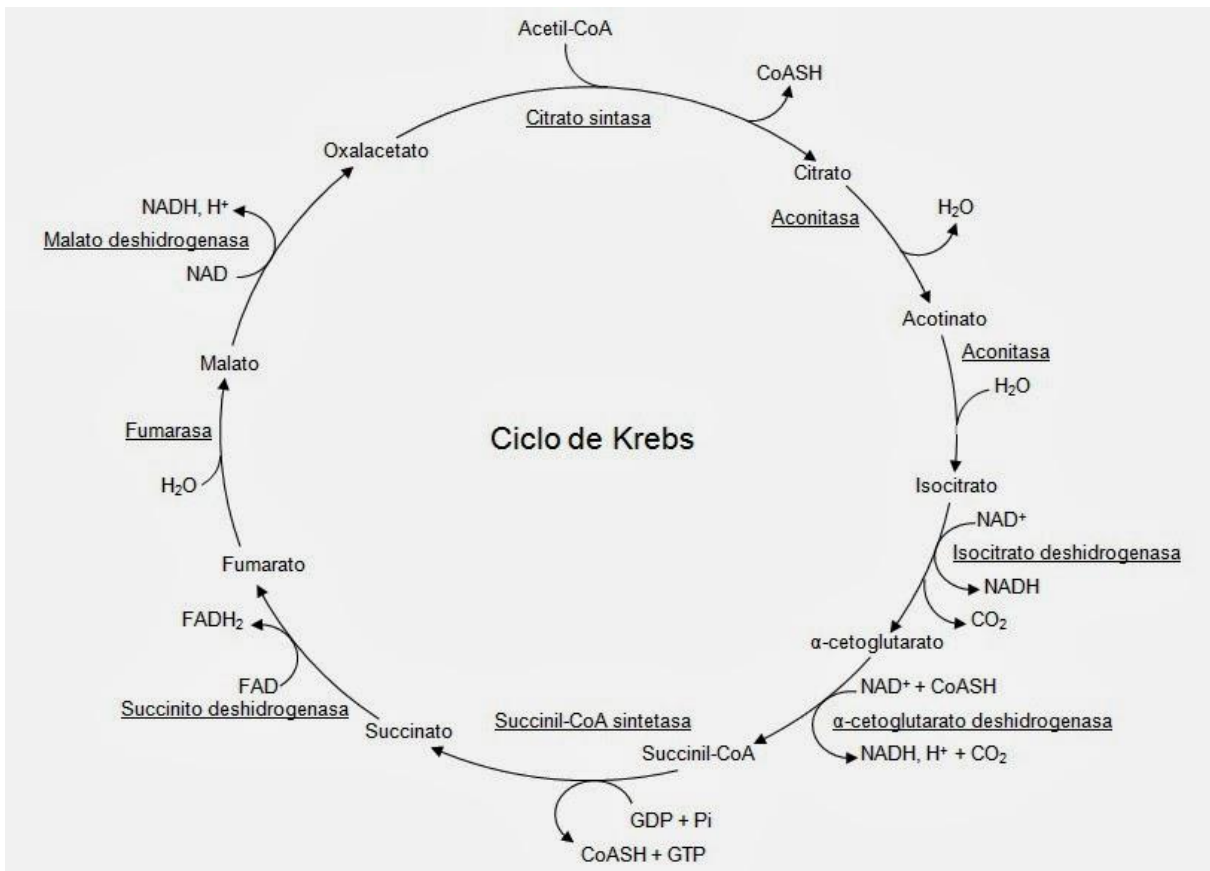


Figura 1: Ciclo de Krebs. Feduchi E., Blasco I., Romero C., Yañez E. 2010. Bioquímica conceptos esenciales. Reacciones del Ciclo de Krebs. Pag 240. (Feduchi, Romero, Blasco, & Yañez, 2010)

Durante cada vuelta por el ciclo del ácido cítrico se forma una molécula de ATP, debido a que cada molécula de glucosa se divide en dos moléculas de ácido pirúvico, por cada molécula de glucosa ocurren dos vueltas del ciclo, con un resultado de dos moléculas más de ATP.

2.3.2. Insulina y su participación en la homeostasis de la glucosa

La insulina es una hormona polipeptídica secretada por las células β de los islotes pancreáticos. Se sintetiza como una sola cadena polipeptídica en el retículo endoplásmico rugoso: la preproinsulina. Esta proteína se encierra en microvesículas en las cisternas del retículo endoplásmico, donde sufre

algunas modificaciones en su estructura, con el plegamiento de la cadena y la formación de puentes disulfuro.

Se forma así la molécula de proinsulina que se transporta al aparato de Golgi, donde se empaqueta en gránulos de secreción. Durante la maduración de estos gránulos, la proinsulina es atacada por enzimas proteolíticas que liberan la molécula de insulina y el péptido C. Estos gránulos que contienen cantidades equimolares de insulina y péptido C, además de una pequeña proporción de proinsulina sin modificar, son expulsados por un complejo sistema de microtúbulos y microfilamentos hacia la periferia de las células β . Cuando se fusiona la membrana del gránulo con la membrana celular se disuelven ambas en el punto de contacto y se produce la exocitosis del contenido del gránulo.

Las células β de los islotes pancreáticos funcionan como un sensor energético en general y de la glucemia en particular, lo que les permite integrar simultáneamente señales de nutrientes y moduladores. La llegada del alimento al tubo digestivo y su posterior absorción se acompaña de numerosas señales que son: aumento de los niveles de glucosa y de otros metabolitos en plasma, secreción de algunas hormonas gastrointestinales, activación de nervios parasimpáticos, etc. Todas estas señales controlan la secreción de insulina.

2.3.3. *Acciones de la insulina*

La insulina actúa a nivel celular, uniéndose a su receptor de membrana, una multisubunidad transmembrana de tipo glicoproteína que contiene actividad de tirosina cinasa estimulada por la insulina. El contenido de receptores de insulina es variable, su número aumenta en células de respuesta al metabolismo energético: músculo, hígado y tejido adiposo.

Resumen de las acciones de la insulina:

En el hígado

- Incrementa la actividad y estimula la síntesis de la glucocinasa, favoreciendo la utilización de la glucosa.

- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la glucocinasa, fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Favorece la síntesis de glucógeno, estimulando la actividad de la glucógeno sintetasa.
- Reduce la gluconeogénesis, al disminuir principalmente la síntesis de la fosfo-enol-piruvato-carboxi-cinasa (PEPCK).
- Estimula la síntesis de proteínas.
- Aumenta la síntesis de lípidos, al estimular la actividad de la ATP citrato liasa, acetil-CoA-carboxilasa, “enzima málica” y de la hidroximetil-glutaril-CoA reductasa.
- Inhibe la formación de cuerpos cetónicos

En el tejido muscular:

- Estimula la entrada de glucosa (por translocación de los GLUT 4 hacia la membrana).
- Aumenta la glucólisis por estimulación de la fosfofructocinasa I y de la piruvatocinasa.
- Estimula la síntesis de glucógeno al estimular la actividad de la GS.
- Favorece la entrada de aminoácidos a la célula y su incorporación a las proteínas, estimula la síntesis e inhibe el catabolismo de proteínas.
- Estimula la captación y utilización de los cuerpos cetónicos.
- La insulina estimula la bomba Na^+/K^+ , lo que favorece la entrada de K^+ a las células.

En el tejido adiposo:

- Estimula la captación (GLUT 4) y utilización de glucosa por el adipocito.
- Aumenta la vía de las pentosas que aporta NADPH al estimular a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

- Favorece la captación de ácidos grasos al estimular a la enzima lipoproteínalipasa 1, que degrada los triglicéridos contenidos en las lipoproteínas.
- Estimula la síntesis de triglicéridos (al promover la glucólisis y la vía de las pentosas) e inhibe los procesos de lipólisis, por lo que se favorece la acumulación de éstos en los adipocitos. (Guyton & Hall, 2011)

2.3.4. Péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1)

El péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) hace parte de las moléculas denominadas incretinas, es un péptido que consta de una cadena de 30 aminoácidos, producido por las células L del intestino a través de un proceso de diferenciación del proglucagón y liberado a partir de la ingestión de alimentos. El actual conocimiento de la regulación de la expresión del gen de proglucagón, el cual es expresado en estas células, y el impacto a nivel intestinal y cerebral ha sido objetivo de exhaustiva revisión.

El GLP-1 es metabolizado de forma extraordinariamente rápida e inactivado por la enzima dipeptidil peptidasa IV aun antes de que la hormona sea liberada completamente al tracto digestivo lo cual hace evaluar la posibilidad de que la acción de GLP-1 esté mediada a través de neuronas sensitivas en el intestino y receptores hepáticos para GLP-1

Se han observado efectos diferenciales in vivo, en comparación con los efectos en células aisladas en laboratorio. De este modo, en células múridas aisladas, la acción de GLP-1 llevó a producir un efecto estimulante en la secreción de glucagón, producto de la interacción del péptido con los receptores acoplados a proteína G que activan la adenilato ciclasa, con un consecuente incremento en los niveles de AMPc de tal forma que el mecanismo responsable del efecto supresor de GLP-1 es un mecanismo paracrino al parecer. Sin embargo, el GLP-1 también puede actuar a través de una interacción con el sistema nervioso autónomo modificando la función celular. El GLP-1 también ha sido implicado como regulador fisiológico del apetito y de la ingesta, ya que una disminución en la secreción de GLP-1 puede contribuir con el desarrollo de obesidad y una secreción exagerada puede ser responsable de episodios de hipoglucemia reactiva postprandial.

A partir del GLP-1 se incrementa la producción de insulina y se inhibe, de igual manera, la liberación de glucagón. Debido a estas características de acción dual, el GLP-1 es un potencial blanco terapéutico en el manejo de los pacientes diabéticos que cursan con deficiencia de insulina en presencia de estados de hiperglucagonemia. (Willard & Kyle, 2012)

2.3.5. *Mecanismos de la insulino resistencia*

Se denomina insulino resistencia a la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos destinatarios (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad.

La resistencia es relativa, porque los niveles supranormales de insulina circulante normalizarán la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina se desplazan hacia la derecha demostrando una menor sensibilidad y una respuesta máxima disminuida, lo que refleja disminución global del uso de glucosa en un 30 a 60% menos que en los individuos normales.

La insulino resistencia altera la utilización de glucosa por los tejidos insulino sensibles y aumenta la producción hepática de glucosa, estos efectos resultan en hiperglucemia que define a la Diabetes Mellitus. El aumento de la producción hepática de glucosa es causa predominante de los elevados niveles de glucosa en ayunas, mientras que la disminución de la utilización periférica de glucosa produce hiperglicemia postprandial. (Alvin, 2012)

Hasta la actualidad se desconoce el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2, los niveles de receptor de insulina y de actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, pero lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al respecto. Por ejemplo, el defecto en las señales de cinasa de PI-3 puede disminuir la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. Otras anormalidades comprenden la acumulación de líquido dentro de miocitos de fibra estriada que puede disminuir la fosforilación oxidativa mitocondrial y aminorar la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina. La menor oxidación de

ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos de fibra estriada pueden generar especies de oxígeno reactivas como los peróxidos de lípido. Cabe insistir que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona, como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que acelerarían en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la aterosclerosis. (Alvin, 2012)

Está bien establecido el papel de la obesidad central o visceral, como parte del proceso patógeno. La mayor masa adipocitaria hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos, como ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4, leptina, TNF, resistina y adiponectina. Las adipocinas juegan un rol en la regulación del peso corporal, el apetito y el gasto energético global y modulan la sensibilidad a la insulina. En los sujetos obesos disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, que es un péptido insulinosensibilizante, y esto contribuiría a la resistencia a la insulina, por parte del hígado. Los productos de los adipocitos y las adipocinas además generan un estado inflamatorio y ello explica el aumento de reactantes de fase aguda como IL-6 y proteína C reactiva en la diabetes Mellitus. La inhibición de las vías de señales inflamatorias como las del factor nuclear KB, al parecer mejoran la sensibilidad a la insulina y mejoran la hiperglucemia en modelos animales. (Alvin, 2012)

Para identificar insulino resistencia se realiza la medición de insulina sérica que se encuentra elevada asociada con un concentración sérica de glucosa normal o alta, en la práctica, solamente se realiza este estudio cuando se evalúa pacientes con características clínicas de una insulino resistencia extrema. (Mantzoros, 2015)

Cuando existe insulino resistencia y en casos excepcionales es necesario de igual manera determinar la estructura y la actividad biológica de la insulina del paciente, ya que pueden existir mutaciones del gen de la insulina, resultando en una producción de una hormona anormal con un bioactividad baja a pesar de mantener un inmunoreactividad normal. La circulación en el organismo de esta hormona anormal promueve la insulino resistencia endógena, pero podría existir respuesta adecuada a la insulina exógena. (Mantzoros, 2015)

2.3.6. Trastorno de la secreción de insulina.

La secreción de insulina y la sensibilidad a ella están relacionadas entre sí, por ejemplo en la diabetes tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulino resistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio el defecto de la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa. La respuesta a otros secretagogos diferentes de la glucosa, como la arginina, está intacta. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza a un estado de secreción de insulina visiblemente inadecuado.

La razón del declive de la capacidad secretora de insulina en la diabetes tipo 2 no está clara, a pesar de que se supone que un segundo defecto genético lleva al fracaso de las células beta. El poli péptido amiloide de los islotes, o amilina, es concentrado por la célula y probablemente forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de diabéticos de tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. También el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes y lleva a un empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia se acompaña con frecuencia de un mejor funcionamiento insular, además la elevación de los valores de ácidos grasos libres también empeora el funcionamiento de los islotes. La masa de células beta disminuye en personas con diabetes tipo 2 de larga evolución. (Alvin, 2012)

2.3.7. Producción hepática de glucosa y su papel en la insulino resistencia.

Cuando existe una alteración en el metabolismo de la glucosa sea diabetes tipo 2 o insulino resistencia, existe además una resistencia hepática a la insulina que refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el periodo posprandial.

Como resultado de la resistencia a la insulina en el tejido adiposo en el caso de los pacientes obesos, el flujo de ácidos grasos libres desde los adipocitos aumenta y ello hace que se

incremente la síntesis de lípidos (VLDL) y de triglicéridos en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípido o esteatosis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica y anomalías en las pruebas de función hepática. (Alvin, 2012)

2.4. El potencial diabetogénico de las hepatopatías crónicas

En un estudio publicado recientemente en el que se incluyó pacientes cirróticos compensados con normo-glucemia en ayunas y sin antecedentes familiares de Diabetes tipo 2, hasta el 77% tenían Diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa diagnosticado por medio de la Test de tolerancia oral a la glucosa. Y en el 38% de los casos, la Diabetes Mellitus fue subclínica. (Nishida, y otros, 2006)

Dependiendo de la etiología, el grado del daño hepático y los criterios diagnósticos utilizados la incidencia de intolerancia a la glucosa varía desde un 60 a un 80% y el de diabetes entre 20 a 60%. Es bien sabido que desde estadios temprano del daño hepático crónico, la insulino resistencia y la intolerancia a la glucosa se puede encontrar en un gran porcentaje de individuos. La diabetes en este caso manifiesta el deterioro de las funciones hepáticas, esta diabetes hepatógena puede considerarse un marcador de progresión del fallo hepático. (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009).

Las patologías hepáticas en las que se ha encontrado asociación y el desarrollo de Diabetes tipo 2, incluyen la esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis crónica viral, hemocromatosis y la hepatopatía alcohólica (Hickman & Macdonald, 2007),

2.4.1. Hepatitis C

El mecanismo por el que los pacientes con hepatitis C (HVC) desarrollan diabetes es desconocida, pero éste hecho ha sido claramente evidenciada en aquellos pacientes con HVC que han sido receptores de transplante hepático quienes desarrollan Diabetes post transplante en comparación con pacientes transplantados por otras indicaciones.

Un metanálisis inicial que incluyó 34 estudios se estima que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus aumente en un 70% en pacientes infectados con HCV. (Allison, Wreghitt, Palmer, & Graeme, 1994)

La infección por HCV has sido vinculada con insulino resistencia sin progresión a diabetes, contribuyendo a la progresión de la fibrosis hepática, identificándose además los genotipos virales que exhiben la característica de desarrollar insulinoresistencia: genotipos 1 y 4 con niveles de ARN virales plasmáticos elevados.

Además se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de diabetes en pacientes infectados con HCV como adultos mayores, obesidad, fibrosis hepática severa e historia familiar de diabetes mellitus. (Moucari, Asselah, & Cazals-Hatem, 2008)

A pesar de la elevada prevalencia de esta correlación se ha postulado una sobreestimación de la misma probablemente debida a las siguientes:

- Los pacientes con diabetes tiene mayor exposición parenteral que la población general por lo tanto, riesgo aumentado de transmisión de virus.
- No se tratan de estudios clínicos controlados. (Moucari, Asselah, & Cazals-Hatem, 2008)

La instauración de un tratamiento para la infección por HCV puede disminuir el riesgo de diabetes mellitus, en al menos dos reportes, la respuesta virológica a la terapia con interferón fue asociada con una incidencia reducida de diabetes mellitus. En otro reporte, la insulino resistencia disminuye en pacientes con adecuada respuesta virológica pero no en pacientes que no responden al tratamiento, en contraste la presencia de insulinoresistencia interfiere negativamente en la respuesta a la terapia antiviral con interferón y ribavirina. (Conjeevaram, Wahed, Afdhal, Howell, Everhart, & Hoofnagle, 2011)

2.4.2. NASH

Corresponde a las siglas en inglés conocidas ampliamente en el medio de “*non alcoholic steatohepatitis*” es decir esteatohepatitis no alcohólica, ésta está ampliamente relacionada con la obesidad visceral, hipertrigliceridemia y virtualmente todos los pacientes tienen resistencia a la insulina, por lo que no será sorprendente que la Diabetes Tipo 2 está presente en un 30 a 45% de este grupo de pacientes.

La resistencia a la insulina juega un papel primordial en el desarrollo de esteatosis hepática en la NASH (esteatohepatitis no alcohólica), estudios previos han reportado que los pacientes con NASH son insulino resistentes a nivel hepático y muscular, sin embargo solo unos pocos estudios han reportado el rol del tejido adiposo y su relación proporcional con el grado de esteatosis hepática. Normalmente el tejido adiposo tiene funciones básicas al ser la principal fuente de ácidos grasos libres necesarios para la síntesis de triglicéridos a nivel hepático, el exceso de ácidos grasos libres produce lipotoxicidad hepática directa, el fallo en la inhibición de la lipólisis mediado por la insulina, es uno de los principales mecanismos de insulino resistencia en el NASH, con la consecuente sobrecarga de ácidos grasos libres y acumulación patológica de ácidos grasos en el parénquima hepático, alterando la señalización de la insulina y la subsecuente activación de la cascada inflamatoria. La adaptación al estrés oxidativo aumenta aún más la insulino resistencia hepática, dislipidemia y esteatohepatitis con disfunción mitocondrial, stress en el retículo endoplásmico y formación de especies de oxígeno reactivo con daño hepatocelular resultante. En qué grado la insulino resistencia hepática y el desarrollo de esteatohepatitis es proporcional a la magnitud de la insulino resistencia en el tejido adiposo no ha sido claramente explicado.

Lomonaco et. Al., desarrolló un estudio cuyo objetivo fue entender el rol de un tejido adiposo disfuncional sobre parámetros metabólicos e histológicos de pacientes obesos con hígado graso no alcohólico (NASH), para esto se realizó una medición metabólica exhaustiva junto a una biopsia hepática, en sujetos obesos metabólicamente sanos no se encontró esteatohepatitis, además se encontró que una modesta insulino resistencia a nivel del tejido graso se traduce en elevación de aminotransferasas, dislipidemia, reducción de la adiponectina plasmática e insulino resistencia muscular y hepática; esteatosis hepática y NASH demostrada

histológicamente. Además la fibrosis hepática se encuentra relacionada con el grado de necroinflamación del tejido graso. (Lomonaco, y otros, 2012)

La NASH es la forma más avanzada de esteatosis hepática, la asociación entre NASH y cirrosis es muchas veces indistinguible de la cirrosis criptogénica.

2.4.3. Hepatopatía inducida por alcohol

Existe datos contradictorios al explicar esta hipótesis, así, en sujetos sin hepatopatía existen un estudio grande realizado en Japón en donde se encuentra un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, (Seike, Noda, & Kadowaki, 2008) y en otra revisión sistemática se encuentra que la ingesta de una cantidad moderada de alcohol a largo plazo, mejora la sensibilidad a la insulina y previene por lo tanto el desarrollo de diabetes. (Pietraszek, Geengersen, & Hermansen, 2010)

Estudios pequeños demuestran un incremento del riesgo relativo para desarrollar diabetes tipo dos en los sujetos con hepatopatía alcohólica encontrándose relación directa con la cantidad de alcohol ingerido ya que se aumenta al doble en los que ingieren más de 270 g de alcohol por semana en comparación con los que ingieren de 60g a 120g. La intoxicación aguda provoca una disminución en la captación de glucosa mediada por insulina. (Wei, Gibbons, Mitchell, Kampert, & Blair, 2000)

Por otra parte, los pacientes con alcoholismo crónico con frecuencia presentan daño pancreático crónico y lesión de las células beta de los islotes pancreáticos dando como consecuencia diabetes mellitus pudiendo explicar el fenómeno.

2.4.4. Hemocromatosis

La hemocromatosis idiopática se ha asociado clásicamente a la presencia de diabetes mellitus.

La hemocromatosis hereditaria se caracteriza por una acumulación de hierro en varios órganos, siendo el hígado uno de los primeros órganos afectados, ésta anomalía en el metabolismo del hierro es producida por una mutación del gen *HFE*.

Existen además estudios que demuestran que la hemocromatosis secundaria a la utilización de las poli-transfusiones, en especial en pacientes con enfermedades hematológicas, podría explicar un aumento en el diagnóstico de Diabetes en estos pacientes.

En el páncreas la concentración de hierro se produce de forma principal en los acinos de secreción exócrina, existiendo además depósito en los islotes de Langerhans con alteración de la función de las células *B* y la subsecuente secreción alterada de insulina, ésta es la razón que explica la aparición de Diabetes tipo 2 hasta en un 50% de pacientes con hemocromatosis hereditaria (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009); cuando se produce este deterioro de la célula beta, la diabetes se convierte en irreversible.

El grado de intolerancia a los hidratos de carbono que presentan estos pacientes está en relación con la sobrecarga de hierro y el grado de hepatopatía que presentan. La resistencia a la insulina es secundaria en estos pacientes a las alteraciones en el metabolismo de la insulina y glucosa en el hígado, así como en los tejidos periféricos. (De Luis, Aller, Cuellar, & Terroba, 2000)

2.5. Fisiopatología de la diabetes hepatógena

Para empezar diremos brevemente como participa el hígado en la respuesta del organismo a la insulina. En ayuno el hígado libera glucosa a la circulación. Y después de ingerir alimentos, dado que el nivel de glucosa aumenta, se secreta insulina desde el páncreas y esta actúa a nivel del músculo y el tejido adiposo para estimular el ingreso de glucosa y a su vez el hígado suprime la salida y producción de glucosa. En presencia de resistencia a la insulina más insulina es requerida para el mismo efecto. (Hickman & Macdonald, 2007)

Los mecanismos por los que se produce la insulino resistencia son desconocidos pero se ha supuesto una alteración en los procesos de entrada y salida de glucosa mediada por insulina en

el hígado, la hiperinsulinemia, además de la influencia de los ácidos grasos libres en un hígado esteatósico como respuesta alterada de la función de las adipocinas. (Pacini, 2008); en este contexto se ha propuesto la activación de la “proteincinasa C” que inicia una cascada de eventos que terminan en la inhibición de la señal de insulina a las células, en un primer momento a nivel hepático y luego sistémico (Shulan, 2014).

Se ha propuesto que la reducción en la captación de insulina que se produce por el daño hepático y por los shunts porto-sistémicos resultan en hiperinsulinemia la cual eleva los niveles de hormonas contra reguladoras como son el glucagón, hormona de crecimiento e *IGF1*, ácidos grasos libres y citoquinas. (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009)

Bonnet et al., demostró que la alteración de las enzimas hepáticas *GGT* y *ALT* predicen de manera temprana en el daño hepático la incidencia de diabetes tipos 2 en varias poblaciones, sugiriendo que la *GGT* puede ser mejor predictor de insulino resistencia en pacientes no obesos, sin embargo la causa de esta relación no está claramente establecida.

El estudio *RISC*, una cohorte observacional que incluyó 1300 pacientes, hombres y mujeres de entre 30 y 60 años de 19 centros en Europa, en el que se excluyeron pacientes en tratamiento de obesidad, con hipertensión, dislipidemia, diabetes, embarazo, enfermedad cardiovascular o pulmonar o un aumento de peso mayor a 5kg en los últimos 6 meses, cáncer en los últimos 5 años y falla renal, se realizó medición de glucosa en ayunas y 2 horas post prandial, insulina plasmática, *péptido C*, glucagón plasmático, niveles de *GGT* y *ALT*; los resultados demostraron que tanto la *GGT* y *ALT* están fuertemente asociados con resistencia hepática y periférica a la insulina, una elevación moderada de ambas enzimas incluso dentro del rango normal alto son marcadores de insulino resistencia independientemente de la grasa abdominal y/u obesidad. Un mecanismo potencial que explique la asociación entre *GGT* e insulino resistencia puede estar relacionado con el estrés oxidativo y el rol de la *GGT* en el metabolismo de glutatión extracelular.

La concentración de glucagón en ayuno tiene relación significativa con los niveles de *ALT*, y se ha encontrado concentración elevadas en pacientes diabéticos relacionado a una producción basal de glucosa hepática y a la hiperglicemia en ayuno. (Bonnet, Ducluzeau, Gastaldelli, Laville, & Konrad, 2011)

El estudio mencionado excluyó pacientes con hepatopatías crónicas o cirrosis, pero al encontrar una relación de enzimas hepáticas en sujetos sanos con la insulino resistencia hepática podría ayudar a explicar la insulino resistencia en pacientes con hepatopatías crónicas recordando que en etapas iniciales del daño hepático existe alteración enzimática con elevación de transaminasas y esto relacionarse con el desarrollo de diabetes hepatógena.

Lipogénesis hepática de Novo

Otra hipótesis para el desarrollo de diabetes tipo 2 e insulino resistencia, es la síntesis intrahepática de ácidos grasos y triglicéridos que sucede en el proceso del daño hepático, así por ejemplo en la *NASH* y la hepatopatía alcohólica, en los cuales se ha encontrado relación entre los niveles de hiperinsulinemia con la producción de dichos ácidos grasos. La materia prima para la síntesis de ácidos grasos de novo está constituida principalmente por: glucosa, fructosa, los aminoácidos y el ácido oleico. Así la ingestión de carbohidratos induce la esteatosis y la hiperinsulinemia y a su vez la esteatosis lleva a insulino resistencia en lo que parece ser un círculo vicioso. (Basaranoglu, Basaranoglu, Sabuncu, & Senturk, 2013)

Otros factores novedosos que explican el desarrollo de insulino resistencia incluyen la mayor secreción de leptina y a la alteración de la secreción de ácidos biliares. (Valentini, Glaser, & Kasim, 2013)

La leptina junto con el factor de necrosis tumoral, activan vías inflamatorias que pueden empeorar el daño hepático. La concentración plasmática de adipocinas está aumentada tanto en la obesidad como en la diabetes tipo 2. Una excepción a esto es la adiponectina, un regulador clave de la sensibilidad a la insulina y la respuesta inflamatoria en los tejidos; en la *NASH* las concentraciones plasmáticas de adiponectina y los niveles de receptores de adiponectina hepática se encuentran marcadamente disminuidos. En modelos experimentales la administración de la adiponectina recombinante a un modelo de ratón con enfermedad hepática alcohólica reduce el grado de esteatosis hepática, la inflamación hepatocelular y los niveles de aminotransferasas. (Hickman & Macdonald, 2007)

La *DPP-4* (dipeptidil péptidasa 4), enzima que se expresa en las células acinares, endoteliales, fibroblastos y linfocitos, secretado en el intestino delgado, tracto biliar, páncreas exócrino,

bazo y cerebro, siendo el hígado uno de los órganos que expresa gran cantidad de *DPP-4*. Una de las acciones de esta enzima es inhibir la acción del péptido similar al glucagón (*GLP* 1 y 2, *péptido YY*, *CXCL12* y *sustancia P*, y ejerce efectos pleiotropicos sobre el metabolismo de la glucosa, motilidad intestinal, regulación del apetito, inflamación, sistema inmune y dolor por su acción peptidasa.

En los pacientes con insuficiencia hepática crónica y cirrosis existe una desregulación de la *DPP4* hepática, dicho efecto se ha descrito claramente en la infección por el virus de la hepatitis C que demuestran un aumento del *DPP4* sérico, que se ha relacionado con la infección de linfocitos T *CD8* infectados que son los que mayormente expresan *DPP4* a nivel hepático, la respuesta es intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina que además ha sido asociada con la progresión y pronóstico de la infección por el *HVC* (virus de la hepatitis C). (Antonelli, Ferri, Ferrari, & Colaci, 2010)

Igualmente en la esteatohepatitis no alcohólica (*NASH* o *NALFD*) que es la causa más frecuente de hepatopatía crónica, existen varios factores responsables de la insulino resistencia, la hiperglicemia en primer lugar induce expresión de *DPP-4* en las células *HepG2* encontrándose además una correlación entre los niveles elevados de *DPP4* y los niveles elevados de enzimas citolíticas (*TGO*, *TGP*) pero no se ha correlacionado con los niveles de hemoglobina glicosilada. (Minori, Takumi, Eitaro, & Michio, 2013)

La resistina, una hormona polipeptídica derivada del tejido adiposo también se ha propuesto como uno más de los implicados en la insulino resistencia en pacientes con cirrosis hepática, encontrándose niveles elevados mientras más avanzada es la hepatopatía. (Kakizaki, Yamazaki, & Horiguichi, 2008)

Además de los mecanismos antes propuesto el almacenamiento de glucógeno también está afectado en la cirrosis avanzada como consecuencia de la hiperglucagononemia, este descenso del glicógeno no hepático estimula la neoglucogénesis que a su vez puede facilitar la pérdida de aminoácidos por el músculo para obtener energía y contribuir a la síntesis de glucosa. (Mesejo & Serrano, 2008)

Además de la propia disfunción hepática se ha encontrado una disminución en la masa de los islotes pancreáticos más una disfunción de las células beta en la patogénesis de la diabetes tipo 2 en pacientes con enfermedad hepática crónica. Existe una alteración de la secreción de insulina; sin embargo se anota que el papel de la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia es también característico en este tipo de pacientes y por lo tanto aún no está claro si la patogénesis la diabetes hepatógena es la misma que la de la diabetes tipo 2. La hipertrofia de los islotes pancreáticos ha sido descrita en biopsias pancreáticas de pacientes hepatópatas además que los islotes en pacientes con cirrosis muestran mayor proliferación y apoptosis al comparar con las biopsias de pacientes sin enfermedad hepática crónica. Estos hallazgos sugieren que la hiperinsulinemia en pacientes cirróticos puede ser causada por una respuesta adaptativa del páncreas las células beta para una mayor resistencia a la insulina que inicia en el hígado (Kawaguchi, Taniguchi, Itou, Masahiro, Shuji, & Sata, 2011).

2.6. Metabolismo en los pacientes con cirrosis

La mayor parte de los pacientes cirróticos compensados suelen tener un metabolismo normal, un 15-20% son hipermetabólicos y un 15-20% hipometabólicos. La capacidad de almacenamiento de glucógeno es menor en los cirróticos y la tasa de producción de glucosa y la glucogenólisis tras ayuno nocturno están reducidas sin embargo no se producirá hipoglicemia porque existe una compensación parcial por el aumento de la gluconeogénesis, pero este proceso requerirá energía que se obtiene, en parte, del metabolismo de ácidos grasos libres, mismo que se encuentra duplicado por el aumento de la lipólisis, todo ello contribuye a la depleción de la reserva grasa. (Mesejo & Serrano, 2008).

Es importante citar que clásicamente se ha asociado la cirrosis y el daño hepático a hipoglicemia, sin embargo el hipometabolismo no es la regla en estos pacientes.

2.6.1. Hipoglicemia

La hipoglucemia no es demasiado frecuente en la cirrosis, salvo en estadios muy avanzados de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con cirrosis presentan hiperglucemia, casi el 70% intolerancia a la glucosa y entre 15 -40% diabetes, hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina. (Mesejo & Serrano, 2008)

Mann and Magath demostraron en 1992 que tras una hepatectomía total en un perro, resultó en la muerte dentro de pocas horas producto de un shock hipoglicémico, comprobando el papel primordial del hígado en el mantenimiento de la norma glicemia y la severidad de la hipoglicemia en pacientes hepatópatas. (Mann & Magath, 1922)

2.7. Implicaciones clínicas de la diabetes hepatógena

La diabetes hepatogénica se caracteriza por una marcada resistencia a la insulina, a diferencia de la DT2 hereditaria, es menos frecuente su asociación con factores de riesgo como edad, índice de masa corporal, y la historia familiar de diabetes; se asocia con menor frecuencia con retinopatía y complicaciones cardiovasculares y renales, esto tal vez por el bajo índice de masa corporal de los pacientes hepatópatas, a la menor incidencia de hipertrigliceridemia e de hipertensión arterial que presentan estos pacientes a comparación con los pacientes diabético no hepatópatas (Gundling, Schepp, & Schumm-Draeger, 2012). Además, los pacientes fallecen frecuentemente por complicaciones derivadas de la cirrosis, antes que desarrollen complicaciones por la diabetes, habiéndose encontrado que la diabetes empeora el pronóstico y complicaciones de las hepatopatías. (Holstein, Hinze, Thlessen , Plaschike, & Egberts, 2002)

La insulina estimula la proliferación de las células estrelladas hepáticas, ésta células son la principales productoras de colágeno, y su activación terminará en fibrosis hepática. Además otro mediador activado por insulina es el factor de crecimiento de tejido conectivo, de las células estrelladas activadas y ha sido implicado en el desarrollo y la progresión de la fibrogénesis hepática. La hiperglucemia e hiperinsulinemia estimulan varios factores de

crecimiento tisular del tejido conectivo y se han encontrado sobre expresadas en pacientes con *NASH*. (Hickman & Macdonald, 2007)

La diabetes tipo 2 parece estar asociada con un mayor riesgo de complicaciones de la cirrosis. Un estudio de Diabetes en Verona, con una población de más de 7.000 sujetos con diabetes tipo 2, encontró que los pacientes diabéticos se encuentran en mayor riesgo de muerte por enfermedad hepática crónica y cirrosis en comparación con la población general OR: 2,52, (IC95%, 1,96-3,2). Además, hubo un aumento del riesgo de mortalidad por carcinoma hepatocelular (OR 1,86, IC 95%, 1,43-2,38).

Observaciones similares se han realizado en la cohorte más pequeña; Younossi et al, encontró que en los pacientes diabéticos que tenían *NASH*, la mortalidad general era dos veces mayor que en sujetos no diabéticos.

Varios estudios han demostrado un aumento de la incidencia de la diabetes entre los pacientes con carcinoma hepatocelular, encontrando que la diabetes parece desempeñar un papel etiológico en la cirrosis y el carcinoma hepatocelular no dependientemente de alcohol, ni de hepatitis viral, o de las características demográfica; claro que el riesgo de carcinoma hepatocelular aumenta hasta 10 veces cuando la diabetes tipo 2 se combina con hepatitis viral y consumo de alcohol. (Hickman & Macdonald, 2007)

Como la función hepática se deteriora, la incidencia de diabetes aumenta de manera que la diabetes clínica se puede ver como un marcador de la insuficiencia hepática.

2.8. Diagnóstico de insulino resistencia y diabetes

El diagnóstico de insulino resistencia y diabetes se realiza utilizando los criterios que ha recomendado la Asociación Americana de la Diabetes que incluyen: hemoglobina glicosilada (*HbA1C*) mayor a 6.5%, o glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dL (7.0 mmol/L) con ayuno definido como la ausencia de ingesta calórica en las últimas 8 horas o una glucosa a las 2 horas mayor a 200mg durante un test de tolerancia a la glucosa que según la OMS el test se

realiza usando 75g de glucosa anhidra disuelta en agua o en un paciente con clínica propia de hiperglicemia con una glucosa de 200mg. (Diabetes, 2014)

Existe discusión es los falsos negativos que se pueden presentar a la hora de determinar la *HbA1C* conociendo que esta representa el porcentaje de hemoglobina que sufre glicosilación no enzimática irreversible en uno o dos de las terminaciones amino terminal de valina de la cadena *B* de la hemoglobina, el grado de glicosilación depende del grado de hiperglicemia pero también de la vida media de los eritrocitos, valores anormales de hemoglobina o la presencia de hemoglobinas anormales interfieren con la medición, dando lugar a valores falsamente elevados y también falsamente bajos, así en varios estudios en los que se ha hecho medición de *HbA1C*, se han excluido a pacientes con hematocrito menor a 39% para hombres y menor a 36% en mujeres, reticulocitosis, historia de sangrado o transfusiones, enfermedad renal crónica o patología hepática, y dosis altas de *vitamina C* o uso de eritropoyetina. (Blendea, Thompson, & Malkani, 2010)

Este último hecho es importante ya que es frecuente que ante un fenómeno de hiperesplenismo, en los pacientes con hepatopatía crónica, exista hemólisis y el aumento de pérdidas de sangre por tracto gastrointestinal debido a hipertensión portal, por lo que los valores de hemoglobina glicosilada pueden estar falsamente disminuidos en los pacientes hepatópatas. (García, Jaquez, Gonzales, & Maldonado, 2009)

Lahousen y Hegenbarth realizaron un estudio para medir hemoglobina glicosiliada en pacientes con enfermedad avanzada, comparándola con la utilidad de la fructosamina, alentando al uso cauteloso de cualquiera de estos parámetros en la evaluación a largo plazo de la diabetes, no solo por la presencia de anemia si no por otros mecanismos fisiopatológicos que no han sido confirmados, sugiriendo además que se prefiera la medición de glicemias para el control de la diabetes en hepatópatas. (Lahousen, Hegenbarth, Rottraut, Lipp, Krause, & Schnedl, 2004)

2.9. Diagnóstico de hepatopatía crónica y cirrosis

A continuación nombramos de manera general las herramientas disponibles para el diagnóstico directo e indirecto de hepatopatía avanzada y cirrosis:

2.9.1. Técnicas de imagen

La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son poco sensibles para detectar cirrosis, y el diagnóstico final depende de la histología. Sin embargo, su especificidad es alta cuando existe una causa obvia determinada clínicamente y se complementa el estudio con imagen que revela una heterogeneidad de la textura hepática, lóbulo caudado agrandado, esplenomegalia o circulación colateral, sin embargo la presencia de imágenes normales o anormales no detecta compensación o descompensación de la cirrosis. (Dtlef & Nezam, 2008)

La ecografía proporciona información importante sobre la arquitectura hepática, es barata y ampliamente disponible. La presencia de nódulos y aumento de la ecogenicidad del hígado se encuentran en la cirrosis pero también en la esteatosis hepática de cualquier etiología. Normalmente hay atrofia del lóbulo derecho y la hipertrofia de los lóbulos izquierdo y caudado. La ecografía doppler de diámetros y velocidades del sistema portal son pruebas de detección útiles para hipertensión portal.

Por otro lado el papel principal de la tomografía es la detección y cuantificación de las complicaciones de la cirrosis, es decir, ascitis, hepatocarcinoma, y trombosis de la porta.

La tomografía convencional y la Resonancia Magnética no son útiles para definir la gravedad de la cirrosis, mientras que la tomografía helicoidal y la Resonancia Magnética con contraste son las modalidades de elección cuando se sospecha hepatocarcinoma o lesiones vasculares. (Dtlef & Nezam, 2008)

Nuevas técnicas de medición de la elasticidad del parénquima hepático (*Fibroscan*); tienen como principio la medición de la velocidad de un elástico de onda a través de un transmisor intercostal. La velocidad de onda de corte se determina por el impulso del ultrasonido y se

correlaciona con la rigidez del hígado, es decir, fibrosis. El examen está limitado por obesidad mórbida, ascitis y pequeños espacios intercostales. (Ji Eun, Jae Young, & Yooun Jun, 2010)

En las técnicas de imágenes útiles para estimar la función hepática se han utilizado además la medicina nuclear, la escintigrafía hepática *^{99m}Tc-GSA* y *^{99m}Tc-mebrofenin HBS* proveen información cuantitativa y de imagen acerca de la función por regiones hepáticas, se han usado con buenos resultados sobre todo en casos que requieran cirugía hepática y evaluación de función postransplante hepático. (de Graaf, Bennink, Vetalaimein, & van Gulik, 2010)

2.9.2. *Biopsia hepática*

La biopsia se considera el estándar de oro para el diagnóstico de cirrosis y sus estadios previos, la clasificación histológica secuencial desde la inflamación hasta la fibrosis puede evaluar el riesgo de reversibilidad y progresión. Sin embargo, la biopsia es propensa a una considerable variabilidad de muestreo en todas las enfermedades hepáticas. Sin embargo la confirmación con biopsia de una cirrosis no es necesaria cuando existe un diagnóstico clínico claro de cirrosis, como la ascitis, coagulopatía, y un hígado nodular pequeño.

La biopsia de hígado se obtiene por punción percutánea radiológicamente guiada, vía transyugular o vía laparoscópica. De 2 a 3 por ciento de los pacientes requieren ingreso hospitalario para el manejo de las complicaciones; como dolor o hipotensión principalmente; el 60% de complicaciones ocurren dentro de las primeras 2 horas, y el 96% dentro de las 24 horas después de la biopsia. La causa principal de mortalidad post biopsia es la hemorragia severa del sitio de punción con una frecuencia de 1 en 10.000 a 12.000 biopsias, sin embargo el riesgo de sangrado es mayor en un hígado cirrótico. Además los pacientes con hepatopatía y trastorno de la hemostasia (situación frecuente) requerirán compensación de plaquetas y coagulación con hemoderivados en especial si el abordaje es transyugular o laparoscópico (Dtlef & Nezam, 2008).

2.10. Historia natural de las hepatopatías

La cirrosis es la etapa final y común de todas las hepatopatías crónicas, la etapa inicial se caracteriza por ser silente o compensada para luego seguirse de una rápida progresión con el desarrollo de complicaciones principalmente derivadas de hipertensión portal y de la insuficiencia hepática llamándose en este caso, cirrosis descompensada.

En la fase compensada, la presión portal puede ser normal o por debajo del nivel necesario para evidenciar várices y ascitis, en cuanto el daño progresa la presión portal aumenta y la función hepática es insuficiente, resultando en el desarrollo de ascitis hipertensión portal con sangrado gastrointestinal, encefalopatía e ictericia.

Combinando datos de dos grandes estudios de la historia natural de la cirrosis, que incluyeron 1649 pacientes, se pueden identificar cuatro estadios clínicos o estadios de la cirrosis, cada uno con distintas características clínicas y un marcador pronóstico diferencial. Cada etapa está definida por la presencia o ausencia de complicaciones de la cirrosis y fue aceptada en el consenso de Baveno IV y son:

- ETAPA 1: Se caracteriza por la ausencia de várices esofágicas y ascitis. La mortalidad es menor del 1% por año. Los pacientes dejan ese estatus con una tasa de 11.4% por año y el desarrollo de varices es del 4,4%.
- ETAPA 2: En esta etapa existen várices esofágicas, no ascitis, ni sangrado, la tasa de mortalidad es del 3,4% por año, y salen de este grupo al desarrollar ascitis (6.6% por año) o sangrado variceal (4% por año).
- ETAPA 3: La presencia de ascitis con o sin várices esofágicas en un paciente que nunca ha presentado sangrado. La mortalidad en esta etapa es del 20%, significativamente más alto que en los estadios previos. Los pacientes salen de esta etapa cuando presentan sangrado (7,6% por año).
- ETAPA 4: el marcador de esta etapa es la hemorragia gastrointestinal con o sin ascitis, en esta etapa la mortalidad a un año es del 57%, y por lo menos la mitad de las muertes ocurren dentro de las 6 semanas posteriores al episodio de sangrado inicial.

Las etapas 1 y 2 descritas corresponden a cirrosis compensada mientras que las etapas 3 y 4 se refieren a la cirrosis descompensada. (D' Amico, García-Tsao, & Pagliaro, 2006)

2.11. Tratamiento de la diabetes hepatógena

El manejo de la diabetes en pacientes con enfermedad hepática es complicado principalmente por la alteración en el metabolismo de los fármacos a nivel hepático, interacciones entre las drogas usadas para el propio fallo hepático como clásicamente han sido los *beta bloqueantes*, alteraciones en las proteínas transportadoras de fármacos e incluso hepatotoxicidad.

En la práctica las verdaderas situaciones que alteran el metabolismo de algunos hipoglicemiantes orales han sido la presencia de ascitis, coagulopatía o encefalopatía. (Tolman & Fonseca, 2007)

El tratamiento de primera línea con metformina está recomendado en pacientes sin disfunción hepática severa debiendo suprimirse si progresa la hepatopatía principalmente por el riesgo de acidosis láctica, (Nair & Perille, 2002)

Dado que la insulino resistencia es el defecto principal en las hepatopatías el uso de tiazolidinediones está recomendado como pioglitazona o rosiglitazona, si el deterioro impide el uso de estos dos se deberá avanzar al control glicémico con insulina. (Harrison, Belfort , Brown, Finch, Fincke, & Havranek, 2005)

Se ha publicado además sobre el tratamiento con inhibidores de la Dipeptidil peptidasa-4 (*DPP4*) cuya acción es la inactivación hormono-incretina incluyendo al péptido similar al glucagón-1 (*GLP-1*), aumentando de este modo la secreción de insulina. Los inhibidores de la *DPP-4* tienen un efecto importante en la disminución de los niveles de glucosa en plasma, así como disminución de la *HbA1c*, con una baja incidencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a diferencia de otros anti-diabéticos orales, los inhibidores de la *DPP-4* se metabolizan en el riñón y rara vez causan disfunción hepática, por lo que su uso en pacientes hepatópatas se podría recomendar, además mejoran la sensibilidad a la insulina en especial en pacientes obesos en los que se supone la insulino resistencia es elevada, al

contrastar con la insulino resistencia de los pacientes hepatópatas en los que aumentan la captación hepática de glucosa, éstos efectos han sido estudiados y probados sobretodo en pacientes con infección por *HVC*. (Kawaguchi, Taniguchi, Itou, Masahiro, Shuji, & Sata, 2011)

En varios estudios, incluyendo un gran estudio prospectivo, realizado en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el *HVC* se observó que el consumo regular de café se asocia con una menor tasa de progresión de la enfermedad hacia fibrosis hepática. Recientemente, se informó que tomar más de tres tazas de café diariamente resulta en tres veces más probabilidades de tener una adecuada respuesta virológica al tratamiento con peginterferón más ribavirina en comparación a los no bebedores de café. Dado que se ha demostrado que el consumo de café aumenta la sensibilidad a la insulina en pacientes sanos se sugiere la hipótesis que la ingesta de café puede ser un factor protector de los mecanismos de modulación de sensibilidad a la insulina y que resulta la disminución d esteatosis hepática en pacientes con infección por el *HVC*. (Catalano, Martines, Tonzuso, Pirri, Trovato, & Trovato, 2010)

2.12. Pronóstico de las hepatopatías: herramientas de predicción.

La historia natural de la cirrosis depende tanto de la etiología y el tratamiento de la causa subyacente. Las tasas anuales de descompensación son 4% para *HVC*, el 10% para el *VHB* y la incidencia de hepatocarcinoma es entre 2-7% por año. La descompensación en la cirrosis alcohólica con uso continuado de alcohol es incluso más rápida y, a menudo asociada con hepatitis alcohólica en un fondo de cirrosis. Una vez se ha producido la descompensación, la mortalidad sin trasplante es hasta del 85% en 5 años.

Numerosos estudios han intentado desarrollar un sistema de clasificación que puede caracterizar tanto el grado de lesión hepática y predecir el pronóstico de los pacientes con cirrosis basado en clínica y parámetros de laboratorio. Debido a su bajo nivel de complejidad y buen valor predictivo, el Child-Pugh-Turcotte es el más utilizado.

La tasa de supervivencia para los pacientes según Child Pugh A, B, C es de 100, 80, y 45 por ciento, respectivamente. La escala de Child Pugh predice el desarrollo de complicaciones, tales como la hemorragia variceal y la respuesta de los pacientes a las intervenciones quirúrgicas.

La escala de *MELD* (*model for end stages liver disease*) predice la supervivencia en un plazo de 3 meses en los pacientes cirróticos, independientemente de la etiología. Requiere medición de creatinina, bilirrubinas e INR, pero no toma en cuenta complicaciones derivadas de la hipertensión portal, como ascitis o encefalopatía. Da prioridad a los pacientes que tienen más probabilidades de morir sin un trasplante de hígado, tales como los que desarrollan síndrome hepatorenal. (Dtlef & Nezam, 2008)

La clasificación de Child Pugh no ha perdido utilidad ya que las variables clínicas que contiene apoyan a llevar un modelo de progresión individual de los pacientes. (Cholongitas, Paptheodoridis, Vangeli, & Terreni, 2005), sin embargo *MELD* ha sido validado para la determinación del nivel de daño funcional hepático siendo herramienta no sólo de pronóstico. (Botta, y otros, 2003)

Los puntajes *MELD* y Child Pugh pueden variar mucho cuando los parámetros individuales son modificados por el tratamiento médico, tales como la sustitución de la albúmina, la eliminación de ascitis con el tratamiento diurético, y su valoración durante la fase de descompensación disminuye su validez.

CAPITULO III RESULTADOS

Tabla 1 Características generales de la población

CARACTERISTICAS	GLICEMIA NORMAL (n= 19)	INSULINO RESISTENCIA (n= 21)	DIABETES HEPATOGENA (n= 20)	TOTAL (n= 72)
Edad				
Años + DS	60,9±15	70,9 ±10	74,4±14	69,8 ±14
Sexo				
Hombre	6 (31,6%)	13 (61,0%)	12 (60%)	32 (44%)
Mujer	13 (68,4%)	8 (38,1%)	8 (40%)	40 (55%)
Etiología Hepatopatía				
Nash	3 (15,8%)	5 (23,8%)	5 (5%)	17 (23,6%)
Alcohólica	8 (42,1%)	7 (33,3%)	5 (25%)	22 (30,6%)
Autoinmune	1 (5,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)
Biliar	2 (10,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,8%)
Criptogénica	5 (26,3%)	9 (42,9%)	10 (50%)	30 (41,7%)
Motivo de ingreso				
Infección	9 (47,4%)	9 (42,9%)	6 (30%)	29 (40,3%)
Encefalopatía	5 (26,3%)	3 (14,3%)	4 (20%)	15 (20,8%)
Ascitis	3 (15,8%)	3 (14,3%)	4 (20%)	13 (18,1%)
S. variceal	2 (10,5%)	3 (14,3%)	3 (15%)	9 (12,5%)
Otra	0 (0%)	3 (14,3%)	3 (15%)	6 (8,3%)
Child Pugh				
Child A	7 (36,8%)	7 (33,3%)	7 (21,9%)	21 (29,2%)
Child B	8 (42,1%)	7 (33,3%)	11 (34,4%)	26 (36,1%)
Child C	4 (21,1%)	7 (33,3%)	14 (43,8%)	25 (34,7%)

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

En cuanto al sexo en nuestro trabajo se puede observar que el 55,6% de pacientes son mujeres frente a un 44,4% de varones, en el grupo de paciente con insulino resistencia y diabetes hepatógena predomina el sexo masculino con un 61% y 60% respectivamente.

La media de edad para la población con hepatopatías crónicas estudiada es de $69,8 \pm 14$ años.

En la distribución de casos según la etiología de la hepatopatía podemos ver que la mayoría corresponden a la etiología criptogénica, es decir el grupo que no tiene una causa determinada mediante un estudio exhaustivo de la hepatopatía su porcentaje es de 41%, en segundo lugar están la hepatopatías de origen alcohólico con un 30,6%, la etiología metabólica o NASH ocupa el tercer lugar con un 23,6% , seguida de la etiología biliar con un 2,8% y en último lugar la etiología autoinmune con un 1,4%, hay que recordar que en el formulario de recolección se incluyeron otras etiologías como la tóxica y cardiaca y en estos casos no hubo pacientes con esta etiología de la hepatopatía, en los grupos según el diagnóstico de la hiperglicemia predominó la etiología criptogénica, excepto en el grupo de pacientes con glicemias normales en el que predominó la etiología alcohólica.

Se puede notar que la principal causa de ingreso a la hospitalización en el servicio de Gastroenterología fueron las infecciones de cualquier foco con un 40%, seguido de la encefalopatía con un 20,8%, siguiéndole en orden de frecuencia la ascitis y el sangrado variceal, existiendo un pequeño número de casos que ingresan por distintas causas que no corresponden a las complicaciones de la cirrosis especificadas en el estudio. De igual manera en los grupos según trastorno del metabolismo de la glucosa, predominó la infección como principal motivo de ingreso.

Respecto al estadio clínico, se clasificó a los pacientes según las tres categorías de la escala de Child Pugh, se ubicó en cada grupo según el puntaje determinado previamente, se puede notar que tanto en el estadio B se encuentra la mayor parte de pacientes con un 36%, seguido por el estadio C con un 34,7% y en Child Pugh A un 29,2% de los casos, se mantiene una homogeneidad en la distribución de casos en el grupo de glicemias normales, e insulino resistencia, existe una predominancia (43,8%) en el estadio Child C en el grupo con diabetes hepatógena.

Tabla 2 Prevalencia de insulino resistencia, Diabetes Tipo 2, y Diabetes hepatógena.

Trastorno	Universo	Frecuencia	Prevalencia
Trastorno de la Glucosa (General)	72	53	73%
Insulino Resistencia	72	21	29,16%
Diabetes Hepatógena	72	20	27,7%

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

La prevalencia de todos los trastornos en la glucosa fue de un 73%, insulino resistencia en los pacientes con hepatopatías de todas las etiologías en el presente estudio es de 29,1%.

La prevalencia de diabetes hepatógena fue de 27,7%.

Tabla 3 Relación entre insulino resistencia y la etiología de la Hepatopatía crónica

Etiología de la hepatopatía	Insulino Resistencia				Total		χ^2
	SI		NO				
Nash	5	23,8%	12	25%	17	24,6%	0,0 31
Alcohólica	7	33,3%	15	31,3%	22	31,9%	
Criptogenica	9	42,9%	21	43,8%	30	43,5%	
Total	21	100%	48	100%	69	100%	

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

La relación entre las variables cualitativas: insulino resistencia y la etiología de la hepatopatía, utilizando las 3 etiologías con mayor frecuencia, resultaron con un chi cuadrado= 0,031, con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4 Riesgo de insulino resistencia en las hepatopatías de origen Criptogenica y Alcohólica

Etiología Hepatopatía	Insulino Resistencia		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
Criptogénica	9	21	30	0,918	0,28-3,017
Alcohólica	7	15	22	1,089	0,33-3,577
Total	16	36	52		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

Al cruzar las dos principales etiologías de la población estudiada con el desarrollo o no de insulino resistencia encontramos que la etiología criptogénica tiene un OR 0,918 (IC 0,28-3,017), estadísticamente no significativa, al igual al cruzar a la inversa la etiología Alcohólica tiene un OR 1,089 (IC 0,33-3,57), tampoco es estadísticamente significativo.

Tabla 5 Relación entre insulino resistencia y el estadio clínico según la escala de Child Pugh

Estadio clínico	Insulino Resistencia				Total		χ^2
	SI		NO				
Child A	7	33,3%	14	27,5%	21	29,2%	0,25 6
Child B	7	33,3%	19	37,3%	26	36,1%	
Child C	7	33,3%	18	35,3%	25	34,7%	
Total	21	100%	51	100%	72	100%	

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

En el cruce de las variables insulino resistencia y la clase Child B, encontramos $\chi^2 = 0,256$, por lo tanto no se comprueba la hipótesis.

Tabla 6 Riesgo de insulino resistencia en Child A vs Child B y C

CHILD PUGH	Insulino Resistencia		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
A	7	14	21	1,312	0,44-3,95
B Y C	14	37	51		
Total	21	51	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

Se realizó una tabla de 2 por 2 para comparar el riesgo del estadio Child Pugh A versus el grupo en estadio B y C, encontrando un OR = 1,312 (IC 0,44-3,95), estadísticamente no significativo.

Tabla 7 Riesgo de insulino resistencia en Child B vs Child A y C

CHILD PUGH	Insulino Resistencia		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
B	7	19	26	0,842	0,28-2,45
A Y C	14	32	46		
Total	21	51	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

De la misma manera que la tabla anterior se calculó el OR del Child B para desarrollar insulino resistencia vs los grupos A Y C, éste fue 0,842 (IC 0.28-2,45), sin significancia estadística.

Tabla 8 Riesgo de insulino resistencia en Child C vs Child A y B

CHILD PUGH	Insulino Resistencia		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
C	7	18	25	0,917	0,31-2,68
B Y A	14	33	47		
Total	21	51	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

El estadio clínico Child C presenta un OR=0,917 para desarrollar insulino resistencia con intervalo de confianza del 95%= 0,31 – 2,68 sin significancia estadística.

Tabla 9 Relación entre diabetes hepatógena y la etiología de la hepatopatía crónica.

Etiología de la hepatopatía	Diabetes hepatógena				Total		χ^2
	SI		NO				
Nash	5	21,6%	12	28,1%	17	24,6%	0,696
Alcohólica	5	40,5%	17	21,9%	22	31,9%	
Criptogenica	10	37,8%	20	50%	30	43,5%	
Total	20	100%	49	100%	69	100%	

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

La relación entre las variables diabetes hepatógena con la etiología de la hepatopatía crónica, tomando en cuenta las tres principales hepatopatías en frecuencia, se obtuvo una $\chi^2 = 0,69$ no significativa, corrobora la hipótesis nula.

Tabla 10 Riesgo de diabetes hepatógena en las hepatopatías de origen Criptogenica y Alcohólica

Etiología Hepatopatía	Diabetes Hepatógena		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
Criptogénica	10	20	30	1,70	0,48-5,95
Alcohólica	5	17	22	0,58	0,16-2,060
Total	15	37	52		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

El cruce de las dos principales etiologías de la población estudiada con el desarrollo o no de diabetes hepatógena encontramos que la etiología criptogénica tiene un OR 1,70 (IC 0,48-5,95), estadísticamente sin significancia al igual al cruzar a la inversa la etiología Alcohólica tiene un OR 0,58 (IC 0,16-2,060), tampoco es estadísticamente significativo.

Tabla 11 Relación entre diabetes hepatógena y el estadio clínico según la escala de Child Pugh.

Estadio Clínico	Diabetes Hepatógena				Total		χ^2
	SI		NO				
Child A	5	21,9%	16	35%	21	29,2%	0,281
Child B	8	34,4%	18	37,5%	26	36,1%	
Child C	7	43,8%	18	27,5%	25	34,7%	
Total	20	100%	52	100%	72	100%	

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

En la relación entre las variables diabetes hepatógena con la clase de Child Pugh la diferencia no es significativa con una $\chi^2 = 0,281$.

Tabla 12 Riesgo de diabetes hepatógena en Child A vs Child B y C

CHILD PUGH	Diabetes Hepatógena		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
A	5	16	21	0,75	0,23-2,419
B Y C	15	36	51		
Total	20	52	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

El grupo de pacientes en estadio Child A presentan un OR= 0,75 para desarrollar diabetes hepatógena, si bien es inferior a 1, los IC 0,23-2,419 indican que no hay significancia estadística.

Tabla 13 Riesgo de diabetes hepatógena en Child B vs Child A y C

CHILD PUGH	Diabetes Hepatógena		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
B	8	18	26	1,259	0,43-3,64
A Y C	12	34	46		
Total	21	52	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

El grupo estudiado correspondiente al estadio Child B presenta un OR= 1,259 (IC 0,43 -3,64) para desarrollar diabetes hepatógena, no tiene significancia estadística.

Tabla 14 Riesgo de diabetes hepatógena en Child C vs Child A y B

CHILD PUGH	Diabetes Hepatógena		Total	OR	IC 95%
	SI	NO			
C	7	18	25	1,017	0,34-3,001
B Y A	13	34	47		
Total	20	52	72		

Realizado por: el autor

Fuente: formulario de recolección

Para el estadio de Child C, se encontró un OR = 1,017 (IC 95% 0,34-3,001) sin que se demuestre diferencia significativa.

CAPITULO IV DISCUSIÓN

El presente estudio describe características epidemiológicas de los pacientes con hepatopatías crónicas, si bien a nivel de la población general ecuatoriana no se cuenta con datos de las mismas; se comparó con otros estudios de prevalencia de hepatopatías crónicas, aunque la mayoría las englobaron al diagnóstico de cirrosis, sin histopatología, sino basados en el diagnóstico clínico y de laboratorio, del mismo modo que en nuestro estudio por lo que se considera comparable, así por ejemplo en un estudio realizado en Cuenca, se encontró que la edad fluctuó entre 19 y 82 años y el sexo masculino fue el 52,3%. (Bolaños, 2009). En otro estudio en el que se incluyeron 770 pacientes en el Hospital Carlos Andrade Marín, de la ciudad de Quito, durante un periodo de 15 años, se encontró 534 (69,4%) hombres y 236 mujeres (30.6%), la proporción hombre mujer fue 2,4:1; con un promedio de edad de 64,1 +/- 12,7 años. (Abarca, Peñaherrera, Garcés, Rodríguez, Atiaja, & Carrillo, 2005). En el presente estudio encontramos datos contradictorios, en cuanto al sexo, ya que en nuestro trabajo se puede observar que el 55,6% de pacientes son mujeres, frente a un 44,4% de varones, este dato resulta controversial dado que se esperaría que al tratarse de un Hospital Militar se corrobore la predominancia masculina, sin embargo se podría pensar que existen mayor cantidad de mujeres dado que en la atención de este centro están incluidas las madres y esposas de militares además de personas particulares.

En la distribución por edades, en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes se encuentra en el grupo de 70 a 89 años, con una frecuencia de 54,2%, y la media de edad para los pacientes con hepatopatías crónicas es de 69,8 años, los datos son parecidos a los estudios nombrados previamente, es notorio que la edad mínima en el primer estudio referido, es de 18 años (Bolaños, 2009) vs 35 años en el presente estudio y además la mayoría de pacientes en los 3 estudios corresponde a adultos mayores, probablemente porque el diagnóstico de cirrosis o de hepatopatía avanzada se hará varios años del inicio de la enfermedad y en esta edad las complicaciones serán las que orienten al diagnóstico.

En cuanto a la distribución de los pacientes según la etiología de la hepatopatía en nuestro estudio observamos que la mayor parte de la población se encuentra en el grupo de la etiología denominada criptogénica, término que se aplica a aquellas hepatopatías en cuales el diagnóstico primario es incierto pese al estudio de otras etiologías, en nuestro país la principal etiología descrita es la alcohólica, en el estudio realizado por Abarca et al., las principales etiologías fueron alcohólica con un 48%, y no determinada 44,%, viral 2,86%, y un 4,67% restante correspondió a la etiología autoinmune, biliar primaria, toxica y cardiaca; comparable con nuestros hallazgos, así, en la etiología criptogénica 44% y en segundo lugar están la hepatopatías de origen alcohólico con un 30,6 %, al igual que en el en el primer estudio, Bolaños et. Al., encontró al consumo de alcohol como la principal etiología con un 78,4%. (Bolaños, 2009). Llama la atención que no se menciona la etiología metabólica o NASH en otros estudios, que correspondió al tercer lugar en nuestra observación con un 23,6% probablemente los casos se englobaron en las causas no determinadas, ya que en décadas pasadas (en las que se observó el primer estudio), la disponibilidad de recursos diagnósticos, como el ecográfico para la NASH pudieron ser limitados. Al igual que en el presente estudio la causa biliar (2,8%) y autoinmune (1,4%) tiene muy pocos casos, mucho menos la cardiaca y la tóxica, en los que no se encontró casos, esto puede ser debido en primer lugar al mejor control de los pacientes cardiopatas y a la prohibición del expendio de uno de los principales tóxicos en nuestro medio el fósforo blanco.

Al distribuir la etiología de la hepatopatía según el sexo de la población, en el sexo femenino la principal etiología fue la criptogénica con un 42%, segunda la etiología metabólica con 35%, encontrando un 5% de cirrosis biliar y 2,5% con hepatopatías autoinmunes. En el sexo masculino la principal etiología fue la alcohólica 50% y la criptogénica con 40%, sin encontrar casos de cirrosis biliar ni autoinmune, éste último hecho coincide con los datos de la bibliografía en que los casos de enfermedad biliar autoinmune y hepatitis autoinmune predominan en mujeres. En el estudio de Abarca et.al., la principal etiología en hombres fue la alcohólica al igual que en el presente estudio y en mujeres la principal etiología fue la “no determinada” coincidiendo con la etiología criptogénica que aquí se expone.

Bolaños et al., encontró como motivo de ingreso principal la ascitis (76,1%), en el presente estudio la principal causa de ingreso a la hospitalización fue la infección de cualquier foco con

un 40%, seguido de la encefalopatía con un 20,8%, le siguen en orden de frecuencia la ascitis y el sangrado variceal, existiendo un pequeño número de casos que ingresa por distintas causas que no corresponden a las complicaciones de la cirrosis especificadas en el formulario, no así en el estudio de Abarca et al., la principal complicación fue el sangrado digestivo alto, esta diferencia entre centros hospitalarios puede ser debida a la disponibilidad de recursos endoscópicos, y además que en el HE-1 en donde se realizó el presente estudio cuenta con un protocolo de profilaxis de sangrado digestivo variceal. Otro motivo puede ser que nuestro estudio tomó en cuenta el principal diagnóstico de ingreso, lo que no excluye la presencia de dos situaciones subsecuentes.

Respecto al estadio clínico según la estadificación de Child Pugh, se puede notar que en el estadio B se encuentra la mayor parte de pacientes con un 36%, seguido por el estadio C con un 34,7% y en Child Pugh A un 29,2% de los casos, comparable con el estudio de Bolaños et al., que encontró un 69,3% en Child C, la diferencia entre los estudios se considera que radica en el tipo de institución en la que se realizó la investigación, así en un hospital como HE-1, los pacientes tendrán un seguimiento más frecuente guiados en un protocolo de atención para los pacientes cirróticos por corresponder a un seguro de salud, no así en los hospitales públicos donde los pacientes acudirán con complicaciones lo que le confiere estadios más avanzado.

Adentrándonos al punto clave del trabajo encontramos que la prevalencia general de los trastornos del metabolismo de la glucosa, tomando en cuenta uno de los 3 criterios de la American Diabetes Association (ADA 2014) fue de 73%, la prevalencia de insulino resistencia fue 29,1% y diabetes hepatógena, es decir, diabetes diagnosticada en cualquier momento posterior al diagnóstico de una hepatopatía crónica o cirrosis, con una prevalencia de 27,7%, es importante anotar que existe un grupo de pacientes (12 pacientes) con diagnóstico de Diabetes tipo 2, cuyo diagnóstico fue previo a la hepatopatía y corresponde a un 16,6%. Como primer punto diremos que el estudio ENSANUT que se realizó a nivel nacional en la población general, encuentra una prevalencia de Diabetes Tipo 2 de 15%, por tanto en la población hepatópata correspondiente a nuestro estudio la prevalencia es casi del doble que en la población general, lo que da el punto de partida en la justificación del estudio. (Freire, y otros, 2013)

García-Compeán D, et al., en su estudio: Prevalencia y características clínicas de los trastornos del metabolismo de la glucosa en pacientes con cirrosis hepática, presentó un estudio prospectivo, es el estudio más llamativo para discutir nuestros hallazgos, incluyó 130 pacientes con diagnóstico de cirrosis, en éste, los trastornos del metabolismo de la glucosa fueron testeados y diagnosticados según los criterios del ADA vigentes para el 2012. El diagnóstico de cirrosis en el estudio referido, fue histopatológico en el 42% de los casos y el porcentaje restante fue clínico y de laboratorio; en nuestro estudio no se tomó en cuenta el tipo de diagnóstico de la hepatopatía, ya que al ser un hospital de especialidades en el cual se llevó a cabo, el criterio del especialista fue el que primó. Es importante anotar que éste estudio a comparar, se realizó en pacientes de consulta externa con el fin de evitar glucosas alteradas en un paciente con eventos agudos, esto difiere de nuestro estudio en el que para evitar el sesgo por hiperglicemias reactivas, se utilizaron al menos 2 mediciones de glucemia en 2 momentos distintos: el primero al ingreso, siendo el segundo momento, al alta del paciente cuando se supone está compensado de la patología que motivó el ingreso, así dividió a los pacientes en 4 grupos diferentes: 1) pacientes con diagnóstico de Diabetes antes del diagnóstico de cirrosis; 2) diabetes tipo 2 diagnosticada al mismo momento o después de la cirrosis; 3) Intolerancia a la glucosa diagnosticada al mismo tiempo o después de la cirrosis; 4) pacientes con resultados normales; la ventaja además es que al ser un estudio prospectivo todos los análisis necesarios se realizaron no así en nuestro estudio donde se utilizó el criterio paraclínico que conste en la historia clínica que en la mayoría de casos fueron las glucosas en ayuno. Se encontró que basados solamente en la glucosa en ayunas Diabetes T2 existió en un 27,6% de casos, intolerancia a la glucosa en el 10,7% y 61% tuvieron glucosas normales, al corroborar estos grupos realizando un test de tolerancia oral a la glucosa se confirmó: Diabetes T2 en un 13,4%, intolerancia a la glucosa 27,6% y 20% con resultados normales, del grupo de diabéticos un 8,4% fue diagnosticado de diabetes hepatógena; cómo podemos observar los resultados que en cuanto a intolerancia a la glucosa el porcentaje es bastante cercano al obtenido en el presente estudio (29%); sin embargo el diagnóstico de diabetes hepatógena es mucho más alto, 3 veces mayor, al obtenido en el estudio de García-Compeán, consideramos la hiperglicemias reactivas como un factor de confusión en nuestros resultados, además de que

a los pacientes con glucosas en ayunas alteradas se les debió realizar un test de tolerancia oral a la glucosa para corroborar el diagnóstico con 2 criterios, esto no fue posible, claro, al tratarse de un estudio retrospectivo, sin embargo los resultados son alentadores; además para la confirmación de insulino resistencia el estudio de García- Compeán et. Al., realizó medición de insulina en ayunas y se calculó índice de HOMA 2: encontrándose alterado en un 42% de los pacientes, por tanto nos abre puertas a realizar más estudios en búsqueda de la relación insulino resistencia y hepatopatías. (García-Compeán, Jaquez , Lavalle, Reyes, & Gonzales, 2012)

Para diferir con las características epidemiológicas también se encontró otros estudios similares, en un estudio realizado en Corea donde Kwon et. al., encontró una prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con cirrosis en un 20% (Kwon, 2003). En un segundo estudio realizado en Alemania se encontró una prevalencia mucho más alta de Diabetes asociada a cirrosis en un 71% de los pacientes vs un 25% de pacientes con insulino resistencia, lo cual corrobora la prevalencia encontrada en nuestro estudio en la totalidad de casos con trastornos del metabolismo de la glucosa. (Holstein, Hinze, Thlessen , Plaschike, & Egberts, 2002)

Insulino resistencia asociado a la etiología de la hepatopatía, en el presente estudio se encontró que el mayor porcentaje de pacientes en la etiología criptogénica seguido por la etiología alcohólica, difieren con el estudio mexicano, en tanto que en la etiología alcohólica se encuentran la mayoría de pacientes (40%) con intolerancia a la glucosa, es llamativo que en este estudio se excluyó a los pacientes con NASH ya que suponían una intolerancia a la insulina previa, sin embargo como podemos notar en nuestro estudio ninguna historia clínica reveló antecedentes de insulino resistencia o glucosas alteradas en el grupo de pacientes que fueron catalogados como NASH, probablemente por desconocimiento del paciente, del personal que elabora las historias clínicas, por falta de realización de exámenes, o porque el diagnóstico fue basado en imagen; pese a estas inquietudes, en nuestro estudio sucede que los pacientes con NASH en su mayoría (%) no presentaron alteraciones en la glucosa, por lo que la interrogante que surge es si el diagnóstico de hepatopatía de etiología metabólica o NASH estuvo realizado correctamente, o si simplemente este grupo pertenece a la etiología criptogénica. Además en este grupo encontramos significancia estadística. (García-Compeán, Jaquez , Lavalle, Reyes, & Gonzales, 2012)

Para diabetes hepatógena la etiología principal en nuestro estudio fue la criptogénica, lo cual nuevamente discrepa del estudio en cuestión, que encuentra a la etiología alcohólica como la principal asociada a diabetes hepatógena, sin embargo pese a que no hubo significancia estadística para esta relación, en el estudio mexicano se encontró diferencia significativa para la etiología criptogénica. (García-Compeán, Jaquez, Lavalle, Reyes, & Gonzales, 2012).

En el presente estudio además se realizó la relación en tablas de dos por dos de las dos primeras etiologías encontradas que fueron la criptogénica y alcohólica con el riesgo de insulino resistencia OR 0,918 (IC 0,28-3,017) y OR 1,089 (IC 0,33-3,57) respectivamente, demostrando que no existe mayor riesgo de desarrollar insulino resistencia en ninguna de las dos etiologías, aunque en el análisis de chi cuadrado encuentra diferencia significativa para insulino resistencia según su etiología puede deberse a otros factores de confusión como otras etiologías que presentan frecuencias muy bajas, en el mismo análisis el riesgo de desarrollar Diabetes en el transcurso de la hepatopatía no tuvo relación con la etiología ni criptogénica ni alcohólica OR 1,70 (IC 0,48-5,95) y OR 0,58 (IC 0,16-2,060) respectivamente, estos resultados descartan nuestra hipótesis que se fundamentó en la bibliografía sobre la importancia de ciertas etiologías en el desarrollo de insulino resistencia, la limitante para comprobar esta hipótesis consideramos radica principalmente en el gran porcentaje de casos en el grupo criptogénico, es decir de etiología incierta, lo que puede ser un factor de confusión porque probablemente otros casos como la NASH están introducidos en el diagnóstico criptogénico, por otro lado no encontramos casos de hepatopatías como hemocromatosis, en los que ya está comprobada la relación con trastornos del metabolismo de la glucosa, y además en nuestro estudio se excluyó las causas infecciosa primero porque la evidencia de su relación ya está establecida y segundo por la baja prevalencia en especial de hepatitis C.

Para las variables insulino resistencia y la clase Child Pugh B, no se encontró diferencia significativa, ($\chi^2 = 0,256$) y tampoco hubo diferencia significativa con la presencia de diabetes hepatógena ($\chi^2 = 0,281$) con lo que no se logra comprobar la principal hipótesis de éste estudio; el tipo de estudio, y la población estudiadas en cuanto a número y característica, consideramos, resultan insuficientes para descartar la posibilidad de que exista relación entre

peor Child Pugh con insulino resistencia y diabetes hepatógena y por ende complicaciones relacionadas a la cirrosis como se enuncia en varias literaturas. Proporcionalmente se encontró mayor número de casos de diabetes hepatógena en Child B, no así, insulino resistencia tuvo una distribución homogénea, esto puede deberse que de la misma forma toda la muestra fue bastante homogénea en cuanto a la distribución en los tres estadíos del Child Pugh, en el estudio de García- Compeán no se encontró diferencia significativa tampoco entre los trastornos del metabolismo de la glucosa y el Child Pugh ni MELD, y la mayoría de sus pacientes estuvieron en categoría A y de la misma forma que en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes con diabetes hepatógena correspondió al Child Pugh B. MELD no fue utilizado en nuestro estudio aunque en la revisión en la actualidad se considera superior al Child Pugh, por tener la ventaja de valorar al paciente candidatos a transplante hepático, otros estudios no han demostrado inferioridad, y además la disponibilidad de Child Pugh en la revisión de expedientes clínicos fue superior al uso de MELD por lo que Child Pugh fue utilizada.

Por otro lado Kwon et. Al., en un estudio prospectivo encontró que la presencia de Diabetes en los cirróticos aumentó la mortalidad en los pacientes en clase Child A, y que el control estricto de las glicemias mejoró la supervivencia, dato llamativo pero no comparable ya que nuestro estudio no incluyó análisis de mortalidad, manteniendo la interrogante sobre la relación diabetes hepatógena y empeoramiento del pronóstico. (Kwon, 2003).

Como parte del análisis de la relación con el estadio clínico, precisamos establecer el riesgo de cada uno de estos estadíos para presentar ya sea insulino resistencia o diabetes tipo 2 (diabetes hepatógena), se agruparon en dos grupos para cada categoría para realizar el cruce en una tabla de dos por dos, los resultados de OR con IC 95%, no demostró significancia estadística en ninguno de los estadíos clínicos para desarrollar insulino resistencia ni para diabetes hepatógena. Estos resultados anulan nuestra hipótesis respecto a que la severidad de la hepatopatía determina la aparición de trastornos del metabolismo de la glucosa, insistiendo en que la población en estudio probablemente fue insuficiente para descartar este hecho de forma categórica. Sin embargo nos plantea otra inquietud, si los trastornos del metabolismo de la glucosa aparecen en cualquier estadio del fallo hepático, incluyendo fases iniciales y sobretodo nos hace pensar si antes de que una hepatopatía progrese a cirrosis con

complicaciones severas, la insulino resistencia marca el empeoramiento de la misma. En este contexto no existen estudios comparables en la revisión.

CAPITULO V CONCLUSIONES

La prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con hepatopatías crónicas en el presente estudio fue de 29,1% y diabetes hepatógena 27,7% es decir mayor que en la población general.

No existió relación estadística significativa entre la presencia de resistencia a la insulina o diabetes hepatógena y el estadio clínico determinado por la escala de Child Pugh.

No existió relación entre la etiología de la hepatopatía y el desarrollo de insulino resistencia o presencia de diabetes hepatógena.

Tanto insulino resistencia como diabetes hepatógena se encuentran en todos los estadios de Child Pugh en los pacientes hepatópatas crónicos.

CAPITULO VI PROPUESTA

Conformar un grupo de profesionales expertos en el estudio de enfermedades del hígado que incluya por lo menos un médico hepatólogo, gastroenterólogos y médicos internistas, agrupar en una “Clínica de hepatopatías” a los pacientes con hepatopatías crónicas y realizar una cohorte de por lo menos 5 años en los que se realice seguimiento de los niveles glicémicos, el empeoramiento del estadio clínico ya sea por Child Pugh o MELD, realizar test de tolerancia oral y hemoglobina glicosilada cuando se encuentren alteraciones de la glicemia en ayunas y analizar sus impactos sobre: sobrevida, mortalidad, complicaciones.

CAPITULO VII RECOMENDACIONES

Basados en nuestros resultados se recomienda:

1. Realizar una glicemia en ayunas a todos los pacientes con hepatopatías crónicas incluso en estadíos iniciales, excluyendo esta medición en los pacientes agudamente enfermos y por lo menos por dos ocasiones en diferentes momentos.
2. Se recomienda en base a la revisión de la literatura, realizar un estudio exhaustivo en busca de insulino resistencia o diabetes hepatógena con un Test de tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicosilada e insulinemia sólo en paciente en los que se corroboren glicemias alteradas consecutivamente.
3. Indagar hacia el diagnóstico etiológico de la Hepatopatía crónica, incluso en fase de cirrosis hepática, ya que la etiología se relacionará con la aparición de trastornos del metabolismo de la glucosa.
4. Respecto a la planificación de estudios posteriores similares, recomendamos realizar estudios en la consulta externa, con un mayor grupo de participantes y de carácter prospectivo.

CAPITULO VIII BIBLIOGRAFÍA

- Abarca, J., Peñaherrera, O., Garcés, C., Rodríguez, P., Atiaja, J., & Carrillo, L. (2005). Etiología, complicaciones y mortalidad en cirrosis hepática, hospital "Carlos Andrade Marín"; evaluación retrospectiva de 15 años, 1989- 2003. *Medicina*, 11(4), 294-298.
- Allison, M., Wreghitt, T., Palmer, C., & Graeme, J. (1994). Evidence for a link between hepatitis C infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *Journal of Hepatology*, 21(6), 1135-1139.
- Alvin, C. (2012). Diabetes mellitus. En A. Fauci, & E. Braunwald, *Harrison: Principios de Medicina Interna* (18va edición ed., págs. 2277-2281). México: Interamericana.
- Antonelli, A., Ferri, C., Ferrari, S., & Colaci, M. (2010). Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *National Clinical Practice of Endocrinology and Metabolism.*, 5(1), 26 - 34.
- Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., Sabuncu, T., & Senturk, H. (2013). Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19(8), 1166-1172.
- Blendea, M., Thompson, M., & Malkani, S. (2010). Diabetes and Chronic Liver Disease: Etiology and Pitfalls in Monitoring. *Clinical Diabetes*, 28, 139-144.
- Bolaños, P. (2009). *Epidemiología, pruebas hepáticas, complicaciones y tiempo de supervivencia de cirrosis hepática, Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca Ecuador, Junio 2008-Junio 2009.* Cuenca.
- Bonnet, F., Ducluzeau, P., Gastaldelli, A., Laville, M., & Konrad, T. (2011). Liver Enzymes Are Associated With Hepatic Insulin Resistance, Insulin Secretion and Glucagon Concentration in Healthy Men and Women. *Diabetes*, 1660-1667.
- Botta, F., Giannini, E., Romagnoli, P., Fasoli, A., Malfatti, F., Chiarbonello, B., y otros. (2003). MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*(52), 134 - 139.
- Carey, W., & Murali, A. (Abril de 2014). *Cleveland Clinic*. Recuperado el octubre de 2014, de <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/hepatology/guide-to-common-liver-tests/>
- Catalano, D., Martines, G., Tonzuso, A., Pirri, C., Trovato, F., & Trovato, G. (2010). Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive Diseases and Sciences*, 11(55), 3200-3206.

- Cholongitas, E., Paptheodoridis, G., Vangeli, M., & Terreni, M. (2005). Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis?. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*(22), 1365-2036.
- Conjeevaram, H., Wahed, A., Afdhal, N., Howell, C., Everhart, J., & Hoofnagle, J. (2011). Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterology*, 140(2), 469.
- D' Amico, G., García-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44, 217 - 231.
- de Graaf, G., Bennink, R., Vetalaime, R., & van Gulik, T. (2010). Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic function in Liver Surgery and Transplantation. *The Journal of Nuclear Medicine*, 51(5).
- De Luis, D., Aller, R., Cuellar, L., & Terroba, M. (2000). Diabetes Mellitus secundaria a Hemocromatosis por sobrecarga férrica. *Endocrinología y Nutrición*, 4(5).
- Diabetes, A. A. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 37, s14-s80.
- Dtlef, S., & Nezam, H. (2008). Liver Cirrhosis. *The Lancet*, 838 - 851.
- Feduchi, E., Romero, C., Blasco, I., & Yañez, E. (2010). *Bioquímica: conceptos esenciales*. Madrid: Panamericana.
- Feldman, M., Fiedman, L., & Brandt, L. (2010). *Sleinsenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. Elsevier Saunders.
- Freire, W., Ramirez, M., Belmont, P., Mendieta, M., Silva, K., Romero, N., y otros. (2013). RESUMEN EJECUTIVO: TOMO I. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011-2013. Quito- Ecuador.: Ministerio de Salud Pública/Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos.
- García, D., Jaquez, J., Gonzales, J., & Maldonado, H. (2009). Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World Journal of Gastroenterology*, 15, 280 - 288.
- García, L., Gonzáles, F., & Moreno-Otero, R. (2012). Cirrosis hepática: Actualización. *Medicine*, 11(11), 625-633.
- García-Compeán, D., Jaquez, O., Lavalle, F., Reyes, E., & Gonzales, J. (2012). The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. A prospective study. *Anal of Hepatology*, 11(2), 240-248.
- Gavin N, L. M. (1999). Liver disease and diabetes mellitus. *FACT VOL 17*.

- Gundling, F., Schepp, W., & Schumm-Draeger, M. (2012). Hepatogenous Diabetes in Cirrhosis: an academic sport or a neglected disease? *120 (08)*, 469 - 471.
- Guyton, A., & Hall, J. (2011). *Tratado de Fisiología Médica* (12da edición. ed.). Mexico: Mc Graw Hill.
- Harrison, S., Belfort, R., Brown, K., Finch, J., Fincke, C., & Havranek, R. (2005). A double-blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology*, *128*, a681.
- Hickman, I., & Macdonald, G. (2007). Impact of diabetes on the severity of liver disease. *The American Journal of Medicine*(120), 829 - 834.
- Holstein, A., Hinze, S., Thlessen, E., Plaschke, A., & Egberts, E. (2002). Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *17*, 677-681.
- INEC. (2013). *Anuario de estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones 2013*.
- Ji Eun, K., Jae Young, L., & Yooun Jun, K. (2010). Impulse Elastography for Chronic Liver Disease: Comparison with Ultrasound-Based Scores of Experienced Radiologists, Child-Pugh Scores and Liver Function Tests. *Ultrasound in Medicine and Biology*, *36(10)*, 1637-1643.
- Kakizaki, S., Yamazaki, Y., & Horiguchi, N. (2008). Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *23*, 73 - 77.
- Kawaguchi, T., Taniguchi, E., Itou, M., Masahiro, S., Shuji, S., & Sata, M. (2011). Insulin resistance and chronic liver disease. *World Journal of Hepatology*, 99 - 107.
- Kwon, S. (Sep de 2003). Prevalence and clinical significance of diabetes mellitus in patients with liver cirrhosis. *Taehan Kan Hakhoe Chi*, *9(3)*, 205 - 211.
- Lahousen, T., Hegenbarth, K., Rottraut, I., Lipp, L., Krause, R., & Schnedl, W. (2004). Determination of glycated hemoglobin in patients with advanced liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, *10(15)*, 2284 -2286.
- Lomonaco, R., Ortiz, C., Orsak, B., Webb, A., Hardies, J., Darland, C., y otros. (2012). Effect of adipose tissue, insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 1389 - 1396.
- Mann, F., & Magath, T. (1922). Studies on the physiology of the liver II. *Arch Internal Medicine*, 73 - 84.
- Mantzoros, C. (2015). *UpToDate*. Recuperado el 2015, de <http://www.uptodate.com>
- Marulanda, V. (2006). Manifestaciones gastrointestinales de la diabetes mellitus. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 39 -56.

- Mesejo, A., & Serrano, A. (2008). Cirrosis y encefalopatía hepática: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutrición Hospitalaria*, 23, 8 -18.
- Minori, I., Takumi, K., Eitaro, T., & Michio, S. (2013). Dipeptidyl peptidasa-4: A key player in chronic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 19, 2298 - 2306.
- Moucari, R., Asselah, T., & Cazals-Hatem, D. (2008). Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCVRNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*, 134, 416 - 423.
- Nair, D., & Perille, R. (2002). Metformin in non-alcoholic steatohepatitis: efficacy and safety: a preliminary report. *Gastroenterology*, 122 (Suppl. 2).
- Nishida, T., Tsuji, S., Arimitsu, S., Haruna, Y., Imano, Y., Suzuki, M., y otros. (2006). Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrosis. *American Journal of Gastroenterology*, 70-75.
- OMS, O. M. (2014). *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2014. Una mina de información sobre salud pública mundial*. Recuperado el Marzo de 2015, de www.who.int/gho
- Pacini, H. (Sept de 2008). Hepatic dysfunction and insulin insensitivity in type 2 diabetes mellitus: a critical target for insulin-sensitizing agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10(9), 699-718.
- Perseghin, G. (2009). Viewpoints on the Way to a consensus session: Where does insulin resistance star? The liver. *Diabetes Care*, 32(2), s164-s167.
- Pietraszek, A., Geengersen, S., & Hermansen, K. (2010). Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(5), 366-375.
- Seike, N., Noda, M., & Kadowaki, T. (2008). Alcohol consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese. A systematic review. *Asia Pacific Journal of Nutrition*, 17(4), 541-551.
- Shulan, G. (2014). Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *The New England Journal of Medicine*, 371, 1131 - 1141.
- Tolman, K., & Fonseca, V. (2007). Spectrum of liver disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*, 30, 734 - 743.
- Tsutomu, N., Shingo, T., & Masahiko, T. (2006). Oral Glucose Tolerance Test Predicts Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 101, 70 - 75.
- Valentini, L., Glaser, S., & Kasim, E. (2013). Serum bile acids and leptin interact with glucose metabolism in patients with liver cirrhosis. *Clinical Nutrition*, 32, 122 - 129.
- Wei, M., Gibbons, L., Mitchell, T., Kampert, J., & Blair, S. (2000). Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care*, 23, 18 -33.

Willard, F., & Kyle, S. (2012). Physiology and Emerging Biochemistry of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor. *Experimental Diabetes Research*, 1-12.

CAPITULO IX ANEXOS

9.1. ANEXO 1: DIAGNÓSTICOS DE LA CLASIFICACIÓN CIE-10 EN LA BÚSQUEDA DE LOS CASOS.

K702 – K709	Fibrosis y esclerosis. Cirrosis hepática. Insuficiencia hepática. Enfermedad hepática.	Origen alcohólico
K713 – K718	Hepatitis crónica lobular. Hepatitis crónica activa. Cirrosis. Otros trastornos hepáticos. Hepatitis no clasificada.	Origen tóxico
K 721 – K739	Insuficiencia hepática crónica. Insuficiencia hepática. Hepatitis crónica persistente. Hepatitis crónica lobular. Hepatitis crónica activa. Otras hepatitis.	Origen no especificado
K740 – K 742	Fibrosis y cirrosis hepática.	Origen no citado
K743 – K746	Cirrosis. Fibrosis y esclerosis.	Origen biliar
K754	Hepatitis y otros trastornos del hígado.	Origen autoinmune

Fuente: Clasificación internacional de enfermedades. Décima revisión. (CIE-10).

9.2. ANEXO 3: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES SEGÚN LA ADA 2014

A1C \geq 6.5%. The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*

OR

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*

OR

Two-hour PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*

OR

In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

*In the absence of unequivocal hyperglycemia, result should be confirmed by repeat testing.

Fuente: Diabetes, A. A. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 37, s14-s80.

9.3. ANEXO 3: CRITERIO DIAGNÓSTICO DE PREDIABETES O INSULINO RESISTENCIA SEGÚN LA ADA

FPG 100 mg/dL (5.6 mmol/L) to 125 mg/dL (6.9 mmol/L) (IFG)
OR
2-h PG in the 75-g OGTT 140 mg/dL (7.8 mmol/L) to 199 mg/dL (11.0 mmol/L) (IGT)
OR
<u>A1C 5.7–6.4%</u>
*For all three tests, risk is continuous, extending below the lower limit of the range and becoming disproportionately greater at higher ends of the range.

Fuente: Diabetes, A. A. (2014). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 37, s14-s80.

9.4. ANEXO 4: ESCALA DE CHILD PUGH

	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	Ausente	Grado 1–2	Grado 3–4 (crónico)
Ascitis	Ausente	Leve/moderada (responde a la diuresis)	Tensa
Bilirrubina (mg/dL)	< 2	2–3	> 3
Albúmina (g/dL)	> 3.5	2.3–3.5	< 2.8
TP (prolongado unos segundos)	< 4	4–6	> 6
INR	< 1.7	1.7–2.3	> 2.3

La clase de cirrosis se basa en la puntuación total:

- Clase A: puntuación total 5 o 6
- Clase B: puntuación total 7–9
- Clase C: puntuación total 10 o más

El pronóstico está directamente relacionado con la puntuación.

INR, cociente normalizado internacional; TP, tiempo de protrombina.

Fuente: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases. (Feldman, Fiedman, & Brandt, 2010)

9.5. ANEXO 5: FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR					
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA					
FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS					
"DESARROLLO DE INSULINO RESISTENCIA Y DIABETES TIPO DOS EN PACIENTES CON HEPATOPATIAS CRÓNICAS Y SU RELACIÓN CON ESTADÍO CLÍNICO SEGÚN LA ESCALA DE CHILD PUGH. SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE FUERZAS ARMADAS HE-1. QUITO DE JUNIO 2013 A JUNIO 2014"					
1. NUMERO DE FORMULARIO					
2. NUMERO DE HISTORIA CLINICA					
3. EDAD					
4. SEXO	MASCULINO		FEMENINO		
5. ETIOLOGIA DE LA HEPATOPATÍA					
1. NASH				2. ALCOLICA	
3. TOXICA					
4. AUTOINMUNE				5. CARDIACA	
6. BILIAR					
7. CRIPTOGÉNICAS					
6. ESTADIO CLINICO SEGÚN ESCALA DE CHILD PUGH					
A		B		C	
7. MOTIVO DE INGRESO					
1. INFECCION		2. ENCEFALOPATIA		5. OTROS	
3. ASCITIS		4. SANGRADO V			
8. RESISTENCIA A LA INSULINA (1 O MÁS CRITERIOS ADA)					
1. SI				2. NO	
9. DESDE CUANDO LA INSULINO RESISTENCIA					
1. ANTES DE LA HEPATOPATIA				2. DESPUES DE LA HEPATOPATIA	
10. DIABETES TIPO 2 (1 O MÁS CRITERIO DE LA ADA)					
1. SI				2. NO	
11. DESDE CUANDO LA DIABETES					
1. ANTES DE LA HEPATOPATIA				2. DESPUES DE LA HEPATOPATIA	
12. GLICEMIA EN AYUNAS					
		INGRESO		EGRESO	
13. HBA1C					
14. TEST DE TOLERANCIA GLUCOSA					
15. GLUCOSA POSTPRANDIAL					
16. GLICEMIA AL AZAR					
RESPONSABLE: MD. MAYRA VIZHÑAY (POSGRADISTA MEDICINA INTERNA)					