



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR. IGNACIO CHAVEZ”

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR N° 80

TESIS

FRECUENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES  
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

QUE PRESENTA

ANIBAL SORIANO DIEGO  
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

DRA. EN C. ANEL GÓMEZ GARCIA  
ASESOR DE TESIS  
Investigador Asociado A

COASESOR:  
DR. CLETO ÁLVAREZ AGUILAR.  
MAESTRO EN CIENCIAS

MORELIA, MICHOACAN, MARZO DEL 2010



---

---

# INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. LUIS ESTRADA SALAZAR  
COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. BENIGNO FIGEROA NÚÑEZ  
COORDINADOR DELEGACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. OLIVA MEJÍA RODRÍGUEZ  
COORDINADORA CLINICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
UMF No 80

DRA. LETICIA DUARTE PEDRAZA  
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA EN MEDICINA FAMILIAR  
UMF No80

---

---



---

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

DR. VICTOR MANUEL FARIÁS RODRÍGUEZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“ DR. IGNACIO CHÁVEZ”

DR. RAFAELVILLA BARAJAS  
COORDINADOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA FAMILIAR  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“ DR. IGNACIO CHÁVEZ”

---

---

Este trabajo se realizo dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Unidad de Medicina Familiar número 80 en Morelia Michoacán

DRA. EN C. ANEL GÓMEZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS

Investigador Asociado A

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMEDICA DE MICHOACÁN

CIBIMI-IMSS

COASESOR:

DR. CLETO ÁLVAREZ AGUILAR.

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 1

---

---

COLABORADORES

DRA. LILIANA VILLELA TORRES  
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
HGR N° 1 IMSS

MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO  
ANALISTA  
COLABORADOR ESTADÍSTICO  
CIBIMI-IMSS

QFB.LAURA ALEJANDRA ROCHA  
JEFE DEPARTAMENTO CLINICO DE LABORATORIO UMF-80  
MORELIA

QFB.HECTOR MANUEL GALLEGOS LOPEZ  
QUIMICO CLINICO HGRN1 MORELIA

---

---

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesora de esta Tesis Dra. Anel Gómez García que me brindo todo su apoyo y paciencia.

A Carlos Gómez y Rosa María Núñez que me ha brindado también su apoyo de manera incondicional para la realización de este trabajo.

Al esta magnífica Institución (IMSS) que me ha dado el apoyo para continuar superándome, ha sido como una segunda Familia. y que es la única que te paga por seguir estudiando ante estas crisis mundiales de hoy en día

.

De Aníbal Soriano Diego.

---

---

---

---

## **DEDICATORIA:**

Este trabajo y mi esfuerzo puesto en él se lo dedico a mis dos grandes hijos Leonardo y Luisito y a mi Esposa que son aquellas personas que me dan toda la fuerza para seguir adelante aunque aun no sepan la magnitud que esto significa para mí y que todos ellos son mi mas apreciable tesoro que me ha dado la Vida

A mis Padres que están muy orgullosos de ver lo que me esforzado y que he luchado por seguir adelante.

De Aníbal Soriano Diego

---

---

---

---

## INDICE

I.- Resumen .....	1
II.- Abstract .....	2
III.-Abreviaturas.....	3
IV.-Glosario .....	4
V.-Relación de Cuadros y figuras.....	6
VI.-Introduccion.....	7
VII.-Antecedentes.....	8
VIII.-Planteamiento.....	23
IX.-Justificacion.....	24
X.- Objetivos e Hipótesis.....	24
XI.-Hipotesis.....	25
XII.-Material y Métodos.....	27
XIII.-Resultados.....	33
XIV.- Discusión.....	48
XV.-Conclusiones.....	53
XVI.-Referencias.....	54
XVII.- Relación de anexos.....	59
Total de paginas.....	63

---

---

## I.-RESUMEN

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de alteraciones en el funcionamiento hepático del paciente con DM 2 en la UMF 80.

**Método:** Estudio transversal descriptivo. A 209 pacientes se les realizó historia clínica completa, Biometría hemática completa, glucosa, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad (HDL, LDL, VLDL), transaminasa glutámico oxaloacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, proteínas totales, albúmina, globulina y relación albúmina globulina. Los resultados se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 15.0

**Resultados:** Se encontró una frecuencia de alteraciones hepáticas del 4.8% en pacientes con DM tipo 2 de la UMF 80. Los pacientes con DM2 con cifras altas de TGP fue de 3.9%, de TGO fue de 5.8% y de GGT fue de 7.2%. La edad es la mejor predictora del incremento de la TGP. Los pacientes con dosis  $\geq 2550$  mg/24 h de metformina tienen un riesgo del 36.5% para que presenten una TGO  $\geq 37$  mg/dL (RR= 1.365 IC95%: 0.170 – 10.986) y/o una TGP  $\geq 41$  (RR= 1.365 IC95%: 0.170 – 10.988) y los que tienen una edad mayor de 56 años tienen un riesgo excedente del 194.2% para que presenten una TGP  $\geq 41$  mg/dL (RR= 2.942 IC95%: 0.608 – 14.239) y un riesgo del 37.3% para que presenten una TGO  $\geq 37$  mg/dL (RR= 1.373 IC95%: 0.450 – 4.186.).

**Conclusiones:** La frecuencia de alteraciones hepáticas en pacientes con DM2 fue del 4.8%. La edad cronológica fue la variable predictora del daño hepático, por tanto es un desafío para el clínico enfrentar a estos pacientes para lograr detectar a aquellos individuos con una patología basal importante que esté produciendo esta alteración, como también el no someter a exámenes innecesarios a aquellos pacientes que estarán dentro del grupo de los falsos positivos

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus tipo 2, alteraciones de pruebas de funcionamiento hepático

## II.-ABSTRACT

**OBJETIVE.** To know the frequency alterations in the hepatic function of the patients with diabetes mellitus type 2 (DM2).

**MATERIAL AND METHODS.** Descriptive cross-sectional study. 209 adults with DM2 of Unit of Family Medicine N° 80 (UMF N° 80) were realized a clinic history, blood count, glucose, total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoproteins (HDL, LDL, VLDL), glutamic oxaloacetic transaminase (TGO), glutamic piruvic transaminase (TGP), gammaglutamil transferase (GGT), alkaline phosphatase, total bilirubin, direct and indirect bilirubin, total proteins, albumin, globulin and globulin albumin relationship. The results were analyzed in SPSS statistical package version 15.0.

**RESULTS.** The frequency of liver alterations was of 4.8% in patients with DM2 of UMF N° 80. 3.9% of patients with DM2 had high levels of TGP; 5.8% patients had high levels of TGO and 7.2 % had high GGT. The best predictor for high levels of TGP was age. The patients with metformin = 2550 mg/24 h had a risk of 36.5% for presenting a TGO = 37 mg/dL (RR= 1.365 IC95%: 0.170-10.986) and/or TGP = 41 mg/dL (RR= 1.365 IC95%: 0.170-10.988). The patients with DM2 and age > 56 yr have a risk excess of 194.2% for presenting a TGP = 41 mg/dL (RR= 2.942 IC95%: 0.608-14.239) and a risk of 37.3% for presenting a TGO = 37 mg/dL (RR= 1.373 IC95%: 0.450-4.186).

**CONCLUSIONS.** The frequency of liver alterations was of 4.8% in patients with DM2 of UMF N° 80. Chronologic age was the predictor variable by the hepatic damage, therefore, it is a challenge for the clinician detect at these patients for identify a baseline pathology important.

### III.-ABREVIATURAS

AC.URICO.....	Acido Úrico
ADA.....	American Diabetes Association
AEDM2.....	Años Evolución Diabetes Mellitus tipo 2
ALAD.....	Asociación Latinoamericana de Diabetes
ATP.....	Adenosina trifosfato
BD.....	Bilirrubina Directa
BI.....	Bilirrubina Indirecta
BT.....	Bilirrubina Total
Cr.....	Creatinina
DIC.....	Diciembre
DM.....	Diabetes Mellitus
DM2.....	Diabetes Mellitus tipo 2
DMG.....	Diabetes Mellitus Gestacional
DNA.....	Acido desoxirribonucleico
ENSA.....	Encuesta Nacional de Salud
FAL.....	Fosfatasa Alcalina
GGT.....	gama.glutamyl transpeptidasa
GLIBECLA.....	Glibenclamida
HB.....	Hemoglobina
HbA1c.....	Hemoglobina Glicosilada
HDL.....	Lipoproteínas de Alta Densidad
HGR.....	Hospital General Regional
IMC.....	Indice Masa Corporal
IMSS.....	Instituto Mexicano del Seguro Social
LDL.....	Lipoproteínas de Baja Densidad
LEUC.....	Leucocitos
METFOR.....	Metformina
PFH.....	Pruebas de Funcionamiento Hepatico
PLAQ.....	Plaquetas
REL AG.....	Relacion Albumina Globulina
TG.....	Trigliceridos
TGO.....	Transaminasa Glutamica Oxalecetica
TGP.....	Transaminasa Glutamica Puruvica
TP.....	Tiempo de Protrombina
UMF.....	Unidad Medicina Familiar
VHC.....	Virus Hepatitis C
VLDL.....	Lipoproteínas de muy baja densidad

## IV.-GLOSARIO

**(ADA) American Diabetes Association:** Es la organización líder de salud sin ánimo de lucro que conduce investigaciones y brinda información y abogacía sobre las Iniciativas Latinas de la American Diabetes Association es la de representar, involucrar e impactar a la comunidad en los esfuerzos de prevención y cura de la diabetes y de mejorar las vida de los Latinos afectados por esta enfermedad

**(ALAD) Asociación Latinoamericana de Diabetes:** La Asociación Latinoamericana de Diabetes fue fundada en Buenos Aires, Argentina, en 1970 y tiene como función mejorar el conocimiento de los médicos especialistas en diabetología y difundir los adelantos y los avances a nivel del médico general, del clínico, del diabético, de los familiares y de la población en general.

**Diabetes Mellitus:** es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos.

**Diabetes Mellitus tipo 2:** Se caracteriza por el resultado de un defecto de secreción de insulina progresiva en el fondo de resistencia a la insulina

**Diabetes Mellitus Gestacional:** diabetes diagnosticada durante el embarazo

**Glibenclamida:** Fármaco, sulfonilurea de segunda generación, Actúa sobre las células beta del páncreas, específicamente sobre los canales de potasio sensibles al aumento de ATP produciendo exocitosis de vesículas que contienen insulina traduciéndose en una disminución de los niveles de glucosa sanguíneos.

**Hemoglobina Glicosilada:** La hemoglobina es una prueba que permite conocer más acertadamente el promedio de los niveles de glucosa en la sangre, durante los últimos 3 a 4 meses es la encargada de transportar el oxígeno a través de la sangre y viaja por el torrente sanguíneo durante aproximadamente 6 meses. Durante ese tiempo, la glucosa se va adhiriendo a ella.

**Índice Masa Corporal:** Índice que se calcula al dividir el peso en kilogramos sobre el cuadrado de la talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

**Metformina:** Las biguanidas son fármacos de primera línea para el tratamiento del paciente obeso, muy efectiva para disminuir los niveles de glucosa plasmática; también reduce los niveles de triglicéridos y colesterol. Trabaja reduciendo la producción basal de la glucosa hepática y reforzando la sensibilidad a la insulina en el músculo.

**Obesidad:** es una enfermedad crónica que se caracteriza por el almacenamiento en exceso de tejido adiposo en el organismo, se acompaña de alteraciones metabólicas, se asocia en la mayoría de los casos a patología endocrina y cardiovascular.

**V.- RELACION DE TABLAS Y FIGURAS**

	<b>Páginas</b>
<b>Figura 1.</b> Poblacion de pacientes distribuidos por genero	<b>33</b>
<b>Figura 2.</b> Distribucion por edad y genero en la pobalcion de pacientes con DM2	<b>34</b>
<b>Figura 3.</b> Ocupacion de la poblaci3n de pacientes con DM2	<b>35</b>
<b>Figura 4.</b> Distribucion por grado escolaridad de la poblaci3n de pacientes con DM2	<b>36</b>
<b>Tabla 1.</b> Par3metros cl3nicos y Hem3ticos divididos por g3nero en los pacientes con DM2.	<b>37</b>
<b>Tabla 2.</b> Parametros bioquimicos divididos por g3nero en los pacientes con DM2.	<b>38</b>
<b>Tabla 3.</b> Muestra par3metros de pruebas de funcionamiento hep3tico	<b>39</b>
<b>Tabla 4.</b> Par3metros cl3nicos y Hem3ticos divididos por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2.	<b>40</b>
<b>Tabla 5.</b> Par3metros bioquimicos divididos por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2.	<b>41</b>
<b>Figura 5.</b> Diferencia en los valores de la dosis de glibenclamida (mg/24 h) por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2 en la poblaci3n de estudio.	<b>42</b>
<b>Figura 6.</b> Diferencia en los valores de la glucosa s3rica por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2 en la poblaci3n de estudio.	<b>43</b>
<b>Tabla 6.</b> Parametros del perfil hep3tico divididos por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2.	<b>44</b>
<b>Figura 7.</b> Diferencias en los valores de la TGP por cuartiles de a3os de evoluci3n de la DM2 en la poblaci3n de estudio analizadas por an3lisis de varianza	<b>45</b>
<b>Tabla 7.</b> Modelo de Regresi3n Lineal con las variables que predicen el incremento de la TGP.	<b>46</b>

## **VI.-Introducción:**

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico que representa una de las principales causas de consulta en atención primaria. Dada su complejidad, la dificultad de su control y las complicaciones que se producen cuando existe descontrol metabólico se considera como uno de los principales problemas de salud pública en el IMSS.

El tratamiento farmacológico con los agentes orales se recomienda en aquellos pacientes en quienes fallan las recomendaciones iniciales para llevar a cabo un adecuado control glucémico con la dieta y el ejercicio físico. Las sulfonilureas son los fármacos de primera línea ya sea como monoterapia o en combinación con las biguanidas cuando no se logran las metas del tratamiento no farmacológico.

El hígado, uno de los principales órganos de la economía, cumple muchas funciones; entre ellas, tiene un papel fundamental en la mantención de la glicemia, así como en la síntesis de proteínas y de factores de coagulación. Además, es el centro detoxificador de metabolitos tóxicos y fármacos, la mayoría de los cuales son lipofílicos, lo que les permite atravesar las membranas de las células intestinales.

La incidencia del daño hepático por fármacos fluctúa entre 1 en 10.000 y 1 en 100.000 pacientes; pero, cuando se capacita a los médicos en la búsqueda de este cuadro la incidencia aumenta a 14 por 100.000.

## VII.-Antecedentes

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos. El origen y la etiología de la DM pueden ser muy diversos, pero conllevan inexorablemente la existencia de alteraciones en la secreción de insulina, de la sensibilidad a la acción de la hormona, o ambas en algún momento de su historia natural. En aquellos casos en que los síntomas son persistentes y las cifras de glucemia suficientemente elevadas, el diagnóstico es obvio en la mayoría de las ocasiones. No se debe olvidar que en muchos casos, el diagnóstico se realiza en sujetos asintomáticos y a través de una exploración analítica de rutina. La prevalencia de la DM, sus complicaciones específicas y la presencia de otras entidades que suelen acompañarla hacen de la enfermedad uno de los principales problemas sociosanitarios en la actualidad.<sup>1</sup>

Dada la complejidad, la dificultad de su control y las complicaciones que se producen cuando este control no se logra, la DM2 es un trastorno metabólico que representa una de las principales causas de consulta en atención primaria y un reto para su tratamiento.

Los niveles elevados en la producción de glucosa hepática basal en presencia de hiperinsulinemia es causa primaria de hiperglucemia. La hiperglucemia crónica de la diabetes es acompañada de daño, disfunción e insuficiencia en el largo plazo de diversos órganos, en especial los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.<sup>2</sup>

La enfermedad de la diabetes es frecuentemente identificada cuando las complicaciones ya están presentes, aun cuando las consecuencias de la DM2 son bien conocidas, la historia natural de la enfermedad es reconocida y existe evidencia del impacto de la atención apropiada de los casos cuando ya se ha establecido el diagnóstico de la enfermedad. Si bien no existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren los beneficios de un diagnóstico temprano a través de la detección de la DM2 en individuos asintomáticos.<sup>3,4</sup>

La DM2 es uno de los principales problemas de salud pública en el ámbito mundial, afecta del 5% al 7% de la población. Es una enfermedad prevalente, con un alto costo y asociada a una considerable mortalidad, se estima que para el año 2025, sufrirán de esta enfermedad 64 millones de individuos<sup>5</sup>.

En 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) emitió nuevos diagnósticos y normas de clasificación. En 2003 se introdujeron modificaciones en relación con el diagnóstico en ayuno.

La clasificación de la Diabetes incluye actualmente cuatro categorías clínicas:

- \* La diabetes tipo I (resultados de destrucción de las células beta, por lo general conduce a la deficiencia absoluta de insulina)
- \* La diabetes tipo 2 (resultado de un defecto de secreción de insulina progresiva en el fondo de resistencia a la insulina)
- \* Otros tipos específicos de diabetes debido a otras, por ejemplo los defectos genéticos en función con las células beta, defectos genéticos en acción de la insulina, las enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística), y las drogas o inducido por productos químicos (como el tratamiento del SIDA o después de trasplante de órganos).
- \* La diabetes mellitus gestacional (DMG) que se diagnostica durante el embarazo

Algunos pacientes no pueden ser claramente clasificados como tipo 1 o diabetes tipo 2. La presentación clínica y la progresión de la enfermedad varían considerablemente en ambos tipos de diabetes. Ocasionalmente, los pacientes con DM2 pueden presentarse con cetoacidosis. Del mismo modo, los pacientes con diabetes tipo 1 pueden tener un inicio tardío y lento. Estas dificultades en el diagnóstico pueden ocurrir en niños, adolescentes y adultos<sup>6</sup>.

## BASES PARA EL DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnostico de un paciente con DM2 se debe tomar en cuenta:

- La mayoría de los pacientes que tienen mas de 40 años de edad y que cursan con obesidad.
- Poliuria, polidipsia y polifagia, pérdida de peso, visión borrosa. Son poco comunes la cetonuria y la perdida de peso al momento del diagnostico. La manifestación inicial en mujeres puede ser candidosis vaginal. Muchos pacientes tienen pocos o ningún síntoma.
- Los síntomas de la diabetes en los adultos mayores son inespecíficos y de aparición tardía, entre los cuales se ha documentado fatiga, letargia, somnolencia, pérdida de peso, incontinencia urinaria, pérdidas del plano de sustentación, manifestaciones genitourinarias y alteraciones del estado de conciencia.
- El diagnostico de diabetes se debe establecer cuando ocurra cualquiera de las siguientes condiciones
- Glucosa plasmática de  $\geq 126$  mg/100ml o mas en ayuno durante la noche en mas de una ocasión. Después de 75 gr, de glucosa oral, las concentraciones diagnosticas son 200 mg/100 ml o mas.
- En la presencia de síntomas de hiperglucemia o cuando la medición no se hizo en ayunas bastara la concentración de glucosa  $\geq 200$  mg/dl para hacer el diagnostico
- Para confirmar el diagnostico, será necesario que el resultado de la prueba se confirme con una medición en un día distinto.
- A menudo se relaciona con hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis

Para la valoración apropiada de la prueba, los sujetos deben mantener una actividad normal y estar libres de cualquier enfermedad aguda. Los medicamentos que pueden afectar la tolerancia a la glucosa incluyen diuréticos, anticonceptivos, glucocorticoides, acido nicotínico y fenitoína<sup>7,8</sup>.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO

Las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) recomiendan en particular la reducción de peso en el paciente con obesidad que es el único tratamiento integral capaz de controlar simultáneamente la mayoría de los problemas metabólicos de la persona con diabetes. Se pueden lograr cambios significativos con una reducción de un 5 a 10% del peso y por consiguiente este debe ser siempre uno de los primeros objetivos del manejo de la diabetes con sobrepeso; Los aspectos básicos son el plan alimentación, ejercicio físico y los hábitos saludables que pueden ser modificables como es tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, estrés.

La guía ALAD recomienda iniciar tratamiento con antidiabéticos orales en toda persona con DM2 que no haya logrado alcanzar las metas de control glucémico después de un periodo de tres meses a seis meses con cambios terapéuticos en el estilo de vida, o en el caso en que las personas con glucemias en ayunas mayores de 240 mg/dl y/o HbA1c mayor de 8.5%, en particular cuando han perdido peso asociado a síntomas de hiperglucemia.

La combinación de antidiabéticos orales usualmente es más efectiva y produce menos riesgo de efectos secundarios que tratar de llegar a las dosis máximas del medicamento inicial, esto se debe considerar si las condiciones clínicas del individuo permiten anticipar que de monoterapia no van a bastar para alcanzar las metas de buen control glucémico en 3 o 6 meses.

### **El manejo farmacológico del paciente con DM2 no obeso (IMC menor 27 kg/m<sup>2</sup>)**

De acuerdo a la Guía Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes mellitas tipo 2 del IMSS. Las sulfonilureas son los fármacos de primera línea cuando no se logran las metas del tratamiento no farmacológico. Su principal mecanismo de acción es reforzar la secreción de la insulina. Los factores que predicen una buena respuesta al medicamento son:

- Diagnóstico reciente de DM2
- Niveles de hiperglucemia de 220 a 240 mg /dl.
- Una función conservada de las células beta del páncreas
- Pacientes sin antecedentes de terapia con insulina.

La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación bastante eficaz disponible en el cuadro básico de medicamentos del IMSS; su presentación es en tabletas de 5 mg; la dosis inicial es de 2.5 a 5.0 mg; se debe ajustar de acuerdo con la respuesta, sin exceder de 20 mg al día, repartidos cada 12 hrs. Actúa sobre las células beta del páncreas, específicamente sobre los canales de potasio sensibles al aumento de ATP produciendo exocitosis de vesículas que contienen insulina traduciéndose en una disminución de los niveles de glucosa sanguíneos. Presenta una rápida absorción después de una ingesta oral alcanzando su concentración máxima alrededor de las cuatro horas; posee una alta unión a proteínas plasmáticas (99%), un volumen de distribución aproximado de 0.3 L/kg y una vida media de 10 horas. Sus principales metabolitos resultan de la hidroxilación en 3-cis y 4 trans del anillo ciclohexil, la ventaja de este fármaco con respecto a las sulfonilureas de primera generación es su potencia, es decir, lograr un efecto satisfactorio con pequeñas dosis que no superan los 10 mg por comprimidos.

Las sulfonilureas disminuyen la HbA1c entre 1-2 % con un mayor riesgo para hipoglucemia solo el riesgo es mas frecuente en adultos mayores.

Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes con tipo 1, en el embarazo y durante la lactancia; en complicaciones agudas (cetoacidosis o coma hiperosmolar), y en pacientes alérgicos a las sulfas. La hipoglucemia es un efecto adverso de este grupo de medicamentos; también se han reportado dermatosis, discrasias sanguíneas, colestasis, hiponatremia y fenómeno de disulfiran. Las sulfonilureas no se deberán usar en pacientes diabéticos obesos de reciente diagnóstico ya que estos presentan hiperinsulinemia <sup>9,2</sup>.

La glibenclamida es una sulfonilurea con similar acción y uso que la clorpropamida: Después de una dosis única de glibenclamida las concentraciones de glucosa en sangre disminuyen en 3 h a su concentración basal y el efecto persiste alrededor de 15 h. La glibenclamida es rápidamente absorbida desde el tracto gastrointestinal, es excretada al igual que sus metabolitos por las heces fecales <sup>10</sup>.

Las sulfonilureas producen su efecto hipoglucemiante bloqueando algunos canales de potasio en el páncreas; canales similares existen en diversos órganos, Las sulfonilureas pueden atenuar los cambios electrocardiográficos durante el infarto agudo del miocardio. Pueden disminuir significativamente la desviación del segmento ST durante el infarto agudo del miocardio. <sup>11</sup>

La glibenclamida podría causar alteraciones hematológicas (frecuencia inferior al 1%) e incluyen anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis y aplasia medular en las sulfonilureas el mecanismo implicado en la trombopenia es la unión no covalente del fármaco a las glicoproteínas de la membrana plaquetaria. Esta unión puede llevar a la generación de epitopes capaces de unir anticuerpos o inducir cambios conformacionales en las glicoproteínas de membrana <sup>12</sup>.

### **Manejo Farmacológico del paciente con DM 2 Obeso( IMC mayor de 27 kg/m2)**

Las biguanidas son fármacos de primera línea para el tratamiento del paciente obeso. El metformin es una biguanida muy efectiva para disminuir los niveles de de glucosa plasmatica; tambien reduce los niveles de triglicéridos y colesterol. Trabaja reduciendo la producción basal de la glucosa hepática y reforzando la sensibilidad a la insulina en el músculo. Se recomienda iniciar el metformin a dosis de 500 a 850mg al día, ajustando la dosis de acuerdo con la respuesta; sin exceder los 3 g al día

Los efectos adversos más comunes son alteraciones gastrointestinales y en su mayoría son transitorios. La acidosis láctica es una complicación muy rara en los pacientes manejados con este medicamento, sin embargo, el metformin esta completamente contraindicado en aquellas condiciones que favorezcan la acidosis láctica, como son insuficiencia renal, infecciones graves, insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, alcoholismo, durante la cirugía mayor, infarto al miocardio, pacientes politraumatizados, coma diabético y en estados de hipoxia, la metformina lleva a cabo efectos tanto en los tejidos sensibles a la insulina como en los no sensibles.

En el hígado, la metformina reduce la gluconeogénesis y la glucogenólisis, se metaboliza íntegramente en el riñón y se elimina por la orina en un 90% en un plazo de 12 horas. La patogenia de la acidosis láctica asociada no es del todo conocida, tiende a ocurrir únicamente en coexistencia con determinados factores: insuficiencia renal, EPOC, disfunción hepática enfermedad cardiovascular, infección severa o alcoholismo<sup>2,8</sup>.

Los eventos adversos serios luego de la exposición a metformina no son comunes. Estos ocurren aproximadamente en 1% de los casos. La presencia de hipotensión, acidosis láctica, hiperglucemia y coma pueden servir de pronóstico de que la exposición a metformina puede resultar en una consecuencia severa o fatal, por lo que el uso de la metformina probablemente no está vinculado al riesgo de la acidosis láctica<sup>13,14</sup>.

La tasa de incidencia de la acidosis láctica fue de 9 por 100,000 personas-año, esta tasa de incidencia se deriva de una población con comprobación completa de hospitalizaciones y muertes asociadas con la acidosis láctica en los usuarios con metformina<sup>15</sup>.

La asociación de Metformina y sulfonilureas ha sido utilizada en pacientes en los que no se logra un control con sulfonilurea o metformina como monoterapia. En un estudio aleatorizado y efectuado en doble ciego, se analizó el mecanismo de acción del tratamiento combinado en relación con monoterapias con glibenclamida y metformina en pacientes con DM2 y se demostró que el tratamiento combinado fue más efectivo que la monoterapia para incrementar la respuesta insulínica de segunda fase<sup>16,17</sup>.

En un estudio en Lyon Francia recomiendan el uso de metformina para tratamiento oral inicial en el paciente con DM2 a menos de que exista evidencia o riesgo de problemas renales, riesgo de cáncer incrementado se reduce mediante metformina particularmente de cáncer de hígado y del páncreas<sup>18</sup>.

En el hígado, se inicia la biotransformación de medicamentos, en una primera fase, las enzimas de la familia del citocromo P-450 catabolizan las drogas a través de una serie de episodios oxidativos, lo que genera metabolitos reactivos, capaces de inducir lipoperoxidación o de unirse en forma covalente a macromoléculas o al DNA, causando necrosis celular.

Una vez en el hepatocito, y luego de una serie de etapas metabólicas de fase II, que incluyen conjugación con glucurónido, sulfato o glutatión, se transforman en productos hidrosolubles que se excretan por la orina o la bilis.<sup>19</sup>

Los fármacos, una vez ingresados al organismo, pasan por dos fases de metabolización: la fase I, en la que ocurren reacciones de activación (oxidación, reducción, hidrólisis) y la fase II, en la que ocurren reacciones de detoxificación, mediante conjugación con sulfato, glucurónido, glutatión, acetato o glicina. Cuando la célula hepática es agredida por un fármaco o un tóxico, se pueden presentar dos tipos de reacciones: las idiosincrásicas, en las cuales no hay un elemento hepatotóxico *per se*, o las que dependen de la dosis del medicamento, se conoce que la incidencia del daño hepático por fármacos fluctúa entre 1 en 10.000 y 1 en 100.000 pacientes, pero según datos de una investigación francesa, cuando se capacita a los médicos en búsqueda de este cuadro la incidencia aumenta a 14 por 100,000 y la importancia radica que más de 40% de las hepatitis agudas y entre 20% y 25% de los casos de insuficiencia hepática aguda en mayores de 50 años<sup>20</sup>,

La relación de alteraciones hepáticas y la diabetes es un tema que ha cobrado una nueva perspectiva al evidenciarse una clara asociación entre la diabetes y entidades tan prevalentes como la infección de virus de hepatitis C, y la esteatohepatitis no alcohólica.

Se conoce que tanto la infección del virus de la hepatitis C (VHC) y la esteatosis hepática son 2 entidades que con frecuencia se asocian a la diabetes y que deben descartarse siempre que se observe una alteración de la bioquímica en un paciente diabético. El conocimiento por parte del clínico que asiste a pacientes diabéticos de estas alteraciones hepáticas asociadas a la diabetes permitirá diagnosticarlas de forma precoz e implementar las medidas terapéuticas adecuadas en cada caso<sup>21</sup>.

La diabetes puede cursar con diversas alteraciones hepáticas; las más frecuentes es la enfermedad de hígado graso no alcohólico. La gluconeogénesis hepática adquirida es un cuadro caracterizado por acumulación de glucógeno intrahepatocitaria en la diabetes tipo 1 mal controlada y en tratamiento con altas dosis de insulina.<sup>22</sup>

Se refiere que actualmente la interpretación de las alteraciones hepáticas en las pruebas de función hepática (PFH) es un problema común, en especial debido a la introducción de pruebas de laboratorio automatizadas en exámenes de rutina realizados como parte de una evaluación de salud en sujetos asintomáticos en padecimientos extrahepáticos. No todos los pacientes con alteración de estas pruebas tienen daño hepático, por lo que es necesario hacer una evaluación apropiada de dichas alteraciones.

Los resultados de estas pruebas de funcionamiento hepático pueden variar con la edad, género, tipo sanguíneo, estado posprandial, y otros factores fisiológicos como el embarazo.<sup>23</sup>

Se conoce que es frecuente que el médico familiar durante su práctica clínica se vea enfrentado a pacientes asintomáticos que lleguen con pruebas hepáticas alteradas, las cuales fueron solicitadas como parte de un chequeo. Es un desafío para el clínico enfrentar a estos pacientes de tal forma que detectara aquellos individuos con una patología basal importante que este produciendo esta alteración, como también el no someterse a exámenes innecesarios a aquellos que estarán en los grupos de los falsos positivos.

La Asociación Americana de Gastroenterología estima que entre 1-4 % de la población asintomática puede tener elevación de pruebas hepáticas<sup>24</sup>

Las pruebas de función hepática más comunes incluyen la determinación de las transaminasas: transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL), gammaglutamil transferasa (GGT), bilirrubina sérica, tiempo de protrombina (TP) o el índice normatizado internacional y la albúmina sérica. Los valores considerados normales son: TGP, TGO, FA, GGT, bilirrubina, TP y albúmina. Reflejan las diferentes funciones del hígado: excreción de aniones (bilirrubina), integridad hepatocelular (transaminasas), formación y flujo libre de bilis (bilirrubina y FAL) y síntesis proteica (albúmina).

La interpretación de las alteraciones en la función hepática es un problema frecuente que enfrentan los médicos clínicos, luego las pruebas deben repetirse y, de confirmarse la alteración, deben seguirse los pasos apropiados.

También debe efectuarse una detallada historia clínica y un examen físico completo, con especial énfasis en el consumo de alcohol, factores de riesgo para hepatitis viral (abuso de drogas intravenosas, promiscuidad sexual, relaciones homosexuales, tatuajes, colocación no estéril de aros o piercing, transfusiones de sangre o hemoderivados, residencia en países en vías de desarrollo), medicaciones actuales y pasadas, terapias alternativas o herbales y exposición ocupacional a toxinas.

Pueden ser significativos otros factores tales como diabetes, obesidad e hiperlipidemia en esteatosis hepática no alcohólica y antecedentes familiares de enfermedad de Wilson, hemocromatosis y patologías autoinmunes.

### **Bilirrubina**

La bilirrubina se produce como resultado de la lisis de los glóbulos rojos (componente hemo) dentro del sistema reticuloendotelial. La bilirrubina no conjugada o indirecta es transportada al hígado ligada escasamente a la albúmina, es insoluble en agua y por ello no se excreta en orina. En el hígado se conjuga con glucurónido (bilirrubina directa o conjugada) y posteriormente se segrega a la bilis y el intestino. La flora intestinal la transforma en urobilinógeno, parte del cual se reabsorbe y excreta por vía renal en la orina o por vía hepática dentro del tracto intestinal, mientras que el resto se elimina en la materia fecal como estercobilinógeno. La bilirrubina sérica se encuentra normalmente en la forma no conjugada, lo que refleja un equilibrio entre la producción y la excreción hepatobiliar.

La hiperbilirrubinemia no conjugada (bilirrubina indirecta > 85% de la bilirrubina total) aparece cuando hay aumento en la producción de bilirrubina (hemólisis, eritropoyesis inefectiva, transfusiones de sangre, reabsorción de hematomas y raramente en las lesiones musculares); disminuciones en la captación hepática (síndrome de Gilbert o drogas como rifampicina); en la conjugación (síndromes de Gilbert y de Criggler-Najjar e ictericia fisiológica del recién nacido). El síndrome de Gilbert es un trastorno benigno y común caracterizado por hiperbilirrubinemia no conjugada exacerbada por el ayuno, que no requiere tratamiento específico.

La hiperbilirrubinemia conjugada (bilirrubina directa > 50% de la bilirrubina total ocurre en los defectos hereditarios o adquiridos de la excreción hepática, como los síndromes de Dubin-Johnson o de Rotor. Su incremento tiene significado pronóstico en la hepatitis alcohólica, cirrosis biliar primaria e insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, su aumento desproporcionado tiene un limitado valor diagnóstico.

### **Transaminasas**

Las transaminasas constituyen un excelente marcador de lesión hepatocelular. Participan en la gluconeogénesis al catalizar la transferencia de grupos amino del ácido aspártico o alanina del ácido cetoglutárico para producir ácido oxalacético y pirúvico, respectivamente. La TGO está presente en las isoenzimas citosólicas y mitocondriales del hígado, músculos esquelético y cardíaco, riñón, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y glóbulos rojos. Es menos específica y sensible para el hígado. La TGP es una enzima citosólica que se encuentra en altas concentraciones en el hígado, por lo cual es más específica de este órgano.

La lesión hepatocelular y no necesariamente la muerte celular desencadenan la liberación de estas enzimas en la circulación. Cuando se está frente a esta anormalidad, el primer paso es establecer su grado; si es leve, deben repetirse las pruebas, y si se confirma la alteración es necesario realizar estudios ulteriores. Entre las causas de aumento de las transaminasas se encuentran: alcohol, medicamentos (antiinflamatorios no esteroides, sobredosis de paracetamol, antibióticos, estatinas, antiepilépticos, agentes antituberculosos, terapias herbales o alternativas y abuso de drogas ilícitas), esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis virales, enfermedades autoinmunes, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, insuficiencia cardíaca congestiva y hepatitis isquémica, deficiencia de ALFA-1 antitripsina, enfermedad celíaca, patología endocrinológica (hipotiroidismo, enfermedad de Addison), enfermedad del músculo estriado y enfermedades del almacenamiento del glucógeno.

La infiltración hepática metastática o por carcinoma hepatocelular, tuberculosis, sarcoidosis y amiloidosis produce un incremento moderado (de hasta 3 veces) en las transaminasas y de hasta 20 veces en la FAL de acuerdo con la extensión del compromiso. Con respecto a la enfermedad hepática alcohólica, el dato relevante es la relación TGO/TGP de 2:1, lo que refleja el bajo nivel de actividad de TGP. La GAMMAGT no es específica del abuso de

alcohol, pero su elevación al doble en asociación con una relación TGO/TGP de 2:1 es muy sugestiva. Se observan valores muy altos de transaminasas en la lesión hepática isquémica y en la secundaria a drogas y en la hepatitis viral aguda. La hepatitis autoinmune, cuya causa es desconocida, se caracteriza por la presencia de hepatitis en el examen histológico, hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, microsomaes anti-hígado-riñón y anti-antígeno soluble hepático).

La esteatosis hepática no alcohólica debe sospecharse en individuos con alteraciones en las pruebas bioquímicas de función hepática descubiertas de manera incidental. Dentro del patrón característico del laboratorio se encuentra elevación moderada de aminotrasferasas ALT y AST, así como también hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia

El aumento de las transaminasas en 1.5 veces lo normal o en pacientes sintomáticos o con alteraciones en bilirrubina/TP/albúmina debe llevar a la investigación de enfermedad hepática, para lo cual debe realizarse serología para hepatitis (IgM antihepatitis A, antígeno de superficie de hepatitis B [HbsAg], IgM anti-HBc [anti core viral] y anticuerpos para hepatitis C), autoanticuerpos e inmunoglobulinas, estudios sobre el hierro, niveles de ceruloplasmina en menores de 40 años y ecografía abdominal. En aquellos individuos con valores de transaminasas < 1.5 veces lo normal, se deben repetir las pruebas en 3 meses y, si persisten elevados, buscar enfermedad hepática. Si a pesar de esta estrategia no aparece la causa, debe evaluarse la realización de una biopsia hepática.

### **Fosfatasa alcalina**

La FA proviene principalmente de dos fuentes: el hígado y el hueso. También puede estar presente en otros tejidos como intestino, riñón, placenta y leucocitos. Su incremento puede ser fisiológico o patológico. El mecanismo fisiológico no está aclarado, pero parece ser que la producción de FA aumenta en los tejidos bajo estimulación metabólica.

Se observan elevaciones fisiológicas en el primer trimestre del embarazo debido al flujo de FA placentaria y en los adolescentes (2 veces más que en los adultos) debido a la FA ósea que ingresa en la circulación por el crecimiento. Entre las causas patológicas se encuentran: obstrucción de conductos biliares, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, colestasis provocada por drogas como esteroides anabólicos, ductopenia biliar del adulto, enfermedad hepática metastática y patología ósea.

También puede estar elevada en neoplasias sin compromiso hepático u óseo (se denomina isoenzima Regan) como el cáncer pulmonar. La FA hepática está presente tanto en la parte canalicular como luminal del epitelio de los conductos biliares y debido a que el aumento en sus niveles es consecuencia de su mayor síntesis y consiguiente liberación en la circulación, pueden no observarse hasta uno o dos días después de la obstrucción biliar.

Además, la enzima tiene una vida media de 1 semana, por lo tanto, puede tardar varios días en normalizarse luego de la resolución de la obstrucción biliar. Frente a un incremento en la FA, el primer paso es determinar su origen. Para esto, el método más sensible y específico es la separación electroforética, pero no está disponible masivamente. Otra opción es medir la 5'nucleotidasa o la GAMMAGT que aumentan en la enfermedad hepática pero no en la ósea.

### **GAMMAglutamil transferasa**

La GAMMAGT se encuentra en los hepatocitos y células epiteliales biliares. Su utilidad es limitada debido a su falta de especificidad. En presencia de otras alteraciones enzimáticas, el incremento de la GAMMAGT apoya el origen hepatobiliar. Entre las causas de su aumento se mencionan patología hepatobiliar, enfermedad pancreática, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, diabetes, infarto de miocardio y drogas como carbamazepina, fenitoína y barbitúricos. Una posible estrategia para los pacientes con elevaciones aisladas de esta enzima es el seguimiento periódico. Si se produce un mayor incremento o se alteran otras enzimas, es necesario realizar ecografía abdominal o tomografía computada para excluir una masa ocupante y debe considerarse la biopsia hepática.

## **Albúmina**

La síntesis de albúmina es una función importante del hígado. A medida que avanza la enfermedad hepática, los niveles de albúmina caen como reflejo de la menor síntesis y sus concentraciones se correlacionan con el pronóstico. Los valores de albúmina dependen de otros numerosos factores como estado nutricional, catabolismo, factores hormonales y pérdidas urinarias o gastrointestinales, que deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados.

## **Tiempo de protrombina**

La síntesis de los factores de la coagulación (excepto el factor VIII) es una función importante del hígado. El TP mide la tasa de conversión de protrombina en trombina (requiere los factores II, V, VII y X) y refleja por lo tanto la capacidad de síntesis hepática. La vitamina K es necesaria para la gammacarboxilación de los factores mencionados. El TP puede estar prolongado en el déficit de vitamina K, terapia con warfarina, enfermedad hepática y coagulopatía de consumo. Es fundamental distinguir si la prolongación del TP se debe a enfermedad hepatocelular o a colestasis crónica con malabsorción de grasas. La manera más útil es mediante la administración de vitamina K, la cual mejorará el TP si la causa es la malabsorción grasa.

Se requiere derivación al especialista en aquellos pacientes con anomalías hepáticas no explicadas en más de 1.5 veces del valor normal en 2 ocasiones, por un mínimo de 6 meses; en enfermedad hepática inexplicada con evidencia de disfunción (hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia, TP o índice normatizado internacional prolongado), y en enfermedad hepática conocida que necesita tratamiento.

Antes de la derivación es importante realizar las siguientes pruebas: detección de hepatitis, anticuerpos antinucleares, ceruloplasmina en pacientes menores de 40 años, estudios del hierro (hierro sérico, capacidad total de unión del hierro y ferritina) y ecografías hepáticas, en especial cuando se sospecha infiltración grasa (individuos obesos, diabetes o pacientes hiperlipidémicos). También deben efectuarse ecografías en sujetos asintomáticos con anomalías en las enzimas hepáticas o con evidencias de disfunción hepática (aumento de bilirrubina o TP prolongado o disminución de albúmina y en aquellos con alteraciones bioquímicas sugestivas de colestasis).<sup>23</sup>

La DM2, la obesidad, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia se asocian a enfermedad por infiltración grasa del hígado, que puede evolucionar a cirrosis. Probablemente, es la causa más frecuente de hipertransaminasemia crónica en el mundo occidental. Su tratamiento exige el control metabólico de los factores de riesgo.<sup>24</sup>

## VIII.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM2 es un problema de salud a nivel mundial que se presenta en mayor proporción en los países en vías de desarrollo. En México, se ha observado un aumento continuo del padecimiento desde hace más de 30 años. Actualmente se estima que en México existen 4.5 millones de pacientes con DM2 y que un 8.2% de la población de 20 a 69 años presenta esta enfermedad. El número de nuevos casos de la DM2 por año en el Occidente del país es aun mayor que el promedio nacional con un aumento extraordinario en los últimos 10 años al pasar de 100 nuevos casos por 100 000 habitantes en 1998 a 460 por 100 000 habitantes en 1998. Si bien actualmente la DM2 es uno de los principales problemas epidemiológicos y emergentes en nuestro país; existen estimaciones que para el año 2025 se podría llegar a triplicar el número de casos.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) ha llevado en los últimos 25 años un programa de detección oportuna de diabetes, ante el incremento, la frecuencia y el hecho de que varios enfermos desconocen estarlo. La prevalencia global de sospecha fue de un 2.0% y de diabetes 1.0% y ambas se incrementaron con la edad. Es la primera causa de invalidez, los años perdidos por la diabetes es de 10.6, y el gasto anual en atención al paciente diabético es de 19,856.000.000 pesos, que equivale al 25 al 35% del presupuesto anual para las complicaciones y se cuenta con registro al 2007 de 4,364,946 pacientes en el IMSS.

Se considera que en las personas mayores la hiperglucemia postprandial se incrementa a razón de 10 mg/dL por cada 10 años de aumento en la edad, y que la hiperglucemia es una condición inicial asociada con el riesgo de complicaciones a largo plazo.

La prevalencia de alteraciones hepáticas en España oscila entre el 6 y el 12% y aumenta con la edad. Los datos disponibles de incidencia de la DM2 en la población española oscilan entre 8.1 y 10.8 casos nuevos por cada 100 000 habitantes al año.

Se conoce que la incidencia del daño hepático por fármacos fluctúa entre 1 en 10.000 y 1 en 100.000 pacientes; pero, según datos de una investigación francesa, cuando se capacita a los médicos en la búsqueda de este cuadro la incidencia aumenta a 14 por 100.000. La importancia radica en que más de 40% de las hepatitis agudas y entre 20% y 25% de los casos de insuficiencia hepática aguda en mayores de 50 años, son atribuibles a este cuadro.

Por lo anterior, la pregunta a investigar es :

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones en el funcionamiento hepático del paciente con DM2?

#### IX.-JUSTIFICACION

En la UMF N° 80 del IMSS no se conocen estudios acerca de las posibles alteraciones hepáticas en el paciente con DM2. Se considera que probablemente el mal uso de hipoglucemiantes orales (prescripción de dosis tóxicas por tiempo prolongado) y sus diferentes combinaciones podrían desarrollar a futuro algún tipo de daño hepático en este tipo de pacientes.

Quizá una de los mayores beneficios de este trabajo será tener resultados para poder detectar estas alteraciones hepáticas y así incidir en el paciente para evitar las complicaciones propias de la enfermedad, las secuelas hepáticas y sobretodo para evitar el gasto ocasionado por las patologías hepáticas adicional a las complicaciones propias de la DM2.

#### X.-OBJETIVO

Conocer la frecuencia de alteraciones en el funcionamiento hepático del paciente con DM2.

#### XI.-HIPOTESIS

La frecuencia de alteraciones hepáticas es menor al 10% en pacientes con DM2.

## XII.-MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de estudio: Transversal descriptivo

Población:

Pacientes con DM2 de la Unidad de Medicina Familiar N° 80 del IMSS. De acuerdo al Sistema de Información de Atención Integral de la Salud del IMSS, al 04 de Abril del 2008, el censo de pacientes con DM2 de la UMF N° 80 reporta un total de pacientes con DM2 de 11475.

Tamaño de Muestra: Se calculó con la ecuación de tamaño de muestra para estimar la proporción de la población.

$$n = \frac{N z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{(N-1)e^2 + z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}$$

donde :

$z_{\alpha/2}$  : Valor de Z correspondiente al nivel de confianza del 95% = 1.96

P: proporción del 20% de pacientes que podrían tener alteraciones hepáticas = 0.20

e: error máximo del 12% = 0.12

N: tamaño de la población de los pacientes de la UMF N° 80 con DM2 = 11475

$$n = \frac{11475 (1.96)^2 [0.20 (1-0.20)]}{(1475-1) (0.12)^2 + (1.96)^2 [0.20 (1-0.20)]}$$

$$11475 (3.8416) [0.80]$$

$$n = \text{-----}$$

$$(11474) (0.0144) + (3.8416) [0.80]$$

$$44082.36 [0.80]$$

$$n = \text{-----}$$

$$165.23 + 3.07$$

$$35265.88$$

$$n = \text{-----} = \mathbf{209.54 \text{ pacientes con DM2}}$$

$$168.03$$

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### INCLUSION

- Pacientes con DM2
- Con tratamiento farmacológico de metformina y glibenclamida
- Sin antecedente o diagnóstico de alguna patología hepática.

### NO INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de patología hepática aguda o crónica
- Pacientes con alcoholismo crónico

## **VARIABLES:**

### **DEPENDIENTE:**

Frecuencia de alteraciones hepáticas (determinada por concentraciones altas de TGO y TGP)

### **INDEPENDIENTES:**

- Edad del paciente
- Escolaridad
- Ocupación
- Años de evolución de la Diabetes
- Dosis de Metformina en 24 h
- Dosis de Glibenclamida en 24 h

## **METODOLOGIA**

De acuerdo a los criterios de inclusión, a cada paciente se le dio cita en la Unidad de Investigación para firmar carta de consentimiento informado (**anexo 1**) para la realización de su historia clínica completa y posteriormente se programó cita al Laboratorio Clínico de la UMF N° 80 en ayuno de al menos 12 h para la colecta de muestras de sangre venosa con Tubo vacutainer tapón morado con anticoagulante EDTA para la realización de Biometría hemática completa; en tubo con tapón rojo sin anticoagulante para la cuantificación de glucosa, colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad (HDL, LDL, VLDL), transaminasa glutámico oxaloacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, proteínas totales, albúmina, globulina y relación albúmina/globulina, por el Método de Química Seca en equipo automatizado Vitros 5.1, Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Company®.

Con el apoyo del Servicio de Medicina Interna, al paciente que resultó con alteraciones hepáticas, se envió al laboratorio clínico del HGR N° 1 para la extracción de sangre para la repetición de las PFH y la determinación del Panel Viral (Hepatitis A, B, C,D) y al Servicio de Radiodiagnóstico para ultrasonido hepático.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las variables de tipo cuantitativo se analizó con medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar o error estándar).

Para la comparación de las variables en estudio por genero se utilizo la prueba T-de Student para muestras independientes.

Para la comparación de las variables en estudio distribuidas por cuartiles de los años de la DM2 se realizo un análisis de varianza con Posthoc HSD Tukey.

Se utilizó un modelo de regresión lineal por el método de pasos sucesivos para evaluar el poder predictivo de las variables independientes (Edad del paciente, Años de evolución de la Diabetes, Dosis de Metformina en 24 h, Dosis de Glibenclamida en 24 h) que podrían estar influyendo sobre la variable dependiente (alteraciones hepáticas).

Se estimo el riesgo relativo de las variables independientes sobre las variables dependientes

Las cifras estadísticamente significativas son aquellas para las cuales asociaron a un P valor<0,05. Los datos se procesaron en el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 15,0).

## **MATERIAL**

- Hojas y copias de historias clinicas y consentimientos
- Lapiceros y carpeta para archivo de historia y estudios de laboratorio.
- Jeringas y vacutainer
- vacutainer
- unidad de investigación
- consulta de especialidad medicina interna
- computadora

**DEFINICION OPERACIONES DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA DE MEDICION
<b>Edad</b>	<b>Edad del paciente medida en años</b>	<b>Continua en meses</b>
<b>AEDM2</b>	<b>Años evolucion de la diabetes mellitas tipo 2</b>	<b>Continua en meses.</b>
<b>Dosis Glibenclamida</b>	<b>Dosis de glibenclamida en toma de 24 h.</b>	<b>Continua en miligramos</b>
<b>Dosis metformina</b>	<b>Dosis de metformina en toma de 24 h.</b>	<b>Continua en miligramos</b>
<b>Hemoglobina</b>	<b>Concentración de hemoglobina en sangre</b>	<b>Continua en gramo por decilitro</b>
<b>Hematocrito</b>	<b>Concentración de hemoglobina en sangre</b>	<b>Continua en porciento</b>
<b>Plaquetas</b>	<b>Concentración de hemoglobina en sangre</b>	<b>Continua en miles unlitro</b>
<b>Leucocitos</b>	<b>Concentración de hemoglobina en sangre</b>	<b>Continua Miles por litro</b>
<b>Glucosa</b>	<b>Concentración de glucosa en sangre</b>	<b>Continua miligramos por decilitro</b>
<b>Urea</b>	<b>Concentración de hemoglobina en sangre</b>	<b>Continua Miligramos Decilitro</b>
	<b>Concentración de creatinina</b>	<b>Continua</b>

<b>Creatinina</b>	<b>cuantificados en suero</b>	<b>Miligramos por 100ml.</b>
<b>Ac. Urico</b>	<b>Concentración de Acido urico cuantificados en suero</b>	<b>Continua Miligramos por 100ml</b>
<b>Colesterol</b>	<b>Concentración de lipidos en sangre por metodo enzimatico colimetro,LDL se medira por la ecuación de Friedewald</b>	<b>Continua, en miligramos por 100ml.</b>
<b>Triglicéridos</b>	<b>Concentración de triglicéridos cuantificados en suero</b>	<b>Continua, miligramos por 100ml.</b>
<b>VLDL</b>	<b>Concentración de lipoproteínas de muy baja densidad</b>	<b>Continua , Miligramos por 100ml</b>
<b>HDL</b>	<b>Colesterol asociado a las lipoproteinas ,concentración de lipidos en sangre por metodo enzimatico colimetro</b>	<b>Continua, Miligramos por 100ml.</b>
<b>LDL</b>	<b>Colesterol asociado e las lipoproteinas concentración de lipidos en sangre por metodo colimetro.LDL se medira con la ecuación de Friedewal.</b>	<b>Continua, Miligramos por 100ml.</b>
<b>Albúmina</b>	<b>Concentración de albumina cuantificados en suero</b>	<b>Continua en gramos por decilitro</b>
<b>TGP</b>	<b>Concentración de transaminasa gluamico piruvica cuantificados en</b>	<b>Continua Unidades por litro</b>

	<b>suero</b>	
<b>TGO</b>	<b>Concentración de transaminasa glutámico oxalacética cuantificada</b>	<b>Continua, Unidades por litro</b>
<b>BD</b>	<b>Concentración de Bilirrubina directa cuantificada en suero</b>	<b>Continua Miligramos por decilitro</b>
<b>BI</b>	<b>Concentración de Bilirrubina indirecta cuantificada en suero</b>	<b>Continua, Miligramos por decilitro</b>
<b>BT</b>	<b>Concentración de Bilirrubina total cuantificada en suero</b>	<b>Continua Miligramos por decilitro</b>
<b>Fosfatasa alcalina.</b>	<b>Concentración de Fosfatasa alcalina cuantificada en suero</b>	<b>Continua Unidades litro</b>
<b>Prot total</b>	<b>Concentración de Proteínas totales cuantificada en suero</b>	<b>Continua, Gramos por decilitro</b>
<b>Globulinas</b>	<b>Concentración de Globulinas cuantificado en suero</b>	<b>Continua, Gramos por decilitro</b>
<b>Rel AG</b>	<b>Concentración de Relación albumina globulina cuantificada en suero</b>	<b>Continua, Unidades por litro</b>
<b>GGT</b>	<b>Concentración de gama.glutamiltanspeptidasa cuantificada en suero</b>	<b>Continua, Unidades por litro</b>

## CONSIDERACIONES ETICAS

Se respetaran las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud. De acuerdo a este reglamento, este tipo de investigación está clasificada como: Investigación con riesgo mínimo. (Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. (pag.424, Capitulo I, Artículo 17)).

El protocolo en ninguno de sus procedimientos atenta contra la integridad física y moral de las personas que se involucren en él.

La identidad de los pacientes se mantendrá en las unidades de captación, donde acudan para su tratamiento y/o evaluación. El personal médico codificará la muestra y la remitirá al laboratorio para su procesamiento. La información que se envíe al laboratorio no incluirá ninguna referencia que permitiese identificar directa o indirectamente al paciente. Para el acceso a otros datos de la historia clínica del paciente, será el investigador principal del proyecto quién acudirá a los diversos servicios clínicos para conseguir dicha información, salvaguardando el principio de confidencialidad. Por lo tanto, los datos personales de todos los individuos que participen en el estudio se manejarán con confidencialidad.

El protocolo se ajusta a los principios científicos y éticos prescritos para realizar estudios de investigación en sujetos humanos, tomando en cuenta lo contenido en la Norma Oficial Mexicana. En el presente estudio, el procedimiento que se realizará para la obtención de la muestra de sangre periférica está asociado a riesgos mínimos para el paciente.

Se respetarán cabalmente las enmiendas de la Declaración de Helsinki de 1964, revisado por última vez en 2004, los principios contenidos en el Código de Núremberg, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

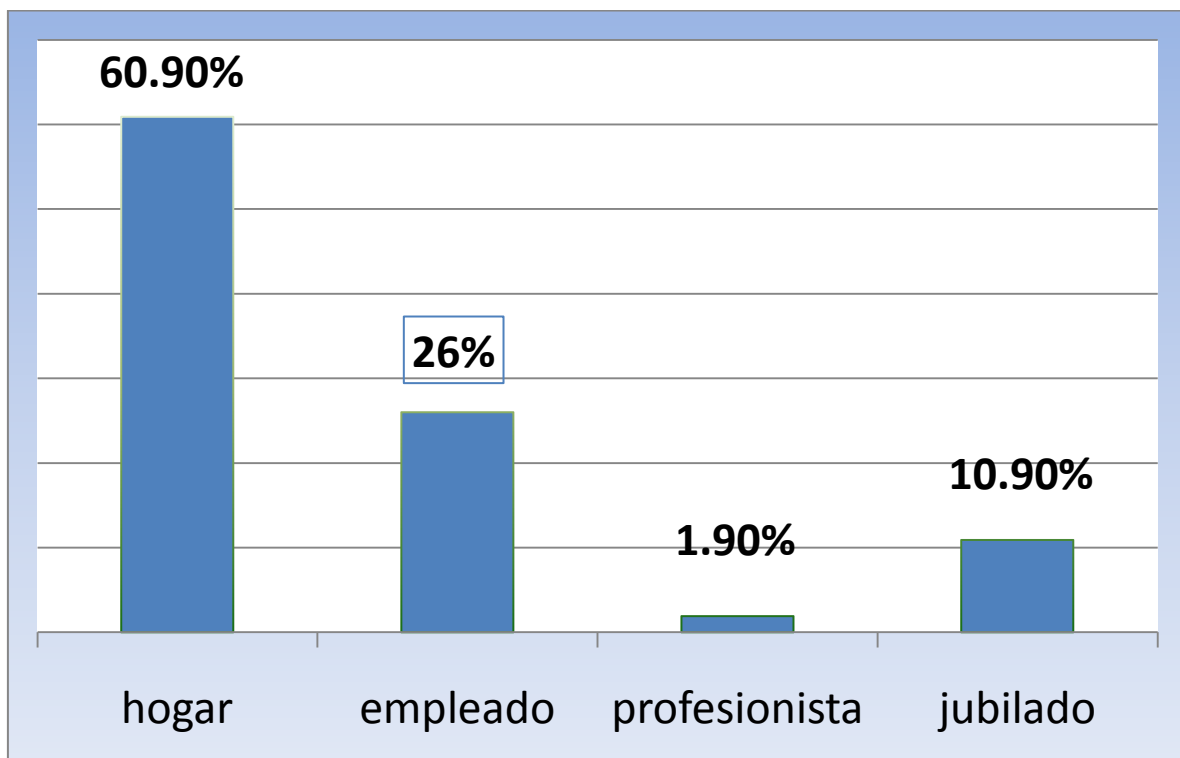
### XIII.-RESULTADOS

Se estudiaron 209 pacientes con DM2 que se captaron de la UMF N° 80. De la historia clínica de estos pacientes ninguno de ellos refirió tener algún tatuaje o piercing, haber recibido alguna transfusión sanguínea, o haber tenido alguna cirugía o antecedente de drogadicción

De la historia clínica detallada y un examen físico completo de estos pacientes ninguno de ellos refirió consumo de alcohol, abuso de drogas intravenosas, promiscuidad sexual, relaciones homosexuales, tatuajes, colocación de aros o piercing, alguna transfusión de sangre o hemoderivados o haber tenido alguna cirugía

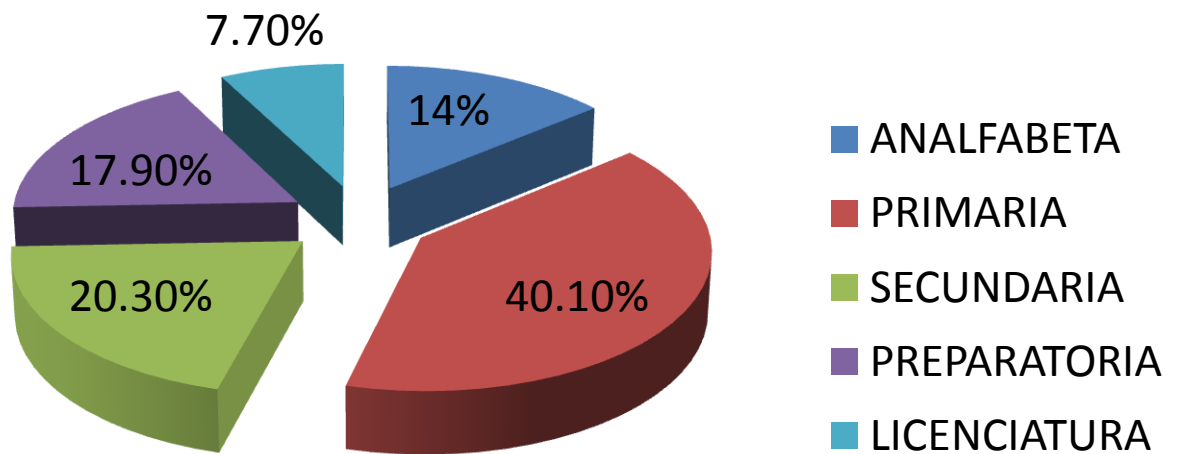
Con respecto a la ocupación se encontró que un 60.9% (n= 126) se dedicó al hogar, 26% (n= 55) fue empleado, un 1.9% (n= 4) fue profesionista y un 10.9% (n=22) fue jubilado.

Figura No1



Al analizar la escolaridad de la muestra, se encontró que un 14% (n=29) fue analfabeta; un 40.1% (n=83) tuvieron estudios de primaria, un 20.3% (n=42) de secundaria, un 17.9% (n=37) con preparatoria y un 7.7% (n=16) tuvieron nivel de licenciatura.

## ESCOLARIDAD DEL TAMAÑO DE MUESTRA



Al analizar los parámetros clínicos, hemáticos y bioquímicos del total de la muestra por género (Tabla 1 y 2) se encontraron diferencias estadísticas significativas en la hemoglobina (Mujeres:  $13.64 \pm 0.15$  vs Hombres:  $14.95 \pm 0.26$  g/dl;  $P= 0.0001$ ), en el hematocrito (Mujeres:  $41.17 \pm 0.44$  vs Hombres:  $44.217 \pm 0.76$  %;  $P= 0.001$ ), en las plaquetas (Mujeres:  $281.03 \pm 5.98$  vs Hombres:  $256.50 \pm 8.70$  miles/ul;  $P= 0.022$ ), en el ácido úrico (Mujeres:  $5.18 \pm 0.16$  vs Hombres:  $5.787 \pm 0.23$  mg/dl;  $P= 0.040$ ).

**Tabla 1.** Parámetros clínicos y hemáticos divididos por género en los pacientes con DM2.

<b>Variables</b>	<b>Mujeres n =137</b>	<b>Hombres n = 72</b>	<b>*P</b>
<b>Edad en años (rango)</b>	$58.33 \pm 1.05$ (20-87)	$56.44 \pm 1.37$ (32-87)	0.280
<b>AEDM2 ( años) (rango)</b>	$9.22 \pm 0.42$ ( 1-22 )	$8.50 \pm 0.49$ (2-18)	0.292
<b>Dosis Gliben(mg/24 h) (rango)</b>	$13.02 \pm 0.362$ (10-25)	$13.20 \pm 0.51$ (2.5-30)	0.773
<b>Dosis Metfor. (mg/ 24 h) (rango)</b>	$1671.02 \pm 52.22$ (850-2550)	$1624.40 \pm 65.18$ (850-2550)	0.578
<b>Hemoglobina(g/dl) (rango)</b>	$13.64 \pm 0.15$ (7.50-17.40)	$14.95 \pm 0.26$ (8.20-18.30)	0.001

<b>Hematocrito(%)</b> (rango)	41.17 ± 0.44 (22.80-56.70)	44.217 ± 0.76 (28.00-53.00)	0.001
<b>Plaquetas(miles/ul)</b> (rango)	281.03 ± 5.98 (102-479)	256.50 ± 8.70 (114-448)	0.022
<b>Leucocitos(miles/l)</b> (rango)	7.78 ± 0.24 (3.28-30.3)	7.49 ± 0.25 (.14-13.38)	0.408

AEDM2: años de evolución diabetes mellitus tipo 2; Gliben: glibenclamida; Metfor: Metformina;

\* Prueba de Student para muestras independientes. P<0.05

**Tabla 2.-** Parámetros bioquímicos divididos por genero en los pacientes con DM2

<b>Variabes</b>	Mujeres n =137	Hombres n = 72	*P
<b>Glucosa(mg/dl)</b> (rango)	151.62 ± 5.05 (67.00 -315)	155.95 ± 9.72 (60-517)	0.693
<b>Urea(mg/dl)</b> (rango)	35.50 ± 2.09 (11.00-174.00)	38.59 ± 3.10 (13.00-167.00)	0.412
<b>Creatinina(mg/dl)</b> (rango)	0.93 ± 0.11 (0.00-14.00)	1.05 ± 0.41 (.50-2.10)	0.331
<b>Ac. Urico (mg/dl)</b> (rango)	5.18 ± 0.16 (1.90-9.20)	5.787 ± 0.23 (3.00-13.20)	0.040
<b>Colesterol(mg/dl)</b> (rango)	186.84 ± 3.71 (68.00-285)	180.52 ± 5.92 (65.00-325)	0.368
<b>Triglicéridos(mg/dl)</b> (rango)	187.70 ± 6.66 (16.00-516)	213.85 ± 17.4 (55.00-856)	0.165
<b>VLDL(mg/dl)</b> (rango)	37.54 ± 1.33 (3.20-103.2)	42.77 ± 3.48 (11.00-171.20)	0.165
<b>HDL(mg/dl)</b> (rango)	44.88 ± 1.45 (24.00-70.00)	44.72 ± 2.85 (25.00-110.00)	0.960
<b>LDL(mg/dl)</b> (rango)	113.54 ± 4.36 (39.60-209)	108.44 ± 6.18 (51.00-183)	0.502

Ac Urico: acido urico ; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad , HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL lipoproteínas de baja densidad. \* Prueba de Student para muestras independientes. P<0.05

En la **tabla 3** se analizan las pruebas de funcionamiento hepático divididos por género. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con DM2, solo se encontró en la GGT entre mujeres ( $34.79 \pm 3.45$  U/l) y hombres ( $54.16 \pm 8.62$  U/l) ( $P = 0.043$ )

**Tabla 3.** Pruebas de funcionamiento hepático divididos por género en los pacientes con DM2.

<b>Variables</b>	<b>Mujeres n = 137</b>	<b>Hombres n =72</b>	<b>*P</b>
<b>Albúmina (g/dl)</b> <b>(rango)</b>	$3.94 \pm 0.07$ (6.00-100.00)	$3.94 \pm 0.14$ (1.30-5.60)	0.992
<b>TGP (U/l)</b> <b>(rango)</b>	$24.11 \pm 1.14$ (6.00-100.00)	$26.78 \pm 1.12$ (7- 74)	0.098
<b>TGO (U/l)</b> <b>(rango)</b>	$23.45 \pm 0.90$ (3-00-94.00)	$24.22 \pm 0.780$ (9.00-41-00)	0.521
<b>BD(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	$0.23 \pm 0.01$ (.00—70)	$0.19 \pm 0.01$ (.07-.60)	0.070
<b>BI(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	$0.26 \pm 0.01$ (0.00-1.10)	$0.78 \pm 0.47$ (0.00-32.00)	0.275
<b>BT(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	$0.49 \pm 0.02$ (.10-1.27)	$1.69 \pm 1.19$ (.10-82.00)	0.318
<b>Fosfatasa alc. (U/l)</b> <b>(rango)</b>	$105.67 \pm 3.89$ (0.00-308)	$103.5 \pm 3.78$ (49.00-163)	0.689
<b>Prot totales(g/dl)</b> <b>(rango)</b>	$7.33 \pm 0.14$ (4.10-10.10)	$7.26 \pm 0.15$ (5.20-10-00)	0.738
<b>Globulinas(g/dl)</b> <b>(rango)</b>	$3.44 \pm 0.10$ (1.70-6.10)	$3.35 \pm 0.11$ (1.90-5.30)	0.557
<b>Rel AG (U/l)</b>	$1.20 \pm 0.04$	$1.22 \pm 0.07$	0.770

(rango)	(0.30-2.60)	(0.30-3.00)	
<b>GGT (U/l)</b>	34.79 ± 3.45	54.16 ± 8.62	0.043
(rango)	(10.00-223)	(7.00-326)	

TGP : transaminasa glutamica piruvica; TGO: transaminasa glutamica oxalacetica; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: Bilirrubina total; Fosfatasa alc: Fosfatasa alcalina; Prot: Proteinas; Rel AG: relación albúmina globulinas; GGT: gama.glutamil transpeptidasa. \*Prueba t de Student para muestras independientes. P< 0.05.

Con base a estos datos de las pruebas de funcionamiento hepático, se reporta en este trabajo una frecuencia de alteraciones hepáticas en el total de la muestra fue de 4.8%

La frecuencia de pacientes con DM2 que cursaron con cifras altas de TGP (mayor o igual a 41 U/L) fue de 3.9%, de TGO (mayor o igual a 37 U/L) fue de 5.8% y de GGT (mayor o igual a 61 U/L) fue de 7.2%.

El índice TGP/TGO > 1 fue de 51.2% en el total de los casos.

Para evaluar la dispersión de las variables en estudio, se distribuyeron los datos de los años de evolución de la DM2 en cuartiles. El primer cuartil fue < 5 años; segundo cuartil: 5 y < 9 años; tercer cuartil: ≥ 9 y < 12 años; cuarto cuartil: > 12 años.

Por Análisis de Varianza se realizó la comparación de los cuartiles de los años de evolución de la DM2 (Tabla 3). Se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos solo en la edad (P=0.0001).

**Tabla 4.** Parámetros clínicos y hemáticos divididos por cuartiles de años de evolución de la DM2.

Variables	<5 años N=46	5 y <9 años n=54	9 y <12 años N=44	> 12 años n=65	*P
<b>Edad (años)</b> (rango)	47.89 ± 1.40	55.48 ± 1.11	58.37 ± 1.46	65.80 ± 1.54	0.0001
<b>Metfor (mg/24 h)</b> (rango)	1584.09 ± 115.90	1575.00 ± 63.51	1725.75 ± 78.33	1700.0 ± 78.16	0.458

<b>Hb( g/dl)</b> <b>(rango)</b>	14.64 ± 0.22	14.22 ± 0.28	14.39 ± 0.33	13.45 ± 0.27	0.016
<b>Hematocrito (%)</b> <b>(rango)</b>	43.34 ± 0.69	43.03 ± 0.75	42.74 ± 0.99	40.51 ± 0.74	0.034
<b>Pla( miles/UL)</b> <b>(rango)</b>	280.63 ± 10.76	273.88 ± 10.26	267.63 ± 11.33	268.87 ± 8.46	0.819
<b>Leuc(miles)</b> <b>(rango)</b>	7.02 ± 0.36	8.15 ± 0.49	7.76 ± 0.28	7.68 ± 0.26	0.210

Metfor: metformin; Hb:hemoglobina; Pla: plaquetas ; Leuc: leucocitos;

\*ANÁLISIS DE VARIANZA P<0.05.

**Tabla 4.** Parámetros bioquímicos divididos por cuartiles de años de evolución de la DM2.

<b>Variables</b>	<5 años N=46	5 y <9 años n=54	9 y <12 años N=44	> 12 años n=65	*P
<b>Urea (mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	32.52 ± 2.35	39.87 ± 4.71	36.19 ± 3.29	37.17 ± 3.04	0.567
<b>Cr (mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	1.23 ± 0.32	0.86 ± 0.04	0.98 ± 0.06	0.89 ± 0.03	0.291
<b>Ac. Úrico(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	5.46 ± 0.28	5.73 ± 0.28	5.56 ± 0.25	5.02 ± 0.24	0.244
<b>Colesterol(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	180.90 ± 7.02	190.09 ± 5.64	178.35 ± 7.59	186.31 ± 5.80	0.597
<b>TG(mg/dl)</b> <b>(rango)</b>	191.09 ± 16.12	213.93 ± 19.24	199.53 ± 17.41	186.27 ± 9.34	0.570
<b>VLDL(mg)</b> <b>(rango)</b>	38.21 ± 3.22	42.78 ± 3.84	39.90 ± 3.48	37.25 ± 1.86	0.570
<b>HDL(ml/dl)</b> <b>(rango)</b>	47.17 ± 3.12	41.00 ± 2.72	41.97 ± 3.48	47.75 ± 2.12	0.227
<b>LDL(ml/dl)</b> <b>(rango)</b>	110.65 ± 8.41	102.93 ± 7.73	105.43 ± 7.48	120.99 ± 5.64	0.223

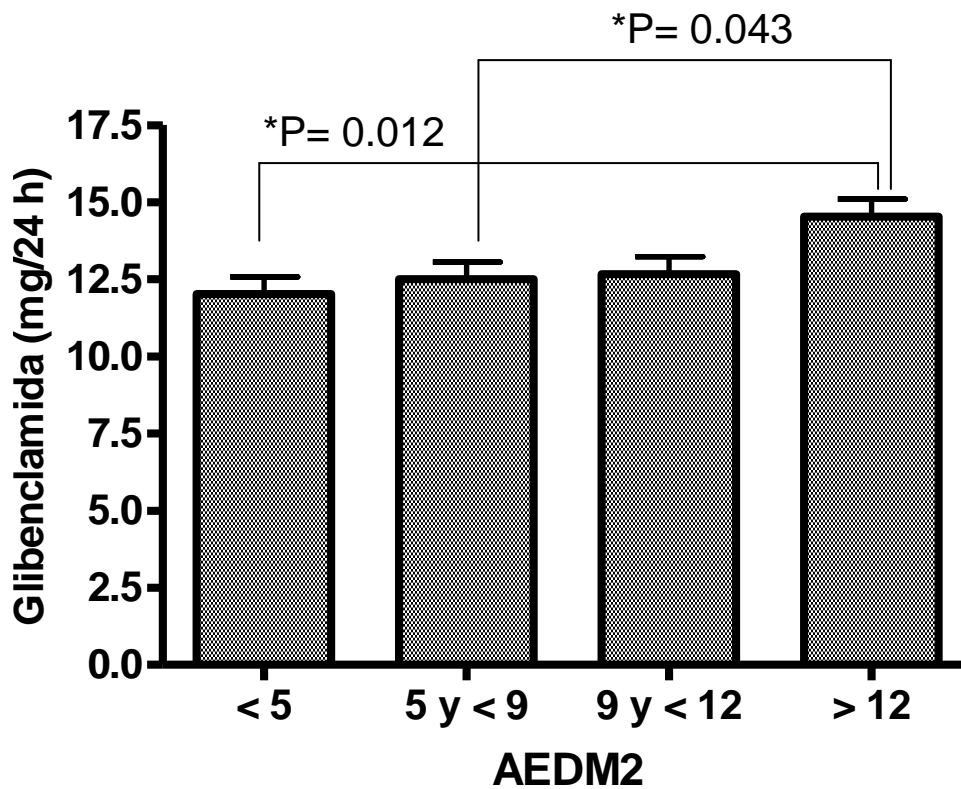
Cr: creatinina; Ac, Úrico: ácido urico; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad;

HDL:lipoproteínas de alta densidad; LDL

lipoproteínas de baja densidad.

\*ANÁLISIS DE VARIANZA P<0.05.

En la figura 1 se muestra la diferencia en los valores de la dosis de glibenclamida (mg/24h) por cuartiles de años de evolución de la DM2 entre el grupo <5 años vs >12 años (\*P=0.012) y en el grupo de 5 y <9 años vs >12 años(\*\*P=0.043)

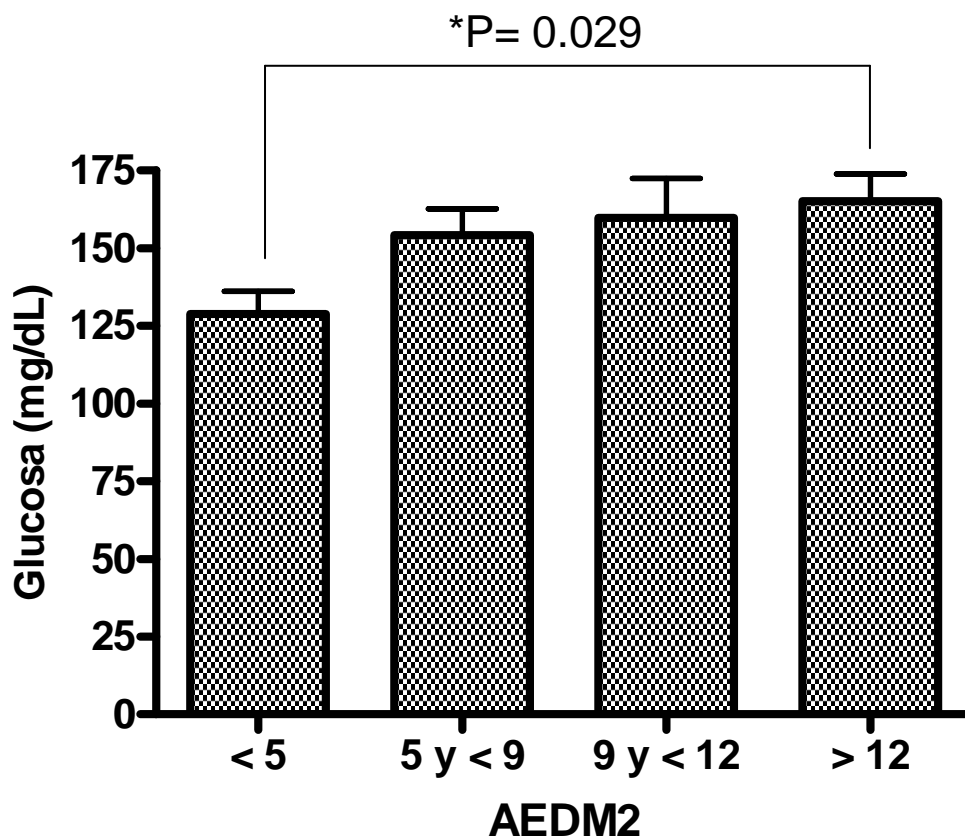


**Figura 1.** Diferencia en los valores de la dosis de glibenclamida (mg/24 h) por cuartiles de años de evolución de la DM2 en la población de estudio.

AEDM2: años de evolución de diabetes mellitus tipo 2

\* ANOVA y Posthoc HSD Tukey ; P<0.05.

En la figura 2 se muestra la diferencia en los valores de la glucosa sérica por cuartiles de años de evolución de la DM2 encontrando diferencia significativa entre los grupos <5 años y >12 años (P=0.029).



**Figura 2.** Diferencia en los valores de la glucosa sérica por cuartiles de años de evolución de la DM2 en la población de estudio.

AEDM2: años de evolución de diabetes mellitus tipo 2

\* ANOVA y Posthoc HSD Tukey; P<0.05.

En la **tabla 4** se muestra de acuerdo a los grupos estudiados y divididos por cuartiles de años de evolución de la DM2. Por análisis de varianza se encontró diferencia estadística entre los grupos solo en la TGP (P=0.029).

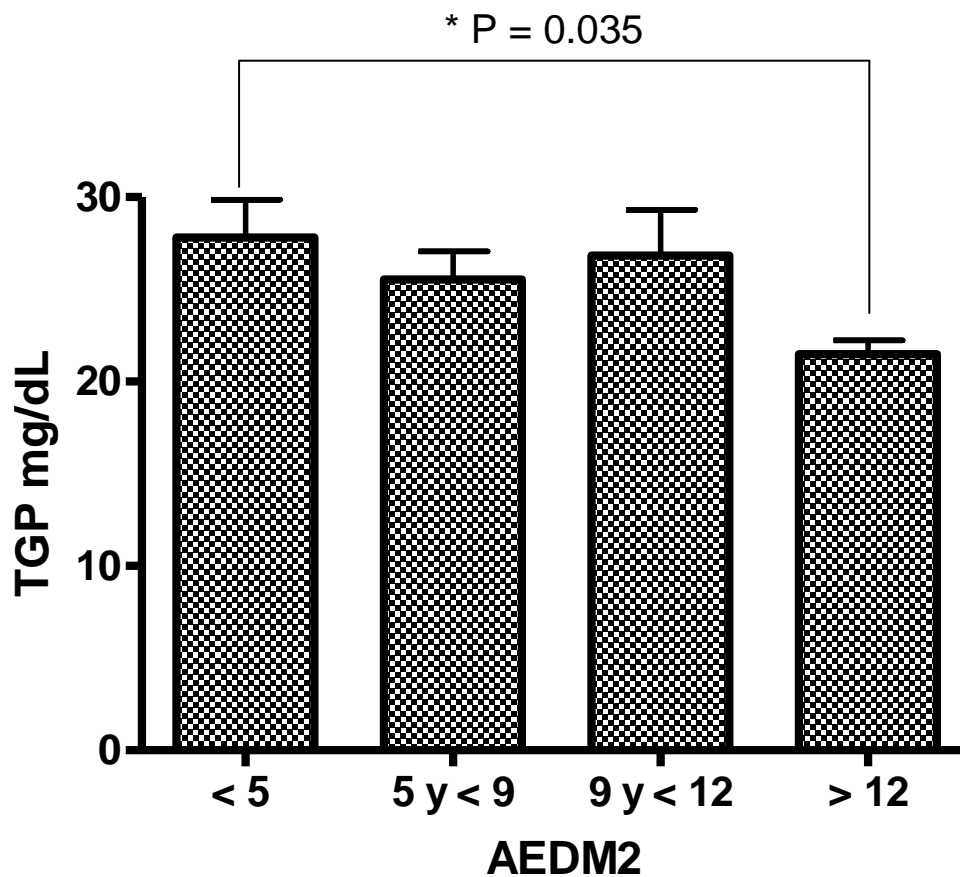
**Tabla 4.** Parámetros del Perfil Hepático divididos por cuartiles de años de evolución de la DM2.

<b>Variables</b>	<b>&lt;5 años N=46</b>	<b>5 y &lt;9 años n=54</b>	<b>9 y &lt;12 años n=44</b>	<b>&gt; 12 años n=65</b>	<b>*P</b>
<b>Prot (g/dl)</b>	7.24 ± 0.28	7.63 ± 0.186	7.24 ± 0.23	7.14 ± 0.17	0.337
<b>Albumina (g/dl)</b>	3.95 ± 0.22	4.05 ± 0.09	4.02 ± 0.14	3.83 ± 0.12	0.607
<b>Globulina (g/dl)</b>	3.42 ± 0.20	3.60 ± 0.17	3.35 ± 0.13	3.32 ± 0.14	0.595
<b>Rel AG (g/dl)</b>	1.26 ± 0.11	1.17 ± 0.05	1.25 ± 0.07	1.18 ± 0.05	0.790
<b>TGP (U/l)</b>	27.82 ± 2.05	25.53 ± 1.54	26.83 ± 2.49	21.49 ± 0.75	0.029
<b>TGO (U/l)</b>	24.48 ± 1.47	23.40 ± 1.01	25.37 ± 2.07	22.34 ± 0.77	0.375
<b>FA (U/l)</b>	95.50 ± 6.06	108.65 ± 5.11	106.91 ± 5.07	106.98 ± 5.71	0.369
<b>BD (mg/dl)</b>	0.19 ± 0.02	0.23 ± 0.019	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.556
<b>BI (mg/dl)</b>	0.26 ± 0.030	0.03 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.77 ± 0.51	0.578
<b>BT (mg/dl)</b>	0.45 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.50 ± 0.02	1.79 ± 1.31	0.556
<b>GGT (U/l)</b>	53.14 ± 21.50	42.19 ± 5.31	35.80 ± 3.40	39.95 ± 5.40	0.609

Prot: proteínas; Rel AG; relacion albumina globulina; TGP:transaminasa glutamica piruvica; TGO: transaminasa glutamica oxalacetica; FA: fosfatasa alcalina; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; GGT:gama.glutamyl transpeptidasa.

\*ANÁLISIS DE VARIANZA P<0.05

En la **Figura 3** se muestran las diferencias en los valores de la TGP por cuartiles de años de evolución de la DM2 en la población de estudio analizadas por análisis de varianza se encontró diferencia significativa entre <5 años vs >12 años (P=0.035).



**Figura 3.** Diferencias en los valores de la TGP por cuartiles de años de evolución de la DM2 en la población de estudio analizadas por análisis de varianza.

AEDM2: años de evolución de diabetes mellitus tipo 2

\*ANOVA. P< 0.05

Se realizó un Modelo de Regresión lineal por el método de pasos sucesivos para evaluar el poder predictivo de las variables independientes (edad, años de evolución de la DM2, dosis de glibenclamida y dosis de metformina) sobre cada una de las variables dependientes (TGO y TGP). Además se realizó la estimación del riesgo relativo (RR) de las variables independientes (edad, años de evolución de la DM2, dosis de glibenclamida y dosis de metformina) sobre las variables dependientes (TGO y TGP).

En el análisis de Regresión Lineal se obtuvo que solo la edad es la mejor predictora del incremento de la TGP (Tabla 5).

**Tabla 5.** Modelo de Regresión Lineal con las variables que predicen el incremento de la TGP.

**a) Variables Predictoras**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta	B	Error típ.
1	(Constante)	38.774	6.241		6.213	0.000
	<b>Edad (años)</b>	-0.221	0.104	-0.187	-2.117	<b>0.036</b>

a Variable dependiente: TGP\_ALT

**b) Variables excluidas**

Modelo		Beta dentro	T	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	tiempo de evolución de la enfermedad	-0.197(a)	-1.820	0.071	-0.162	0.651
	Dosis glib (mg)	-0.117(a)	-1.327	0.187	-0.119	1.000
	Dosis metf (mg)	0.038(a)	0.425	0.671	0.038	0.998

a Variables predictoras en el modelo: (Constante), edad

## b Variable dependiente: TGP\_ALT

Para realizar la estimación del Riesgo Relativo se categorizaron las variables dependientes de acuerdo al valor de referencia reportado por el laboratorio clínico: TGO  $\geq 37$  mg/dL y TGP  $\geq 41$  con la categorización de las variables independientes; la edad y el tiempo de evolución de la DM2 se categorizaron de acuerdo a la mediana del total de la muestra (edad  $\geq 56$  años, tiempo de evolución de la DM2  $\geq 9$  años); la dosis de glibenclamida y de metformina se categorizaron de acuerdo a la dosis mas frecuente que ingieren los pacientes de la UMF N° 80; (Glibenclamida  $\geq 20$  mg/24 h y Metformina  $\geq 2550$  mg/24 h).

Los pacientes que tienen una dosis  $\geq 2550$  mg/24 h de metformina tienen un riesgo del 36.5% para que presenten una TGO  $\geq 37$  mg/dL (RR= 1.365 IC95%: 0.170 – 10.986) y/o una TGP  $\geq 41$  (RR= 1.365 IC95%: 0.170 – 10.988).

Aquellos pacientes con DM2 que tienen una edad mayor de 56 años (dato de la mediana de edad) tienen un riesgo excedente del 194.2% para que presenten una TGP  $\geq 41$  mg/dL (RR= 2.942 IC95%: 0.608 – 14.239) y un riesgo del 37.3% para que presenten una TGO  $\geq 37$  mg/dL (RR= 1.373 IC95%: 0.450 – 4.186.).

#### **XIV.-DISCUSION**

En este estudio se encontró una frecuencia de alteraciones hepáticas del 4.8% en la muestra representativa de 209 pacientes con DM tipo 2 de la UMF N° 80.

Es frecuente que el Médico Familiar durante su práctica clínica se vea enfrentado a pacientes asintomáticos que lleguen con pruebas hepáticas alteradas, las cuales se solicitaron como parte de un chequeo. Por tanto, es un importante para el Medico Familiar, detectar a aquellos individuos con una patología basal importante como es la DM2, que esté produciendo esta alteración, como también el no someter a exámenes innecesarios a aquellos pacientes que estarán dentro del grupo de los falsos positivos.

La Asociación Americana de Gastroenterología estima que entre 1 - 4 % de la población sintomática puede tener elevación en las pruebas hepáticas <sup>25</sup>. En Chile se conoce que las enfermedades hepáticas determinan una proporción importante de la mortalidad general (4ª causa de muerte) <sup>26</sup> y que la mortalidad por cirrosis hepática en dicho país es una de las más altas del mundo (23 por 100.000 habitantes). <sup>27</sup>

En nuestro estudio, se registraron más pacientes del sexo femenino, esto es común en nuestro medio ya que las mujeres acuden con mayor frecuencia a atención médica que los hombres. Además, a nivel nacional, en la Encuesta Nacional de Salud del 2000 (ENSA2000) la proporción de mujeres fue del 52.1% y en hombres fue de 47.9% <sup>28</sup> esto nos habla de una pequeña proporción mayor de mujeres que de hombres a nivel nacional.

En este estudio se encontró que el 40.1% de los pacientes con DM2 tuvieron como nivel de estudios la primaria y se resalta la ocupación del hogar en un 60.9%, lo cual esta de acuerdo con los reportes de la ENSA 2000 donde menciona que la proporción de los estudios nivel preescolar y primaria es la predominante en México (82.4%) y es menor en hombres que en mujeres (hombres 37.7% vs mujeres 44.7%); el 42.1% de la población adulta en México fueron económicamente inactivos, incluyéndose en esta definición a los estudiantes, personas dedicadas a quehaceres del hogar, jubilados o pensionados.

Se conoce que el hígado tiene un papel importante en la biotransformación de fármacos por

ser un medio activo por su capacidad para destoxificar o excretar hacia la bilis los fármacos ingeridos por el paciente.

Muchas sustancias—se calcula que cerca de 1.000—pueden dañar el hígado. Entre ellas, se incluyen medicamentos con y sin receta, drogas ilegales y remedios a base de plantas medicinales; los pacientes con DM2 en nuestro medio en su afán por mejorar su condición ingieren remedios a base de plantas medicinales <sup>29</sup> que pueden quizá potenciar el efecto de los fármacos hipoglucemiantes prescritos por el médico familiar y así tener una influencia directa en hígado. En el peor de los casos, la toxicidad por medicamentos puede causar insuficiencia hepática aguda, la cual requiere un trasplante de hígado y en ocasiones resulta mortal. De hecho, la toxicidad medicamentosa es la primera causa de insuficiencia hepática aguda, y la toxicidad hepática (hepatotoxicidad) es la razón más común por la que se retiran ciertos medicamentos del mercado.

La relación de las alteraciones hepáticas y la diabetes mellitus es un tema que ha cobrado nueva perspectiva al evidenciarse una clara asociación entre la diabetes y entidades tan prevalentes como la infección por el virus de la hepatitis C y la esteatohepatitis no alcohólica.  
21

La presencia de elevaciones leves en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con DM2 esta recibiendo una atención especial debido al alto costo que implica para el IMSS el desarrollar algún tipo de enfermedad hepática como esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de hígado no graso o aun carcinoma hepatocelular, adicional a la DM2.

Green y cols <sup>25</sup> reportan que la frecuencia de alteraciones hepáticas en la población asintomática es del 4%. En nuestro estudio realizado en pacientes con DM2 encontramos datos similares (4.3%) a la reportada por Green, esto nos habla de una baja frecuencia de alteraciones hepáticas en la UMF N° 80.

La prevalencia de enzimas hepáticas (TGO, TGP Y GGT) por arriba de los límites normales superiores es considerablemente alto en DM2 y más alta en población general italiana <sup>30</sup>. y en población de USA <sup>31</sup>

Los datos arrojados en este estudio proporcionan un estimado de una alerta para el Médico

Familiar para la detección de esta alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en los pacientes con DM2 quienes pueden requerir más estudios de laboratorio e histopatológicos para excluir el riesgo de la progresión de algún tipo de enfermedad hepática.

Los pacientes que cursaron con elevación de enzimas hepáticas se les realizaron un panel viral, pruebas de coagulación y ultrasonido hepático, sin embargo y afortunadamente para los pacientes, estas pruebas realizadas fueron con resultados negativos.

Se conoce que el primer paso en la evaluación de un sujeto asintomático con enzimas hepáticas levemente elevadas es repetir las pruebas de función hepática. Si se han descartado los padecimientos tales como consumo crónico de alcohol, uso de medicamentos hepatotóxicos, hepatitis viral, esteatosis y esteato hepatitis no alcohólica, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa<sub>1</sub> antitripsina, enfermedades musculares congénitas y adquiridas o ejercicio físico extremo se puede considerar que dicha elevación no es anormal.<sup>32</sup>

Una de las limitaciones de este estudio fue que el tamaño de la muestra fue pequeño en comparación con el número de pacientes con DM2 que tiene la UMF N° 80, esto debido a la falta de recursos del laboratorio clínico tanto de la UMF como del área de investigación.

Una de las funciones metabólicas del hígado es la relación de éste con la coagulación de la sangre ya que es el sitio donde se producen todos los factores hemostáticos (excepto el factor de von Willebrand), la mayor parte de las proteínas reguladoras del sistema de coagulación y los componentes del sistema fibrinolítico<sup>33</sup>. Debido a estas propiedades se realizó la biometría hemática en los pacientes con DM2. En este estudio, no se encontró diferencia estadística significativa en los parámetros de la BH, ni en los tiempos de coagulación.

Existe evidencia de la asociación entre la GGT,<sup>34</sup> la TGP<sup>35</sup> y diabetes mellitus. La GGT y TGP pueden reflejar la acumulación de grasa hepática y puede representar un marcador indirecto de resistencia a la insulina hepática<sup>36</sup>. El depósito de grasa en el hígado conduce a un incremento en la gluconeogénesis y una disminución en el almacenamiento de glucógeno por el hígado<sup>37</sup>, lo que nos conduce a una descompensación metabólica en aquellos pacientes con DM2 que tienen elevación de las enzimas del perfil hepático. En este estudio las cifras de

glucosa no se encontraron tan elevadas, mas sin embargo otra de las limitaciones de este estudio es que no se realizaron la determinación de Hemoglobina glucosilada para evaluar el control metabólico de estos pacientes con DM2.

La ALAD 2006 y NOM para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus recomienda a la glibenclamida como medicamento de primera elección en pacientes no Obesos y que este se debe de ir ajustando en un plazo no mayor a 2-3 meses sin olvidar que el paciente debe modificar el estilo de vida como es reducción de peso y mejorar estilos de vida. El incremento de la dosis de glibenclamida por los años de evolución de la diabetes no se justifica ya que la dosis inicial es de 5 mg/24 h hasta un máximo de 20 mg/24 h mas sin embargo, su potencia se logra satisfactoriamente con pequeñas dosis que no deben superar los 10 mg, <sup>38</sup> La Glibenclamida es el hipoglucemiante oral con una mayor respuesta a la monoterapia. Gómez y cols, reportan que en un estudio realizado en esta UMF N° 80 en pacientes con DM2 sólo un 54% de todos los pacientes siguió la prescripción correcta de hipoglucemiantes orales según los criterios de la Norma Oficial Mexicana y la glibenclamida a una dosis de  $16.18 \pm 7.20$  mg/24 h fue el hipoglucemiante oral que más se utiliza en la UMF N° 80 y se prescribe indistintamente a pacientes obesos y no obesos. <sup>39</sup>

La hepatotoxicidad por fármacos es poco frecuente mas sin embargo en otras publicaciones se habla que el 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, en los Estados Unidos, corresponden a daño hepático asociado a fármacos y mas del 75% de los casos de reacción idiosincrásica terminan en trasplante hepático o muerte <sup>40</sup>. El uso concomitante de alcohol, fenobarbital, fenitoína ,carbamazepina, rifampicina, isoniazida e incluso omeprazol se han considerado como factores coadyuvantes para el desarrollo de daño hepático por drogas hepatotóxicas; en Estados Unidos se define como daño hepático inducido por fármacos al aumento de los niveles de transaminasas sobre cinco veces el valor basal, en las fosfatasas alcalinas sobre dos veces al valor basal que fueron confirmados al menos en dos muestras consecutivas de sangre y en ausencia de enfermedad hepática <sup>41</sup> en nuestro estudio fue una limitación ya que solo se realizo una sola vez las PFH y solo en un paciente se le pudo repetir las PFH después de 1 mes aun con elevación de las transaminasas.

Se conoce que existen medicamentos que tienen efectos directos sobre el hígado, entre ellos se encuentran la carbamazepina y el ácido acetilsalicílico. En la guías clínicas del 2008 del IMSS de manejo de la diabetes se recomiendan dos medicamentos de uso común en nuestro medio uno de los cuales es la carbamazepina, medicamento que se utiliza para mejorar la sintomatología clínica de síntomas neuropáticos y los pacientes con polineuropatía diabética dolorosa pueden beneficiarse.

El ácido acetilsalicílico se utiliza como estrategia de prevención primaria para la disminución del riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con edad mayor o igual a 40 años o que tienen factores de riesgo, la dosis recomendada es de 75-a 162 mg/día<sup>8</sup>

En nuestros pacientes no reportó la ingesta de estos medicamentos durante su historia clínica, mas sin embargo seria importante que a todos los pacientes que están utilizando estos fármacos tengan un mayor seguimiento para poder incidir sobre un posible daño hepático a futuro.

## **XV.-CONCLUSIONES**

- Se encontró una frecuencia de alteraciones hepáticas del 4.8% en la muestra representativa de 209 pacientes con DM tipo 2 de la UMF N° 80.
- La frecuencia de pacientes con DM2 que cursaron con cifras altas de TGP (mayor o igual a 41 U/L) fue de 3.9%, de TGO (mayor o igual a 37 U/L) fue de 5.8% y de GGT (mayor o igual a 61 U/L) fue de 7.2%.
- La edad cronológica fue la variable predictora del daño hepático.
- Aquellos pacientes con DM2 que tienen una edad mayor de 56 años (dato de la mediana de edad) tienen un riesgo excedente del 194.2% para que presenten una TGP  $\geq$  41 mg/dL y un riesgo del 37.3% para que presenten una TGO  $\geq$  37 mg/dL.
- Se recomienda que los pacientes con DM2 mayores de 56 años de edad, tengan un mayor seguimiento de la función hepática y la ingesta de medicamentos hepatotóxicos para prevenir un daño hepático a futuro.

## **SUGERENCIAS O COMENTARIOS**

- **Es importante que el Medico familiar sospeche que el paciente con DM 2 puede tener alteración hepática.**
- **Sugerimos al medico solicite al menos una vez anual pruebas de Funcionamiento Hepático.**
- **A trabajos a futuro.**

## XVI.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Conget I.Diagnostico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Rev Esp. Cardiol. 2002;55:528-38.
- 2.- Oviedo M.MA.Espinoza LF. Reyes MH, Trejo PJA,Gil VE. Guía clínica para el diagnostico y el manejo de la Diabetes mellitus tipo 2. Rev Med IMSS 2003; 41(Supl):S27-S46.
3. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS,Goldstein DE, Little RR; Ann Pharmacother, etal. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose,and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-524.
4. Engलगau ME, Narayan KMV, Herman WH.Screening for type 2 diabetes..Diabetes Care 2000;10:1563-1580
- 5.- Roselló AM. Prevalencia de Diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa y diabetes provisional en El Guarco, Cartago. Rev Costarric Cien Med 2003; 24(1-2):15-24
- 6.-Standards of Medical Care in Diabetes- 2009, Diabetes Care 17;1514-1522.1994
- 7.- Stephen JM. Maxime AP.Diabetes Mellitus.In:Lawrence M. Tierney,JR,editores.Diagnostico clinico y tratamiento 47 ed; 2008, p.1032-68.
- 8.-Guia de practica Clínica. Diagnostico y tratamiento de la diabetes tipo 2 en primer nivel de Atencion agosto 2009
- 9.-Gallardo CA.Universidad de Chile Facultad de Ciencias Quimicas y Farmaceuticas Depratamento de Ciencias y Tecnologia Farmaceutica.Ensayos cromatograficos para la determinacion de glibenclamida en plasma humano: Santiago Chile; 2009.

10.-Pereda RD.Martinez ML.DaonilO y glibenclamida 5 mg de produccion nacional; liberacion invitro, Revista Cubana Farm.(revista en Internet) 2007 Abr(citado 2009 Dic 14);41(1) Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152007000100002&Ing=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000100002&Ing=es).

11.- Fernández CE, Olvera OK, Ordaz RE, Angel JVM.Efecto del uso de las sulfonilureas en la desviación del segmento ST del electrocardiograma de pacientes con IAM. An Med (Mex) 2007;52(1):p.5-13.

12.- CuevasRM.V, Martinez SI. Nogal Fernandez B. Cuevas RB. Trombocitopenia inducida por glibenclamida descubierta en el postoperatorio inmediato. Rev Electrón Biomed/Electrón J. Biomed 2006;2: 103-104.

13.- Diabetes Prevention program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 Diabetes with lifestyle intervention or Metformin. New Engl J Med 2002;346:393-403.

14.- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Riesgo de acidosis lactica fatal y no fatal con el uso de metformin para la diabetes mellitus tipo 2 (Revision Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, numero 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).

15.- Mary RS.Diane K, Butler JD. Incidence of lactic acidosis in metformin Users, Diabetes Care vol.22(6):925-927,1999.

16.- Guanche-Garcelles H, Román-Aldama W, Vales-Garcia M, Gómez Cala A. Efectos metabólicos de la asociación glibenclamida-metformin en diabéticos obesos Rev Cubana Invest Biomed 1997;16(1): 37-46

17.- Bruce S, Park J, Fiedorek F, Howlett H, Tratamiento de la diabetes tipo 2 con tabletas que combinan Metformina y Glibelclamida. Internacional Journal of Clinical Practice 2006: 60(7): 783-790.

- 18.- Czyzy A, Szczepanik Z. Diabetes mellitus and cancer, Eur J Intern Med 2000; 11:245-252. 5 Evans JMM, Donnelly LA.
- 19.- Watkins PB. Drug metabolism by cytochrome P450 in the liver and small bowel. Gastroenterol Clin North Am 1992;21: 511-26.
- 20.- Lee WM. Medical progress: drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003; 349:478-85.
- 21.-M.Garcia-Cortes, Andrade;Lucena,Gonzales Camargo,Fernandez, Hepatotoxicidad secundaria a farmacos de uso comun. Gastroenterolo Hepatol 2008 (28)8:461-72
- 21.- Hernandez. Alteraciones hepaticas y diabetes mellitus. Endocrinol Nut; 51(8):449-51
- 22.-Dios FE, SerranoRM,Garcia GL, GonzálesDD. Afección hepática en adolescentes con diabetes tipo 1 y mal control metabólico .Endocrinol Nutr.2008;55(5):230-3
- 23.-Limbdj JK y Hyde GM. Evaluacion de las Pruebas de Funcion Hepatica Anormales 79(932):307-312, 2003
- 24.-D. Moreno Ramirez Cardenas.N.Garcia, El higado en las enfermedades sistemicas Medicine, ISSN 0304-5412, Serie 9, N°. 9, 2004
- 25.-Green RM, Flamm S.AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002; 123(4):1367-1384
- 26.-Medina L, Ernesto y Kaempffer R, Ana M. Mortalidad del adulto enChile,Rev med chile,oct.2000, vol.128,no 10,p,1144-1149.ISSN 0034-9887
- 27.-[Http:// escuela,med,puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/](http://escuela,med,puc.cl/paginas/publicaciones/Guias/DHC/paginas/)
- 28 .-Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003

29.-Tesis; Frecuencia de Medicinas Alternativas en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.Examen :agosto 2002

30.- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994;20:1442-144

31.-Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterology* 2003;98:960-967).

32.- Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *New Engl J Med* 2000;342:1266-1271

33.- Majluf A. Hepatopatía y alteraciones hemostáticas. *Gac Med Mex* 2000;136(2): S129-S130.

34.- Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes: 4 yr follow-up. *Diabetología* 2003;46:359-364

35.- Sattar N, Schrbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Stanley A, Forrest E et al. West of Scotland Coronary Prevention Study. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2004;53:2885-2860.

36.-Marchesini G,Brizi M,Bianchi G,Tomas Betti, S,BugianesiE,Lenzi M,Mc Cullough Aj,Natale S, Forlani G,Melchionda N,Nonalcoholic Fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.

37.-Samuel VT Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D,Romanelli Aj, Shulman Glz, Mechanism of hepatic insulina resistente in non-alcoholoic fatty liver disease. *J. Biol Chem* 2004;279:3245-3253.

38.-Martindale.CD-ROM, Pharma Editores-Grupo Ars XXI. 2004.

39.Gomez GA, Soto PG.Alvarez AC, Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes tipo2.; Atencion primaria 2005;35(7):348-52

40.- Ann Intern Med 2002; 137:947-54

41.-Chavez CE. Hepatotoxicidad por fármacos: Servicio de Pediatría Hospital clínico San Borja Arriaran, Unidad de Gastroenterología.Rev Med Wave.

**CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACION**

	Marzo 2008	Junio Diciembre 2008	Enero Junio 2009	Julio Diciembre 2009	Enero Febrero 2010
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	X	X	X	X	
REDACCION Y APROBACION DEL ANTEPROYECTO		X			
RECOLECCION DE INFORMACION	X	X	X	X	
ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION	X	X	X	X	
REDACCION DE TESIS	X	X	X	X	
EXAMEN Y PRESENTACION FINAL DE MANUSCRITO					X

(ANEXO 1)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACION CLINICA.

Morelia, Michoacán a \_\_\_\_\_ Yo \_\_\_\_\_

Con número de afiliación: \_\_\_\_\_ de la UMF No.80 del IMSS.

ACEPTO EN FORMA VOLUNTARIA PARTICIPAR en el proyecto de Investigación titulado:

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES HEPATICAS EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

El cual se encuentra REGISTRADO ante el H. Comité de Investigación Local del HGR No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán con Fecha:

y con No. De Registro: **F-2008-1602-21**

El objetivo de este trabajo es Conocer la frecuencia de alteraciones hepáticas en el paciente con DM2 de la UMF N° 80. Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir en ayuno para una extracción de sangre venosa, la cual tiene el único inconveniente de la molestia del piquete y un posible moretón. Se me realizará un interrogatorio acerca de mis antecedentes familiares de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y tabaquismo. El investigador responsable me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, así como al acceso a mis resultados y se ha comprometido a responder a cualquier pregunta y aclararme dudas que le plantee acerca de mi participación o cualquier asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que yo lo considere conveniente.

El investigador responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del Paciente

Investigador Responsable

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(anexo 2)

**HISTORIA CLINICA**

**Ficha de Identificacion:** **Folio** \_\_\_\_\_

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Afiliación** \_\_\_\_\_

**Domicilio** \_\_\_\_\_

**Ocupación** \_\_\_\_\_

**Escolaridad** \_\_\_\_\_

**Religión** \_\_\_\_\_

**UMF/HR** \_\_\_\_\_ **consultorio** \_\_\_\_\_ **turno** \_\_\_\_\_

**Telefono** \_\_\_\_\_

**Antecedentes Personales No**

**Patologicos** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Antecedentes Personales**

**Patologicos** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Antecedentes Heredo**

**Familiares** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Antecedentes Gineco Obstetricos**

**Menarca** \_\_\_\_\_ **Para** \_\_\_\_\_ **Aborto** \_\_\_\_\_ **Cesareas** \_\_\_\_\_ **FUR** \_\_\_\_\_ **IVSA**

\_\_\_\_\_ **Usuaría PPF** \_\_\_\_\_



(anexo3)

**DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Nombre del paciente	Afiliación	domicilio	telefono	Turno y consultorio

**INCLUSION**

Paciente con DM 2

Con tratamiento farmacológico de metformina y/o glibenclamida

**NO INCLUSION**

Pacientes con diagnostico de patología hepatica

Pacientes con alcoholismo cronico

Sin diagnóstico de alguna patología hepática.o haberla padecido.

Dr.AnibalSorianoDiego 11684569

Medico Residente de Medicina Familiar.