

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para optar el Título de especialista en
Gastroenterología

Modalidad: Residentado Médico

TITULO:

**DIABETES MELLITUS FACTOR DE RIESGO PARA CIRROSIS HEPÁTICA EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO DURANTE
EL PERIODO 2014 - 2018**

AUTOR:

MC. Edgar Paul Aguirre Milachay

ASESOR:

Dr. César Miñano García

TRUJILLO

2019

T046_43115445_S

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES

1. Nombre del proyecto:

“Diabetes mellitus factor de riesgo para cirrosis hepática en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014-2018”.

2. Área de investigación:

Patologías digestivas

3. Departamento Académico:

Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina humana, Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

4. Equipo Investigador:

4.1. Autor: Edgar Paul Aguirre Milachay

4.2. Asesor: Cesar Miñano García

5. Institución y/o Lugar donde se ejecute el Proyecto:

Departamento: La Libertad.

Provincia : Trujillo

Distrito : Trujillo

Sede : Hospital Belén de Trujillo.

6. Tiempo total del Proyecto: 01 año

6.1. Fecha de Inicio: 01 de enero 2019

6.2. Fecha de Término: 31 de diciembre 2019

7. Cronograma de trabajo:

N°	ETAPAS	TIEMPO											
		2019											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1	Revisión bibliográfica.	■											
2	Elaboración del proyecto	■											
3	Presentación del Proyecto		■										
4	Reajuste y validación de instrumentos		■										
5	Trabajo de campo y captación de información			■	■	■	■	■	■	■			
6	Procesamiento de datos										■	■	
7	Análisis e interpretación de datos											■	
8	Elaboración del informe											■	■
9	Presentación del informe												■
10	Sustentación												■

8. Presupuesto

8.1 Bienes

Código	Nombre del recurso	Cantidad	Costo unitario (S/)	Costo total (S/)
2.3.1 5.12	Papel bond	2 paquetes	15.00	30.00
	Cuadernos	1	5.00	5.00
	Bolígrafos	15	1.00	15.00
	Folder manila	2 paquetes	7.50	15.00
	Disco CD	15 unidades	1.00	15.00
SUBTOTAL				80.00

8.2 Servicios

Código	Nombre del recurso	Tiempo de uso	Costo mensual (S/)	Costo total (S/)
2.3.21.21	Movilidad	7 meses	30.00	210.00
2.3.15.1	Copias e impresiones	7 meses	10.00	70.00
2.3.22.21	Servicio de telefonía móvil	7 meses	20.00	140.00
2.3.22.23	Servicio de internet	7 meses	20.00	140.00
2.3.22.22	Solicitud de permiso.	-	-	100.00
	Revisión de Historias.	-	-	300.00
2.3.27.499	Asesoría estadística	2 mes	240.00	240.00
Subtotal				1200.00

8.3 Presupuesto total: S/ 1280 soles.

9. Financiamiento: se realizará de forma autofinanciada.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN:

El siguiente estudio de tipo analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo, tiene el propósito de demostrar que la diabetes tipo2 es factor de riesgo para cirrosis hepática. La población en estudio estará conformada por pacientes adultos que fueron atendidos en la especialidad de Gastroenterología en el hospital Belén -Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018; divididos en grupos de 140 casos formado por personas con diagnóstico de cirrosis, expuestos o no a diabetes tipo2; asimismo el grupo control formado por 140 personas sin diagnóstico de cirrosis hepática expuestos o no a diabetes tipo2. La información de las personas serán recolectadas en un formato de recolección elaborado para el estudio, asimismo, el análisis se realizará mediante el Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versión 25. El análisis de la variable resultado y de exposición se realizará con su respectivo parámetro de estudio: El odds Ratio que determinará si la diabetes tipo 2 está asociada con la cirrosis hepática, con un intervalo de confianza al 95%; las asociaciones entre variables serán consideradas significativas si el valor de $p < 0.05$.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La cirrosis hepática es una de las patologías más conocida en el mundo, por su alta tasa de morbi- mortalidad. Los países de América Latina, como México y Chile, presentan esta patología ocupando el 5° y 6° lugar como causa de morbilidad nacional respectivamente^{1,2}. En un análisis global con respecto a la etiología más frecuente de cirrosis hepática reportan al consumo crónico de alcohol y la enfermedad viral crónica.² Entre las causas menos frecuentes se describen diversas patologías hepáticas autoinmunes (colangiopatía esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune), también en menor proporción se registran enfermedades metabólicas (Hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina y Fibrosis Quística) además de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) ². Estudios realizados en nuestro país informan que la cirrosis hepática ocupa el 2° lugar entre las patologías de origen digestivo y hepatobiliares, así como también como causa de mortalidad entre el grupo poblacional de 20 a 64 años y el 5° lugar dentro de las causas de defunciones generales con una tasa de mortalidad de 9,48 por 100,000 habitantes ^{3,4}. En la actualidad la cirrosis hepática tiene una demanda creciente en el área de hospitalización y es la causa más frecuente registrada en consultorio externo de Gastroenterología del hospital Belén de Trujillo⁴.

Distintos estudios han descrito que en nuestra localidad los pacientes con cirrosis hepática y diabetes mellitus presentan mayor número de complicaciones, las que se muestran de forma precoz e influyen en el pronóstico y tiempo de vida del paciente; concluyendo que existe una asociación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática, influyendo de forma determinante en la morbimortalidad de esta última.⁵

2.2 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

¿La diabetes mellitus es un factor de riesgo para cirrosis hepática en pacientes atendidos en el hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 - 2018?

2.3 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Tellez Avila FI, et al (México, 2008); realizó un estudio analítico casos y controles retrospectivo con 134 casos (con cirrosis hepática criptogénica) y 134 pacientes como grupo control de enfermedad, con presencia de hepatopatías de otra etiología (81 con hepatitis C crónica, 33 con abuso crónico de alcohol y 20 con hepatitis autoinmune). La finalidad fue calcular prevalencia del síndrome metabólico, la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en personas con cirrosis criptogénica y comparar este grupo con cirrosis secundaria a otras causas; observaron la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en cada grupo (40% vs 22.4%; P=0.013) siendo mayor en pacientes con cirrosis criptogénica; resultado altamente significativo denotando asociación ente las variables en estudio⁶.

Porepa L, y col. (Canadá, 2010)⁷; realizaron un trabajo de investigación de cohorte retrospectivo pareado basado en la población, se incluyen a 438 069 personas con diabetes mellitus tipo 2 y 2 059 708 personas sin diagnóstico de diabetes conocida con el fin de demostrar el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 sobre el desarrollo de cirrosis hepática; encontrando que la incidencia de cirrosis hepática fue de 8.19 por cada 10 000 persona /año dentro del grupo de los casos y 4 por 10 000 personas/año entre los pacientes sin diabetes tipo 2 (controles); El índice de riesgo no ajustado fue de 1.92 (IC 95%: 1.83–2.01), resultado que permite inferir que las personas con diabetes de diagnóstico reciente tienen más riesgo de cirrosis avanzada⁷.

García D, y col. (México, 2012); realizaron un trabajo de investigación analítico de cohorte respectivo con 130 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática; el propósito fue mostrar la incidencia y las características clínicas del metabolismo alterado de la glucosa (diabetes tipo2, diabetes hepatógena e intolerancia a la glucosa) en personas con cirrosis. Encontrando que la incidencia de trastornos relacionados con metabolismo glucídico fue: diabetes tipo 2 en el 19.2% de pacientes IC 95%: 12.5-25.9; diabetes hepatógena en el 21.5% de pacientes IC 95%: 14.5-28.5; e intolerancia de la glucosa el 38.5% de pacientes IC 95%: 30.1-46.7; presentando de manera global alguna alteración del metabolismo glucídico el 79.2% de pacientes con hepatopatía crónica⁸.

Huang Y. y col. (Taiwán, 2013); ejecutaron un trabajo de tipo cohorte prospectivo de, incluyendo a 351 personas con diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico y 7886 personas

sin diabetes mellitus conocida. El propósito era reconocer la repercusión de la diabetes tipo 2 en la cirrosis, su descompensación y su relación temporal en pacientes con hepatitis B crónica. Durante el seguimiento de los pacientes sin diabetes, una menor proporción de ellos (2,6%) desarrollaron cirrosis en comparación con los pacientes con diabetes recién diagnosticada (10,8%). Los pacientes con diabetes tenían un índice de comorbilidad más alto que aquellos sin diabetes (media, 2.9 vs 1.6; $P < .001$). El resultado de supervivencia de Kaplan-Meier demostró que la tasa de incidencia estandarizada de cirrosis fue mayor en personas con hepatitis B crónica con diabetes recién diagnosticada que tenían entre 20 y 79 años de edad, hombres o mujeres, ya fuera que recibieran tratamiento de hepatitis B crónica o no, concomitante HCC, y aquellos con un índice de comorbilidad de ≥ 3 , en comparación con aquellos sin diabetes. Además también mostró una incidencia acumulada significativamente mayor de cirrosis (prueba de log-rank, $p < 0,001$; RR:3.43; IC del 95%:2.62–4.49), así como una incidencia acumulada significativamente mayor de cirrosis descompensada (prueba de log-rank, $p < 0,001$), con un RR de 4.11 (IC del 95%, 2.95–5.70) entre los pacientes con hepatitis B crónica con diabetes diagnosticada en contraste con las personas sin diabetes tipo 2. Concluyendo que los personas con CHB que desarrollan diabetes tienen un mayor riesgo de cirrosis hepática y su descompensación con el tiempo.⁹

Goh G, y col. (China, 2016); ejecutaron un trabajo de investigación analítico, de cohorte prospectivo con 63,275 personas con edades entre 45 a 74 años. La finalidad fue determinar asociación entre cirrosis hepática y diabetes tipo 2. Después de un rastreo promedio de 17 años, hubo 133 muertes por cirrosis. La diabetes tipo 2 se asoció con un más riesgo de mortalidad por cirrosis [cociente de riesgo (FC): 2,80; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 2.04-3.83], y tanto para la mortalidad por virus (HR: 3.06; IC del 95%: 2.13-4.41) como para la mortalidad por virus (HR: 3.06; IC 95%: 1.18-4.11). La asociación entre la diabetes y la cirrosis no viral relacionada con la hepatitis, la mortalidad fue más fuerte entre los participantes con un IMC menor a 23 kg / m² (HR: 7.11; IC 95%: 3.42-14.79) en comparación con los individuos más pesados (HR: 2.28; 95 % CI: 1,20-4,35) (P interacción = 0,02). Concluyendo que la diabetes tipo2 es un factor de riesgo asociado a la mortalidad por cirrosis, especialmente para cirrosis no viral relacionada con la hepatitis en una población con IMC considerado bajo o normal en Asia.¹⁰

Beltran y col. (Lambayeque, 2011). Realizaron un trabajo de investigación de casos y controles, prospectivo, incluyendo a 140 personas con cirrosis y 280 personas sin cirrosis pareados por edad y sexo. El propósito fue determinar cuáles eran los factores asociados de riesgo para cirrosis en personas que pertenecían a la Red Essalud-Lambayeque. En los resultados encontraron a la diabetes tipo2 (OR: 1.89; IC del 95%: 1.22-2.94), hepatitis B (OR: 5.03; IC 95%: 2.01-12.54) y alcoholismo (OR: 16.17; IC del 95%: 9.78-26.73) datos estadísticamente significativos²

Araujo Gil WH (Cajamarca, 2017); llevaron a cabo un trabajo de investigación casos y controles, retrospectivo; fueron 236 personas de edad adulta atendidos por la especialidad de Gastroenterología; divididos en grupos: personas con diagnóstico de cirrosis (casos) y pacientes sanos (controles). Con el fin de demostrar si la diabetes tipo 2 es factor asociado de riesgo para cirrosis hepática en personas que recibieron atención en el hospital de Cajamarca. Para la variable género, edad y procedencia los resultados no fueron significativos entre las personas del grupo con cirrosis hepática y los controles. La proporción de pacientes con cirrosis hepática que estuvieron expuestos a diabetes tipo2 fue 18%, y en pacientes sin esta patología fue de 7%. Obtienen un odds ratio de 3.1, resultado estadísticamente significativo. Por lo tanto, concluyen que la diabetes tipo2 es factor de riesgo asociado para cirrosis en personas atendidas en el hospital Cajamarca.⁵

Francia Catalan, Claudia, y col. (Trujillo 2017); realizaron un trabajo de investigación analítico, casos y controles retrospectivo. Trabajaron con una muestra de 112 pacientes adultos que fueron atendidos por Consultorios Externos de Gastroenterología; distribuidos en grupos: personas con diagnóstico confirmado de cirrosis (casos) y sin la presencia de esta patología (controles). El fin era demostrar la asociación entre diabetes tipo2 y cirrosis hepática dentro de las personas que recibieron atención en consulta externa en la especialidad de gastroenterología del hospital Belén-Trujillo. La variable edad, género y procedencia en ambos grupos no obtuvieron resultados estadísticamente significativos; la frecuencia de personas con cirrosis con antecedente de diabetes tipo2 fue de 19%, en comparación al 5% en pacientes sin esta patología (controles). Concluyendo que la diabetes tipo2 es factor de riesgo para cirrosis hepática; OR de 4.62, dato estadísticamente significativo ($p < 0.05$).¹¹

2.4 JUSTIFICACION

Actualmente se conoce a la diabetes tipo2 como una entidad nosológica que predispone y facilita el daño hepático inducido por los agentes etiológicos directos, por lo que resulta importante determinar su asociación con cirrosis hepática en nuestro medio; para poder realizar un seguimiento adecuado y oportuna prevención primaria en estos pacientes disminuyendo la tasa de morbi-mortalidad por enfermedades hepáticas.

Además, la cirrosis actualmente es una de las principales causas de estancia hospitalaria a nivel nacional, así como en nuestra realidad sanitaria local, siendo una enfermedad crónica sin cura hasta el momento, con presencia de múltiples complicaciones durante su progresión, lo que conlleva repetidos ingresos hospitalarios y gasto en recursos económicos y sanitarios. Por lo tanto, es importante estudiar su etiología y factores de riesgo como es la diabetes tipo 2, para de esta forma poder actuar sobre ellos y modificar su evolución natural.

2.5 OBJETIVOS:

2.5.1 Objetivo general:

Demostrar que la diabetes tipo2 es factor de riesgo asociado a cirrosis hepática en pacientes del hospital Belén de Trujillo entre el periodo 2014 - 2018.

2.5.2 Objetivos específicos:

- Calcular la prevalencia de diabetes tipo2 en personas con diagnóstico de cirrosis hepática.
- Calcular la prevalencia de diabetes tipo2 en personas sin diagnóstico de cirrosis hepática.
- Calcular la razón de momios medida de asociación para diabetes tipo2 y cirrosis hepática.

2.6 MARCO TEORICO:

Cirrosis hepática trastorno caracterizado por presentar severos cambios histopatológicos que se producen de forma difusa en el hígado, produciendo disminución del parénquima hepático, desarrollo de septos fibrosos y nódulos de regeneración de estructura anormal, generando un cambio global de la arquitectura hepática normal además una distorsión de la anatomía vascular hepática y la microcirculación¹².

Actualmente esta patología constituye uno de los mayores problemas de salud pública de nuestro tiempo. La tasa global de mortalidad por cirrosis hepática oscila entre 5 y 30 fallecidos por 100 000 habitantes por año, presentando alguna variación entre diferentes poblaciones. En norte américa es la duodécima causa de muerte y se calcula en base a reportes de estudios de autopsias que la tasa de mortalidad podría ser mayor, cuarta causa de mortalidad, relacionado con alta tasa de incidencia de virus de hepatitis B y el abuso crónico de alcohol en países del oriente, como en Corea¹³.

En América del Sur, los países de Perú y Chile presentan índices de elevadas tasas de mortalidad de 15/100 000 y 18,2/100 000 habitantes, respectivamente. Las personas con diagnóstico de cirrosis y enfermedad hepática crónica presentan múltiples reingresos hospitalarios, además desarrollan una tasa de mortalidad de 13% a los 90 días¹⁴.

Las principales etiologías están relacionadas con el abuso crónico de alcohol y la hepatitis viral crónica, ocupando el tercer lugar y no menos importante se encuentran las enfermedades que comprometen el trayecto biliar. Dentro de las causas menos frecuentes se encuentran la cirrosis que se produce en niños con tirosinosis, galactosemia y la cirrosis secundaria al uso crónico de determinados fármacos como la secundaria a uso de alfa-metildopa¹⁵.

El diagnóstico se realiza por la combinación de parámetros clínicos, análisis de laboratorio y estudio de imágenes, o por presencia de histología compatible. En cuanto a la cirrosis por consumo crónico de alcohol dentro de su fisiopatología para desarrollarse un daño hepático importante, debe existir exposición del parénquima hepático a dichas sustancias tóxicas por lo menos por un tiempo no menor de 10 años; no obstante, no todos

los alcohólicos crónicos la presentan, por lo que se concluye que existe participación de otros factores: nutricionales, inmunológicos y genéticos¹⁶.

La hepatopatía crónica que se presenta por las hepatitis virales B y C son causas comunes de cirrosis hepática en países occidentales y una de las causas más importante en Asia y África. Los pacientes se infectan por medio de la vía parenteral: transfusión sanguínea, procedimientos médico quirúrgicos e inyección endovenosa de drogas¹⁷.

La cirrosis también puede producirse en el contexto de enfermedades autoinmunes; las principales son: colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) y la hepatitis autoinmune (HAI). La HAI se produce por una inflamación crónica del hígado, con disfunción del sistema inmunitario, presentando hiperganmaglobulinemia, auto anticuerpos circulantes e inflamación periportal. La cirrosis de origen criptogénico, es una entidad no muy bien definida, se caracteriza por la presencia de enfermedad hepática crónica en ausencia de abuso crónico de alcohol, infección por virus hepatótrofos, colestasis crónica, enfermedad genética o autoinmunitaria y representa el 10% de las causas de cirrosis^{18, 19}.

La historia natural de esta patología se inicia con la presencia de una fase asintomática o compensada, donde el paciente presenta síntomas como fatiga, anorexia, astenia y baja de peso; con el tiempo se desencadena la progresión de la enfermedad acompañada de complicaciones como: presencia de ascitis, desarrollo y ruptura de várices esofagogástricas y encefalopatía, éstas complicaciones manifestadas en el paciente indican el paso a la fase descompensada²⁰.

Estudios recientes informan que la supervivencia a los 5 años de seguimiento es de aproximadamente 90% de los casos en pacientes con cirrosis hepática compensada, es decir en esta fase hay un buen pronóstico en el paciente. Asimismo, estiman tasas de hasta 5-7% anual con respecto al progreso entre la fase compensada y descompensada de la cirrosis hepática²¹.

La diabetes mellitus se considera un desorden metabólico originado por la deficiencia en la secreción de insulina, de la efectividad de su acción, o de ambas. Por ende, ocurre

hiperglicemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas²².

Actualmente consideran a la diabetes tipo2 una epidemia mundial, este desorden metabólico cuya tendencia se mantiene creciente y se estima que progresará de 171 millones de casos en el año 2000 a 366 millones de casos reportados en el año 2030; considerándose como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad dentro de la población adulta de los países desarrollados y del tercer mundo²³.

La diabetes tipo2 (DM 2), representa casi el 85 – 95% de la población diabética en países industrializados y el porcentaje aumenta en los países de américa latina; esta patología está caracterizada por la presencia de una producción insuficiente o resistencia periférica a la insulina, en el presente constituye una enfermedad de elevado costo y morbilidad²⁴.

El diagnóstico se realiza con alguna de las siguientes condiciones: la toma de una glucosa sérica al azar, con valores ≥ 200 mg/dl, acompañado a la presencia de signos y síntomas típicos (pérdida de peso, poliuria, polidipsia); dos o más resultados de glucosas séricas en ayunas ≥ 126 mg/ dl; respuesta alterada a la sobrecarga oral de glucosa con valores de una glicemia sérica a los 120 min. ≥ 200 mg/dl ^{25,26}.

El hígado graso, la resistencia periférica a la insulina y la obesidad central son factores de riesgo importantes para provocar daño al parénquima hepático caracterizado por inflamación por acumulo del estrés oxidativo mitocondrial, produciendo oxidasas, catalasas y radicales libres acompañado de necrosis^{27,28}.

Se ha reportado que en los estadios iniciales del trastorno hepático existe resistencia periférica a la insulina e intolerancia a la glucosa. Tras el progreso de esta alteración y el deterioro de la función hepática la diabetes mellitus es manifestada clínicamente considerándose como un indicador de enfermedad hepática en progreso. Además, según lo descrito en algunos metaanálisis, la diabetes mellitus y la intolerancia a la glucosa desarrollan un papel importante que agravan el desarrollo de la enfermedad hepática, promueven la producción de inflamación y la fibrogénesis acompañado de insuficiencia hepática. Por todo lo expuesto se infiere que la diabetes sería responsable de reducir la supervivencia al incrementar las complicaciones ²⁹.

2.7 HIPÓTESIS:

Diabetes tipo2 es factor de riesgo asociado para cirrosis hepática en pacientes del hospital Belén de Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018.

- **Variable dependiente:** Cirrosis hepática.
- **Variable independiente:** Diabetes mellitus.

2.8 METODOLOGIA:

2.8.1 Población

Pacientes hospitalizados o que recibieron atención por consulta externa de la especialidad de Gastroenterología en el hospital Belén -Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018 cumpliendo todos los criterios de inclusión-exclusión.

La población será dividida en:

CASOS: Pacientes con cirrosis hepática que presente o no antecedente de exposición a diabetes mellitus tipo 2.

CONTROL: Pacientes sin cirrosis hepática que presente o no antecedente de exposición a diabetes mellitus tipo 2.

2.8.2 Criterios de selección

- **Criterios de inclusión para los casos:**

Pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 15 años que fueron diagnosticados con cirrosis hepática según los criterios: imagenológico, bioquímico y clínico; cuyas historias clínicas registren información completa y oportuna para el estudio.

- **Criterios de inclusión para los controles:**

Pacientes de ambos sexos, con edad mayor de 15 años sin diagnóstico de cirrosis hepática.

Historias clínicas que registren información completa y oportuna para el estudio.

- **Criterios de Exclusión para los dos grupos:**

- ✓ Pacientes diagnosticadas previamente de hepatitis viral.
- ✓ Personas alcohólicas crónicas mayor a 5 años.
- ✓ Pacientes diagnosticadas previamente con esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

2.8.3 Muestra

a) **Unidad de análisis**

Personas de ambos sexos con/sin cirrosis hepática hayan hospitalizadas o atendidos por consulta externa de la especialidad de Gastroenterología del hospital Belén-Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018.

b) **Unidad de muestreo**

Todas las historias clínicas de personas con/sin cirrosis hepática que cumplan los criterios de inclusión-exclusión y hayan sido hospitalizados o atendidos por consulta externa de la especialidad de Gastroenterología del hospital Belén-Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018.

c) **Muestreo:**

Probabilístico aleatorizado simple en cada grupo.

d) **Tamaño muestral**

Para encontrar la muestra se utilizó un estudio previo casos y controles, tomando como base al estudio de Araujo Gil WH (Cajamarca, 2017) ⁵, en dicho estudio calculan que la proporción de casos expuestos fue de 18 %, así como la proporción de los controles expuestos fue de 7 % con un odds ratio de 3.1. En nuestro trabajo de investigación se planteó emplear 1 control por cada caso.

Se reemplazará la fórmula de estudio casos y controles:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}}\sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta}\sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Además:

$$p = \frac{p_1 + c * p_2}{c + 1}$$

Dónde:

n = Número de personas del grupo casos.

m= n = Número de personas del grupo control

c = 1 Controles por caso

Z $1-\alpha/2$ = 1.96 Distribución normal con el 5%

Z $1- \beta$ = 0.84 Distribución normal con el 20%

p1 = 0.18 Proporción de los casos expuestos⁵.

p2 = 0.07 Proporción de los controles expuestos⁵.

Reemplazando:

$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{(1+1) * 0.125 * 0.875} + 0.842\sqrt{1 * 0.18 * 0.82 + 0.07 * 0.93} \right]^2}{1(0.07 - 0.18)^2}$$

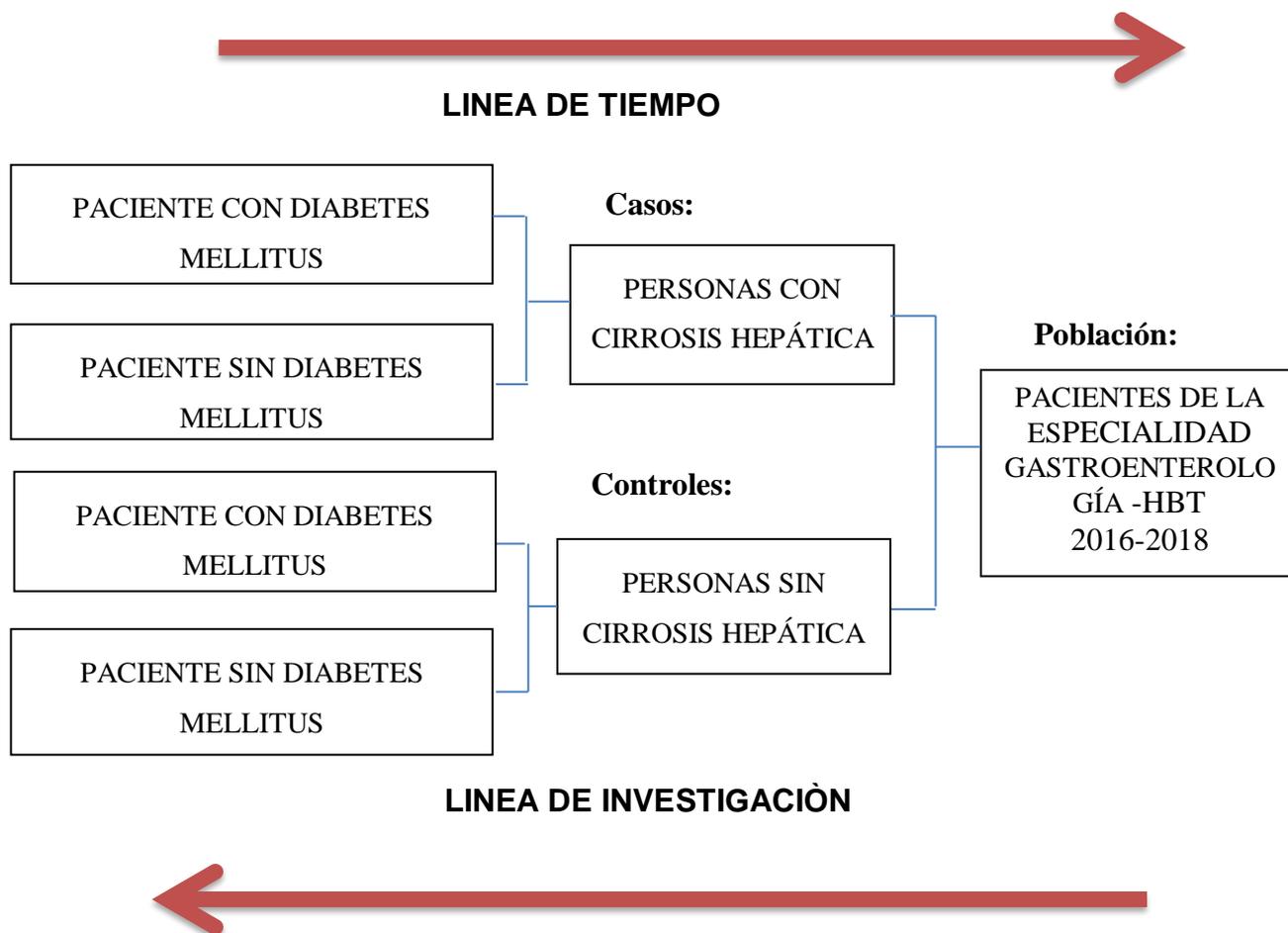
$$p = \frac{0.18+0.07}{2} = 0.125$$

n = 140 y m = 140.

2.8.4 Técnicas de experimentación

2.8.4.1 Diseño del estudio

Es un estudio observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo con diseño **específico de casos y controles**.



2.8.5 Definiciones y operacionalización de variables

Diabetes mellitus: Persona que cumpla con uno de los siguientes criterios y que para un diagnóstico certero debe ser confirmado en otra oportunidad. ⁷

- Medición de glucosa sérica al azar (en cualquier momento del día) con resultados ≥ 200 mg/dl, acompañado de signos y síntomas típicos (pérdida de peso, poliuria, polidipsia)⁷.
- Dos o más resultados de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/ dl⁷.
- Glicemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dl⁷.

Cirrosis hepática: Patología de estadio terminal de muchas enfermedades hepáticas de origen múltiple de larga data, con una fisiopatología consistente en la alteración de la arquitectura del parénquima hepático, con alteración del lobulillo hepático, de carácter difuso, comprometiendo el patrón vascular⁸.

En el presente estudio se tomarán en cuenta a los pacientes a quienes se defina el diagnóstico a través de exámenes de imágenes, teniendo en cuenta laboratorio y manifestaciones clínicas compatibles.

2.8.5.1 Operacionalización de variables

Variable	Tipo y escala	Indicador	Índice
	VARIABLE	RESULTADO	
Cirrosis hepática	Cualitativa- Dicotómica Nominal	Ficha de recolectora de información	SI/ NO
	VARIABLE	DE	EXPOSICIÓN
Diabetes mellitus	Cualitativa- Dicotómica Nominal	Ficha de recolectora de información	SI/ NO

2.8.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

2.8.6.1 Proceso de captación de información

Se considerará a todas las personas con cirrosis hepática /sin cirrosis hepática hospitalizadas o atendidas por consulta externa en la especialidad de Gastroenterología del hospital Belén-Trujillo, entre el mes de enero del 2014 hasta el mes de diciembre del 2018; los pacientes deben cumplir con todos los criterios de inclusión-exclusión; posteriormente se emitirá un documento al director del Hospital solicitando autorización y aprobación del proyecto de investigación para proceder a:

- Ejecutar el proyecto, para ello se necesitará revisar la información registrada en las historias clínicas con la finalidad de clasificar a las personas que formaran los casos y controles todo esto se obtendrá por muestreo probabilístico aleatorizado simple.
- Se verificará que tanto la variable resultado como la variable de exposición en estudio estén presentes en el formato donde se recolectarán los datos correspondientes (Anexo 1).
- Se llenará la ficha de recolección con la información obtenida de las historias clínicas completando la muestra en cada grupo.
- Con los datos recogidos de la ficha se confeccionará una base de datos que nos permitirá realizar el análisis respectivo del estudio.

2.8.6.2 Procesamiento y Análisis estadístico

La base de datos obtenida de la hoja de recolección de cada paciente será procesada y analizada con el Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Versión 25, posteriormente serán presentados mostrados gráficos, así como en cuadros de simple o de doble entrada de acuerdo a la importancia de los resultados.

a) Estadística Descriptiva:

Se utilizarán frecuencias y porcentajes, así como tablas y gráficos descriptivos, si es que fueran necesarios.

b) Estadística Analítica

Para analizar asociación entre la variable resultado y de exposición se construirá una tabla de doble entrada con su respectivo parámetro de estudio: El Odds Ratio de casos y controles con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

La significancia estadística se medirá con la prueba no paramétrica: Chi-cuadrado utilizada para variables cualitativas dicotómicas, aprobando que los resultados son estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0,05$ en un grado de confiabilidad mayor al 95%.

c) Estadígrafo propio del estudio:

La medición del riesgo se realizará a través de odds ratio además de uso de intervalos de confianza al 95% ($p < 0.05$).

2.8.6.3 Aspectos Éticos

Se pedirá aprobación del trabajo de investigación ante el comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, así como también permiso para tener acceso a las historias clínicas del hospital Belén. Se obtendrán los datos teniendo consideración de las normas escritas en la declaración de Helsinki ⁽³¹⁾, la ley general de salud peruana ⁽³²⁾, los cuales comentan acerca de la veracidad de los datos obtenidos de los pacientes y que solo deben usar para fines de investigación; no se hará uso de consentimiento informado.

III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev.gastroenterol.Perú* [Internet].2007[citado 2019 Jul25]; 27(3):238-245.Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292007000300003&lng=es.
2. Beltrán Jara AE, Neciosup Puican E. Factores de riesgo para Cirrosis Hepática en la población adulta de la Red Asistencial EsSalud Lambayeque. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011; 4(2):77-83.
3. Ministerio de Salud - Oficina de estadística e informática. Informe estadístico de mortalidad en Perú a nivel nacional año 2000. Tomado el 01 de octubre de 2006. http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/SalaSituacional/04_Mortalidad.pdf.
4. Farfán G, Cabezas C. Mortalidad por enfermedades digestivas y hepatobiliares en el Perú, 1995-2000.*Rev.gastroenterol. Perú* [Internet]. 2002 [citado 2019 Jul 25]; 22(4): 310-323. Disponible en:
5. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102251292002000400007&lng=es.
6. Araujo Gil WH. Asociación entre diabetes mellitus y cirrosis hepática en pacientes atendidos en el hospital regional de Cajamarca durante el año 2016. Tesis de pregrado. 2017.
7. Tellez Avila FI, Sanchez Avila F, García Saenz de Sicilia M, Chavez Tapia NC, Franco Guzman AM, Lopez Arce G, et al. Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(30):4771-4775.
8. Porepa L, Ray JG, Sanchez Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ*. 2010;182(11):526-31.
9. García Compeán D, Jáquez Quintana JO, Lavalle Gonzales FJ, Reyes Cabello E, Gonzales Gonzales JA, Muñoz Espinosa LE, et al. La prevalencia y las características clínicas de los trastornos del metabolismo de la glucosa en pacientes con cirrosis hepática. Un estudio prospectivo. *Annals Hepatol*. 2012;11(2):240-248.
10. Huang YW , Wang TC , Lin SC , Chang HY , Chen DS , Hu JT, et al . Aumento del riesgo de cirrosis y su descompensación en pacientes con hepatitis B crónica con diabetes recién diagnosticada: un estudio de cohorte a nivel nacional. *Clin Infect Dis*.2013; 57(12): 1695-1702.
11. Goh GB , Pan A , Chow WC , Yuan JM , Koh WP . Asociación entre la diabetes mellitus y la mortalidad por cirrosis: el estudio de salud chino de Singapur. *Liver Int*. 2017; 37(2): 251-258.
12. Catalán F, Lorena Claudia. Tesis de pregrado. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y cirrosis hepática en pacientes del hospital belén de Trujillo. 2017.
13. Harvey Lefton MD, Rosa Anthony MD, Matthew Cohen MD. Diagnóstico y epidemiología de la cirrosis. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):787-799.
14. Lee UE, Friedman SL. Mecanismos de la fibrogénesis hepática. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):195-206.

15. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrosis y sus complicaciones: tratamiento basado en la evidencia. *World J Gastroenterol*. 2014 May; 20(18):5442-60.
16. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Estado actual y orientaciones futuras en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Virologia*. 2012;9 (57).
17. Goel A, Madhu K, Zachariah U, Sajith KG, Ramachandran J, Ramakrishna B, et al. Un estudio de etiología de la hipertensión portal en adultos (incluidos los ancianos) en un centro terciario en el sur de la India. *Indian J Med Res*. 2013 mayo; 137 (5): 922-7.
18. O'Shea RS, Dasarathy Srinivasan, McCullough AJ. Comité de Guías de Práctica de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y el Comité de Parámetros de Práctica del Colegio Americano de Gastroenterología. *Enfermedad hepática alcohólica*. 2010;51(1):307-28.
19. Rehm J , Taylor B , Mohapatra S , Irving H , Baliunas D , Patra J , .et al. El alcohol como factor de riesgo para la cirrosis hepática: una revisión sistemática y un metanálisis. *Drug Alcohol Rev*. 2010;29(4):437-45.
20. Giraldo Montoya AM, Barraza Amador M, Villa Velásquez H, Martínez JW, García Castro G. Caracterización epidemiológica de pacientes con cirrosis en una consulta de gastroenterología en Pereira, Colombia, 2009-2012. *Revista médica Risaralda* [Internet]. 2014 July [cited 2019 July 26] ; 20(2): 86-94. Disponible : http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01220667201400020004&lng=en.
21. More Hernández ED. Características clínicas y epidemiológicas de la cirrosis hepática en un hospital de la ciudad de Lima. Universidad San Martín de Porres. Tesis de especialización. 2015.
22. Prieto JE, Sánchez S, Prieto RG, Rojas EL, González L, Mendivelso F. Características clínicas y descompensación en pacientes con cirrosis hepática tratados en dos centros de hepatología en Bogotá DC de 2010 a 2014. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 2019 el 26 de julio]; 31 (1): 1-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000100001&lng=en
23. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2014*.
24. Valdés Ramos E, Bencosme Rodríguez N, Bencosme N. Las complicaciones macrovasculares y su relación con algunas variables clínicas y bioquímicas en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* 2010; 21(3): 256-268.
25. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infecciones en pacientes con diabetes mellitus: una revisión de la patogénesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar; 16(1): 27-36.
26. Seclén S. Diabetes Mellitus en el Perú: hacia dónde vamos. *Rev Med Hered* [Internet]. 2015 Ene [citado 2019 Jul 26];26(1):3-4. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018130X201500010001&lng=es.
27. Arnold Rodríguez M, Arnold Domínguez Y, Alfonso Hernández Y, Villar Guerra C, González Calero TM. *Pesquisaje y prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en población de riesgo*. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2012 Dic [citado 2019 Jul 26]; 50(3): 380-391. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032012000300012&lng=es.
28. Nathan DM , Buse JB , Davidson MB , Ferrannini E , Holman RR , Sherwin R , et al. El tratamiento médico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: un algoritmo de consenso para el inicio y ajuste de la terapia: una declaración de consenso de la

- American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes. Cuidado de la diabetes. 2009 Ene; 32 (1):193-203.
29. García Compeán D, González González JA, Lavalle González FJ, González Moreno EI, Villarreal Pérez JZ, Maldonado Garza HJ. Diabetes hepatógena: ¿es una condición desatendida en la enfermedad hepática crónica? Mundo J Gastroenterol . 2016 14 de marzo; 22 (10): 2869-74.
 30. Gundling F , Seidl H , Strassen I , Haller B , Siegmund T , Umgelter A , et al. Manifestaciones clínicas y opciones de tratamiento en pacientes con cirrosis y diabetes mellitus. Digestion. 2013;87(2):75-84.
 31. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
 32. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 26842. Perú 2009.

ANEXOS

ANEXO 1: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

**“Diabetes mellitus factor de riesgo para cirrosis en personas atendidas en el hospital
Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018”**

FICHA N°: _____

I. INFORMACIÓN GENERAL:

NOMBRES Y APELLIDOS:

EDAD:

SEXO:

PROCEDENCIA:

OCUPACION:

N° DE HISTORIA CLINICA:

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Diabetes tipo2: SI () NO ()

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Cirrosis hepática: SI () NO ()