

11215



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado e Investigación

SECRETARIA DE SALUD

Hospital Juárez de México

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS MODELOS PRONOSTICOS DE
MORTALIDAD: INDICE DE MADDREY (FD) VS. MELD EN PACIENTES CON
HEPATITIS TOXICA POR ALCOHOL EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA**

**PRESENTA EL DR.
JOSÉ JUAN JURADO NUÑEZ**

ASESOR DE TESIS: DRA. LAURA ZAPATA IRISSON

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2006

2005

0349564



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



AUTORIZACION DE TESIS

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO


DR. JORGE A. DEL CASTILLO MEDINA
Jefe de la División de Enseñanza


DR. ALFREDO RODRIGUEZ MAGALLAN
Profesor Titular del Curso
Universitario de Especialización en Gastroenterología


DRA. LAURA ZAPATA IRISSON
Asesor de Tesis

Número de Registro de Protocolo: HJM-1104/05.06.30


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

INDICE

ANTECEDENTES	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	14
HIPOTESIS.....	15
OBJETIVO.....	15
VARIABLES CUALITATIVAS.....	16
VARIABLES CUANTITATIVAS	17
CAMPO DE APLICACIÓN	18
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
FINALIDADES.....	19
LUGAR Y DURACION	19
UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
CRITERIOS DE INCLUSION Y ELIMINACION.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSION	21
ANALISIS ESTADISTICO	22
CARTA DE CONSENTIMIENTO.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSION.....	26
CONCLUSIONES.....	27
GRAFICAS	28
ANEXOS.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	34

ANTECEDENTES

De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud 3.2% de las muertes que se produjeron en el mundo en 2002, pueden atribuirse al consumo de alcohol. En Estados Unidos representa el 2% de todas las causas de muerte y la 10° causa de muerte. La enfermedad hepática relacionada alcohol representa el 40% al 50% de todas las muertes secundarias a cirrosis. Alrededor de 900 000 personas en Estados Unidos se estima tienen cirrosis (40%) y 90% de estos consumen de manera crónica etanol.

...

El consumo de alcohol, es un factor de riesgo para padecer diversos tipos de cáncer (esófago, hígado) y otras enfermedades, como cirrosis alcohólica.

Según datos de la más reciente encuesta nacional de adicciones (ENA 2002), más de 32 millones de personas entre 12 y 65 años consumen alcohol.

El porcentaje de adolescentes consumidores en áreas urbanas es de 35% en hombres y 25% en mujeres, las cifras correspondientes a las áreas rurales son 18% y 10% para hombres y mujeres respectivamente. (1)

El consumo excesivo de alcohol, condiciona severas anormalidades hepáticas, como esteatosis, hepatitis alcohólica, hasta fibrosis hepática y cirrosis.

Estos términos son basados en estudios histopatológicos.

La esteatosis representa un disturbio puramente bioquímica en hepatocitos, esto no condiciona un verdadero daño hepático y es completamente reversible con la abstinencia.

La hepatitis y la fibrosis hepática por alcohol, son dos entidades contrastantes, son desórdenes caracterizados por inflamación hepática, necrosis y cicatrización. En muchos pacientes la hepatitis alcohólica preside a la fibrosis. Aunque las dos lesiones a menudo ocurren juntas, pueden presentar diferentes mecanismos fisiopatológicos. La fibrosis hepática, si es desenfrenada, conduce finalmente a cirrosis irreversible. Se estima que aproximadamente del 90% al 100% de los bebedores muestran evidencia de hígado graso, solo el 10% al 35% desarrollan hepatitis por alcohol, y solo el 8% al 20% de los alcohólicos desarrollan cirrosis hepática, por lo que se considera que existen otros factores de riesgo que influyen

en la susceptibilidad individual a los efectos hepatotóxicos del alcohol. La enfermedad hepática por alcohol, anteriormente se asumía que requería periodos largos de ingesta etílica; sin embargo, datos recientes, indican, que aún niveles modestos de consumo de alcohol, también incrementan el riesgo individual. Los estudios basados en población, mostraron el desarrollo de riesgo relativo de enfermedad hepática, empezando por el aumento, diario de dosis baja de etanol 30gr (tres copas). La dosis máxima recomendada es 20gr (dos copas) diario, todo esto es relativo, en individuos que ingieren mas de 60g/d de etanol, la incidencia es de 15%, todo lo anterior sugiere que hay otros factores, quizás herencia, ambientales o ambas, e interactúan con etanol y producen enfermedad hepática.

(3)

Los países alrededor del mundo, reportan una correlación directa entre mortalidad por cirrosis hepática y consumo de etanol.

La enfermedad hepática por alcohol comprende una amplia gama de procesos patológicos que incluyen esteatosis alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: JOSE JUAN JURADO
NUÑEZ

FECHA: 29 SEPT 2005

FIRMA: [Firma manuscrita]

Antecedentes Bibliográficos

La hepatitis tóxica por alcohol (HTOH) es un síndrome agudo, inflamatorio asociado a un índice elevado de morbi-mortalidad (2.1) que ocurre en una subpoblación de pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol. Las formas leves de HTOH mejoran con tratamiento conservador, mientras que las formas de presentación grave se asocian a mayor mortalidad (2.2). Se han propuesto distintos tipos de tratamientos farmacológicos en la HTOH con formas graves tales como pentoxifilina, corticoesteroides, S-adenosin metionina, metasin, nutrición parenteral total, y ursofalk, con la finalidad de mejorar la sobrevida (2.3-6). Por esta razón, es un área de investigación, y de suma importancia, el poder identificar *a priori* la subpoblación de pacientes con enfermedad grave que no mejorará, con tratamiento conservador.

La función discriminante de Maddrey (FDM) se ha utilizado desde 1978 como una herramienta para predecir mortalidad en pacientes con HTOH, y por lo tanto identificar al grupo de pacientes que pueden beneficiarse del uso de corticoesteroides (2.7). El FDM se calcula de la siguiente manera: **FDM= 4.6 [tiempo de protrombina (TP) en segundos- el TP control]] + bilirrubinas séricas en mg/dL**, si este es mayor de 32, los clínicos recomiendan utilizar corticoesteroides, ya que la mortalidad para estos individuos es mayor al 50% en la ausencia de intervención farmacológica. Sin embargo, el FDM presenta las siguientes desventajas:

El FDM utiliza el TP, una variable que esta pobremente estandarizada a lo largo de diferentes laboratorios;

La validación inicial del FDM en relación a la mortalidad, no es actual, esta basada en cohortes de pacientes de hace varias décadas;

Los pacientes con puntuación de FDM mayor a 32 pueden tener riesgo elevado de mortalidad, mayor al 17% (2.9-11).

Además existen otros estudios que han identificado variables clínicas importantes como factores de riesgo para mortalidad como la encefalopatía hepática. El problema con estos modelos es que se basan en parámetros altamente subjetivos, lo que disminuye su validez. (2.3, 12)

El **MELD**, es un modelo pronóstico de sobrevida basado en tres variables de laboratorio: 1) **creatinina sérica**, 2) **bilirrubina sérica**, 3) **INR para el TP**. Este modelo originalmente se deriva de una cohorte de 231 pacientes, para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes con cirrosis que iban a ser sometidos en forma electiva a derivación portó sistémica transyugular intrahepática (**TIPS**) en 4 centros en los Estados Unidos (2.13). Posteriormente este modelo se válido como un predictor independiente de sobrevida en distintas cohortes de pacientes con cirrosis (2.13-16).

Como resultado, la habilidad del MELD de estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo de mortalidad, de manera más exacta, ha permitido que reemplace en la actualidad a la puntuación de **Child Pugh-Turcotte** para priorizar a los pacientes que van a ser sometidos a **transplante hepático** en Estados Unidos (2.14-16).

Las **ventajas** del MELD sobre el FDM son:

Aunque el MELD incluye el TP y **bilirrubinas** como el FD, éstas variables en el MELD tienen mayor peso en el análisis ya que han sido validadas extensamente en diferentes estudios de investigación y son expresadas como **valores logarítmicos** para evitar valores extremos que produzcan resultados tendenciosos.

Aún más, el MELD pero no el FD incluye a la **creatinina sérica** como variable. Esto es relevante ya que la creatinina sérica elevada se ha demostrado que se ha asociado a mal pronóstico en pacientes con **HTOH** (2.17). Lo anterior demuestra la capacidad del MELD de discriminar pacientes con cirrosis hepática, además de la limitaciones ya mencionadas de otros modelos específicos en predecir mortalidad de pacientes con **HTOH**. Hasta el momento no existe evidencia de que se haya aplicado el MELD en pacientes con **HTPOH** en México.

Hepatitis Alcohólica

Es quizás la manifestación más florida de enfermedad hepática por alcohol, y la forma mas grave, asociada con mortalidad elevada.

La identificación de este tipo de pacientes, por el riesgo elevado de mortalidad es importante, no solo para decisiones relacionadas con manejo, sino también , para designar un estudio clínico prospectivo clínico.(4)

PATOGENESIS

La patogénesis de la hepatitis alcohólica es multifactorial (Fig. 1). Estos factores son: el metabolismo de etanol, metabolitos tóxicos, estimulación de células de Kupffer por endotoxinas y mala nutrición conduce a daño hepático, inflamación y fibrosis.

El etanol es también asociado con regeneración de daño hepático.

Cada uno de estos procesos patológicos, representa una meta potencial de tratamiento.(2)

METABOLISMO ETANOL.

El etanol es el combustible, preferido del hígado, desplazando otros substratos, cuando se presentan.

La toxicidad del etanol se relaciona principalmente al metabolismo más que al alcohol per se. Una proporción variable de etanol, experimenta el primer paso del metabolismo, principalmente por la isoenzima de alcohol deshidrogenada (ADH).

El etanol altera las propiedades físicas de la membrana celular; la toxicidad del etanol es el resultado principalmente del metabolismo de etanol, más que del propio etanol.

El metabolismo involucra la vía oxidativa y no oxidativa; en la primera, el etanol es convertido en acetaldehído. La deshidrogenasa alcohólica es la enzima principal.

El sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), involucra varias isoenzimas del citocromo P450, de éstos el citocromo P4502E1 (CYP2E1), es el mayor componente (2). Una proporción substancial del etanol es metabolizado por sistema peroxisomal que involucra a la catalasa, aunque esta es considerada una vía menor, en comparación a la del ADH y CYP2E1.

El metabolismo del etanol, en alcohólicos es particularmente relevante, para la lesión hepática, por que es la principal formación de intermediarios de oxigenación.(2)

Dentro del hígado existen tres sistemas enzimáticos, que pueden oxidar el etanol: la deshidrogenasa alcohol (ADH), el sistema microsomal de oxidación del etanol (SMOE) y la catalasa. Esta última, presente en los peroxisomas y en las mitocondrias, es de las tres vías la menos usada. Los dos sistemas enzimáticos restantes oxidan el grueso del etanol que llega al hígado.

Las ADH son enzimas citoplasmáticas con numerosas isoformas en el hígado de los seres humanos. Las enzimas clase I, que tienen la constante de Michaelis (Km) mas baja y la especificidad para el etanol como sustrato mas alta, estan codificadas por tres genes separados designados como ADH1, ADH2, ADH3. Estos genes se traducen en subunidades peptidicas llamadas alfa, beta, y gamma, respectivamente. De manera típica las enzimas activas se forman por homodimerización de las subunidades (alfa, beta y gama).

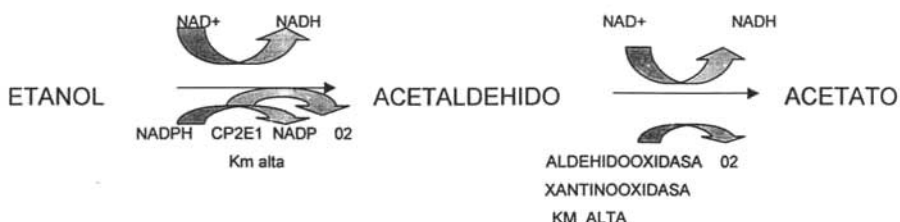
Las variaciones de las isoformas de ADH , pueden explicar diferencias significativas en los niveles de eliminación de etanol entre grupos étnicos. Las personas de origen asiático, por ejemplo quienes característicamente la subunidad beta 2 de ADH, metabolizan el etanol 20% mas rápido que los del norte de Europa, quienes tienen típicamente la subunidad beta1.

La ADH es la enzima responsable del metabolismo del alcohol cuando las concentraciones sanguíneas y titulares de etanol son bajas y cuando los niveles se exceden los 10mm/L(aproximadamente 50mg/dl), el SMOE puede contribuir.

Un componente crítico del SMOE es el citocromo P-4502E1 (CPYE1); esta enzima cataliza no solo la oxidación de etanol, sino también la del acetaminofen, los haloalcanos y las nitrosaminas.

El consumo crónico de etanol regula hacia arriba el CYP2E1. La actividad de la enzima aumenta de cinco a diez veces, como resultado del aumento tanto del ARN mensajero del CYP2E1, como de las proteínas, esto probablemente explica la eliminación más rápida de etanol, en pacientes alcohólicos crónicos.

El SMOE es importante en la patogenia de la lesión hepática alcohólica, ya que la oxidación del etanol, mediada por el CYP2E1 produce intermediarios de oxígeno reactivos como subproductos (fig.2). Estos radicales libres derivados del oxígeno pueden provocar lesión hepatocelular.



El acetaldehído es un compuesto altamente reactivo y potencialmente tóxico. Cuando disminuye la actividad de ALDH2, se acumula aldehído en el hígado y en la circulación; esto puede producir enrojecimiento, taquicardia e incluso e incluso colapso circulatorio.

METABOLISMO GASTRICO

El etanol también puede oxidarse en tracto gastrointestinal. Se han identificado isoenzimas de ADH en el estómago y en el intestino, con subunidades diferentes a las antes descritas. Se ha implicado a la ADH gástrica en el llamado primer paso gástrico del metabolismo de etanol; quienes postulan esto, sostienen que la enzima, oxidando el etanol en la mucosa gástrica, puede limitar la entrada etanol a la circulación portal. Esto regula a su vez la cantidad de etanol que llega a hígado. La ADH gástrica es menor en mujeres que en hombres, esta deprimida en ambos sexos en los alcohólicos.

Ciertas drogas como aspirina, bloqueadores de receptores de H2, inhiben la actividad ADH gástrico. Varios estudios muestran que cuando la actividad de ADH gástrica esta disminuida, la ingesta de alcohol resulta en niveles sanguíneos de etanol mas altos.(5)

PATOGENIA DE LESION HEPATICA.

Alteración de Oxidorreducción.

La oxidación del etanol, mediada por la ADH se acompaña de reducción del dinucleótido de adenina nicotinamida oxidado (NAD⁺) a NAD reducido(NADH).

El exceso de NADH cambia el estado de oxido-reducción de los hepatocitos, lo que, a su vez afecta otros procesos dependientes de NAD⁺, incluido el metabolismo de lípidos y carbohidratos. Una consecuencia del cambio del estado de oxido-reducción es la esteatosis hepática. El exceso de equivalentes reductores provoca esteatosis, al estimular la síntesis de ácidos grasos y al inhibir su oxidación; estos compuestos se acumulan en el citoplasma de los hepatocitos, donde se esterifican y se depositan como triglicéridos.

Estrés Oxidativo

La oxidación de etanol lleva a la formación de varios radicales libres en el hepatocito, incluido el radical hidroxietilo, el anión superóxido (O₂⁻) y el radical oxhidrilo (OH), produciendo lesión oxidativa en un amplia variedad de compuestos intracelulares. El ataque de los radicales libres a los lípidos insaturados inicia una reacción en cadena de peroxidación lipídica. Esto en animales de experimentación se asocia a lesión hepática y a fibrosis. Ahora bien el consumo de etanol de manera crónica produce la reducción en la ingesta de antioxidantes en hígado tales como las vitaminas A, E y el glutatión, así como, el déficit de la vitamina E . El daño inducido por el etanol, aumenta la peroxidacion lipidica hepática, la depleción de vitamina A, produce lesión lisosómica y la depleción de glutatión deteriora la función mitocondrial.(5)

Endotoxinas y Respuesta Inflamatoria

La inflamación es una vía muy importante daño en la hepatitis alcohólica, esta caracterizada por la infiltración de neutrófilos o células mononucleares , por una alteración local y una respuesta inflamatoria sistémica de citocinas. Estudios recientes destacan el rol de las endotoxinas en el inicio de daño hepático e inflamación.

La endotoxina es un lipopolisacárido tóxico (LPS), presente en la pared de todas las bacterias Gram-negativas, que pueden ser absorbidas por el sistema porta hacia la circulación sistémica .

La endotoxina circula unida a una proteína (LBP) y este complejo se une a CD14, que es un receptor que se encuentra sobre la superficie de las células de Kupffer. Los CD14 interactúan con la membrana celular y con un receptor Toll-Like tipo 4 (TLR4). La señal del TLR regula a las citocinas pro-inflamatorias (notablemente TNF alfa). El factor de necrosis tumoral se une al hepatocito y a otras células, dañando el tejido, vía la inducción de estrés oxidativo, la estimulación de otras citocinas e inducción de apoptosis.

Existen otros mediadores de daño hepático: las células de Kupffer, el óxido nítrico (ON), el tromboxano A2 (TxA2) e interleucinas (IL-6). Los niveles de endotoxinas en la circulación se incrementan en alcohólicos y esto favorece el incremento de la permeabilidad intestinal a moléculas de gran tamaño, produciendo mayor sobre población bacteriana en el intestino.(4)

Fibrosis

Es una consecuencia grave y potencialmente irreversible del consumo crónico de alcohol.

Aparece en 10-15% de los alcohólicos, pero se encuentra en 50% de pacientes alcohólicos con evidencia de hepatopatía; la activación de células estrelladas es central, en fisiopatología de fibrosis hepática alcohólica.

Las células estrelladas se encuentran en el espacio de Disse, entre los hepatocitos y en el endotelio sinusoidal. En hígado normal, las células estrelladas desempeñan un papel importante en el almacenamiento de la vitamina A. En presencia de lesión hepática, ya sea por causa de abuso de alcohol o por otras agresiones tóxicas o infecciosas, el fenotipo de las células estrelladas se altera, de tal forma que se transforman en células similares a miofibroblastos, con proliferación activa.

Así las células estrelladas activadas son las principales productoras de colágeno en el hígado, siendo responsables de la fibrosis peri-sinusoidal característica de la hepatopatía alcohólica. En cultivo el acetaldehído y los complejos aldehído-proteína estimulan la síntesis de colágeno en células estrelladas, asimismo también se ha comunicado que los aductos de la peroxidación lipídica estimulan la síntesis de colágeno.

A nivel de células de Kupffer, el etanol estimula la producción de TNF-alfa e IL-6, estas aumentan la síntesis de colágeno y por consiguiente la fibrosis (5).

EVALUACION DE HEPATITIS ALCOHOLICA

En algunos casos la hepatitis leve, puede o no, tener síntomas o signos, y los exámenes de laboratorio anormales, pueden ser la única manifestación de la enfermedad.

Otros presentan fatiga, anorexia, pérdida de peso, ictericia, fiebre, hepatomegalia, el examen físico revela signos de enfermedad hepática crónica, arañas vasculares.

En casos graves los signos de descompensación hepática, son evidentes, como ascitis, ictericia y encefalopatía.

La gravedad de la hepatitis tóxica por alcohol es valorada por la función discriminante de Maddrey, y la insuficiencia hepática por la escala de Child-Pugh .

TRATAMIENTO

La hepatitis leve, moderada se recupera invariablemente fuera de tratamiento y el manejo es solo con el abuso de alcohol, Los casos severos se asocian con pobre resultado después de abstinencia y necesitan tratamiento específico.

Opciones de Manejó Hepatitis alcohólica

Intervenciones para reducir el consumo de alcohol

- Intervencion breve
- Abogar
- Inclusion en Alcoholicos Anonimos
- Farmacoterapia
- Acamprosate
- Naltrexona

Tratamiento de daño Hepatico

- Suplemento nutricional
- Corticoesteroides
- Propiltiuracilo
- Pentoxifilina

Suplemento Nutricio

El alcohol provee 30KJ de energía/ gr., pero es nutrición vacía, carece de proteínas, vitaminas y minerales.

Suplemento nutricional intenta corregir las deficiencias y proveer los sustratos, necesarias para la regeneración hepática y nutrición sistémica. Mantener un balance nitrogenado positivo se correlaciona con un mejor resultado, pero es difícil llevar a cabo.

En dos estudios con suplemento enteral , en pacientes con hepatitis alcohólica, reportaron mejoras con la función de hígado y estado de nutrición, usando 1gr/Kg. /día, pero fallo en supervivencia. Estudios en suplemento nutricio tienen variedad de resultados.

En la practica esencial, los pacientes con hepatitis alcohólica, con una adecuada nutrición, esta estándar requieren recibir 30Kcal/día y 1gr proteínas /Kg. /día.

Corticoesteroides

Es el tratamiento mas estudiado de hepatitis alcohólica, produce pocas complicaciones, como hemorragia gastrointestinal, y serias infecciones han sido reportadas.

Los corticoesteroides pueden ser benéficos en hepatitis alcohólica por inhibición de producción de citocinas y supresión de síntesis de colageno, principalmente tienen efecto antiinflamatorio y antifibrotico.

También han mostrado reducción de niveles sanguíneos de ICAM-1, esta molécula tiene un importante rol en quimiotaxis celular, es un suprarregulador de células sinusoidales, facilitando migración leucocitaria a otro lado de endotelio hepático, además favorecen producción de albúmina, mejorando la ascitis.

Propiltiuracilo

Alcohol e hipoxia, ambos inducen lesión centrilobular hepática, estos cambios pueden ser parcialmente restaurados por medicación antitiroidea como propiltiuracilo; es con corticoesteroides, usado, mejorando la mortalidad a corto y largo plazo, usando 300mg/día, hay estudios que reportan, no reducir la mortalidad, cambios e incidencia de mortalidad, aunque hay limitado numero de pacientes que reportan beneficios, no debe ser excluido.

Pentoxifilina

Es un derivado de dimetilxantina, usado como agente adjunto de enfermedad vascular periférica.

Esta droga disminuye viscosidad sanguínea (incrementando deformidad erotrocitaria) disminuye red celular y agregación plaquetaria, mejora flujo sanguíneo.

Pentoxifilina mejora también , la microcirculación, oxigenación tisular, disminuye hipertensión portal en cirrosis experimental, además disminuye la liberación y acción de FNT- alfa y ejerce un efecto antifibrinogenica.

Existen nuevas terapias , en propuestas, que están en estudio, como lo es a base de S-adenosin metionina, N-acetil cisteina, combinación de terapias como suplemento alimenticio, así mismo medicamentos. O en su defecto trasplante hepático, para un seleccionado grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL EL PROBLEMA Y JUSTIFICACION:

En los últimos 30 años se ha utilizado la escala de Child-Turcotte-Pugh como predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. Sin embargo en años recientes se han propuestos nuevos modelos pronósticos en pacientes con cirrosis hepática como: el **Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (End-Stage Liver Disease)**, **MELD**, índices pronósticos de sobrevida a corto y largo plazo, la escala de Rocwell, y el modelo de Emory.

El MELD ha sido probado como el único predictor independiente de mortalidad en candidatos a transplante hepático.

Debido a que la HTOH es una de las principales y más frecuentes causas de hospitalización en el servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México, con una alta tasa de morbi-mortalidad, decidimos investigar y comparar esta escala pronóstica, MELD, con el tradicional **FDM** (índice de Maddrey) con la finalidad de investigar si el MELD tiene mayor peso pronóstico y nos permite identificar a la población con mayor riesgo y aquella que se puede beneficiar de una intervención terapéutica..

HIPOTESIS:

La escala pronostica de mortalidad MELD, es mejor que Índice de discriminación Maddrey, en pacientes con Hepatitis Toxica por Alcohol.

OBJETIVO

Definición del Objetivo General: Comparar dos modelos pronósticos de mortalidad: **MELD vs FD** (Índice de Maddrey) en los pacientes con hepatitis tóxica por alcohol ingresados a Hospitalización del servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México de enero del año 2000 a junio del 2005.

VARIABLES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS:

CUALITATIVAS

- Nivel de Estudio
 - Sexo
- Nivel socioeconómico
- Ocupación
- Estado civil
- Lugar de residencia (Estado)
- Enfermedades asociadas
- Historia de tabaquismo y alcoholismo
- Ictericia
- ascitis
- Estigmas de hepatopatía crónica (teleangiectasias, hipertrofia parotídea, etc)
- Asterixis
- Encefalopatía Hepática Portosistémica (EHPS), de acuerdo a los criterios de Conn
 - Infecciones agregadas
 - Supresión etílica
 - Historia transfusional
 - Presencia o ausencia de Hemorragia de tubo digestivo alto
 - Historia de consumo de otras drogas
 - Presencia de edema periférico
 - Hematomas
 - Tatuajes y piercing
 - Tipo de bebida
 - Seguimiento en la consulta externa
 - Hemorragia de tubo digestivo alta
 - Estado nutricional

CUANTITATIVAS

Edad

Peso (si esta disponible)

Presión arterial

Frecuencia cardíaca

Temperatura

Gramos alcohol de (en los pacientes que puedan proporcionar esta información)

Tiempo de consumo de alcohol

Perímetro abdominal medido en cm

Días de estancia hospitalaria hasta el alta o defunción

Presencia o ausencia de várices esofágicas por endoscopia

Paracentesis: presencia o ausencia de PBE.

Ultrasonido Doppler (si lo hay)

LABORATORIO.

Bilirrubina total, directa e indirecta

AST, ALT

TP y TPT

INR

Fosfatasa alcalina

GGT

Albúmina y globulina

BH: HB, Leuc, VGM, CMHB, PLAQUETAS, NEUTROFILIA

Creatinina

BUN

Glucosa

Electrolitos séricos: Na, K, CL

Gasometría (en los que lo requieran)

EGO y UROCULTIVO

Hemocultivo

Calcular la función discriminatoria: Índice de Maddrey (FDM)

Calcular MELD

Panel viral : AgsHVB, anti HVC, HIV en caso de contar con este laboratorio.

CAMPO ESPECIFICO DE APLICACIÓN

Area de hospitalización del servicio Gastroenterología del Hospital Juárez de México, que cumplan los criterios de Hepatitis tóxica por alcohol y cuenten con los laboratorios para calcular MELD y FDM.

Desde febrero del año 2000 a junio del 2005.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrolectivo . Revisar de forma retrospectiva todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis tóxica por alcohol que reúnan los criterios de hepatitis tóxica por OH, con Índice de Maddrey >32 , MELD de 21 o mayor de enero del 2000 a junio del 2005..

FINALIDADES

- Aplicación de nueva escala, en pacientes Mexicanos con Hepatitis Toxica por alcohol
- Valorar escala pronostica MELD, en una población Mexicana.
- Comparar la utilidad de escala pronostica de MELD, vs I. MADDREY (FDM)

LUGAR Y DURACION

- Departamento de Gastroenterología Hospital Juárez de México
- Departamento de Archivo Clínico Hospital Juárez de México
- Duración de estudio, comprende, de enero de 2000 hasta junio de 2005.

UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA-

Estudio aplicado a todos los pacientes manejados en servicio de gastroenterología, diagnosticados con hepatitis tóxica por alcohol, en el periodo de enero 2000 y junio 2005

MATERIAL Y METODOS

Previa autorización del comité de investigación del Hospital Juárez de México:

-Uso del expediente clínico, para la inclusión de todos los pacientes ingresados al servicio de gastroenterología que reúnan los criterios clínicos y bioquímicos para hepatitis tóxica por alcohol, en el tiempo señalado.

-En todos los casos potenciales, se obtendrán datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

-Utilización de las escalas pronósticas: FDM y MELD para identificar al ingreso a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad. Se tomaron variables clínicas, de laboratorio, escala de MELD y FDM al ingreso y a los 7 días de hospitalización. Se calcularon los días de estancia hospitalaria hasta el momento de su alta, voluntaria, por defunción o por mejoría. Se obtuvo el valor FDM (Índice de Maddrey) de los laboratorios al ingreso y a los 7 días, esta escala se consideró como el estándar de oro, el valor de corteEl cálculo de la escala pronóstica MELD se realizó según la fórmula y sitio web de clínica Mayo (ver anexo), se considero valor de corte óptimo $MELD \geq 21$.

CRITERIOS DE INCLUSION Y ELIMINACION

Criterios de Inclusión:

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis tóxica por alcohol con los siguientes criterios clínicos y de laboratorio:

- Consumo de alcohol dentro de los dos meses previos a su ingreso > 40 gr/día para pacientes del sexo masculino.
- Consumo de alcohol dentro de los dos meses previos a su ingreso > 20 gr/día para pacientes del sexo femenino.
- Relación aspartato amino transferasa (AST) / alanino amino transferasa (ALT) arriba > 1.5 .
- Valores de AST > 37 U/L.
- Nivel de bilirrubinas totales > 2 mg/dl.
- Rango de edad de 18 años a 75 años
- Panel viral: AgsHVB, antic. Vs HVC, HIV negativos.

Pacientes de sexo femenino o masculino, que acudan al servicio de urgencias o consulta externa del Hospital Juárez de México que reúnan los anteriores criterios.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1).- Pacientes con enfermedades de base asociadas como Insuficiencia renal, oncológicas, consumo reciente de otras drogas (crack, heroína, cannabis, cocaína), diabetes descompensada, hemodiálisis.
 - 2).- Pacientes con uso crónico y/o en los 2 meses previos , de medicamentos potencialmente hepatotóxicos.(metotrexate, acetaminofen)
 - 3).- Pacientes con hepatitis viral crónica
 - 4).- Pacientes con hepatopatías auto-inmunes.
- Eliminación de pacientes que no estén cursando con hepatitis toxica por alcohol
 - Eliminación de pacientes con enfermedad hepática agregada

ANALISIS ESTADISTICO

- El punto de corte será cualquier causa de defunción desde el momento del ingreso.
- Se utilizaran medidas de tendencia central, para variables demograficas.
- Regresión logística univariada, pruebas de correlación (correlación de Pearson), para comparar, MELD y FDM.

La escala de puntuación de MELD (previamente validada) se calculará de la siguiente manera: ingresando los datos de laboratorio a la dirección electrónica de la Clínica Mayo que usa la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e (\text{Cr mg/dl}) + 3.78 \times \log_e (\text{Bili mg/dl}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43^{2.16}$$

(<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel7.html>).

Se calculará, la probabilidad de mortalidad en un período de 7 días, usando los datos de regresión logística ($P = e^{(-43 + 0.16 \times \text{MELD})} / [1 + e^{(-43 + 0.16 \times \text{MELD})}]$).

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Se utilizará la carta de autorización de atención hospitalaria, que es obligatoria y esta en función de los artículos 345, y 346 de la Ley general de Salud en vigor (Se anexa copia de formato).

RECURSOS

- Uso del expediente clínico.
- Cooperación de servicio de archivo clínico.
- Cooperación de servicio de estadística.
- Cooperación de servicio de laboratorio.

RESULTADOS

Se reclutaron todas las variables demográficas, clínicas, y de laboratorio de los pacientes ingresados al servicio de gastroenterología, dentro de las primeras 24 horas de su ingreso. Se revisaron en total 120 expedientes, con diagnóstico potencial de hepatitis tóxica por alcohol, de los cuales 67 pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión.

Las características demográficas, clínicas, de laboratorio, escala de MELD y FDM al ingreso, se muestran en la tabla siguiente.

TABLA 1. Características Demográficas, Clínicas y de Laboratorio al ingreso

	Promedio	Vivos	Muertos
Edad			
(años)	43.3	41.5	46.4
Leucocitos	21489.8	18107.4	27172.4
Hb (gr/dl)	10.8	10.8	10.9
Hto (%)	31.5	31.6	31.3
VCM (fI)	100	99.9	100
Plaquetas	192059	194857.14	187360
Tp (seg)	24.3	21.6	28.8
TpT (seg)	48.5	45.7	53.3
INR	2.4	2.1	2.9
Urea	92	66.9	136.4
Cr. (mg/dl)	3.06	2.3	4.2
Na			
(mmol/L)	133.6	134.9	131.5
K (mmol/L)	3.7	3.5	4
Album.			
(gr/dl)	2.2	2.3	2.2
Bt (mg/dl)	23.5	20.9	28.08
TGO (U/L)	176	156.6	208.76
TGP (U/L)	71.8	59.6	92.36
Encef	2.5	2.07	3.2
Ascitis	2.1	1.8	2.4
Child T-P	2.9	2.9	2.9
Maddrey	82	67.9	105
MELD	31.8	29.8	35.3
STDA	1.2	1.1	1.4
Dias			
Estanc	11.1	13.9	6.04
Defuncion	1.3	1	2

Encefalopatía I=1,II=2,III=3,IV=4; Ascitis leve=1,Moderada=2,Severa=3

Child T-P A=1,B=2,C=3; STDA neg=1,STDA positivo=2;Vivos=1, Defuncion=2

Se identificaron en total 67 pacientes al ingreso con diagnóstico de hepatitis tóxica por alcohol, 53 pacientes no tuvieron las pruebas de laboratorio completas dentro de las primeras 24 horas de su admisión y fueron excluidos. En los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se obtuvo información de su evolución a través del expediente clínico. Se analizaron 67 pacientes, 57 hombres (85%) y 10 (15%) del sexo femenino (fig.1), todos los casos incluidos, tenían hepatitis tóxica por alcohol aguda, se excluyeron los pacientes que tenían historia de varios ingresos. Del total de pacientes (n=67), se formaron dos grupos en función a sobrevivida a los 7 días de su ingreso: grupo A (n=42) ,sobrevivientes; y grupo B (n=25), pacientes que fallecieron. La edad promedio total fue de 46 ± 11.8 años, la mortalidad general fué de 25/67 (37%) pacientes, el tiempo de estancia hospitalaria en el total de los pacientes fué $x=11.1$, este lapso fué menor para los pacientes (n=25/69) del grupo B, $x=6.04$ días vs. $x=13.9$ días para los pacientes que sobrevivieron (n=45/69) grupo A. El promedio total de la puntuación de MELD al ingreso fué de $x=35.3 \pm 7.13$, para el grupo A, MELD= 29.8 ± 7.06 vs MELD= 35.3 ± 5.9 para el grupo B. La utilidad predictiva de la puntuación del MELD se calculó mediante curvas ROC. El área bajo la curva para la puntuación de MELD fue de 0.74 (intervalos de confianza 0.57-0.83) (fig. 2). Utilizando el valor de MELD>21 como punto de corte, la sensibilidad y especificidad como prueba predictiva fue de 96% y 13.6%.

La FDM (función discriminadora de Maddrey) calculada al ingreso, en el total de los pacientes (n=67) fué de 105.78 ± 52.82 . En el grupo sobreviviente (gpo.A) la FDM, $x=67.9 \pm 29.7$ vs. el grupo B, FDM, $x=105 \pm 72$. El área bajo la curva (ABC) (fig.2) para FDM=0.74 (intervalos de confianza 0.62-0.86). Estos valores son similares a los obtenidos con el ABC de la puntuación del MELD. La sensibilidad y especificidad para la FDM>32 fué de 100% y 4.8% respectivamente, sin diferencia importante comparada a las obtenidas para el MELD. Tanto la FDM como el MELD correlacionaron con la mortalidad (coeficiente de correlación de Pearson 0.36 y 0.42, respectivamente). Estos resultados implican que una puntuación de MELD>21, identifica al grupo de pacientes con hepatitis alcohólica con mayor riesgo de mortalidad a corto plazo; sin embargo, al comparar las dos

escalas, los resultados obtenidos, sugieren una equivalencia en la utilidad del MELD y de la FDM, más que una ventaja substancial de uno de éstos parámetros sobre el otro.

Otros factores analizados fueron los valores de Bilirrubina sérica total, INR, presencia de ascitis o de EHPS, HTDA, Child T-Pugh, Creatinina, Na. En el grupo total de pacientes los niveles de BT $x=28.08\pm 14.5$, en el grupo A $x=20.9\pm 12.6$ vs. grupo B $x=28.08\pm 16.5$. El INR total $x=2.99\pm 1.28$, en el grupo A $x=2.1\pm 0.72$ vs grupo B $x=2.9\pm 1.7$. En cuanto a la presencia de ascitis, el 100% de los pacientes la tuvieron, de éstos 13/67 (19.4%) tuvieron ascitis leve, 34/67 (50.7%) ascitis moderada, y 20/67 (29.8%) ascitis grave. Los resultados de la EHPS se presentan en la tabla A, los 67 pacientes presentaron algún grado de EHPS a su ingreso. La EHPS grado III y IV estuvo presente en 23/25 (92%) pacientes del grupo B vs solo 7 pacientes (16.6%) del grupo A. Al ingreso 19/67 (28.3%) pacientes presentaban HTDA, en el grupo A, 8/42 pacientes (19.04%) tuvieron HTDA vs. 11/25 pacientes (44%) del grupo B. El grado de insuficiencia hepática determinado por la escala Child T-Pugh, fue en total: Child B =6/67 pacientes (8.9%), Child C= 61/67 pacientes(91.04%), para el grupo de sobrevivientes (gpo.A) tuvieron Child B=4/42 pacientes (9.5%), Child C= 38/42 pacientes (90.4%), vs. el grupo de mortalidad (grupo B): Child B=2/25 pacientes (8%), Child C=23/25 pacientes (92%). La creatinina total $x=4.26\pm 3.5$, para el grupo A, $x_{Cr}=2.3\pm 2.2$ vs. grupo B, $x_{Cr}=4.2\pm 4.9$. Los niveles de Na sérico total $x=131.5\pm 7.9$, en el grupo A, $x_{Na}=134.9\pm 8.11$ vs. grupo B, $x_{Na}=131.5\pm 7.4$.

DISCUSION.

En relación a la aplicación de las escalas pronósticas de MELD y FDM al ingreso, ambas son muy buenos predictores de mortalidad a corto plazo (7 días). A diferencia de lo informado en la literatura, en este estudio la puntuación de la FDM>32, fue más sensible que la escala de MELD>21, estas diferencias son pequeñas y con poca probabilidad de conferir mayor ventaja a una escala sobre la otra. De hecho, los resultados de las curvas ROC y ABC, para ambas pruebas, MELD y FDM fueron bastante similares. Este estudio demuestra que la escala de puntuación de MELD>21, para pacientes con hepatitis tóxica por alcohol, aunque no es superior a la FDM>32, es una escala alternativa a la tradicional FDM, en predecir la mortalidad a corto plazo (7 días) en pacientes con hepatitis tóxica por alcohol grave. Una ventaja de utilizar la escala de MELD vs. FDM, es que la primera utiliza INR, que actualmente, en nuestra era, es el parámetro que se informa en la mayoría de los laboratorios, como un análisis estandarizado de coagulación, en lugar del TP expresado en segundos. El TP expresado en segundos es altamente dependiente de la sensibilidad del reactivo de tromboplastina utilizado en la prueba, a diferencia del INR, que es una prueba más estandarizada. Además la FDM fué desarrollada hace varias décadas en comparación con el MELD, el cual ha sido validado retrospectivamente y prospectivamente en cohortes de pacientes heterogéneos tomados de la era actual. Sin embargo, el cálculo de MELD requiere mayor complejidad, por la aplicación de la fórmula. Estudios clínicos recientes informan una disminución en la mortalidad, debido a que la mortalidad ocasionada por la hepatitis tóxica por alcohol no es tan alta como previamente se había descrito, hasta 50%. La mortalidad encontrada en nuestros pacientes fue de 37.3%.

CONCLUSIONES

La hepatitis tóxica por alcohol aún esta asociada a una mortalidad elevada. Las dos escalas pronósticas FDM y MELD son útiles para predecir mortalidad, sin presentar ventajas estadísticas significativas , una de la otra. El MELD >de 21 es un criterio clinico simple que puede ser utilizado como un buen predictor de mortalidad. Y es importante tomarlo en cuenta ya que en el futuro, el INR como criterio bioquímico será más práctico y ampliamente utilizado en los laboratorios de coagulación. El MELD puede ser utilizado como una escala clinica alternativa para identificar al grupo de pacientes con hepatitis tóxica por alcohol con mayor riesgo de mortalidad y guiar intervenciones terapéuticas tales como el uso de corticoesteroides, pentoxifilina o Metasin para reducir la mortalidad.

Area Under the Curve

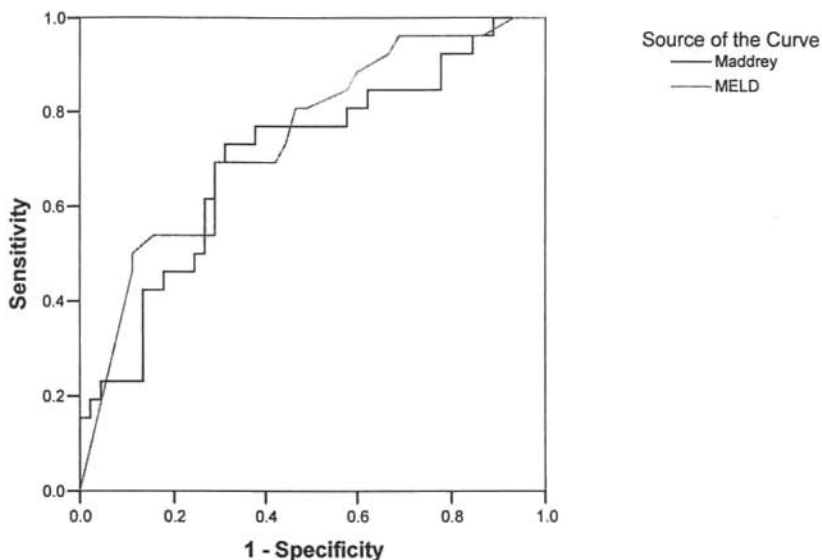
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error(a)	Asymptotic Sig.(b)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Maddrey	.703	.066	.005	.575	.832
MELD	.741	.061	.001	.621	.860

The test result variable(s): MELD has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a Under the nonparametric assumption

b Null hypothesis: true area = 0.5

ROC Curve



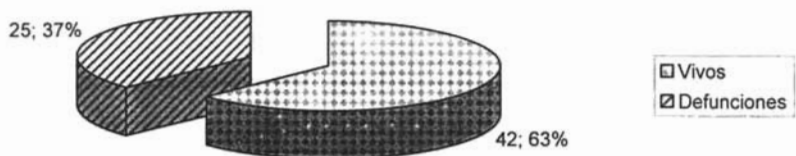
Diagonal segments are produced by ties.

Correlación

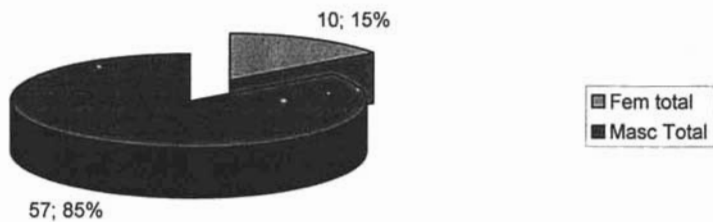
		Maddrey	MELD	Defuncion
Maddrey	Pearson Correlation	1	,558(**)	,360(**)
	Sig. (2-tailed)		,000	,002
	N	71	71	71
MELD	Pearson Correlation	,558(**)	1	,427(**)
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	71	71	71
Defuncion	Pearson Correlation	,360(**)	,427(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	
	N	71	71	71

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Total de Pacientes con Hepatitis Alcohólica

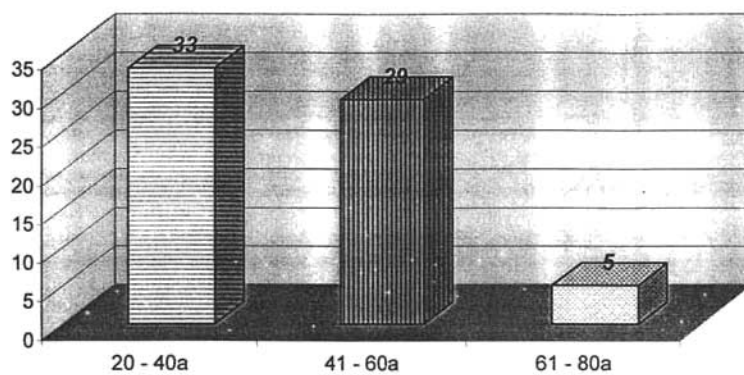


Hepatitis Alcohólica por Sexo

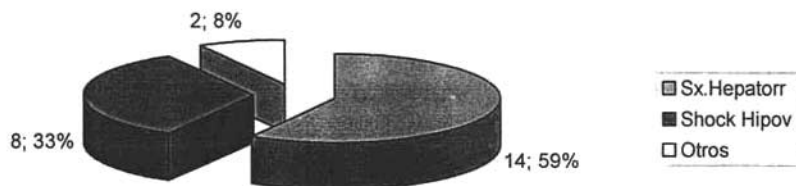


**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Hepatitis Alcohólica por grupo de Edad



Causas de Defunción



ANEXOS

Escala Child T- Pugh Modificada para cirrosis

PARAMETRO	ESCALA	NUMERICA	
	1	2	3
Ascitis	Ninguna	Leve	Moderada a severa
Encefalopatía	Ninguna	I - II	III - V
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 a 3	>3
Albumina (gr/dl)	>3.5	2.8 a 3.5	<3.5
Tiempo de protombina (seg)	1 a 3	4 a 6	>6
Puntuación Total	Clase Child T- Pugh		
5 a 6	A		
7 A 9	B		
10 a 15	C		

Estadios Clínicos de Encefalopatía Hepática

ESTADIO CLINICO	FUNCIO INTELLECTUAL
Subclínico	Examen normal, pero trabajo o conducción de vehículos esta alterado
Estadio 1	Atención alterada, irritabilidad, depresión o cambio de personalidad
Estadio 2	Somnolencia, cambios de conducta, mala memoria, trastorno del sueño
Estadio 3	Confusión y desorientación, somnolencia, amnesia
Estadio 4	Estupor y coma

Fórmula , para calcular MELD

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e (\text{Cr mg/dl}) + 3.78 \times \log_e (\text{Bili mg/dl}) + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43^{2.16}$$

MELD >11 Mortalidad de 45% a 30 días

Función Discriminatoria de Maddrey

$$\text{FDM} = 4.6 \times (\text{Tp (seg) problema} - \text{Tp(seg) testigo}) + \text{Bt (mg / dl)}$$

FDM >32 Mortalidad 50% a 30 días

Fórmula para calcular Gramos de Alcohol

$$\text{Gr.Alcohol} = \text{°alcohol bebida} \times \text{cantidad ingerida} \times 0.8 / 100$$

Tipo de Bebida	Grados de OH
Cerveza	3.5
Sidra	4
Vino de Mesa	11
Vinos Dulces	16
Vinos Finos	16
Coñac, Whisky, Ron	35
Anises y Licores	40

BIBLIOGRAFIA

1. Patrick S.Kamath et al; A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease; *Hepatology* 2001 ;33:2;;464-470.
2. Neil Farnsworth, BA; Child Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients; *American Journal of Surgery* , Nov 2004 ;188:5.
3. Winston Dunn et al; MELD Accurately Predicts Mortality in Patients With Alcoholic Hepatitis; *Hepatology* , 2005;41;2;;353-358.
4. Rafael Claudio Botero; Organ Allocation: Model for End-Stage Liver Disease, Child-Turcotte-Pugh, Mayo Risk Score, or Something Else; *Clinic in Liver Disease* 2003 :7:3.
5. INEGI, Salud y Sistemas de Atención; Mexico 2003
6. Paul S Haber et al; Pathogenesis and Management of Alcoholic Hepatitis; *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18; 1332-1344.
7. Robert S. et al; Treatment of Alcoholic Hepatitis; *Clinic Liver Disease*, 2005;9;103-134.
8. E H Forrest, et al; Analysis of Factors Predictive of Mortality in Alcoholic Hepatitis and Derivation and Validation of the Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; *Gut* 2005;54;1174-1179.
9. Andres E, et al; Addition of Serum Sodium Into the MELD score Predicts Waiting List Mortality Better Than MELD Alone; *Liver Transplantation* 2005 ; 11; 3; 336-343.
10. Russell Wiesner, et al; Model for End-Stage Liver Disease (MELD), and Allocation of Donor Liver; *Gastroenterology* 2003; 124; 1; 91-99
11. Pratima , et al; Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: The MELD Impact; *Liver Transplantation* 2004; 10;1;36-41

12. B Angermayr, et al Child Pugh versus MELD score in Predicting Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt; *Gut* 2003; 52; 1; 879-885
13. Milan Sheth, et al ; Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with Alcoholic Hepatitis; *BMC Gastroenterology* 2002; 2;2;1-5.
14. George V. et al; MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child Pugh score for Predicting Survival in Patients With Decompensated Cirrhosis; *World J Gastroenterol* 2005; 11; 20;3099-3104.
15. Zhin-Hong Weng, et al; Analysis of Prognosis on Patients With Severe Viral Using The Model for End-Stage Liver Disease, *World J Gastroenterol*2005; 11: 6; 899-902.
16. Qing Liu, et al ; Evaluation Of Efecct of Hybrid Bioartificial Liver Using End-Stage Liver Disease Model; *World J Gastroenterol* 2004, 10; 9; 1379-1381.
17. Jolanta Sumskiene, et AL; Prognostic factor for short and long-term survival in patients selected for liver transplantation; *Medicina(Kaunas)* 2005; 41;1;39-45.
18. Sleinsenger; *Enfermedades Gastrointestinales y Hepaticas*; 6ta Edicion;1282-1295, 1429-1459.
19. Lawrence M, Tierney, *Diagnostico Clinico y Tratamiento* 2002;37 edicion;678-687.
20. F Botta, et al ; MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrosis and is correlated with residual liver function: a European Study; *Gut* 2003; 52; 1; 134-139.