



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN
HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA EN POBLACIÓN
MEXICANA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N:
G A S T R O E N T E R O L O G I A
P R E S E N T A :
TONANTZIN NOEMI LUJANO SALGADO



TUTOR DE LA TESIS:
DR JOSE LUIS PEREZ HERNANDEZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN HEPATITIS
ALCOHÓLICA AGUDA EN POBLACIÓN MEXICANA DEL
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA:
TONANTZIN NOEMI LUJANO SALGADO

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2007

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN HEPATITIS
ALCOHÓLICA AGUDA EN POBLACIÓN MEXICANA DEL
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA PRESENTA:
TONANTZIN NOEMI LUJANO SALGADO

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2007

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGUN
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DR DANIEL MURGUÍA DOMINGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DE GASTROENTEROLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

DR JOSE LUIS PEREZ HERNANDEZ
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
TUTOR DE LA TESIS

DRA TONANTZIN NOEMI LUJANO SALGADO
RESIDENTE DE GASTROENTEROLOGIA
AUTORA DE LA TESIS

“EL PARADIGMA EN MEDICINA
CAMBIA CUANDO SE INCREMENTA
EL CONOCIMIENTO”

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS POR DARME COMO GRACIA ESTA ESPECIALIDAD, POR TU MISERICORDIA, AMOR Y FIDELIDAD INFINITA, PORQUE “NADIE PUEDE TENER ALGO SI DIOS NO LO DA”. GRACIAS POR BENDECIRME A LO LARGO DE MI CARRERA.

A MI FAMILIA A QUIEN SIEMPRE LLEVO EN MI CORAZÓN, GRACIAS POR SU AMOR Y COMPRESIÓN Y POR SER EL MEJOR Y MÁS BELLO EJEMPLO A SEGUIR. NO LOS DEFRAUDARÉ. A USTEDES ME DEBO... LOS AMO.

AL DR. MARIO ALBERTO CRESPO AVILA, QUE LE DIO UN SIGNIFICADO A MI VIDA, TU SABES TODO LO QUE SIGNIFICAS PARA MI.

AL DR. DANIEL MURGUIA DOMINGUEZ Y DR FERNANDO BERNAL SAHAGUN, POR BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR LA RESIDENCIA EN ESTE HOSPITAL Y POR SU ENSEÑANZA CONSTANTE.

AL DR. JAVIER PÉREZ PINEDA POR SER UN VERDADERO EJEMPLO A SEGUIR Y PREDICAR SIEMPRE CON EL EJEMPLO.

AL DR JOSE LUIS PEREZ HERNÁNDEZ POR SU ENSEÑANZA,
Y PACIENCIA EN LA ELABORACIÓN DE ESTA TESIS.

A MIS PROFESORES, POR SUS CONOCIMIENTOS
TRANSMITIDOS PARA MI FORMACIÓN Y SUPERACIÓN
CONTINUA QUE HACEN POSIBLE ESTE MOMENTO TAN
SIGNIFICATIVO PARA MI.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS RESIDENTES CON LOS QUE
COMPARTÍ MOMENTOS INOLVIDABLES DURANTE MI
FORMACIÓN. NUNCA LOS OLVIDARÉ.

A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.N.A.M. Y AL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, CRISOLES Y CIMIENTOS DE
MI VIDA PROFESIONAL.

A MIS PACIENTES SIN ELLOS ESTO NO SERÍA POSIBLE...MIL
GRACIAS POR SU DEPOSITAR EN MI SU CONFIANZA.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	9
EPIDEMIOLOGIA.....	11
PATOGÉNESIS.....	11
DIAGNÓSTICO.....	15
PRONOSTICO.....	16
TRATAMIENTO.....	20
OBJETIVO.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	37

FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA EN POBLACIÓN MEXICANA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad hepática alcohólica comprende un amplio espectro de lesiones que van de menor a mayor gravedad, desde una esteatosis simple a una cirrosis, con lesiones intermedias de fibrosis y hepatitis alcohólica aguda; La hepatitis alcohólica aguda (HAA) es una entidad bien definida caracterizada por una lesión necro-inflamatoria que afecta a las células hepáticas asociada a grados variables de esteatosis y fibrosis y que se localiza preferentemente en la zona centrolobulillar.

La lesión típica consiste en focos de necrosis hepatocelular con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares. Algunos hepatocitos contienen en su interior un material eosinófilo derivado de la condensación de los filamentos intermediarios del citoesqueleto que recibe el nombre de hialina de Mallory. También es frecuente la presencia de megamitocondrias en estos hepatocitos. La extensión de la fibrosis es variable, pero inicialmente las fibras de colágeno tienen una distribución pericelular y perivenular muy característica.

La HAA puede observarse de forma aislada pero es más frecuente que coexista con una cirrosis. Como lesión simple se considera que la HAA es un estado precirrótico, ya que un elevado porcentaje de pacientes que continúan bebiendo desarrollan finalmente una cirrosis. La gravedad de la HAA puede ser muy variable desde formas asintomáticas que se diagnostican en pacientes sin ninguna manifestación clínica de enfermedad hepática y únicamente presentan alteraciones bioquímicas, hasta formas muy graves caracterizadas por marcada ictericia, ascitis, encefalopatía y descenso de la tasa de protrombina.

Este espectro clínico tan amplio hace que la tasa de mortalidad alcance de un 50 a 60% en las formas severas. Diversos estudios han reportado anormalidades inmunológicas en los pacientes con HAA que sugieren que la respuesta inmunológica juega un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad. Para el desarrollo de un tratamiento efectivo es importante el entendimiento completo de los mecanismos subyacentes por la cual la ingestión aguda de alcohol desencadena el desarrollo del proceso inflamatorio hepático; es por ello que en la actualidad el tratamiento de las formas severas constituye un reto.

El tratamiento se ha limitado al manejo de soporte y suplemento nutricional sin beneficios claros en la recuperación. El uso de esteroides ha permanecido controversial por muchos años, pero probablemente tenga un rol en pacientes seleccionados. Los esteroides pueden aminorar la respuesta inflamatoria característica en los pacientes con hepatitis alcohólica, reduciendo la producción de citocinas, suprimiendo la producción de aductores de acetaldehído, e inhibiendo la producción de colágeno. La evidencia actual soporta el uso de corticoesteroides en pacientes cuidadosamente seleccionados con hepatitis alcohólica severa.

La identificación de los pacientes con gran riesgo de muerte es necesaria por el beneficio potencial de la institución de un tratamiento oportuno. Antes de la era de la función de Maddrey (FD), los clínicos enfrentaban dificultades en la identificación de subgrupos de pacientes con alto riesgo de muerte en un periodo corto; como consecuencia, la sobrevida de los pacientes no tratados, fueron enrolados en estudios controlados aleatorizados (RCTs).

Desde el uso de FD (FD mayor o igual de 32) en varios RCTs la sobrevida espontánea a dos meses ha sido aproximadamente 50%, recomendándose por el Colegio Americano de Gastroenterología la utilización de este puntaje para evaluar la severidad de la HAA y utilizando un rango de 32 para el inicio del tratamiento con esteroides.

Se han aplicado algunos otros modelos para la evaluación de la severidad incluyéndose el MELD (>11 sobrevida a 30 días de 45%, <11 sobrevida a 30 días mayor de 96%); puntaje de Glasgow (día 1: >9 sobrevida del 46% a 28 días, <9 sobrevida del 87%; día 6, < 9, 93%, >9, 47%) y más recientemente el Modelo Lille en el que se identifica a pacientes con poca sobrevida tratados con corticoesteroides, utilizando un corte de 0.45 para predecir mortalidad del 76% a 6 meses.

EPIDEMIOLOGÍA.

El daño del alcohol fue reconocido por la 58a. Asamblea Mundial de la Salud de la Organización Mundial de la Salud en Mayo del 2005, en donde el 4% del peso de la enfermedad y el 3.2% de todas las muertes globales son atribuidas al alcohol, lo cual es el riesgo de salud más importante en países en vías de desarrollo y la tercera en países desarrollados. La prevalencia de la dependencia de alcohol es particularmente alta entre adultos jóvenes (18-29 años de edad), aquellos que nunca se han casado y los desempleados. Entre varios grupos étnicos los hombres Hispanos y Americo-Africanos tienen el índice más alto de consumo de alcohol. No todos los individuos que tienen problemas de alcohol o dependencia, desarrollan enfermedad hepática inducida por alcohol, pero la incidencia y prevalencia actual no están disponibles. Mientras que el consumo de alcohol está declinando en países desarrollados, lo contrario es verdadero para países en vías de desarrollo y en Europa central y oriental, donde la bebida declina la expectativa de vida sin precedentes. El riesgo relativo de cirrosis debido a alcohol es de 1.30 y 13.00 para hombres y mujeres que consumen un promedio de 40 y 20 gr. diario, y más de 60 y 40 gr. diarios, respectivamente. En México donde la enfermedad hepática fue la quinta causa de muerte en el 2000, números similares de Hígado graso no alcohólico como de enfermedad hepática alcohólica (823 666 vs 996 255) son proyectadas para el 2050, las cuales serán de aproximadamente 20 veces más prevalentes que las enfermedades hepáticas infecciosas.

PATOGÉNESIS:

El amplio rango de susceptibilidad individual para la enfermedad hepática alcohólica puede explicarse por los polimorfismos genéticos de las vías metabólicas y enzimáticas que modulan el metabolismo del etanol. Estas vías metabólicas generan especies reactivas de oxígeno que son potentes inductores de la peroxidación lipídica que causa la muerte del hepatocito por necrosis o apoptosis.

El etanol es el combustible preferible por el hígado, desplazando a otras sustancias cuando está presente. Una cantidad variable de etanol sufre un metabolismo de primer paso principalmente por las isoenzimas gástricas de la alcohol-deshidrogenasa (ADH). El etanol altera las señales intracelulares y las propiedades físicas de la membrana celular. Se piensa que la toxicidad del etanol es producida por el resultado de su metabolismo más que por sí mismo.

El metabolismo del etanol envuelve vías oxidativas y no oxidativas. En el primer paso de oxidación, el etanol es convertido a acetaldehído. La deshidrogenasa del alcohol es la enzima principal. El sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) involucra varias isoenzimas del citocromo P450 de las que el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) es el principal constituyente. La expresión de CYP 2E1 se encuentra incrementada por el consumo crónico de etanol. Esta vía genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen al daño tisular.

El sistema peroximal que incluye catalasas, es capaz de una oxidación sustancial de etanol, pero su actividad *in vivo* está limitada por la disponibilidad del cofactor H₂O₂. Se piensa que los productos de este sistema enzimático contribuyen al daño hepático. El metabolismo no oxidativo del etanol involucra la formación de ésteres etiles de ácidos grasos (FAEE) de ácidos grasos libres y etanol. El potencial de FAEE que contribuye al daño hepático ha recibido poca atención.

Niveles elevados de endotoxinas también se han documentado entre pacientes con HAA probablemente por el incremento de la permeabilidad intestinal. Las endotoxinas (lipopolisacáridos) se unen a la proteína ligadora de lipopolisacárido, y luego entonces el complejo, se une a la molécula CD 14 de las células de Kupffer desencadenándose vías que causan la activación de estas células. Una gran variedad de citocinas son liberadas por la respuesta aumentada de las células Th1, en particular el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Factores quimiotácticos como la interleucina-8, causan migración de leucocitos polimorfonucleares a los lóbulos hepáticos. Estos cambios inducen un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracterizado por malestar, fiebre y leucocitosis periférica. TNF- α media sus efectos por la unión a dos moléculas de la superficie celular: TNF-R1 y TNF-R2. TNF-R1 es el principal inductor de la hepatotoxicidad a través de necrosis o apoptosis (Fig 1).

El metabolismo del etanol genera acetaldehído, y el malondialdehído que es uno de los productos finales de la peroxidación lipídica. Ambos compuestos se unen a las proteínas celulares para formar aductos estables que juegan un papel importante en el mecanismo de daño hepático.

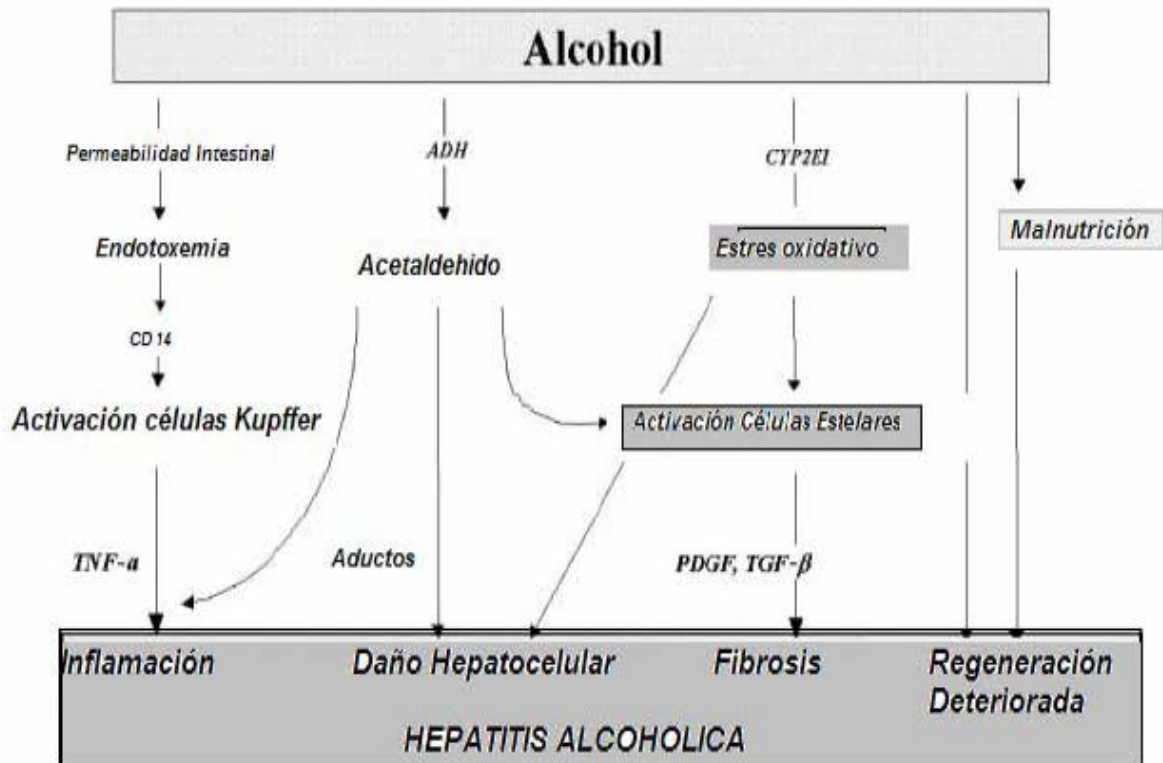
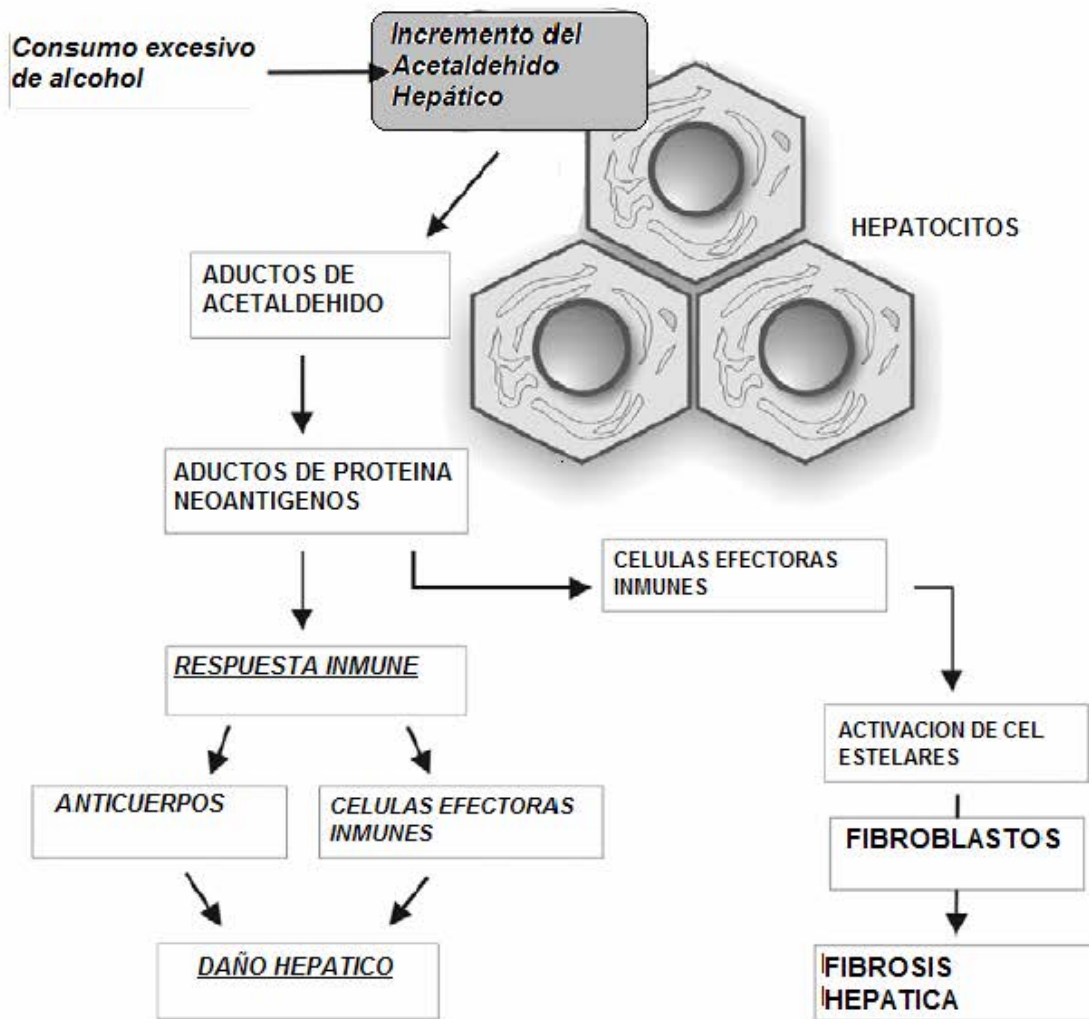


Fig 1

La respuesta inmune variable a estos neo-antígenos puede contribuir a la susceptibilidad individual a la HAA, implicando a la respuesta humoral y celular.

Algunos anticuerpos circulantes para los aductos de acetaldehído se han detectado entre bebedores de alcohol y entre pacientes que tienen enfermedad hepática alcohólica (Fig 2).



Una proporción de pacientes con enfermedad hepática alcohólica presentan una cantidad significativa en sangre periférica de células CD4 como respuesta a los neo-antígenos. El rol patogénico de esta respuesta permanece poco clara.

DIAGNÓSTICO:

En el diagnóstico de la HAA debemos tomar en cuenta las manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas y pruebas complementarias.

1. Manifestaciones Clínicas:

Se debe valorar los antecedentes alcohólicos del paciente mediante interrogatorio al mismo y a los familiares, incidiendo en cantidad, duración de la ingesta y posible aumento de la ingesta en los días o semanas previos al ingreso. Interrogar sobre la existencia de hepatopatía previa y otras enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol. En la sintomatología puede destacar astenia, anorexia, afección del estado general, náuseas, vómitos, molestias abdominales, fiebre y algunos signos de descompensación de la enfermedad hepática como ictericia, ascitis o encefalopatía.

2. Determinaciones bioquímicas:

Se debe evaluar la función hepática mediante la determinación de las pruebas habituales, pruebas de coagulación y hemograma. También se debe determinar la función renal, electrolitos séricos, creatinina, BUN, así como algunos parámetros nutricionales (prealbúmina, proteína unida al retinol, zinc sérico). Ante la menor sospecha de infección deben practicarse cultivos y otras determinaciones analíticas o pruebas complementarias que se consideren necesarias. Los datos de laboratorio generalmente muestran elevación de aminotransferasas en valores menores de 300 IU/ml y más del 80% de los pacientes tienen un índice de AST/ALT > de 2. La elevación de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) es más sensible (70%) pero menos específica (65-80%) que la elevación de AST o ALT en el consumo excesivo de alcohol. La cuenta sanguínea de células blancas se encuentra frecuentemente elevada en un rango de $12 \text{ a } 20 \times 10^9 /\text{L}$ aunque pueden observarse elevaciones mayores, incluso tan altas como reacciones leucemoides. Puede observarse trombocitopenia que puede ser transitoria o persistente en aquellos con cirrosis concomitante. En contraste con la elevación de aminotransferasas la elevación de las

bilirrubinas y la prolongación del tiempo de protrombina reflejan la severidad de la HAA y son variables de laboratorio que más se utilizan en los índices pronósticos.

3.-Exploraciones complementarias:

Al ingreso debe realizarse una prueba de imagen, en principio una ecografía, que nos permita obtener datos de la morfología del hígado, especialmente los sugestivos de cirrosis y signos indirectos de hipertensión portal. Asimismo la ecografía permitirá descartar lesiones focales y una colestasis extrahepática, que puede confundirse con las formas colestásicas de la HAA. Durante la hospitalización también es conveniente la realización de una endoscopia.

4.- Biopsia Hepática:

Es deseable la realización de una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de HAA y si se halla o no asociada a una cirrosis, pero el riesgo es generalmente mayor al beneficio. En la mayoría de las ocasiones la alteración de las pruebas de coagulación y/o la presencia de ascitis hacen que la biopsia deba practicarse por vía transyugular lo que al mismo tiempo nos permite determinar la presión portal. De todas maneras, la demora en la práctica de la biopsia debido al estado del paciente o a otras circunstancias, no ha de ser motivo para retrasar el inicio del tratamiento.

Pronóstico:

La mortalidad de los pacientes hospitalizados por HAA varía ampliamente. La mortalidad en corto plazo (< 3 meses) tiene un rango entre 15 a 55% para aquellos que tienen HAA leve y severa respectivamente. Luego entonces, es crucial identificar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una intervención agresiva, así como aquellos en los que el índice de riesgo beneficio no es favorable.

La evaluación de la severidad de la enfermedad en pacientes con HAA es útil para predecir mortalidad, guiar decisiones de tratamiento y estratificar pacientes para ensayos de tratamiento. Se han evaluado numerosos marcadores inflamatorios y bioquímicos para determinar su

habilidad de predecir la mejoría clínica en pacientes con hepatitis alcohólica con resultados variables.

Una lista parcial de estos marcadores incluye: niveles del factor V, interleucina 6, TNF-R1 y molécula 1 de adhesión intercelular, entre otros.

Varios sistemas clínicos de puntuación se han estado derivando para predecir la mejoría en pacientes con cirrosis, y algunos de estos se han probado en pacientes con HAA.

Los componentes de estos sistemas pronósticos han incluido marcadores de metabolismo hepático, parámetros bioquímicos de rutina, hallazgos clínicos y demográficos y, en algunas instancias, histología hepática. Algunos de estos modelos es el de Child-Turcotte-Pugh (CTP, comúnmente usado para evaluar el estado de severidad de la cirrosis).

La Función Discriminante de Maddrey (FDM) ha sido la más aplicada en la clínica en el manejo de pacientes con HAA. Otros modelos clínicos matemáticos como el MELD (modelo de la enfermedad hepática terminal), y el puntaje de Glasgow, han ganado mucha de la atención en la literatura reciente, para predecir mortalidad en pacientes que tienen HAA.

La Función Discriminante descrita por Maddrey y colegas, fue introducida en 1978 como herramienta para predecir el riesgo de mortalidad en HAA y por consiguiente identificar un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse con el uso de corticoesteroides. En el modelo inicial, un puntaje mayor a 93 indicaba pronóstico pobre.

En 1989, la Función Discriminante fue modificada (FDm), en el contexto de más estudios controlados comparados con placebo y esteroides. Este estudio encontró que, en combinación con la presencia de encefalopatía, un puntaje de FDm mayor de 32 se correlaciona altamente con una mortalidad a corto plazo en más del 50% de los pacientes con HAA.

La Sociedad Americana de Gastroenterología ha recomendado que la FDM puede ser usada para evaluar la severidad de la HAA, y que un valor mayor de 32 debe ser usado como rango para el inicio de corticoesteroides (cuadro 1).

Cuadro 1. Fórmulas de los sistemas de puntuación usados para la evaluación de la HAA:

1.- Función Discriminante:

$$4.6 \times \text{tiempo de protrombina} + \text{bilirrubina sérica mg/dl (BS)}.$$

2.- Función Discriminante de Maddrey:

$$4.6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{tiempo de protrombina control}) + \text{BS}.$$

3.- Modelo de Enfermedad hepática Terminal (MELD):

$$3.8 \times \log \text{BS (mg/dl)} + 11.2 \times \log \text{INR} + 9.6 \times \log \text{creatinina (mg/dl)}.$$

Aunque la FDM todavía es utilizada por los clínicos para predecir pobre mejoría en pacientes con HAA, no es necesariamente la mejor forma de evaluación. Kulkarni y colegas recientemente reportaron que los pacientes con una baja FDM (<32) tienen también una mortalidad significativa, acercándose a 17%. En este estudio la FDM fue moderadamente sensible (66.7%) y específica (61.5%) en predecir mortalidad a corto plazo. Estas investigaciones sugieren que sería razonable considerar opciones de tratamiento para los pacientes con un puntaje bajo. Dado a la relativa poca habilidad para predecir mortalidad a corto plazo, se espera un nuevo indicador pronóstico más sensible y específico.

Recientemente el MELD (cuadro 1), se ha aplicado para la HAA. Este se desarrolló en un principio para predecir mejoría en pacientes con derivaciones porto-sistémicas transyugulares intrahepáticas y luego se utilizó para predecir mejoría en pacientes en espera de trasplante hepático. En un estudio de 34 pacientes que tenían un MELD mayor de 11, hubo un 45% de supervivencia a 30 días, mientras que en aquellos

con puntaje menor de 11 tuvieron una sobrevida mayor del 96%. En otro estudio retrospectivo de cohorte que incluyó a 73 pacientes con HAA el modelo MELD fue útil en predecir mortalidad a 30 días y un puntaje mayor de 21 tuvo una sensibilidad y especificidad del 75% para predecir mortalidad a 90 días. Srikureja y colaboradores sugirieron que, basado en el análisis de 202 pacientes con HAA, el modelo MELD determinado en el momento de la admisión y después de la primera semana, fueron predictores independientes en mortalidad hospitalaria y previeron una mejor evaluación para la HAA que la FDM y CTP. Un grupo de investigadores del Reino Unido ha derivado y validado el puntaje de Glasgow, el cual ellos creen superior al MELD.

El puntaje de Glasgow se derivó de 5 variables independientemente asociadas con mejoría (tabla 1); cuando el puntaje fue igual o mayor de 9 se asoció con un pobre pronóstico. Forrest y colaboradores analizaron 241 pacientes con HAA y encontraron que en el día 1, el puntaje de Glasgow tuvo una eficacia total del 81% para predecir mejoría a los 28 días., muy superior a FDM resultados similares se encontraron a los 84 días. La eficacia de Glasgow se validó en 195 pacientes más, y este modelo previó una mejor determinación de sobrevida a corto y largo plazo que el modelo MELD.

Tabla 1
Puntuación de Glasgow para HAA

Variable	1	2	3
Edad (años)	<50	>=50	-
Leucocitos	<15	>=15	-
Urea (mmol/l)	<5	>=5	-
Índice de TP/ INR	<1.5	1.5-2.0	>2.0
Bilirrubina Total.	<7.4	7.4-14.8	>14.8

TP: Tiempo de protrombina

Otro elemento que influye en el pronóstico de aquellos pacientes con HAA es decidir cuando una intervención terapéutica no es efectiva.

Un grupo francés identificó que la falta de un cambio rápido en los niveles de bilirrubina a los 7 días fue un simple factor predictor para la identificación de no-respondedores al tratamiento con corticoesteroides. Morris y colaboradores encontraron que pacientes que tenían un descenso del 25% en las bilirrubinas después de 6 a 9 días de tratamiento con corticosteroides tienen una mejoría significativa y sostenida.

Un modelo pronóstico (modelo "Lille"), generado de 340 pacientes que presentaron HAA tratados con corticoesteroides, combina la presencia de encefalopatía al día 0, FDM al día 0, nivel de creatinina al día 0, y un cambio rápido en el descenso de bilirrubina encontrando que una puntuación mayor de 0.5 predice cerca del 80% de muertes a 6 meses. También se ha encontrado que este modelo es eficaz en predecir sobrevida a corto plazo en aquellos pacientes con HAA.

Tratamiento:

Los pacientes con una hepatitis alcohólica leve o moderada mejoran rápidamente con la abstinencia de alcohol y una dieta suficiente para cubrir sus requerimientos nutricionales. Por ello en este protocolo de tratamiento nos referiremos a los pacientes con una hepatitis alcohólica grave que son los que requieren ingreso y atención hospitalaria (tabla 3).

Recomendaciones para el tratamiento de la HAA:

- Nutrición adecuada: 30 kcal/kg y 1 g de proteínas/kg al día.
- Vitaminas: Complejo B (B1 750 mg/día, B6 750 mg/día, B12 1200 mg/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg/semana).
- Prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia: Clometiazol a dosis decrecientes.

- Tratamiento de las complicaciones: ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva e infecciones.

- Corticosteroides: 40 mg/día por vía oral durante 1 mes, 20 mg/día una semana y 10 mg/día una semana. (re-evaluar a los 10 días del inicio del tratamiento).

- Nutrición enteral o parenteral: Cuando no se consiga una ingestión suficiente o cuando exista alguna contraindicación para los corticosteroides.

Otras medidas:

Interconsulta a Dietología.

Control analítico al menos semanal.

Pentoxifilina (400 mg/3 veces al día) como tratamiento alternativo a los corticosteroides.

1.-Abstinencia de alcohol.

En la hepatitis alcohólica la persistencia de la ingesta de alcohol desempeña un papel fundamental en la evolución de la enfermedad, condicionando el mantenimiento o progresión de las lesiones. Es importante iniciar el tratamiento de desintoxicación alcohólica en el momento del diagnóstico. Con ello se previene, además, el síndrome de abstinencia.

2.-Medidas generales.

En los pacientes con una hepatitis alcohólica grave es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que, por sí solas, pueden mejorar el pronóstico. Estos pacientes con frecuencia ingresan con signos de deshidratación y desnutrición. La hidratación, corrección de los trastornos electrolíticos y un aporte calórico suficiente son capaces de mejorar sensiblemente el estado general del enfermo. El aspecto de la nutrición es especialmente importante en estos pacientes de manera que, como se verá más adelante, la

administración de suplementos nutricionales ha sido considerada como una medida terapéutica específica. Es crucial conseguir en estos pacientes un balance nitrogenado positivo. Si debido al estado del paciente y a la inapetencia que suelen presentar no se consigue un balance nitrogenado positivo con la dieta hay que administrar suplementos nutricionales y, si es necesario, una pauta de nutrición enteral o parenteral.

Es conveniente la administración de preparados vitamínicos del complejo B (vitamina B1 750 mg/día, vitamina B6 750 mg/día, vitamina B12 1200 mg/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg i.m./semana).

3.-Tratamiento de las complicaciones.

Hay que tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva) de acuerdo con los protocolos establecidos. Las infecciones son muy frecuentes en estos pacientes, siendo conveniente su detección precoz para iniciar tratamiento. La instauración de profilaxis antibiótica en la hepatitis alcohólica es un tema controvertido, aunque en estos momentos no se recomienda la administración sistemática de antibióticos a estos pacientes.

4.-Tratamientos específicos.

Durante las tres últimas décadas y a medida que ha ido mejorando el conocimiento de la fisiopatología de la hepatitis alcohólica se han ido proponiendo nuevos tratamientos la mayoría de los cuales se han abandonado por ineficaces. En la actualidad los tratamientos más utilizados son los corticosteroides y los suplementos nutricionales. Asimismo se están ensayando nuevos tratamientos, alguno de ellos con resultados iniciales prometedores.

Corticosteroides

La utilización de corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica se basa en su acción antiinflamatoria, su efecto sobre el estado nutricional, su acción antifibrogénica y su capacidad para influir sobre los mecanismos inmunológicos involucrados en la patogenia de la enfermedad. A pesar de que los resultados de los estudios y metaanálisis realizados han sido contradictorios, actualmente la administración de corticosteroides aún es el tratamiento recomendado en los pacientes con un factor discriminante superior a 93 o 32, según la versión de la fórmula utilizada. La pauta propuesta es una dosis diaria de 40 mg de prednisona durante 4 semanas, seguidas de dosis decreciente durante otras dos semanas.

La principal causa de muerte de los pacientes con HAA tratados con corticoides tanto durante el ingreso hospitalario como las primeras semanas después del alta son las infecciones. Por este motivo, existen intentos para modificar la pauta de administración de corticoides, especialmente la duración del tratamiento. En este sentido, existen estudios que sugieren que en los pacientes en que la bilirrubina permanece sin cambios a los 7 días de tratamiento, no mejora la supervivencia, mientras que en aquellos en que la bilirrubina disminuye más de un 25% a los 6-9 días de tratamiento mejora el pronóstico. Por ello, el tratamiento debe suspenderse a los 10-15 días si no se observa una mejoría evidente del paciente. Los corticosteroides no son aconsejables en los pacientes con HAA que presentan una hemorragia digestiva, una infección, una pancreatitis o una insuficiencia renal aguda, por lo que no se conoce la eficacia del tratamiento en estas circunstancias. De todo lo anterior se deduce que los corticoides no son el tratamiento ideal de la HAA y que es necesaria la búsqueda de alternativas terapéuticas.

Terapia nutricional.

Ya se ha indicado que la malnutrición calórico-proteica es muy frecuente en los pacientes con HAA y como la obtención de un balance nitrogenado positivo mejora el pronóstico de estos pacientes. Se han efectuado varios estudios controlados para valorar la eficacia de la nutrición en pacientes con HAA, observándose, en general, un efecto beneficioso sobre los parámetros nutricionales y la función hepática pero sin cambios en la mortalidad. En los estudios más recientes, la mortalidad durante la hospitalización de los pacientes con una HAA grave fue similar en los pacientes tratados con nutrición parenteral frente a la de los pacientes tratados con corticosteroides, con una tendencia a una menor mortalidad durante un año de seguimiento entre los pacientes tratados con nutrición, observándose en un estudio posterior un posible efecto sinérgico entre ambos tratamientos, aspecto que debe ser corroborado.

Por otra parte, la nutrición tanto parenteral como enteral es bien tolerada en los pacientes con una HA grave, sin que se observe una mayor incidencia de ascitis, encefalopatía o infecciones. Inicialmente debe instaurarse una pauta de nutrición enteral, consistente en la administración de 2000 kcal/día y de 26 a 35 g/l de aminoácidos. En caso de intolerancia o contraindicación a la nutrición enteral, se instaurará nutrición parenteral. La pauta aconsejada de nutrición parenteral es de 2 litros de una solución de dextrosa al 10% conteniendo de 26 a 35 g/l de aminoácidos durante un mes, manteniendo además la dieta hospitalaria.

5.-Nuevas pautas y tratamientos experimentales

Pentoxifilina.

Existen muchos datos que sugieren que el TNF- α juega un papel fundamental en la patogenia de la lesión hepática inducida por el alcohol tanto en modelos experimentales como en la enfermedad

humana. Basado en estos datos se ha efectuado un estudio controlado para valorar la eficacia de la pentoxifilina en la HAA grave. La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que aumenta las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina y de monofosfato de guanosina, lo que finalmente inhibe la producción de TNF- α . En este estudio se compararon los efectos de la administración de 400 mg de pentoxifilina tres veces al día por vía oral durante un mes con un grupo placebo. La supervivencia fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con pentoxifilina que en los tratados con placebo. Esta mayor supervivencia fue debida a una menor incidencia de síndrome hepato-renal, sin que se produjeran modificaciones significativas en los niveles circulantes de TNF- α , por lo que el efecto de la pentoxifilina podría estar relacionado con otros mecanismos como una acción sobre los cambios circulatorios inducidos por la insuficiencia hepática. Otro estudio reciente no ha demostrado ningún efecto beneficioso de la pentoxifilina en pacientes con HAA grave sin respuesta a los corticoides. Es evidente que se requieren más estudios para confirmar o no el papel de la pentoxifilina en el tratamiento de la HA grave, pero dado que es un fármaco bien tolerado y asequible puede utilizarse en pacientes en que los corticoides estén contraindicados.

Anticuerpos anti- TNF- α .

El infliximab es un anticuerpo frente al TNF- α que se ha ensayado en dos estudios piloto, incluyendo un número pequeño de pacientes con HAA grave. En ambos estudios se administró una dosis única de infliximab de 5 mg/kg, en uno de ellos como tratamiento único y en el otro asociado a la pauta habitual de corticoides. En los dos estudios se observó una mejoría significativa de los parámetros bioquímicos y, por tanto de la FDM, y un descenso de los niveles de citocinas proinflamatorias. En estos estudios no se reportaron efectos adversos graves, aunque en uno de ellos hubo dos casos de sepsis dentro de las cuatro semanas después de haber recibido el tratamiento. Después de estos resultados se diseñó un estudio multicéntrico que fue suspendido porque la mortalidad en los pacientes tratados con infliximab fue el doble que en los pacientes del grupo placebo, siendo la causa principal de muerte una infección grave. Sin embargo, la dosis

de infliximab utilizada fue superior a la de los estudios previos. Actualmente también está en marcha un estudio controlado para evaluar los efectos del etanercept, agente que neutralizaría el factor soluble del TNF- α , dado que un estudio piloto utilizando este agente (50 mg por vía i.v. seguida de tres dosis de 25 mg por vía subcutánea durante dos semanas) ha mostrado buenos resultados.

Diálisis con albúmina.

El sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS) que consiste en dializar la sangre del paciente frente a una solución de albúmina, para tratar de eliminar las sustancias y toxinas que circulan ligadas a la misma, se ha utilizado de manera experimental en series cortas de pacientes con HAA grave, observándose una disminución de los niveles de bilirrubina y del grado de encefalopatía. Esta técnica podría ser una alternativa en algunos casos. No obstante, se requiere confirmación de su eficacia en estudios prospectivos, aleatorizados, antes de que pueda aplicarse de forma rutinaria en la práctica clínica.

6.-Trasplante hepático

La elevada mortalidad de la HAA grave a corto y medio plazo, incluso en los pacientes que permanecen abstinentes, hace que se haya planteado en muchas ocasiones la oportunidad del trasplante hepático en estos pacientes. Sin embargo, actualmente, en algunos centros, la HAA no se considera una indicación de trasplante por el hecho de que existe un consumo de alcohol reciente, lo que comporta un pronóstico incierto en cuanto a que el paciente mantenga la abstinencia tras el trasplante.

OBJETIVO:

El objetivo del presente estudio fue establecer si los modelos utilizados en la actualidad para hepatitis por alcohol, tienen la misma sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad temprana en población mexicana, así como tratar de identificar la mejor escala pronóstica de aquellos pacientes que tienen alto riesgo de mortalidad e identificar alguna otra variable que pueda ser factor de riesgo en hepatitis por alcohol.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal realizado en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hepatitis tóxica alcohólica, en un periodo comprendido del 1 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2007 incluyendo 30 pacientes. Se excluyeron pacientes con diagnósticos de hepatitis viral, hepatitis autoinmune, obstrucción biliar o hepatocarcinoma. Se revisaron los expedientes clínicos consignando las siguientes variables: hallazgos clínicos (encefalopatía hepática, hemorragia de tubo digestivo, clasificación de Child) y resultados de laboratorio (biometría hemática, cuenta plaquetaria, urea, creatinina albúmina) además de genero, gramos de alcohol y edad. Se realizaron las puntuaciones de las escalas de MELD, Glasgow y Función Discriminante (m) para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo.

RESULTADOS:

Se revisaron 2225 ingresos del 01 de Enero del 2005 al 31 de Diciembre del 2006, de los cuales 30 pacientes ingresaron con diagnostico de hepatitis por alcohol que corresponde al 1.34 %. De estos, 26 fueron hombres y 4 mujeres, con una relación 6.5 a 1.

La mortalidad observada al ingreso fue del 50%; la edad tuvo un rango de 18 a 58 años con una media de 34 y un promedio de 40. De las variables que se revisaron, el consumo en gramos de alcohol fue en promedio 271 con un valor mínimo de 64 grs y un valor máximo de 400 grs.

En relación a la mortalidad, aquellos pacientes que fallecieron consumieron en promedio 310 grs. de alcohol, comparado con 248 grs. de alcohol de los que sobrevivieron, por lo que no se tuvo una relación directa como variable para predecir mortalidad a corto plazo.

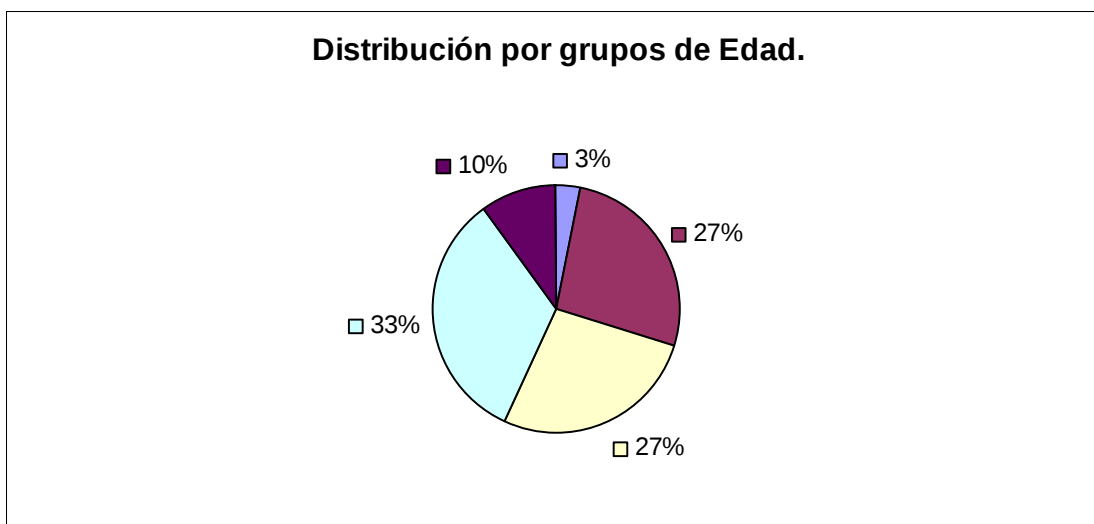
De los tres modelos utilizados el Modelo MELD identificó al 100% de los pacientes que fallecieron, mientras que Glasgow lo hizo en un 64% y FDM en un 56%.

Otras de las variables analizadas fueron la cuenta leucocitaria que en promedio fue de 28,220 en los pacientes fallecidos, comparado con 16,220 en aquellos que sobrevivieron. La elevación de creatinina se encontró elevada en promedio en 3.8mg/dl en las defunciones comparado con 2.3mg/dl en los que presentaron mejoría.

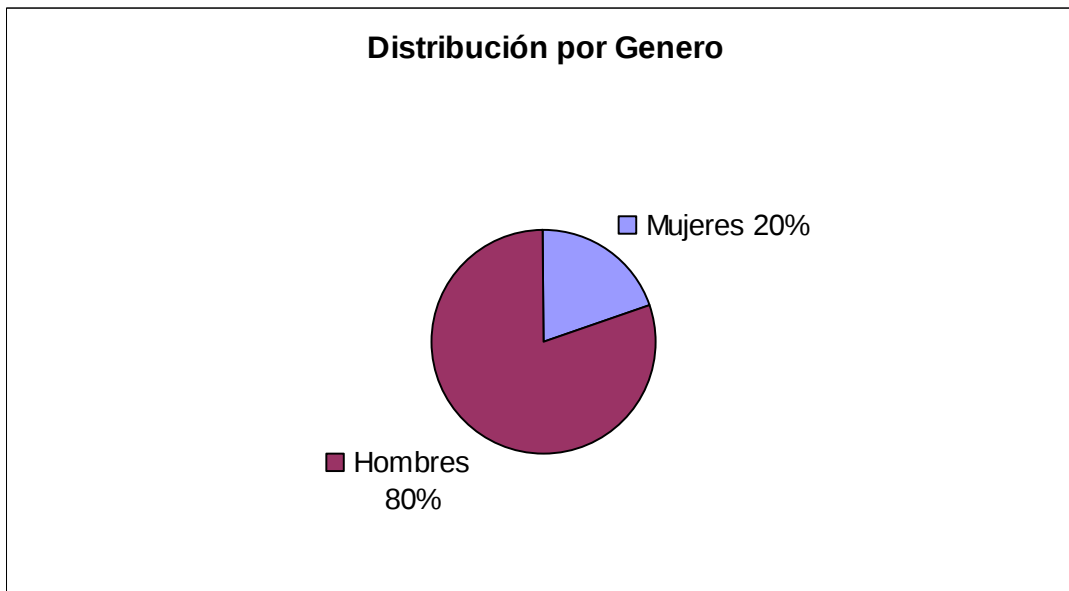
Respecto a la cuanta plaquetaria esta se encontró en 88,433 en promedio en los pacientes fallecidos, comparado con 14,400 que lograron sobrevivir. En cuanto a la escala de Child todos los pacientes fallecidos se catalogaron como Child C, mientras que en aquellos que sobrevivieron 47% fueron Child C, 46% Child B y 7% Child A.

Gráfica 1: Distribución por edad.

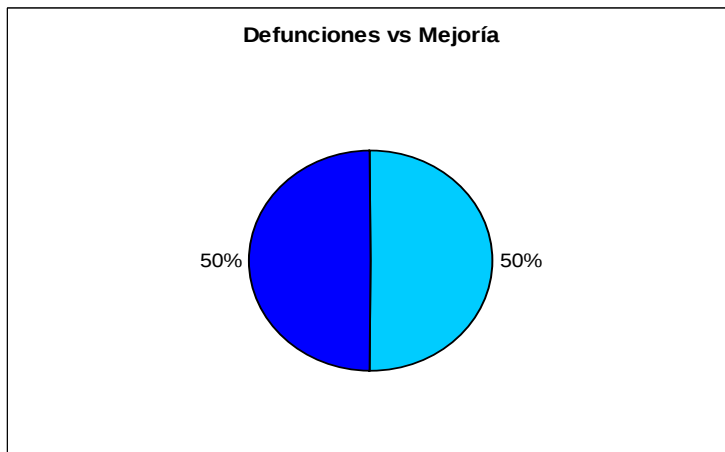
15-25 años: 3 % ; 26-35años: 27 % ; 36-45años: 27 % ; 46-55años:33 % 56-65años: 10 %



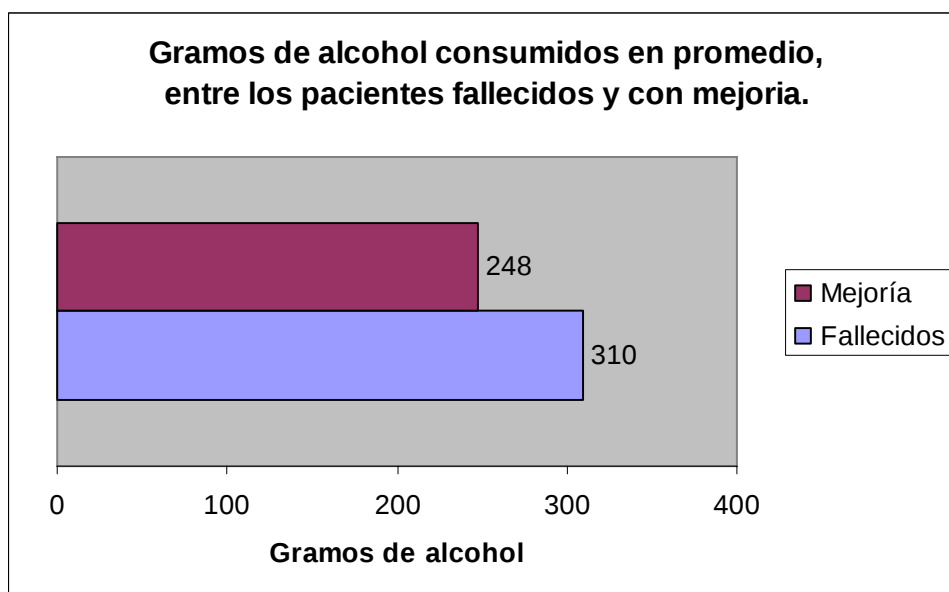
Gráfica 2. Distribución por género.



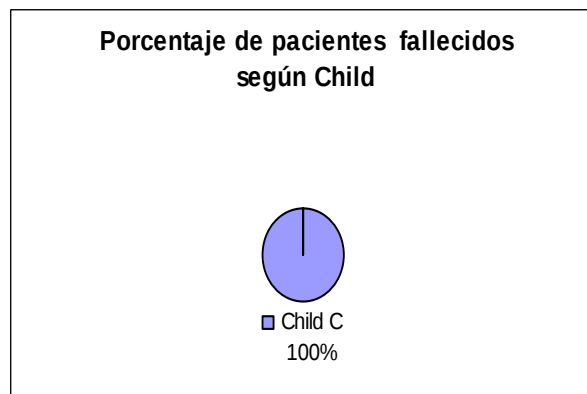
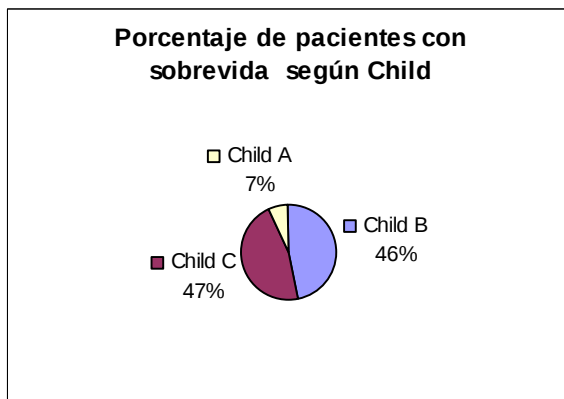
Gráfica 3. Defunciones vs Mejoría.



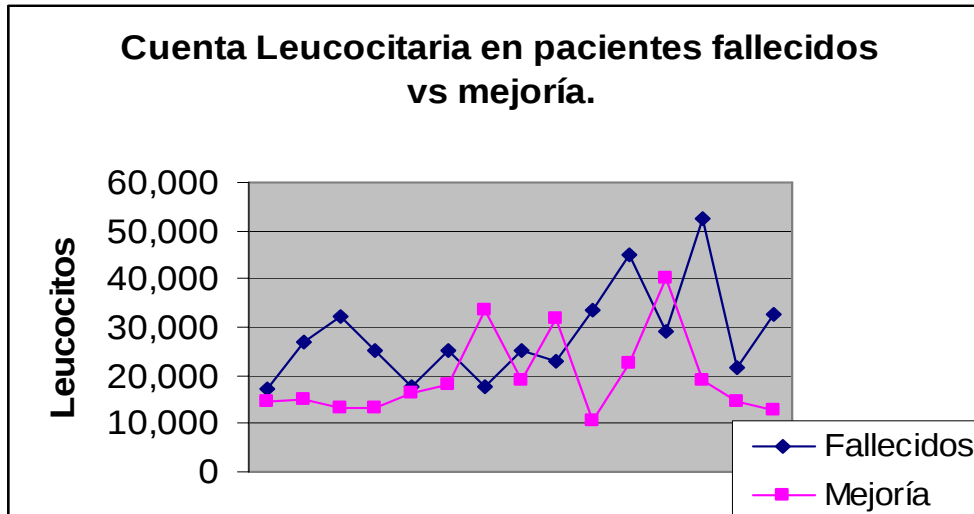
Gráfica 4. Promedio de gramos de alcohol consumidos entre ambos grupos.



Gráficas 5 y 6. Relación entre escala de Child con sobrevida y defunciones.

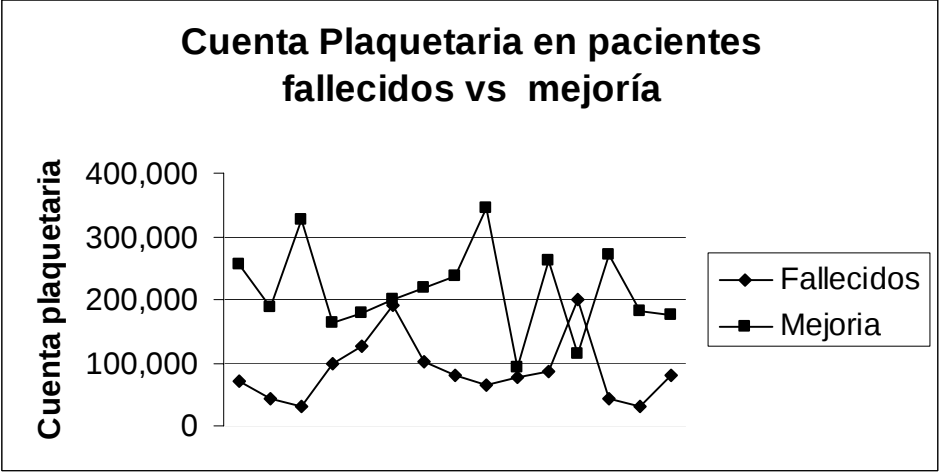


Gráfica 7 y 8. Cuenta leucocitaria y promedio en ambos grupos.

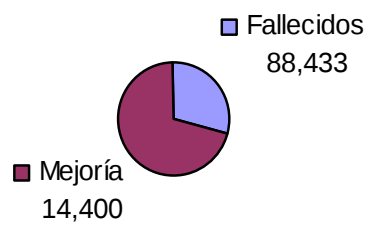




Gráfica 9 y 10. Cuenta plaquetaria y promedio en ambos grupos.

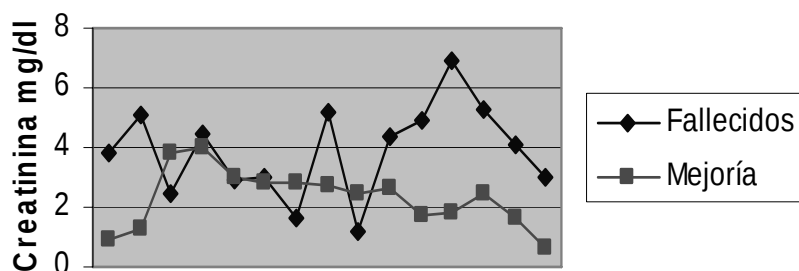


Promedio de cuenta plaquetaria en pacientes fallecidos vs mejoría

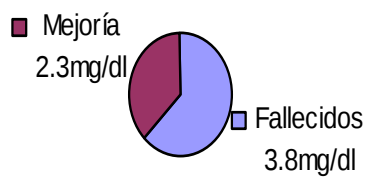


Gráfica 11 y 12. Nivel de creatinina y promedio en ambos grupos

Distribución de pacientes fallecidos vs mejoría según creatinina

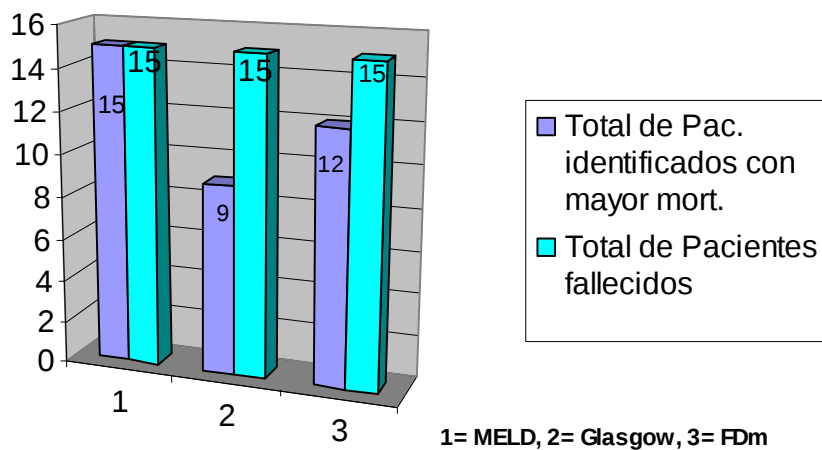


Promedio del valor de creatinina en pacientes fallecidos vs mejoría

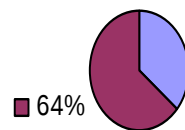


Gráfica 13, 14 y 15, 16. Pacientes identificados con mayor riesgo de mortalidad. Comparación entre los 3 Modelos.

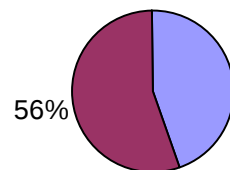
Num. de Pacientes identificados con riesgo de mayor mortalidad según MELD, Glasgow y FDM.

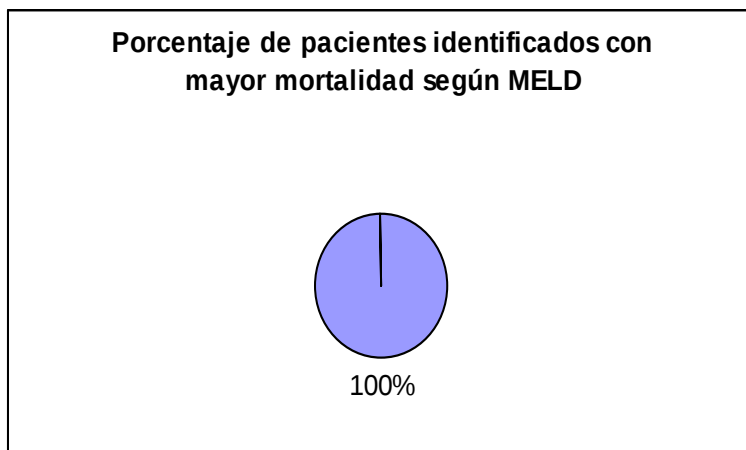


**Porcentaje de Pacientes Identificados con
mayor Mortalidad según Modelo Glasgow**

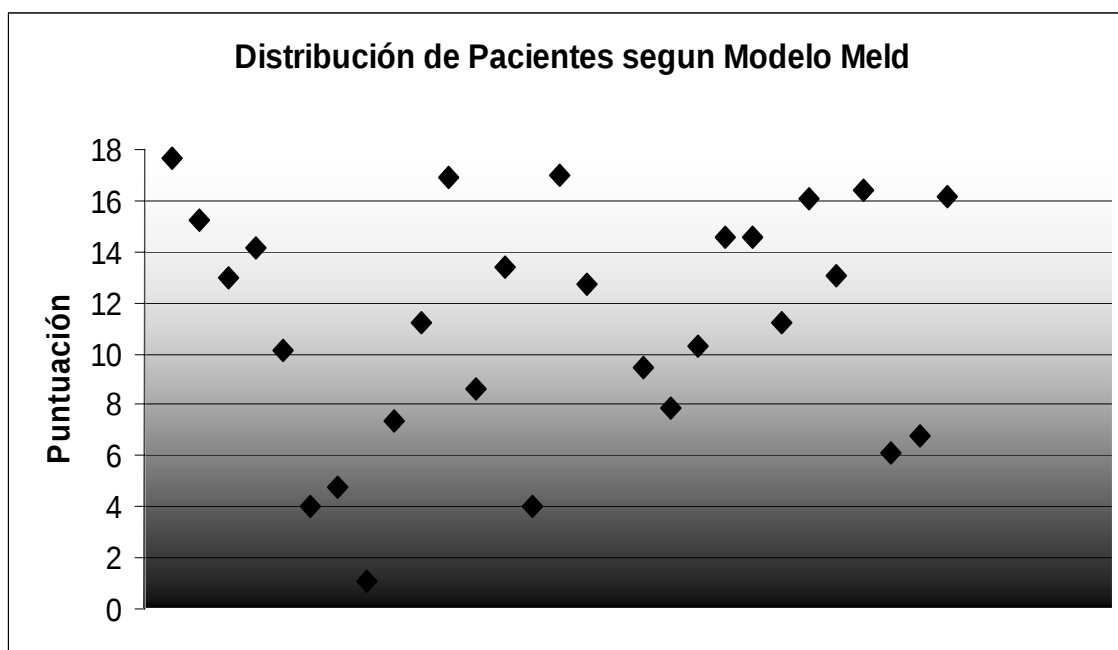


**Porcentaje de pacientes identificados con
mayor mortalidad según FDM**

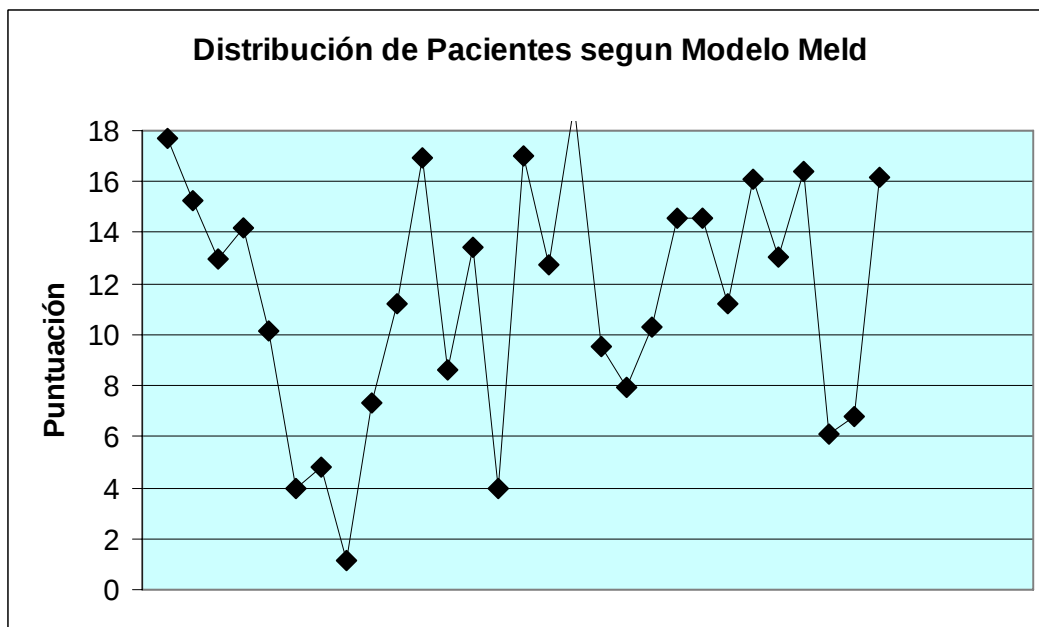




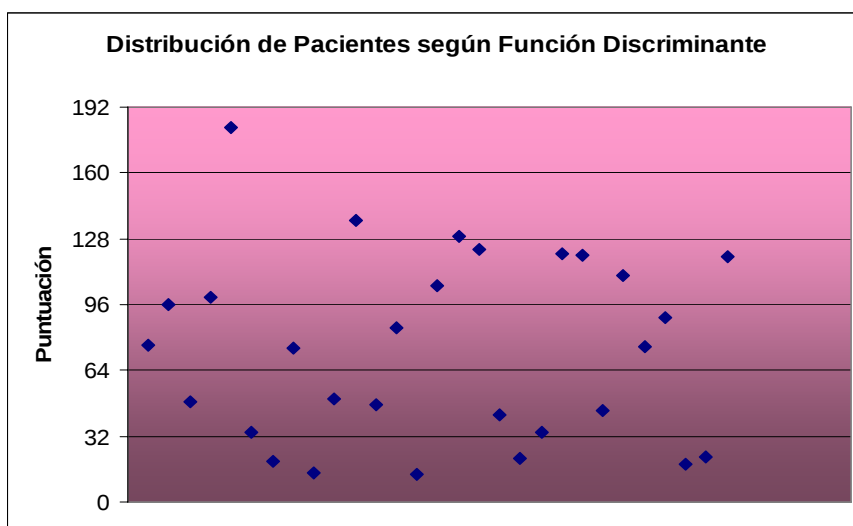
Gráfica 17. Modelo MELD >11 sobrevive a un mes 46 %, <11 sobrevive 96 %.



Gráfica 4: Escala de Glasgow día 1: >9 sobreviva del 46% a 28 días, <9 sobreviva del 87%; día 6, < 9, 93%, >9, 47%)



Gráfica 5: Función Discriminante ≥ 32 sobrevida a 2 meses 50 %.



DISCUSIÓN:

La hepatitis tóxica alcohólica es una enfermedad grave, con una mortalidad mayor al 60% en las primeras cuatro semanas de diagnóstico. Las formas más severas de esta enfermedad se han asociado con una alta mortalidad.

La identificación de los pacientes con alto riesgo de muerte es imprescindible para la toma de decisiones relacionadas con el manejo, así como para el desarrollo de estudios clínicos que evalúen posibles tratamientos.

En la actualidad se han desarrollado tres escalas pronósticas que incluyen distintas variables que identifican pacientes con alto riesgo de mortalidad: Función Discriminante, modelo MELD y Glasgow.

En nuestro estudio se identificó que además de las variables que se evalúan en los diferentes modelos, aquellos pacientes con edad mayor de los 50 años, deterioro importante en la función renal, escala de Child C, así como la cuenta plaquetaria baja influyeron en la sobrevida de estos pacientes.

El mayor porcentaje de pacientes correspondió al sexo masculino con una relación 6.5 a 1; se observó además que los gramos de alcohol no constituyen una relación causal con la severidad de la enfermedad.

En nuestra población el modelo que identificó de una manera más precisa a los pacientes con alto riesgo de mortalidad fue el modelo MELD con un 100% de precisión comparado con FDM (56%) y Glasgow (64%).

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Sass D, Shaikh O et al. Alcoholic Hepatitis. Clin Liver Dis 2006; 10: 229-235.
- 2.- Ceccanti M, Attili A et al. Acute Alcoholic Hepatitis. J Clin Gastroenterol 2006; 40(9): 833-842.
- 3.- Madhotora R, Gilmore T et al. Recent developments in the treatment of alcoholic hepatitis. Q J M 2003; 96: 391-400.
- 4.- Zhang F, Zhang J et al. Treatment of patients with alcoholic liver disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4(1): 13-17.
- 5.-Hines I, Wheeler M et al. Recent Advnces in Alcoholic Liver Disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004; 287: 310-314.
- 6.- Tsukamoto H, Lu S et al. Current Concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. Faselb journal 2001; 5: 1336-1348.
- 7.- Reuben A. Alcohol an the liver. Curr Opin Gastroenterol 2006; 22: 263-271.
- 8.- Haber P, Warner R et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. Journal of Gastroenterol and Hepatol 2003; 18:1332-1344.
- 9.- Wakin-Fleming J, Mullen K. Long-term Management of Alcoholic Liver Disease. Clin Liver Dis 2005. 9: 135-149.
10. Louvet A, et al. The Lille Model: A new tool for therapeutic Strategy with severe alcoholic Hepatitis Treated with Steroids. Hepatology, 2005. June ; 45(6): 1348-54.

- 11.-Caballería J. Tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda. En Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas y Biliares. Ed . por la Asociación Española para el Estudio del Hígado. Elba S.A., Madrid 2001, pps 99-97.
- 12.Levitsky J, Maillard E. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. Sem Liver Dis 2004; 24: 233-247.
- 13.McCullough AJ, O'Connor JF,. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998; 93: 2022-2036.
- 14.Parés A, Caballería J. Bases fisiopatológicas del tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda. Gastroenterol Hepatol 2004; 27 (Supl 1): 30-39.
- 15.Sougioutzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevris JN. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1337-1346.
- 16.Stewart SF, Day CP. The management of alcoholic liver disease. J Hepatol 2003; 38: S2-S13.
- 17.Tomé S, Lucey MR. Review article: Current management of alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 707-714.
18. Berry PA, Wendon JA.The management of severe alcoholic liver disease and variceal bleeding in the intensive care unit.Curr Opin Crit Care. 2006 Apr;12(2):171-7
19. Reuben A. Alcohol and the liver.Curr Opin Gastroenterol. 2006 May;22(3):263-71.
20. Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. Treatment of alcoholic liver disease.Dig Dis. 2005;23(3-4):275-84.

21. Adachi M, Brenner DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2005;23(3-4):255-63.
22. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):633-6.
23. Forrest EH. Prognostic evaluation of alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005 Oct;43(4):738-749.
24. Seitz HK, Salaspuro M, Savolainen M, Haber P, Ishii H, Teschke R, Moshage H, Lieber CS. From alcohol toxicity to treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Jul;29(7):1341-50.
25. Seitz HK, Lieber CS, Stickel F, Salaspuro M, Schlemmer HP, Horie Y. Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Jul;29(7):1276-81.
26. Mathurin P. Related Articles. Corticosteroids for alcoholic hepatitis--what's next?. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):526-33. Review.
27. Forrest E, Singhal S, Haydon G, Day C, Fisher N, Brind A, Hayes P. Grading alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):495; author reply 495-6.
28. Fishman F et al. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;17(7):759-62.
29. Sargent S. The aetiology, management and complications of alcoholic hepatitis. *Br J Nurs*. 2005 May 26-Jun 8;14(10):556-62.