

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD HOSPITALARIA
EN HEPATITIS ALCOHOLICA AGUDA

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

Dr. LUIS ENRIQUE HERRERA JIMENEZ

Tutores de Tesis:
Dr. Alfonso Gullías Herrero
Dr. Aldo Torre Delgadillo

Co-Tutor de Tesis:
Dr. Andrés Duarte Rojo

México D.F. Agosto 2008



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.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Tutor de tesis
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna en el INCMNSZ

Dr. Aldo Torre Delgadillo
Tutor de Tesis

Dr. Andrés Duarte Rojo
Co-Tutor de Tesis

Agradecimientos:

A Andrés Duarte Rojo, por su brillante contribución para la realización de éste trabajo, así como en mi formación académica.

A Aldo Torre Delgadillo, por la asesoría desinteresada y la motivación constante.

Dedicatoria:

“Enrique, Rosario, Iván e Isis, gracias por hacer de mi vida un lugar hermoso para vivir, todo por ustedes y para ustedes siempre”.

INDICE	Página
Introducción.....	6
Justificación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Material y Métodos.....	10
Análisis Estadístico.....	11
Resultados	12
Conclusiones.....	13
Tablas y Figuras	15
Bibliografía.....	21

Introducción:

La enfermedad hepática por alcohol comprende 3 fases clínicas e histológicas, a saber: el hígado graso, la hepatitis alcohólica aguda (HAA) y la cirrosis hepática alcohólica. La HAA es probablemente la enfermedad hepática con las manifestaciones clínicas y de laboratorio más floridas, sobre todo por su forma de presentación aguda. Sin embargo los mecanismos que desencadenan el inicio abrupto de los síntomas y signos en la mayoría de los sujetos que cursan con HAA se desconocen (1). La importancia estriba en el hecho de las tasas altas de mortalidad descritas en HAA de hasta 50 a 60% en las formas graves (2). Puede presentarse en alcohólicos crónicos, con o sin enfermedad hepática subyacente (HAA sobre un hígado con cirrosis concomitante), o bien en sujetos con ingesta moderada de alcohol que de forma súbita incrementan en forma considerable la cantidad consumida de alcohol en relación a problemas personales, familiares, sociales, etc. (definido en el DSM-IV como patrón mal adaptativo de uso de alcohol) (3). Las características clínicas más importantes de la HAA son la presencia de fiebre, hepatomegalia, hepatodinia, leucocitosis con neutrofilia, hiperbilirrubinemia y alteraciones de la coagulación. En las formas leves solo se pueden presentar malestar general y fiebre, en tanto que en las formas graves existen alteraciones a diversos órganos y sistemas, entre ellas afección renal, metabólica, neurológica y evidentemente hepática, con el potencial de producir falla hepática fulminante (4). Es por ello que la identificación de aquellos pacientes con las formas graves de la enfermedad es de extrema importancia, con la finalidad de instituir en ellos tratamiento precoz y agresivo,

para lo cual se han desarrollado diferentes escalas para identificar factores de mal pronóstico.

La primera escala propuesta para evaluar severidad en HAA fue la función discriminatoria (FD) o índice de Maddrey hace casi 30 años, que se calculaba a partir de la multiplicación de 4.6 x el tiempo de protrombina y al resultado se le sumaba el valor de la bilirrubina total. Se estableció un punto de cohorte de 93, en base al cual la mortalidad en Maddrey mayor a 93 era del 75% a 28 días, mientras que con un Maddrey menor a 93 la mortalidad a 28 días fue del 0% a 28 días (5). Sin embargo la FD o Maddrey se modificó a finales de la década de los 80's, su cálculo se estimó como sigue: $4.6 (\text{TP paciente} - \text{TP testigo}) + \text{BT}$. El punto de corte se estableció entonces en 32 con base en nuevos estudios de mortalidad; Maddrey mayor a 32 mortalidad a 28 días de 65%, con Maddrey menor a 32 la mortalidad a 28 días fue de 93% (6). Basándose en éste y otros estudios, el Colegio Americano de Gastroenterología recomendó el uso del Maddrey modificado para definir HAA grave; todos aquellos enfermos con un valor mayor a 32 cumplen criterios de gravedad y son tributarios a tratamiento con esteroides (7). El Maddrey modificado se ha considerado como un índice altamente sensible pero poco específico, con base en otros ensayos que han demostrado que pacientes con Maddrey mayor a 32 sobreviven aún sin tratamiento (8). Por ello, se ha intentado validar otras escalas en HAA para establecer gravedad y/o predecir mortalidad. La escala Model for end stage liver disease o MELD (por sus siglas en inglés) fue desarrollada a principios del presente siglo en la Clínica Mayo (9), inicialmente se creó para predecir supervivencia en pacientes sometidos a cortocircuito porto-sistémico intrahepático transyugular (TIPS por sus siglas en

inglés) (10). Su cálculo incorpora 3 variables de laboratorio; INR, creatinina sérica y bilirrubina total, a partir de la siguiente fórmula matemática: $MELD = 9.57 \times \log(\text{creatinina}) + 3.78 \times \log(\text{bilirrubina total}) + 11.2 \times \log(\text{INR}) + 6.43$.

En 3 estudios que compararon MELD vs Maddrey, aquél fue en todos casos superior para calcular mortalidad en HAA (11-13), en uno de ellos se comparó además contra Child-Pugh, resultando MELD superior a éste también (11), si bien cabe destacar que no se ha validado el uso de Child en HAA para detectar gravedad o predecir mortalidad. El punto de gravedad para MELD en HAA es mayor a 11, el cual se asoció a mortalidad a los 3 meses de 20%, por el contrario los enfermos con MELD menor o igual a 11 tienen excelente supervivencia (12).

Sin embargo, el cálculo de MELD es complejo y requiere de calculadora o computadora de mano. Es por ello que en el Reino Unido en 2005 se desarrolló una nueva escala que incorporó nuevas variables, tanto clínicas como de laboratorio para establecer HAA grave. Se nombró escala Glasgow en hepatitis alcohólica (GAHS por sus siglas en inglés). Las variables incluidas fueron edad, leucocitos, BUN, relación TP paciente/testigo y bilirrubina total. A cada una de ellas se le asignó un valor predeterminado y la suma de ellos establece el cálculo final (14) (Tabla 1). El análisis de mortalidad en estudio subsecuente mostró un valor de GAHS menor o igual a 9 asociado a probabilidad de supervivencia a los 48 días del 85% (1). Hay pocos estudios que comparan directamente a GAHS vs MELD, en uno publicado en el 2007, cuyo objetivo primario no fue precisamente el comparar dichas escalas, MELD fue discretamente superior a GAHS para predecir mortalidad (15).

Justificación:

Reconocer las variables tanto clínicas como de laboratorio capaces de predecir mortalidad hospitalaria en hepatitis alcohólica aguda determinará que pacientes requieren de un manejo mas intensivo y monitorización mas estrecha lo cual impactará finalmente en una mejor atención a los enfermos.

Hipótesis:

Las escalas pronósticas para hepatitis alcohólica calculadas al ingreso son útiles para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes atendidos en un hospital de referencia en México. De éstas, Maddrey y Child-Pugh tienen menor utilidad clínica, en comparación con GAHS y MELD. Además, alguna otra variable clínica o de laboratorio (independientemente de su inclusión en estas escalas) puede tener similar o mayor utilidad pronóstica que las escalas ya mencionadas.

Objetivos:

Determinar en un hospital de referencia cuál de las escalas pronósticas (MELD, Maddrey, Child Pugh, GAHS) es mejor para predecir mortalidad hospitalaria, en un grupo de pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica aguda.

Como objetivo secundario se buscará identificar si existe alguna variable clínica o de laboratorio -incluida o no en las escalas arriba mencionadas- con capacidad similar o superior a las escalas ya mencionadas, para predecir mortalidad hospitalaria.

Material y métodos:

Realizamos un análisis retrospectivo de los expedientes de 57 pacientes hospitalizados en el INCMNSZ con el diagnóstico de hepatitis alcohólica aguda, durante el periodo de junio de 1996 a mayo de 2007. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y/o histopatológico de HAA con o sin cirrosis hepática concomitante. Se excluyeron aquellos casos con evidencia inicial o subsecuente de hepatitis viral activa, hepatitis autoinmune, obstrucción biliar o hepatocarcinoma, así como también expedientes sin estudios de laboratorio que permitieran el cálculo de las escalas mencionadas. De los expedientes, se obtuvieron datos demográficos como edad, género, IMC y comorbilidades, las variables de laboratorio al ingreso recabadas fueron: leucocitos, hemoglobina, plaquetas, bilirrubina total, AST, ALT, albumina, tiempo de protrombina, glucosa, creatinina, BUN (se calculó urea para determinar GAHS a partir del BUN), sodio y potasio.

La definición operacional de las características clínicas al ingreso fue como sigue: encefalopatía se determinó por hallazgos clínicos tomándola como presente a partir del grado I de la clasificación de West-Haven. Ascitis se consideró presente cuando se evidenció por ultrasonido (US) abdominal; cuando no se contó con éste a partir de la exploración física (sólo si clínicamente era evidente). Insuficiencia renal cuando la creatinina al ingreso se encontró por arriba de 1.5 mg/dl. Se determinó la presencia de infección cuando los hallazgos clínicos que la sugerían se complementaron con estudios adicionales (EGO, Rx de tórax, US, TAC) y se confirmaron en algunos casos con aislamiento microbiológico en cultivos. Derrame pleural cuando se le encontró en la Rx de tórax del ingreso.

Hepatomegalia definida por hallazgos a la exploración física (si era clínicamente evidente) y complementado con US. Esplenomegalia definida por hallazgos a la exploración física (si era clínicamente evidente) y complementado con US. Se revisó la evolución del paciente durante la hospitalización hasta su egreso o bien hasta el deceso.

Análisis Estadístico:

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 12.0.

La edad e IMC se expresan como media DE. Debido a que las demás variables continuas no tuvieron distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, éstas se expresan en medianas e intervalo intercuartilar. Las variables categóricas se expresan en porcentajes. El análisis estadístico de variables continuas se realizó a través de la prueba de U de Mann-Whitney y las variables categóricas con prueba de Chi-cuadrada. Una vez identificadas las variables asociadas a mortalidad en el análisis bivariado (tanto los índices pronósticos señalados como variables aisladas) se realizó un análisis multivariable de regresión logística para determinar aquéllas que mantenían su efecto de manera independiente. En éste último se incluyeron los cuatro índices pronósticos ya mencionados, así como las variables del análisis bivariado con $p < 0.15$.

Resultados:

Del total de pacientes estudiados 13 de 57 fallecieron durante la internación, hubo un franco predominio del género masculino con relación al número de casos, de las 8 mujeres incluidas en el estudio ninguna falleció. La edad y el IMC promedio al ingreso para vivos y muertos se muestran en la tabla 2. Los valores obtenidos para cada una de las escalas (Child, Maddrey, MELD y GAHS) se muestran en la tabla 3 así como la comparación con mortalidad. Con relación a la escala MELD, no se pudo calcular en 14 pacientes ya que no se contaba con INR al ingreso (el valor del INR en tiempos de coagulación era un ensayo no estandarizado en el laboratorio del Instituto al ingreso de los primeros casos). Se sometieron a análisis las variables de laboratorio obtenidas al ingreso y se compararon con mortalidad hospitalaria, los resultados se muestran en la tabla 4. La tabla 5 muestra los resultados del análisis estadístico cuando se compararon las características clínicas al ingreso con mortalidad. La tabla 6 muestra los resultados del análisis de regresión donde se incluyeron las escalas pronósticas al ingreso, en dicho modelo solo MELD conservó significancia estadística ($p=.023$). En el modelo de análisis multivariado que se muestra en la tabla 7, de las variables con $p<0.15$ (se excluyó de éste modelo el valor de creatinina por considerarse análogo al BUN) solo BUN conservó valor estadístico para predecir mortalidad ($p=.011$), tomando un punto de corte por arriba de 25.1 mg/dl la sensibilidad es de 92% y la especificidad de 81%. Si bien el sodio no tuvo significancia estadística en el modelo inicial (bivariado), se incluyó en el modelo multivariado por razones fisiopatológicas de interés para los autores y tuvo tendencia a la significancia estadística ($p=.069$). Ninguna de las escalas

propuestas para predecir mortalidad en HA conservó valor estadístico en dicho análisis. Cuando se comparó mortalidad hospitalaria entre enfermos con HAA asociada a cirrosis hepática y pacientes con HAA sin cirrosis hepática, no hubo diferencia ($p=.991$). En la figura 1 se muestra la curva ROC para las escalas pronósticas al ingreso. La figura 2 corresponde a la curva ROC del BUN.

Conclusiones:

Es de vital importancia identificar al ingreso qué enfermos con el diagnóstico de hepatitis alcohólica tienen un mayor riesgo de complicaciones o muerte, con la idea de asegurar en ellos un tratamiento más agresivo y vigilancia estrecha. El índice de Maddrey, la escala más usada al menos en nuestro medio, carece de utilidad para identificar mortalidad hospitalaria en HAA, sin embargo, ésta es la que dicta la necesidad del uso de esteroides cuando su valor es mayor a 32. Child-Pugh, si bien no del todo validada para predecir mortalidad en HAA, se calcula casi de forma rutinaria en cualquier enfermo con hepatopatía que acude a un centro hospitalario en busca de atención médica independientemente del motivo de ingreso. En el presente estudio demostramos que tanto Maddrey como Child carecen de utilidad para identificar aquellos enfermos con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria y tal situación se debe probablemente a que ninguna de ellas incluye para su cálculo la estimación de la función renal como lo hacen –al menos de forma indirecta- GAHS y MELD, las cuales en el análisis bivariado tuvieron significancia estadística (MELD conservó significancia incluso en el análisis de regresión de las 4 escalas). Estas últimas escalas se calculan entre otras cosas con el valor de urea para GAHS y de creatinina para MELD, lo cual propone que es precisamente el deterioro de la función renal al ingreso lo que predice mejor que enfermos tienen mayor riesgo de morir. Tal hipótesis se sostiene en el análisis multivariado ya que el valor de BUN conservó significancia estadística. La medición de la creatinina sérica se basa en la reacción de Jaffe en muchos de los ensayos de laboratorio y a menos de que se realice corrección bioquímica de los valores (la cual no siempre está disponible), su valor en el

contexto de hiperbilirrubinemia tiende a subestimarse (16), es por ello que decidimos usar BUN sobre creatinina para estimar función renal. Sin embargo, el valor de BUN podría ser no solamente un reflejo de disfunción renal, sino también de sangrado gastrointestinal, situación común en hepatópatas y que no se pudo determinar en los enfermos estudiados ya que no existía en los expedientes algún dato fidedigno que confirmara o bien descartara sangrado gastrointestinal (no a todos se les practicó endoscopia, el valor del guayaco si bien sensible es poco específico). Por lo anterior, proponemos que se calculen al ingreso GAHS y MELD como índices de gravedad y potencialmente de mortalidad, con especial atención en la función renal.

Tabla 1 Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale

	1	2	3
Edad (años)	< 50	> 50	-
Leucocitos (10/mm ³)	< 15	> 15	-
Urea (mg/dl)	< 14	> 14	-
PT ratio (s)	< 1.5	1.5 - 2.0	> 2.0
BT (mg/dl)	< 7.3	7.3 – 14.6	> 14.6

Tabla 2 Características demográficas al ingreso

	Vivo	Muerto	p
	Promedio (DE)	Promedio (DE)	
Edad	43.8 (10.6)	46.7 (11.8)	0.399
Género			
Hombres	36/49	13/49	.097
Mujeres	8/8	0/8	
IMC	25.9 (4.1)	27.0 (4.3)	0.457

Tabla 3 Análisis Bivariado de puntaje en las escalas pronósticas al ingreso comparado con mortalidad Hospitalaria.

Escala	Puntaje Vivos	Puntaje Muertos	p
Child Pugh	11 (10-12)	12 (11-13)	.057
Maddrey	42 (25-67)	68 (41-80)	.057
GAHS	9 (7-10)	10 (10-11)	.005
MELD	24 (15-31)	35 (29-37)	.016

Tabla 4 Análisis Bivariado de variables de laboratorio al ingreso comparadas con mortalidad Hospitalaria.

Variables de laboratorio	Vivo	Muerto	P
Leucocitos (10/mm ³)	15.1 (8.9-21.3)	22.8 (13.7-30.5)	.033
Hemoglobina (g/dl)	13.0 (11.1-14.2)	13.2 (8.2-15.4)	.812
Plaquetas (10/mm ³)	207 (119-314)	199 (161-337)	.805
Bilirrubina Total (mg/dl)	18.1 (6.6-24.7)	19.5 (13.2-28.5)	.318
AST (u/lt)	119 (85-173)	180 (116-340)	.115
ALT (u/lt)	45 (33-94)	65 (41-123)	.497
Albúmina (g/dl)	2.2 (1.8-2.9)	1.8 (1.5-2.4)	.135
TP (s)	18.3 (14.7-20.6)	23 (18.5-25.1)	.047
Glucosa (mg/dl)	106 (87-133)	106 (91-151)	.555
Creatinina (mg/dl)	1.1 (0.9-1.4)	2.4 (1.6-4.2)	.000
BUN (mg/dl)	12.8 (8.3-18.0)	50 (35-86)	.000
Sodio (meq/lt)	132 (128-135)	128 (125-138)	.384
Potasio (meq/lt)	3.8 (3.2-4.5)	4.5 (3.5-5.2)	.110

Tabla 5 Análisis Bivariado de características clínicas al ingreso comparadas con mortalidad Hospitalaria.

Variables Clínicas	Vivo N (%)	Muerto N (%)	P
Encefalopatía	14/27 (51.8)	7/8 (87.5)	.071
Ascitis	18/27 (66.6)	8/8 (100)	.058
Insuficiencia renal	9/27 (33.3)	7/8 (87.5)	.007
Infección	8/27 (29.6)	2/8 (25)	.799
Derrame Pleural	2/27 (7.4)	0/8 (0)	.428
Hepatomegalia	19/27 (70.3)	4/8 (50)	.286
Esplenomegalia	13/27 (48.1)	4/8 (50)	.927
Ictericia	24/27 (88.8)	8/8 (100)	.324

TABLA 6 Análisis Regresión Logística

Análisis multivariado (1)	Sig.	OR	IC 95%
MELD	.023	1.187	1.024-1.377

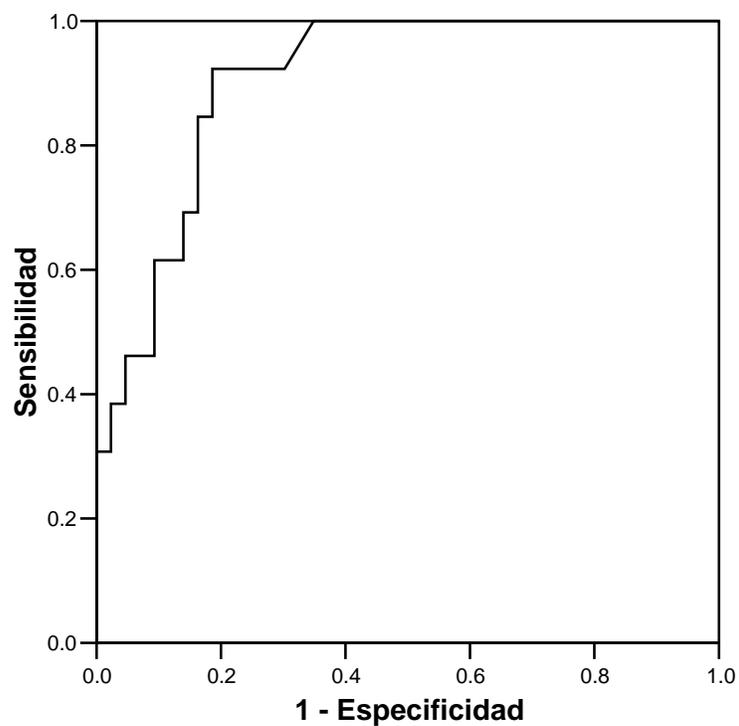
(1) Ajustado para GAHS, Child-Pugh, Maddrey.

Tabla 7 Análisis Regresión Logística

Análisis multivariado (2)	Sig.	OR	IC 95%
BUN	.011	1.119	1.026-1.221
Sodio	.069	.764	.572-1.021

(2) Ajustado para insuficiencia renal, encefalopatía, ascitis, TP, potasio, leucocitos.

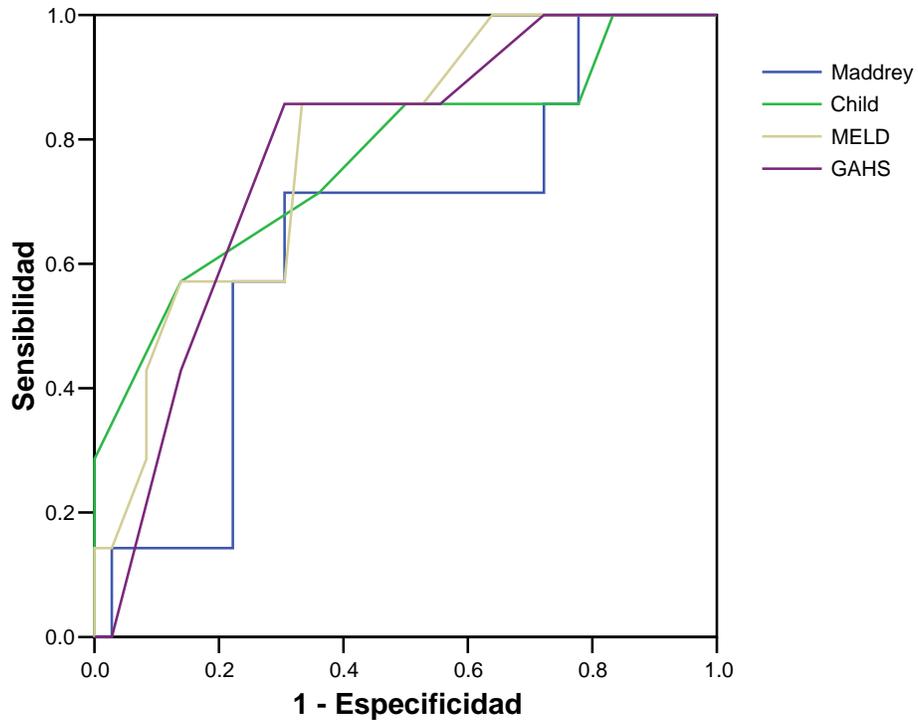
Figura 1 Curva ROC para BUN al ingreso



Area Bajo la curva

Variable	Area	Std. Error	Sig.	IC 95%	
				Inferior	Superior
MELD	.778	.086	.021	.609	.946

Figura 2 Curva ROC escalas al ingreso



Area Bajo la curva

Escalas al ingreso	Area	Std. Error	Sig.	IC 95%	
				Inferior	Superior
Maddrey	.643	.112	.236	.423	.863
Child Pugh	.768	.110	.026	.551	.984
Meld	.790	.085	.016	.622	.957
GAHS	.778	.086	.021	.609	.946

Bibliografia:

- 1.- Ceccanti M, Attili A, Balducci G *et al.* Acute Alcoholic Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:833-842.
- 2.- Maddrey WC. Alcoholic hepatitis pathogenesis and approach to treatment. *Scand J Gastroenterol* 1990;25 (suppl): 118-130.
- 3.- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR, Am Psychiatric Assoc. 2000:235-247.
- 4.- Mailliard Mark. Alcoholic liver disease. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill: 2005:1855-1858.
- 5.- Maddrey WC, Boitnott JK, Marshall S *et al.* Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199.
- 6.- Carithers RL, Herlong F, Mae Diehl A *et al.* Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1989;110:685.
- 7.- Mc Cullough AJ, Barry JF. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American college of gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
- 8.- Goddard CJR, Evans CDJ, Stewart S. *et al.* A novel, simple scoring system accurately predicts death from alcoholic hepatitis. *J R Coll Physicians Edinb* 2005;35:223-224.
- 9.- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M *et al.* A model to predict survival in patients with end- stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
- 10.- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD *et al.* A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology*

2000;31:864-871.

11.- Srikureja W, Kyulo N, Runyon B *et al.* MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J. Hepatol* 2005;42:700-706.

12.- Dunn W, Jamil L, Brown L *et al.* MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-358.

13.- Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo end-stage liver disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.

14.- Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S *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.

15.- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M *et al.* The Lille Model a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45:1348-1354.

16.- Lolekha P, Strtong N. Comparison of techniques for minimizing interference of bilirubin on serum creatinine determined by the kinetic Jaffe reaction. *J Clin Lab Anal* 1994;8:391-399.