

**Facultad de Medicina**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**HEPATITIS TOXICA POR ALCOHOL: PREVALENCIA DE  
MORTALIDAD EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D. Y  
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA  
PRESENTA**

**DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA.**

**ASESORES DE TESIS: DR. JOSÉ LUIS PÉREZ HERNÁNDEZ.  
DRA. AURORA E. SERRALDE ZÚÑIGA.**

**PROFESOR TITULAR: DR. FERNANDO BERNAL SAHAGÚN.**

**MÉXICO, D. F. JUNIO DE 2009**



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.

## ÍNDICE

	Página.
I. Marco teórico.	4
a) Introducción.	4
1.- Generalidades.	4
2.- Metabolismo del alcohol.	5
3.- Fisiopatología.	6
4.- Anatomía patológica.	7
5.- Características Clínicas.	8
6.- Alteración en las pruebas bioquímicas.	9
7.- Estatificación de la severidad y pronóstico.	9
8.- Tratamiento actual.	11
II. Objetivos.	12
a) Objetivo primario.	12
b) Objetivos secundarios.	13
III. Diseño del estudio.	13
IV. Materiales y Métodos.	14
a) Metodología.	14
b) Severidad de la Hepatitis Tóxica por Alcohol.	15
c) Complicaciones desarrolladas por la cohorte.	16
d) Criterios de inclusión.	16
e) Criterios de exclusión.	17
f) Criterios de eliminación.	17

	Página
g) Análisis estadístico.	17
V. Resultados.	18
VI. Discusión.	35
VII. Conclusiones.	38
VIII. Bibliografía	39
IX. Apéndices.	43

## **I. MARCO TEÓRICO.**

### **a) Introducción.**

#### **1.- Generalidades.**

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. De acuerdo con estimaciones realizadas por el Centro de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) de nuestro hospital, su frecuencia es de 118/100,000 en hombres y de 21/100,000 en mujeres. Según este informe, los grupos de edad más afectados corresponden a los que se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se sabe también que 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol <sup>(1)</sup>.

El alcohol se considera una toxina hepática directa; sin embargo, solo alrededor de 10 a 20% de los alcohólicos desarrollarán Hepatitis Alcohólica. Esto implica una interacción compleja de factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios, e inmunidad <sup>(2)</sup>.

La Hepatitis Tóxica por Alcohol se origina por la ingesta abundante de etanol aunado a un consumo del mismo por tiempo prolongado y se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general, esta última con elevado índice de mortalidad <sup>(3)</sup>. La mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de Hepatitis Tóxica por Alcohol varía enormemente. En general, los pacientes con enfermedad leve requerirán únicamente tratamiento de soporte y control sintomático, con respuesta adecuada; sin embargo, pacientes con enfermedad severa difícilmente responden a cualquier forma de tratamiento <sup>(4)</sup>.

La cantidad y duración de la ingesta de alcohol son los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. El tipo de bebida y los patrones de consumo son factores que están menos claros. Las mujeres son más susceptibles; es decir, desarrollan enfermedad hepática avanzada con la ingesta de menores cantidades de alcohol, en comparación con los hombres. Las diferencias dependientes del género resultan de los efectos pobremente comprendidos de los estrógenos y el metabolismo del alcohol <sup>(2)</sup>. Se ha reportado en la literatura que la mayor susceptibilidad del género femenino pudiera deberse a una menor actividad de Alcohol Deshidrogenasa (ADH) gástrica, resultando en una mayor concentración plasmática de etanol <sup>(5, 6, 7)</sup>. La raza también es un factor importante, siendo los hispanos quienes parecen ser más susceptibles. La

cantidad determinante para desarrollar enfermedad hepática por alcohol se estima en alrededor de 60 a 80 gramos por día por al menos 10 años para el género masculino; mientras que para el género femenino es suficiente una ingesta de alrededor de 20 a 40 gramos de alcohol por día por al menos 10 años. La ingesta de 160 gramos de alcohol por día se asocia con incremento en el riesgo de hasta 25 veces más para desarrollar cirrosis <sup>(2)</sup>.

La infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC) es un factor de comorbilidad importante en la progresión de la enfermedad hepática por alcohol. Incluso la ingesta moderada de alcohol (20 a 50 gramos de alcohol por día) incrementa el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se sabe que, los pacientes con infección crónica por VHC y que son alcohólicos desarrollan enfermedad hepática descompensada a menor edad y tienen peor pronóstico respecto de la sobrevivencia. Además, la ingesta de alcohol mayor a 50 gramos por día en pacientes infectados por VHC, disminuye la eficacia del tratamiento con interferón <sup>(2)</sup>.

El daño hepático por alcohol puede también verse agravado por factores metabólicos como la obesidad y el hígado graso <sup>(2)</sup>.

## **2.- Metabolismo del alcohol.**

Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol, sin embargo el hígado es el órgano que posee los sistemas enzimáticos con mayor especificidad <sup>(8)</sup>.

La primera fase en el metabolismo del etanol ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima Alcohol Deshidrogenasa (ADH) <sup>(9, 10)</sup>.

En el hígado, el etanol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: El sistema de la Alcohol Deshidrogenasa (ADH) localizado en el citosol; el Sistema Microsomal Oxidante del Etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplasmático; y el sistema de la Catalasa, ubicado en los peroxisomas <sup>(11, 12, 13)</sup>.

La ADH metaboliza el 80% de la cantidad total de etanol, formando acetaldehído. Simultáneamente hay reducción del cofactor Nicotina-Adenina-Dinucleótido (NAD) a Nicotina-Adenina-Dinucleótido Reducido (NADH). El acetaldehído es convertido en acetato a nivel mitocondrial por la enzima acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH). El acetaldehído es un metabolito altamente tóxico <sup>(11)</sup>.

Durante el consumo crónico del alcohol, la actividad de la ADH origina exceso de NADH, alterándose el equilibrio REDOX. Este cambio en el potencial electroquímico origina hiperlactacidemia, cetosis, aumento en la concentración de cefalotriaxo, y deterioro del ciclo del ácido cítrico. Asimismo, el exceso de NADH, favorece la acción de la xantina oxidasa, que durante la degradación de las purinas, libera radicales libres de oxígeno, este hecho es la base del daño inducido por el etanol <sup>(14)</sup>.

Durante el consumo crónico de alcohol hay gran actividad del sistema Microsomal Oxidante del Etanol (MEOS), el cual metaboliza hasta el 10% del etanol ingerido. Esto se debe a la inducción del citocromo P450, que libera electrones incrementando aún más la formación de radicales libres de oxígeno <sup>(15, 16)</sup>.

En condiciones normales o fisiológicas la catalasa metaboliza menos del 1% del etanol. Sin embargo, en casos de alcoholismo crónico, Handler reportó incremento en su actividad debido al aumento de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a partir de la oxidación de los ácidos grasos <sup>(17)</sup>.

### **3.- Fisiopatología.**

Es bien conocido que el Factor de Necrosis Tumoral - alfa (TNF - alfa) juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. Las actividades que desempeña el TNF - alfa son mediadas a través de los receptores p55 y p75 ( TNFRp55 y TNFRp75). Los receptores solubles del TNF - alfa (TNFsRp55 y TNFsRp75) se derivan del enclavamiento proteolítico de las porciones extracelulares de sus respectivos receptores de membrana asociados al TNF. Existen reportes acerca de la elevación progresiva de los niveles plasmáticos de dichos receptores solubles (TNFsRp55 y TNFsRp75), conforme es mayor la severidad del daño hepático, alcanzando valores máximos en pacientes cirróticos con Hepatitis tóxica por Alcohol Severa <sup>(18)</sup>.

Dentro de la fisiopatología de la Hepatitis Tóxica por Alcohol se sabe que el TNF - alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol. El etanol promueve el daño hepático al alterar la transducción de señales, ocasionando predominancia de las señales de muerte celular (apoptosis y necrosis). El estrés oxidativo, que favorece la peroxidación de lípidos también se ha implicado en el daño hepático necrótico por etanol. Además, el etanol induce al citocromo P450 en

los microsomas; así como, a la xantina oxidasa molibdo-flavo enzima en el citosol. El P450 metaboliza al acetaldehído derivado del metabolismo del etanol, durante este paso se generan radicales libres tóxicos. La activación de células de Kupffer y la liberación de sus citocinas pro-inflamatorias, incluyendo al TNF - alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático <sup>(18)</sup>.

La respuesta inmune innata, a través de la liberación de macrófagos la liberación de quimiocinas y citocinas, TNF- alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8; así como, la respuesta inmune adaptativa a la formación de acetaldehído y radicales hidroxietilo, también son responsables de la patogénesis del daño inducido por etanol en la Hepatitis Tóxica Alcohólica. Diversas intervenciones terapéuticas han sido empleadas, centrándose en bloquear uno o más de los mecanismos implicados en la patogénesis del daño hepático inducido por el etanol <sup>(19)</sup>.

#### **4.- Anatomía patológica.**

El hígado graso o esteatosis hepática es la respuesta histopatológica inicial en respuesta al consumo excesivo de alcohol, suele ser más intensa en los hepatocitos perivenulares, lo cual coincide con la localización de la Deshidrogenasa de Alcohol, principal enzima implicada en el metabolismo del etanol. Posteriormente, el consumo continuo de alcohol conlleva a acumulación de grasa en la totalidad del lobulillo hepático. Estos cambios son reversibles al suspender la ingesta de alcohol. Sin embargo, ciertos hallazgos anatomopatológicos, tales como, las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden asociarse con lesión hepática progresiva <sup>(2)</sup>.

En la Hepatitis Tóxica por Alcohol, la característica histopatológica fundamental es la degeneración en “balón” de los hepatocitos, necrosis en placas, infiltración por polimorfonucleares y fibrosis en los espacios perivenular y perisinusoidal de Disse. Es en los casos más floridos en los cuales se presentan los Cuerpos de Mallory, pero estos no son específicos ni son una condición indispensable para establecer el diagnóstico. Al igual que la esteatosis hepática, los cambios histopatológicos en la Hepatitis Alcohólica, son reversibles al suspender la ingesta de alcohol. Ocurre progresión a cirrosis hasta en el 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia <sup>(2)</sup>.

### Clasificación Histológica de la Hepatitis Alcohólica:

a) *Hepatitis alcohólica mínima*: Se caracteriza por la presencia de degeneración en “balón” con necrosis de algunos hepatocitos. Hay escasos cuerpos de Mallory e infiltración leucocitaria leve.

b) *Hepatitis alcohólica florida*: En estos casos hay marcada degeneración en “balón” con necrosis parenquimal confluyente y compromiso de la mayoría de las zonas centrolobulillares. La reacción inflamatoria es intensa con infiltración importante de polimorfonucleares y hay hiperplasia de las células de Kupffer. Generalmente hay presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis alrededor de los hepatocitos en “balón” y degenerados.

c) *Hepatitis alcohólica severa*: Se caracteriza por afección intensa de la zona perivenular, con formación de puentes necróticos centro-centrales y centro-portales. En casos severos la necrosis celular origina áreas de colapso, con formación de puentes fibróticos. La denominada necrosis hialina esclerosante se observa en casos extremos como resultado de pérdida masiva de hepatocitos. En fases avanzadas hay desorganización de la arquitectura hepática, quedando el parénquima rodeado de puentes necróticos <sup>(20, 21)</sup>.

## **5.- Características Clínicas.**

La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas <sup>(2, 22)</sup>. La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho, se han descrito como síntomas frecuentes. La ictericia se presenta en un 10-15% de casos <sup>(20)</sup>. Alrededor del 60% de pacientes con hepatitis alcohólica leve o moderada no presentan sintomatología.

La hepatitis alcohólica severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre hepatomegalia e ictericia e incluso puede presentarse como un cuadro de falla hepática aguda <sup>(2, 22, 23)</sup>. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues debe considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño encefálico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff).

La presencia de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico, puede deberse a sepsis, uso de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal <sup>(24)</sup>.

## **6.- Alteraciones en las pruebas bioquímicas.**

Elevación de las transaminasas 2 a 7 veces sobre el valor normal de referencia, pero que rara vez superan las 400U/L. La relación AST/ALT (Aspartato aminotransferasa / Alanina aminotransferasa) por lo común es mayor a 1, generalmente mayor a 2. La bilirrubina muestra incremento extraordinario a pesar de incremento leve en la fosfatasa alcalina. Discreta elevación de gama glutamil transpeptidasa (GGT). El incremento en el número de polimorfonucleares circulantes por arriba de las 5500 células/microlitro se correlaciona con la infiltración de neutrófilos en los lobulillos hepáticos y anticipa la presencia de hepatitis alcohólica grave cuando el índice discriminativo de Maddrey es superior a 32 <sup>(2, 22)</sup>.

Las alteraciones en la función sintética del hepatocito indican una enfermedad de mayor gravedad. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en asociación a enfermedad hepática avanzada <sup>(2)</sup>.

## **7.- Estadificación de la severidad y pronóstico.**

En la actualidad, se dispone de varios sistemas de estadificación para predecir la sobrevida en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol. La primera clasificación que surgió fue para estratificar el riesgo de pacientes cirróticos que serían sometidos a intervención quirúrgica, fue la de Child – Turcotte modificada por Pugh (Ver Apéndice I), esta constituye una herramienta clínica pronóstica de fácil acceso en pacientes cirróticos; sin embargo, en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol, existen otras específicamente diseñadas para predicción de sobrevida <sup>(19)</sup>.

Para estimar la severidad de la Hepatitis Tóxica por Alcohol se dispone del índice discriminador de Maddrey (Ver Apéndice II) que toma en cuenta la función del tiempo de protrombina y la bilirrubina total. El tiempo de protrombina al ingreso del

paciente, así como, la bilirrubina sérica total son variables independientemente y significativamente asociadas con elevada mortalidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol. Estas variables sirven para realizar el cálculo del Índice Discriminatorio de Maddrey modificado. Tiene un alto valor predictivo positivo respecto al pronóstico para estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días <sup>(25)</sup>. Cuando el resultado es mayor a 32, se puede establecer mal pronóstico que conlleva a una mortalidad mayor del 50% <sup>(1)</sup>. Sin embargo, la gran variabilidad entre uno y otro centro hospitalario para medir el tiempo de protrombina, la elevada mortalidad registrada en la literatura incluso en pacientes con un Índice Discriminatorio de Maddrey menor de 32 y una baja especificidad de la prueba, llevó a algunos investigadores a desarrollar otros sistemas de estratificación de riesgo alternativos <sup>(19)</sup>.

También para predecir el pronóstico en Hepatitis Tóxica por Alcohol se dispone de la escala de Glasgow (Ver Apéndice III), que toma en cuenta: bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, urea sérica, leucocitosis y edad. Un rango entre 5 y 7 predice mortalidad de 7% a 28 días y 12% a 56 días; un rango entre 8 y 9 predice mortalidad de 21% y 33% respectivamente; finalmente, un rango entre 10 y 12 se asocia con mortalidad de 67% a 80% respectivamente <sup>(26)</sup>.

El MELD (Mayo Endstage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la sobrevida de un paciente con enfermedad hepática basado en los valores de bilirrubina total, el Ratio Internacional Normalizado (INR) y creatinina (Ver Apéndice IV). Fue inicialmente diseñado para predecir mortalidad en los siguientes 3 meses, en pacientes que se someterían a tratamiento quirúrgico para descompresión del sistema portal en presencia de hipertensión portal <sup>(27)</sup>. Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh <sup>(28)</sup>. Los valores van de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. Actualmente es usado para estimar la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático (pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano debido a que tiene peor pronóstico en lo que respecta a la sobrevida) <sup>(29)</sup>. El valor mínimo es 1 para cada una de las variables. Se usa para pacientes mayores de 12 años. El valor se redondea al entero más cercano. Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. A pesar de un puntaje bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implican aumento en el ratio de mortalidad <sup>(30)</sup>. Otras aplicaciones del MELD que también han sido ya validadas son la Hepatitis Tóxica por Alcohol en donde un puntaje de MELD mayor 11 es equivalente a un puntaje de Maddrey de 32; el síndrome hepatorenal <sup>(31)</sup>, cirrosis y sepsis, riesgo de morbi-mortalidad quirúrgica en enfermedades hepáticas, entre otros. <sup>(32)</sup>, Como inconvenientes destaca que es difícil de aplicar y engorroso en su manejo, subsanado en parte por la facilidad

de acceso vía Internet a calculadoras del mismo; así como, la no validez para su empleo en pacientes con hepatocarcinoma, Síndrome Hepatopulmonar y enfermedades sistémicas <sup>(33, 34)</sup>. Diversos estudios han comparado el MELD con la Escala de Child – Turcotte- Pugh para la predicción de supervivencia en pacientes en espera de trasplante hepático <sup>(35)</sup>, mostrando resultados inconsistentes. A pesar de ello, los criterios objetivos usados en el MELD han permitido adoptarlo como un buen predictor de mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático <sup>(36, 37)</sup>.

La fórmula para calcular la Escala MELD =  $9,57 \ln(\text{Creatinina}) + 3,78 \ln(\text{Bilirrubina}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,43$ . <sup>(36, 37)</sup>.

## **8.- Tratamiento actual.**

En el tratamiento de la hepatitis tóxica por alcohol, se han utilizado diversos medicamentos cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia <sup>(1)</sup>.

Algunos fármacos que se han probado para el tratamiento de la Hepatitis Alcohólica, con resultados controversiales, son: Prednisolona, pentoxifilina, infliximab, etanercept, N-acetilcisteína, Vitaminas C, E, silimarina, propiltiouracilo, colchicina, penicilamina, insulina y glucagon, amlodipino, S-adenosil-metionina, oxandrolona <sup>(38)</sup>.

El uso de corticoesteroides en el tratamiento de la HTOH ha demostrado mejorar los niveles séricos de bilirrubina con descensos de hasta 25% en la primera semana de tratamiento hasta en la mitad de los pacientes, lo cual parece asociarse a disminución en la mortalidad <sup>(39)</sup>. Los corticoesteroides poseen efectos antiinflamatorios, anti-inmunológicos y antifibróticos permiten mejorar las condiciones clínicas de algunos pacientes, en especial las de los que tienen encefalopatía hepática <sup>(26)</sup>. El empleo de corticoesteroides se contraindica en presencia de insuficiencia renal aguda, hemorragia de tubo digestivo y en presencia de infección activa, pues su empleo puede agravar estas condiciones <sup>(38)</sup>.

La pentoxifilina inhibe la síntesis de TNF-alfa. En pacientes con hepatitis tóxica por alcohol, el tratamiento con pentoxifilina se ha asociado con menor deterioro de la función renal y tendencia a mejoría en la sobrevida <sup>(40)</sup>.

Más recientemente se ha empleado la sulfoadenosil – L – Metionina (SAmE) a dosis de 200mg cada 12 horas, aunado a la administración de metilprednisolona 40mg cada 24 horas durante todo un mes con buenos resultados, sugiriendo este podría ser un adecuado esquema de tratamiento en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol <sup>(3)</sup>.

El etanercept, que actúa neutralizando al TNF- alfa, ha sido probado recientemente en un estudio piloto, en el cual se evaluó la seguridad y tolerabilidad del etanercept administrado por un periodo de dos semanas en trece pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica moderada a severa, la cual definieron por un índice discriminatorio de Maddrey mayor o igual a 15, o la presencia de Encefalopatía Hepática. La sobrevivencia a 30 días fue de 92%; sin embargo, los efectos adversos como infección, síndrome hepatorenal y hemorragia gastrointestinal fueron causa de suspensión del tratamiento en 3 de 13 pacientes <sup>(38)</sup>.

Boetticher y colaboradores, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo – control, multicéntrico de etanercept en el tratamiento de la Hepatitis Alcohólica en 48 pacientes con Hepatitis Alcohólica moderada a severa (MELD  $\geq$  15), se formaron 2 grupos, uno de los cuales recibió tratamiento con etanercept por 3 semanas, encontrando que la mortalidad a un mes fue similar en ambos grupos (22.7% vs 36.4%, respectivamente; OR, 1.8; 95% CI, 0.5-6.5). A 6 meses de seguimiento la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo que recibió etanercept (57.7% vs 22.7%, respectivamente; OR, 4.6; 95% CI, 1.3-16.4;  $P = 0.017$ ). La frecuencia de infecciones serias en el grupo que recibió etanercept también fue significativamente mayor. (34.6% vs. 9.1%, respectivamente,  $P = 0.04$ ). En conclusión el uso de etanercept en pacientes con Hepatitis Alcohólica moderada a severa no fue efectivo <sup>(41)</sup>.

## **II. OBJETIVOS.**

### **a) Objetivo primario.**

Estimar la prevalencia de mortalidad en el Hospital General de México O.D. en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Tóxica por Alcohol; así como, determinar en esta población cuáles son los factores de riesgo asociados con la mortalidad,

siguiendo a una cohorte de pacientes registrados con este diagnóstico al ingreso a hospitalización, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2008. Teniendo como punto de corte primario treinta días a partir del día de ingreso hospitalario.

#### **b) Objetivos secundarios.**

1.- Estimar si existe asociación como factor de riesgo entre el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda y el desenlace de mortalidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol.

2.- Estimar si existe asociación como factor de riesgo entre el desarrollo de Hemorragia de tubo digestivo alto y el desenlace de morbilidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol.

3.- Estimar si existe asociación como factor de riesgo entre el desarrollo de Encefalopatía hepática y el desenlace de morbilidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol.

4.- Determinar si la cantidad ingerida de alcohol se asocia con incremento de la mortalidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol.

5.- Comparar entre sí las 3 escalas pronósticas más empleadas, esto definiendo su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada una de ellas, (Maddrey, Glasgow y MELD) para definir cual de ellas es la que mejor estima el riesgo de mortalidad en pacientes con Hepatitis Tóxica por Alcohol.

### **III. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional, analítico, de cohorte conformada por pacientes ingresados a hospitalización a cargo del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México O.D. con el diagnóstico de Hepatitis Tóxica por Alcohol en el periodo comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2008.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **a) Metodología.**

Se revisó la base de datos del Servicio de Gastroenterología, registrando un promedio de ingresos totales a hospitalización del área médica de 650 pacientes por año, lo que representa alrededor de 2600 pacientes en los 4 años de estudio. Se encontraron con el diagnóstico de interés y en el periodo comprendido de estudio, un total de 76 pacientes (34.2% de los ingresos totales registrados en el periodo de estudio comprendido de enero de 2005 a diciembre de 2008). La información se recabó en forma ambielectiva. Los datos de los años 2005 a 2007 se recabaron de forma retroelectiva y los correspondientes al año 2008 de forma proelectiva, tomando en ellos los datos directamente de su evolución en hospitalización. La información se obtuvo mediante un formato de recolección de datos en donde se considero edad y género, cantidad consumida de alcohol expresada en gramos/ día; de laboratorio en donde se considero: química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación y biometría hemática; y de gabinete: ultrasonido de hígado y vías biliares para descartar obstrucción de vías biliares en aquellos que su condición clínica permitió realizarlo. De estos, 5 fueron eliminados del estudio debido a que solicitaron su Alta Voluntaria del servicio, y por tal motivo no fue posible dar seguimiento a treinta días a estos pacientes para conocer el desenlace de su padecimiento.

En total participaron 71 pacientes, de los cuales, en quienes los datos se recabaron de forma retroelectiva contaban con expediente clínico completo (Ver Apéndice VII: Formato de recolección de datos), así como, estudios de química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación. Con los datos obtenidos se calcularon: El Índice de Maddrey modificado, la puntuación pronóstica a través de la Escala de Glasgow y el MELD (Ver Apéndices II, III y IV). Todos los pacientes estuvieron hospitalizados en la unidad de Gastroenterología del Hospital General de México para recibir tratamiento, a su ingreso todos contaban con cartas de consentimiento informado, no se realizaron procedimientos adicionales fuera de los que de acuerdo al diagnóstico fueron indicados por los respectivos médicos tratantes para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico oportunos de cada paciente. Todos los pacientes recibieron tratamiento. Se dio tratamiento a base de esteroide sistémico (prednisona 40mg al día) cuando se registró un Índice de Maddrey mayor a 32, excepto en aquellos casos en los

que estuvo contraindicado (pacientes con Insuficiencia renal, hemorragia de tubo digestivo, infección activa), en estos pacientes se empleo pentoxifilina a dosis de 400mg cada 8hrs, la única excepción fue la paciente registrada con el folio 49, quien a su ingreso refirió conocerse con alergia a pentoxifilina y quien además contaba con contraindicaciones la uso de esteroide. Esta paciente se trató en forma conservadora con soluciones parenterales para prevenir la nefrosis colémica asociada a hiperbilirrubinemia, así como cuidados generales (Ver Apéndice V: Características de la Cohorte).

Hepatitis tóxica por alcohol fue definida por antecedente de ingesta reciente de alcohol en cantidad mayor a 50 g/día, ictericia, hiperbilirrubinemia sin evidencia de obstrucción de la vía biliar en el ultrasonido hepático, relación Aspartato aminotransferasa / Alanina aminotransferasa (AST/ALT) mayor a 2, leucocitosis sin evidencia de infección activa <sup>(2, 5, 6, 11)</sup>.

#### **b) Severidad de la Hepatitis Tóxica por Alcohol.**

**Índice de Maddrey:** Se calculó con la siguiente fórmula: (Tiempo de protrombina en segundos del paciente – Tiempo de protrombina en segundos del testigo) x 4.6 + bilirrubina total en mg/dL, para estimar el pronóstico. Se dio tratamiento a base de esteroide sistémico (prednisona 40 mg al día) cuando se registró un Índice de Maddrey mayor a 32, excepto en aquellos casos en los que estuvo contraindicado (pacientes con insuficiencia renal, HTDA, infección activa), en estos pacientes se empleo pentoxifilina a dosis de 400 mg cada 8hrs, exceptuado un caso que refirió alergia conocida a la pentoxifilina, manejada solo con hidratación parenteral.

**MELD:** Se calculó con la fórmula  $(9.57 \times \log_e [\text{creatinina (mg/dl)}] + 3.78 \times \log_e [\text{bilirubina (mg/dl)}] + 11.2 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$ ).

**Escala de Glasgow:** Toma en cuenta edad, leucocitos, INR, urea y bilirrubina sérica y asigna a cada uno un valor de uno, dos o tres de acuerdo con niveles ya previamente establecidos para esta escala, finalmente se suman los puntos obtenidos.

### **c) Complicaciones desarrolladas por la cohorte.**

Durante el tiempo de seguimiento se registro cuantos pacientes desarrollaron una o más de las siguientes complicaciones:

**Hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA):** Definida como aquella que ocurre proximal al ángulo de Treitz y que se caracteriza clínicamente por presencia de hematemesis y/o melena <sup>(42)</sup>. Los pacientes que presentaron dicha complicación se sometieron a videopanendoscopia diagnóstica y terapéutica en caso necesario según la causa específica de la hemorragia.

**Insuficiencia Renal aguda (IRA):** Definida como la reducción abrupta (dentro de un lapso de 48 horas) del funcionamiento renal, con presencia de incremento de 0.3 mg/dL en los niveles séricos de creatinina <sup>(43)</sup> en estos pacientes se suspendieron los diuréticos y se inició manejo con soluciones parenterales, se tomaron cultivos de orina, hemocultivos y telerradiografía de tórax para descartar infección activa.

**Encefalopatía hepática (EH):** Caracterizada clínicamente por alteraciones neuropsiquiátricas y signos neuromusculares usando los criterios de West-Haven. Se tomaron en cuenta desde el grado I, hasta el grado IV <sup>(44)</sup> los pacientes fueron tratados con L-ornitina L-aspartato o con lactulosa vía oral de acuerdo a la disponibilidad de los fármacos en el hospital y a la existencia de contraindicaciones conocidas para cada uno de ellos.

La variable de desenlace fue muerte temprana: ocurrida en los primeros 30 días a partir del inicio del cuadro clínico.

### **d) Criterios de Inclusión.**

Pacientes mayores de 18 años de edad, tanto hombres como mujeres, internados en el Hospital General de México O.D. a cargo del servicio de Gastroenterología, con diagnóstico de Hepatitis tóxica por alcohol.

#### **e) Criterios de Exclusión.**

Diagnóstico previamente conocido de cualquier otra enfermedad crónico-degenerativa (excepto hepatopatía por alcohol), como son: diabetes, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, neumopatías, nefropatías, hepatopatía de etiología diferente al alcohol. Pacientes con infección activa demostrada al ingreso, infección por Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), embarazo, consumo de otras drogas (excepto tabaquismo) o cualquier otra sustancia potencialmente hepatotóxica.

Para los pacientes en quienes la información se recabo en forma retrolectiva, se excluyeron a aquellos que no contaban con expediente completo (historia clínica, exámenes de laboratorio o gabinete, nota de egreso), ya que esto impedía o dificultaba conocer la evolución y el desenlace del paciente.

#### **f) Criterios de Eliminación.**

Pacientes que durante el seguimiento hubieran debutado con diagnóstico de: diabetes, hipertensión arterial sistémica, hepatopatía crónica por (virus de hepatitis C (VHC) o virus de hepatitis B (VHB) demostrado por serología. Pacientes con desarrollo de infección activa pulmonar demostrada por telerradiografía de tórax o urinaria demostrada por examen general de orina y / o urocultivo. Pacientes que solicitaron su alta voluntaria, ya que en ellos no fue posible dar seguimiento.

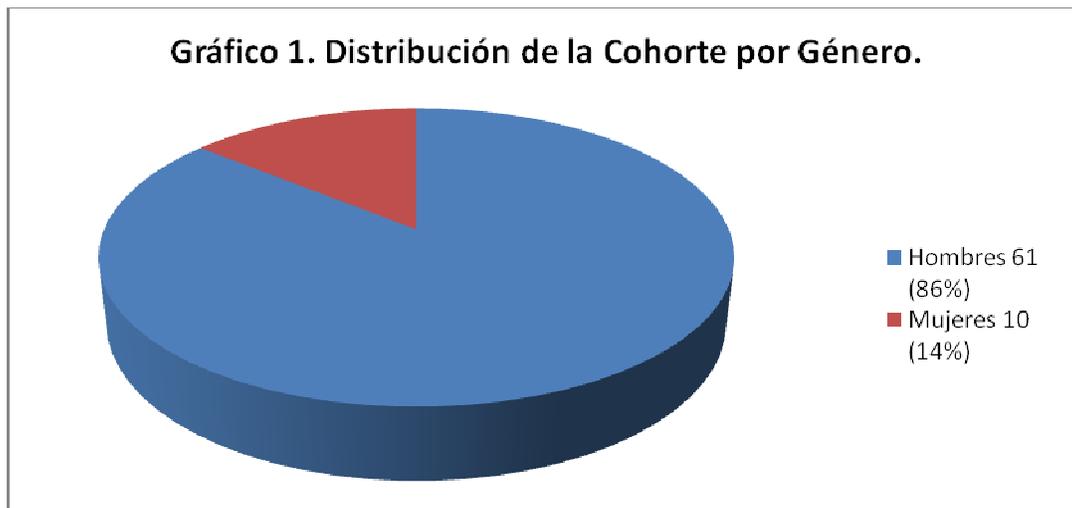
#### **g) Análisis estadístico.**

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, las frecuencias son expresadas en términos de proporción y anotadas entre paréntesis. Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas de hipótesis chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y probabilidad exacta de Fisher; se aplicó t de Student o U de Mann-Whitney para datos cuantitativos y se estimaron medidas de asociación como el riesgo relativo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. El nivel de significancia se consideró en  $p < 0.05$  (dos colas). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

## V. RESULTADOS.

Los pacientes incluidos en el estudio y análisis fueron en total 71. De estos, 61(86%) correspondieron al género masculino y 10 (14%) correspondieron al género femenino. La relación hombre / mujer fue de 6.1 a 1; es decir, que aproximadamente por cada 6 hombres internados con el diagnóstico de Hepatitis Tóxica por Alcohol, hubo 1 mujer con dicho diagnóstico, lo que denota claramente el predominio de la enfermedad en el género masculino (Ver Gráfico 1).

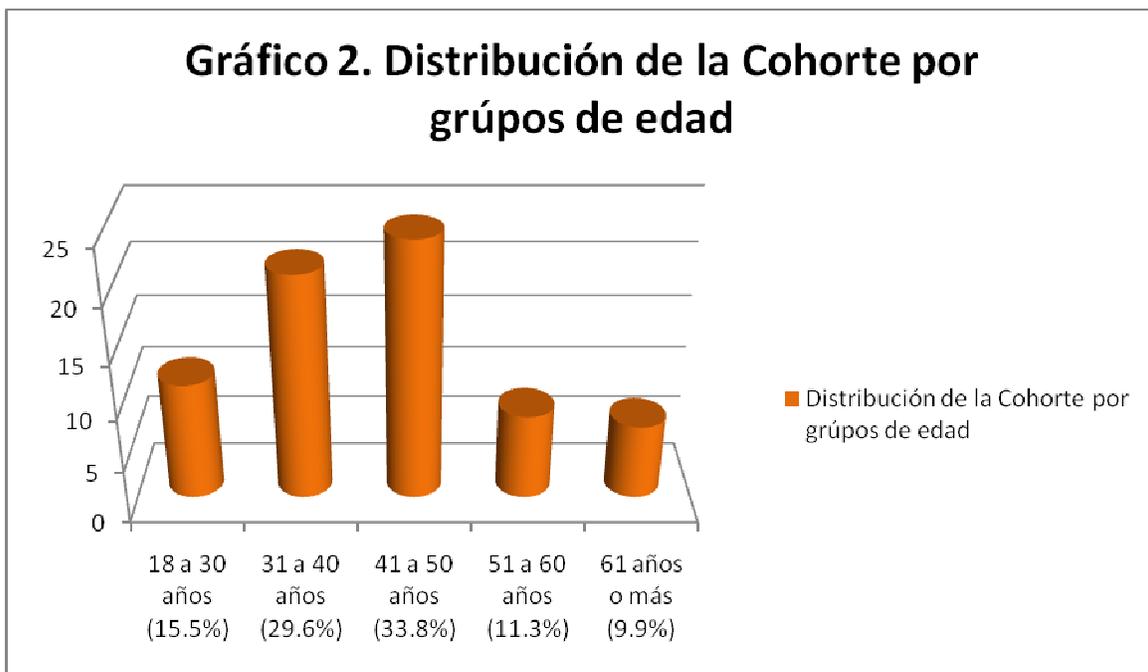
Por grupo de edad se encontró que: De 18 a 30 años hubo 11 pacientes (15.5%), de 31 a 40 años hubo 21 pacientes (29.6%), de 41 a 50 años hubo 24 pacientes (33.8%), de 51 a 60 años hubo 8 pacientes (11.3%), de 61 años y más hubo 7 pacientes (9.9%). (Ver Gráfico 2). El promedio de edad de los pacientes fue en general de 42.6 años, con un rango de entre 24 a 79 años. Separados por género, el promedio de edad en los hombres fue de 43.0 años, con un rango de 24 a 79 años; y en las mujeres el promedio de edad fue de 40.1 años con un rango de 32 a 65 años.



**Tabla 1. Diferencias de acuerdo al género.**

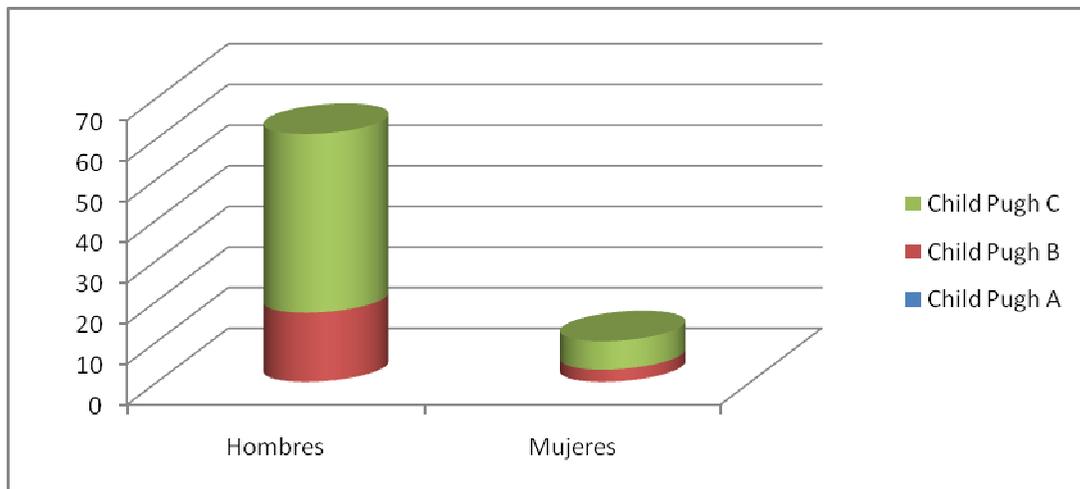
	<b>Género</b>	<b>N</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>Índice de Maddrey</b>	Hombres	61	92.1	49.7	0.12
	Mujeres	10	59.5	27.9	
<b>Consumo de alcohol (g/día)</b>	Hombres	61	190.8	105.8	0.02
	Mujeres	10	169	54.3	
<b>MELD</b>	Hombres	61	31.9	7.9	0.07
	Mujeres	10	28	6.3	
<b>Escala de Glasgow</b>	Hombres	61	9.2	1.7	0.44
	Mujeres	10	8.3	1.6	

**Gráfico 2. Distribución de la Cohorte por grupos de edad**



Respecto a la Clasificación de Child-Pugh para estadificar la insuficiencia hepática se encontró lo siguiente: Ningún paciente se encontró dentro del estadio A. De los hombres 17 (27.9%) se encontraron en estadio B y 44 (72.1%) en estadio C. De las mujeres 3 (30%) se encontraron en estadio B y 7 (70%) en estadio C. En total 20 pacientes (28.2%) se encontraron en estadio B y 51 (71.8%) en estadio C (Ver Gráfico 3).

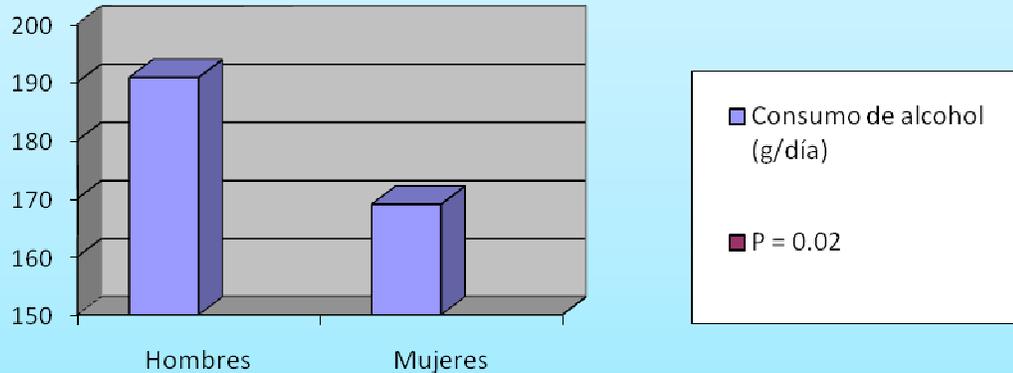
**Gráfico 3. Distribución de la Cohorte de acuerdo a la Clasificación de Child Pugh.**



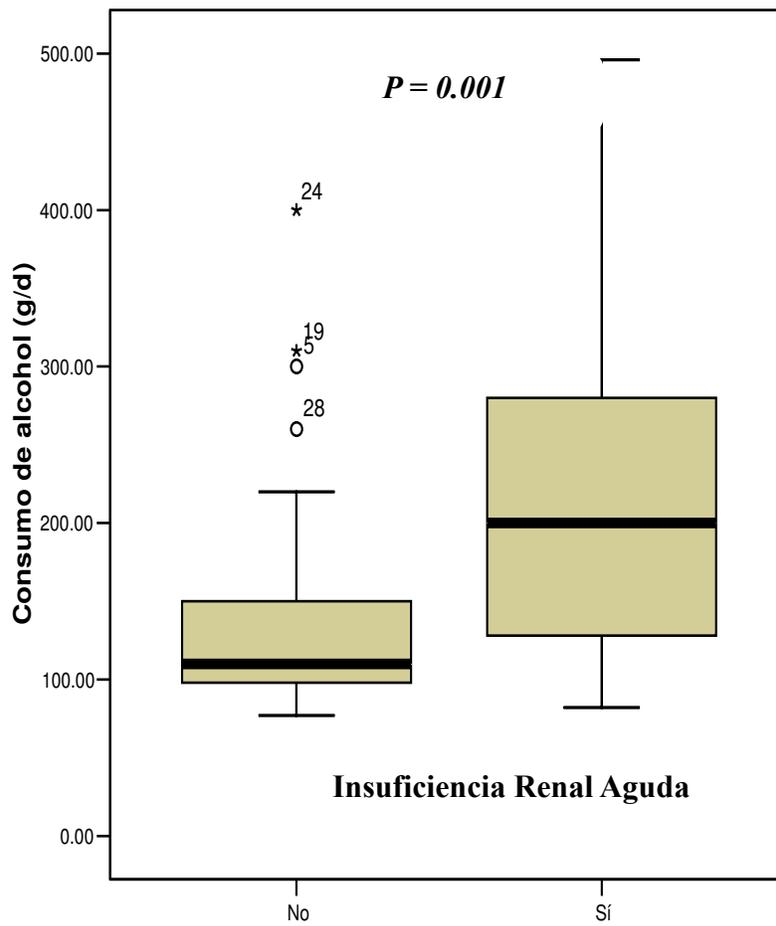
Respecto a la cantidad aproximada consumida de alcohol, en forma general, se encontró en promedio una ingesta de 187.7 gramos de alcohol / día (DE  $\pm$  100.2), con un rango de 77 a 496 gramos de alcohol / día. Al evaluar la cantidad de alcohol consumida de acuerdo con el género, se encontró que los hombres consumían en promedio 190.8 g/día (DE  $\pm$  105.8) con un rango de 77 a 496 g/día y las mujeres 169 g/día (DE  $\pm$  54.3) con un rango de 100 a 290 g/día. La diferencia en el consumo de alcohol entre géneros fue significativa ( $P= 0.02$ ). En los pacientes que fallecieron la media fue de 220.4 g/día (DE  $\pm$  101.6), comparado con los que sobrevivieron en quienes la media fue de 140.5 g/día (DE  $\pm$  77.8), aunque se observó diferencia en la cantidad consumida de alcohol, esta no fue significativa ( $P = 0.1$ ). Las medias en pacientes que desarrollaron las complicaciones de interés fueron: 219.6 g/día (DE  $\pm$  101.9) en los pacientes que

desarrollaron IRA, comparado con 144.1 g/día (DE  $\pm$  80.7) en quienes no desarrollaron IRA ( $P=0.001$ ); 183.8 g/día (DE  $\pm$  79.9) en los que desarrollaron HTDA, comparado con 188.9 g/día (DE  $\pm$  105.9) en los pacientes que no desarrollaron HTDA ( $P= 0.8$ ); y 204.3 g/día (DE  $\pm$  94.9) en los que desarrollaron EH, comparado con 159 g/día (DE  $\pm$  104.3) en quienes no desarrollaron EH ( $P= 0.06$ ). (Ver Gráfico 4).

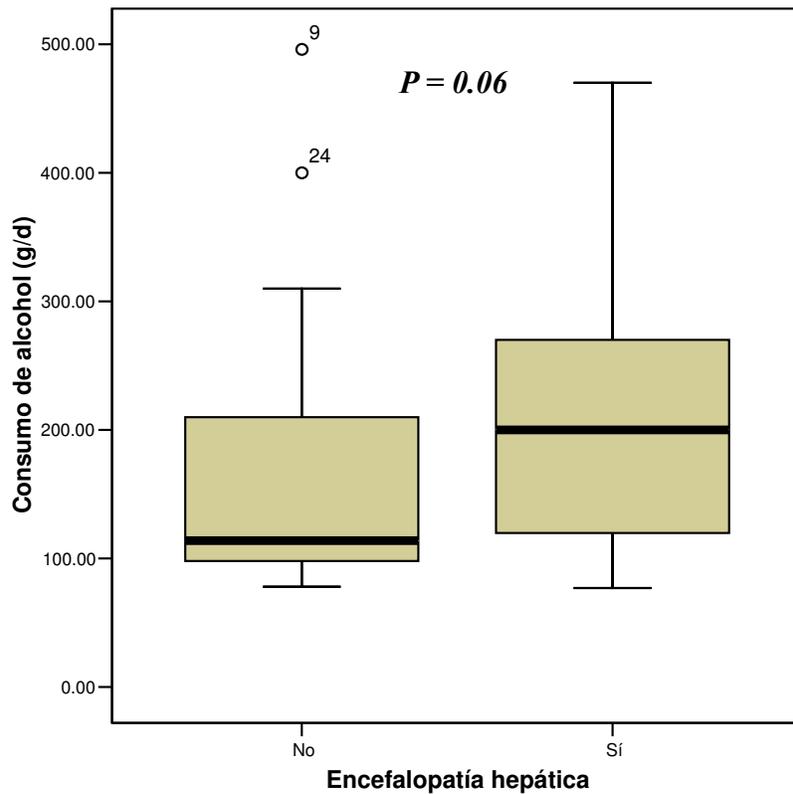
**Gráfico 4. Diferencia en la cantidad de alcohol consumida de acuerdo al género.**



**Gráfico 5. Desarrollo de IRA de acuerdo comparado con la cantidad consumida de alcohol.**

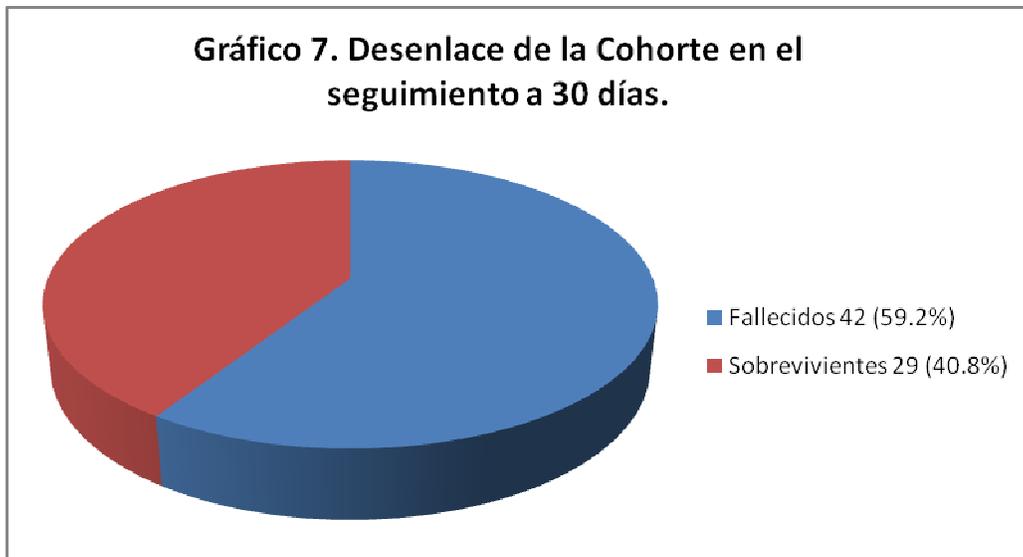


**Gráfico 6. Desarrollo de EH en comparación a la cantidad consumida de alcohol.**



Respecto a los días de estancia intrahospitalaria en estos pacientes, se encontró que el promedio de días de hospitalización fue de 9 días, con un rango de 1 a 30 días.

En términos generales, respecto a la mortalidad, se encontró que de los 71 pacientes totales que conformaron la cohorte, 42 (59.2%) de ellos fallecieron en el seguimiento a 30 días, y 29 (40.8%) pacientes sobrevivieron en el seguimiento a 30 días (Ver Gráfico 5).

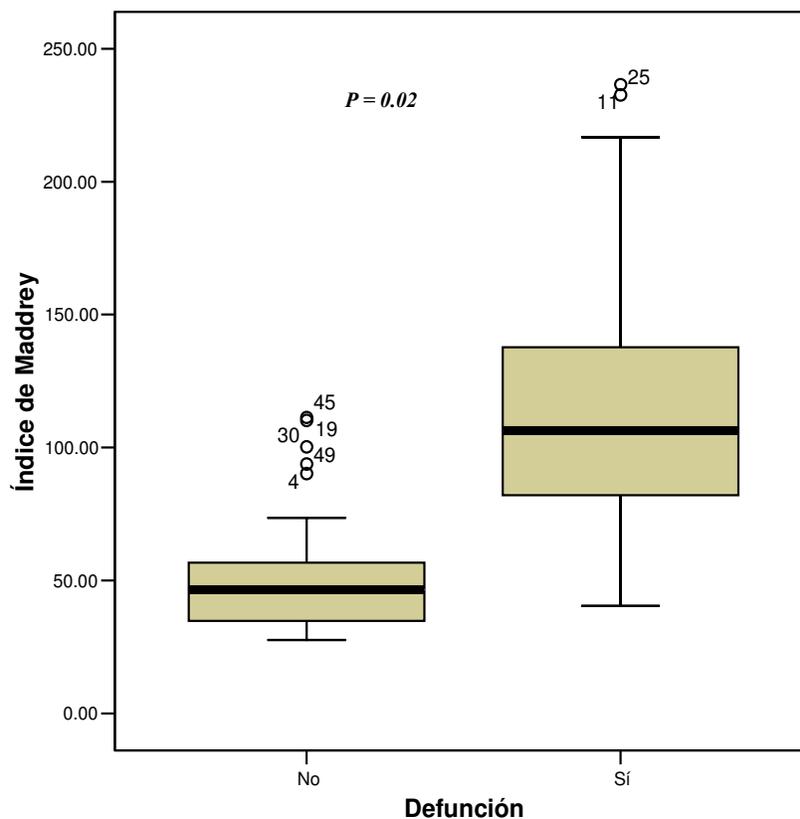


**Tabla 2. Escalas pronósticas y consumo de alcohol en relación con la mortalidad.**

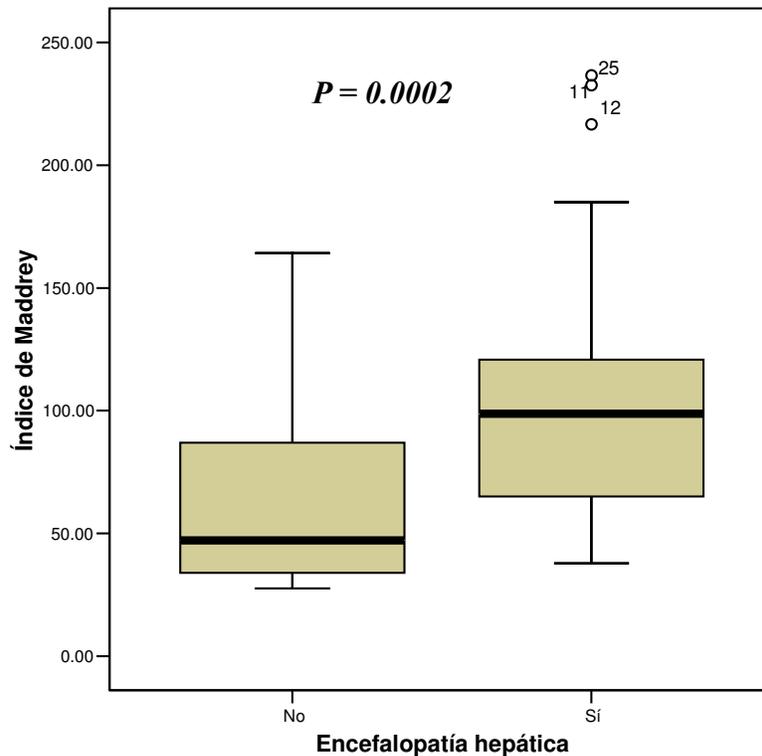
	Defunción	N	Promedio	DE	<i>P</i>
<b>Índice de Maddrey</b>	No	29	52.9	25.1	0.02
	Sí	42	111.4	46.3	
<b>Consumo de alcohol (g/día)</b>	No	29	140.5	77.8	0.1
	Sí	42	220.4	101.6	
<b>MELD</b>	No	29	24.1	4.8	0.4
	Sí	42	36.4	4.9	
<b>Escala de Glasgow</b>	No	29	7.6	1.3	0.59
	Sí	42	10	1.1	

El índice de Maddrey tuvo una media de 87.5 (DE  $\pm$  48.4) para esta cohorte, con un rango entre 27.6 a 236.5. Específicamente para el género masculino la media fue de 92.1 (DE  $\pm$  49.7), y para el género femenino fue de 59.5 (DE  $\pm$  27.9). La diferencia de medias entre géneros no resultó significativa ( $P= 0.12$ ). La media del índice de Maddrey en pacientes fallecidos fue de 111.4 (DE  $\pm$  46.3) y en los sobrevivientes fue de 52.9 (DE  $\pm$  25.1), encontrando una diferencia significativa ( $P=0.02$ ). Las medias en pacientes que desarrollaron las complicaciones de interés fueron: 107.6 (DE  $\pm$  48) en los pacientes que desarrollaron IRA, comparado con 60.1 (DE  $\pm$  33.7) en quienes no desarrollaron IRA ( $P=0.17$ ); 78.9 (DE  $\pm$  37) en los que desarrollaron HTDA, comparado con 89.9 (DE  $\pm$  51.3) en los pacientes que no desarrollaron HTDA ( $P= 0.42$ ); y 102.9 (DE  $\pm$  49) en los que desarrollaron EH, comparado con 60.8 (DE  $\pm$  34.2) en quienes no desarrollaron EH ( $P= 0.0002$ ).

**Gráfico 8. Comparación entre puntuación de acuerdo al Índice de Maddrey y mortalidad.**



**Gráfico 9. Diferencia en el índice de Maddrey en relación al desarrollo de EH.**



Además al calcular el Índice de Maddrey se obtuvo que 68 (95.8%) pacientes presentaron un Índice de Maddrey mayor a 32, y solamente 3 (4.2%) pacientes presentaron un Índice de Maddrey menor a 32, de estos últimos, los 3 (100%) pacientes sobrevivieron, de ellos solo uno presentó HTDA como comorbilidad, no hubo Insuficiencia Renal Aguda, Encefalopatía Hepática, ni otros (Ver Tabla 1).

**Tabla 3. Índice de Maddrey y relación con desenlace a 30 días de seguimiento**

<b>Desenlace</b> <b>Maddrey</b>	<b>Defunción a 30 días de seguimiento</b>	<b>Sobrevivida a 30 días de seguimiento</b>	<b>TOTAL</b>
<b>&gt; 32</b>	42	26	68
<b>&lt; 32</b>	0	3	3
<b>TOTAL</b>	42	29	71

S = 1 (100%) CI al 95% = 1

E = 0.10 (10 %) CI al 95% = -0.01 a 0.21

VPP = 0.62 (62 %) CI al 95% = 0.5 a 0.73

VPN = 1 (100%) CI al 95% = 1

CP+ = 1.12 , CI al 95% = 0.99 a 1.26

Para esta prueba se estimó también la Sensibilidad, la cual resultó igual a 1; es decir, de 100% (CI al 95% =1). La Especificidad resultó igual a 0.10; es decir, de 10% (CI al 95% = -0.01 a 0.21). El Valor Predictivo Positivo resultó igual a 0.62; es decir, de 62 % (CI al 95% = 0.5 a 0.73). El Valor Predictivo Negativo resultó igual a 1; es decir de 100% (CI al 95% = 1). El Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 1.12 (CI al 95% = 0.99 a 1.26).

La puntuación de acuerdo con la escala de Glasgow tuvo una media de 9 (DE ± 1.7) para esta cohorte, con un rango entre 6 a 12. Específicamente para el género masculino la media fue de 9.2 (DE ± 1.7), y para el género femenino fue de 8.3 (DE ± 1.6). La diferencia de medias entre géneros no resultó significativa ( $P=0.44$ ). La media de la puntuación de acuerdo con la escala de Glasgow en pacientes fallecidos fue de 10 (DE ± 1.1) y en los sobrevivientes fue de 7.6 (DE ± 1.3), no hubo diferencia significativa ( $P=0.1$ ). Las medias en pacientes que desarrollaron las complicaciones de interés fueron: 10.2 (DE ± 1.1) en los pacientes que desarrollaron IRA, comparado con 7.5 (DE ± 1.1) en quienes no desarrollaron IRA ( $P=0.7$ ); 8.8 (DE ± 1.5) en los que desarrollaron HTDA,

comparado con 9.1 (DE  $\pm$  1.8) en los pacientes que no desarrollaron HTDA ( $P=0.4$ ); y 9.8 (DE  $\pm$  1.4) en los que desarrollaron EH, comparado con 7.8 (DE  $\pm$  1.5) en quienes no desarrollaron EH ( $P=0.84$ ).

Al estimar el pronóstico usando la Escala de Glasgow se obtuvo que: Una puntuación entre 5 a 7 fue encontrada en 18 pacientes, de los cuales, todos ellos sobrevivieron. Una puntuación entre 8 a 9 se obtuvo en 22 (31%) pacientes, de estos, solo sobrevivieron 8 (11.3%) y fallecieron 14 (19.7%). Una puntuación entre 10 a 12 se obtuvo en 31 (43.7%) pacientes, de estos, solo sobrevivieron 3 (4.2%) y fallecieron 28 (39.4%).

En términos generales, se sabe de acuerdo a lo descrito en la literatura, que una puntuación de Glasgow igual o mayor a 8 conlleva un peor pronóstico; por tanto, se decidió comparar el desenlace a 30 días de los pacientes que registraron una puntuación de Glasgow mayor a 8, versus aquellos que registraron una puntuación de Glasgow menor a 8, obteniéndose lo siguiente: 53 (74.6%) pacientes registraron una puntuación de la escala de Glasgow mayor a 8, de ellos 42 (59.2%) fallecieron, y 11 (15.5%) sobrevivieron. Por otra parte, 18 (25.4%) pacientes registraron una puntuación menor a 8, todos ellos sobrevivieron en un seguimiento a 30 días (Ver Tabla 2).

**Tabla 4. Escala de Glasgow y relación con desenlace a 30 días de seguimiento**

<b>Desenlace Glasgow</b>	<b>Defunción a 30 días de seguimiento</b>	<b>Sobrevivida a 30 días de seguimiento</b>	<b>TOTAL</b>
<b>&gt; 8</b>	42	11	53
<b>&lt; 8</b>	0	18	18
<b>TOTAL</b>	42	29	71

S= 1 (100%), CI al 95% = 1  
 E= 0.62 (62%), CI al 95% = 0.44 a 0.8  
 VPP = 0.79 (79%), CI al 95% = 0.68 a 0.9  
 VPN = 1 (100%), CI al 95% = 1  
 CP+ = 2.64, CI al 95% = 1.66 a 4.2

Para esta prueba se estimó también la Sensibilidad, la cual resultó igual a 1; es decir, de 100% (CI al 95% =1). La Especificidad resultó igual a 0.62; es decir, de 62% (CI al 95% = 0.44 a 0.8). El Valor Predictivo Positivo resultó igual a 0.79; es decir, de 79 % (CI al 95% = 0.68 a 0.9). El Valor Predictivo Negativo resultó igual a 1; es decir de 100% (CI al 95% = 1). El Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 2.64 (CI al 95% = 1.66 a 4.2).

La puntuación de acuerdo con el MELD tuvo una media de 31.4 (DE  $\pm$  7.8) para esta cohorte, con un rango entre 19 a 40. Específicamente para el género masculino la media fue de 31.9 (DE  $\pm$  7.9), y para el género femenino fue de 28 (DE  $\pm$  7.3). La diferencia de medias entre géneros no resultó significativa ( $P=0.07$ ). La media de la puntuación de acuerdo con el MELD en pacientes fallecidos fue de 36.4 (DE  $\pm$  4.9) y en los sobrevivientes fue de 24.1 (DE  $\pm$  4.8), no hubo diferencia significativa ( $P=0.4$ ). Las medias en pacientes que desarrollaron las complicaciones de interés fueron: 37 (DE  $\pm$  4.1) en los pacientes que desarrollaron IRA, comparado con 23.7 (DE  $\pm$  3.9) en quienes no desarrollaron IRA ( $P=0.2$ ); 31.6 (DE  $\pm$  7.9) en los que desarrollaron HTDA, comparado con 31.3 (DE  $\pm$  7.8) en los pacientes que no desarrollaron HTDA ( $P=0.9$ ); y 35.2 (DE  $\pm$  6.1) en los que desarrollaron EH, comparado con 24.77 (DE  $\pm$  5.4) en quienes no desarrollaron EH ( $P=0.19$ ).

Al estimar el pronóstico usando el MELD se obtuvieron los siguientes resultados: El promedio o media de puntaje obtenido para el grupo de pacientes finados durante el seguimiento a 30 días fue MELD = 36.4, con un rango de MELD = 23 a 40. El promedio o media de puntaje de MELD en pacientes que sobrevivieron en el seguimiento a 30 días fue MELD = 24.1, con un rango de MELD = 19 a 38.

Para este estudio, se considero como punto de corte para Hepatitis Alcohólica moderada a severa una puntuación de MELD mayor o igual a 15. De la cohorte estudiada los 71 pacientes (100%) registraron una puntuación de MELD mayor a 15, de estos, 42 pacientes (59.2%) fallecieron y 29 pacientes (40.8%) sobrevivieron. Ningún paciente registró una puntuación de MELD menor a 15; es decir, no hubo casos de Hepatitis Alcohólica leve de acuerdo a este modelo de estadificación pronostica (Ver Tabla 3).

**Tabla 5. MELD y relación con desenlace a 30 días de seguimiento**

<b>Desenlace</b>	<b>Defunción</b>	<b>Sobrevida</b>	<b>TOTAL</b>
<b>MELD</b>			
<b>&gt; 15</b>	42	29	71
<b>&lt; 15</b>	0	0	0
<b>TOTAL</b>	42	29	71

S= 1 (100%), CI al 95% = 1

E = 0 (0%), CI al 95% = 0

VPP= 0.59 (59%) CI al 95% = 0.48 a 0.71

VPN = 0 (0%), CI al 95% = 0

CP+ = 1, CI al 95% = 1

Para esta prueba, se obtuvo una Sensibilidad igual a 1; es decir del 100%, (CI al 95% = 1). Se obtuvo una Especificidad igual a 0, (CI al 95% = 0), un Valor Predictivo Positivo de 0.59; es decir de 59%, (CI al 95% = 0.48 a 0.71), y un Valor Predictivo Negativo de 0, (CI al 95% = 0). El Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 1, (CI al 95% =1).

**Tabla 6. Diferencias en cuanto al consumo de alcohol, escalas pronósticas y desarrollo de insuficiencia renal aguda.**

	<b>IRA</b>	<b>N</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>Índice de Maddrey</b>	No	30	60.1	33.7	0.17
	Sí	41	107.6	48	
<b>Consumo de alcohol (g/d)</b>	No	30	144.1	80.7	0.001
	Sí	41	219.6	101.9	
<b>MELD</b>	No	30	23.7	3.9	0.29
	Sí	41	37	4.1	
<b>Escala de Glasgow</b>	No	30	7.5	1.1	0.77
	Sí	41	10.2	1.1	

**Tabla 7. Diferencias en cuanto al consumo de alcohol, escalas pronosticas y desarrollo de hemorragia de tubo digestivo alto.**

	<b>HTDA</b>	<b>N</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>Índice de Maddrey</b>	No	55	89.9	51.3	0.42
	Sí	16	78.9	37	
<b>Consumo de alcohol (g/d)</b>	No	55	188.9	105.9	0.86
	Sí	16	183.8	79.9	
<b>MELD</b>	No	55	31.3	7.8	0.91
	Sí	16	31.6	7.9	
<b>Escala de Glasgow</b>	No	55	9.1	1.8	0.54
	Sí	16	8.8	1.5	

**Tabla 8. Diferencias en cuanto al consumo de alcohol, escalas pronosticas y desarrollo de encefalopatía hepática.**

	<b>EH</b>	<b>N</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>Índice de Maddrey</b>	No	26	60.8	34.2	0.0002
	Sí	45	102.9	49	
<b>Consumo de alcohol (g/d)</b>	No	26	159	104.3	0.06
	Sí	45	204.3	94.9	
<b>MELD</b>	No	26	24.7	5.4	0.19
	Sí	45	35.2	6.1	
<b>Escala de Glasgow</b>	No	26	7.8	1.5	0.84
	Sí	45	9.8	1.4	

Respecto de la asociación con el desarrollo de complicaciones tales como: Insuficiencia Renal Aguda, Hemorragia de Tubo Digestivo y Encefalopatía Hepática que fueron las 3 principales desarrolladas por la cohorte en estudio se encontró lo siguiente:

- **Sin complicaciones**

Veinte pacientes (28.2%) no presentaron ninguna de las tres complicaciones de interés, de ellos 2 (2.8%) fallecieron y 18 (25.4%) sobrevivieron.

- **Desarrollo de complicaciones**

El desarrollo durante el seguimiento, de IRA se presentó en total en 41 (57.7%) pacientes, de ellos 37 (52.1%) fallecieron y solo 4 (5.6%) sobrevivieron. El desarrollo de HTDA se presentó en total en 16 (22.5%) pacientes, de ellos 12 (16.9%) fallecieron y solo 4 (5.6%) sobrevivieron. El desarrollo de EH se presentó en 45 (63.4%) pacientes, de ellos 38 (53.5%) fallecieron y solo 7 (9.9%) sobrevivieron. La distribución en subgrupos de la cohorte de acuerdo a la complicación (es) presentada (s) fue la siguiente:

- **Una complicación:**

**IRA:** Hubo 3 pacientes (4.2%) que presentaron como única complicación el desarrollo de IRA, de ellos 2 (2.8%) fallecieron y 1 (1.4%) sobrevivió, comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés, se estimó un RR = 6.7 (IC al 95% = 1.4 a 31.5,  $P= 0.02$ ).

**HTDA:** Hubo 3 pacientes (4.2%) que presentaron HTDA como única complicación, de ellos ninguno falleció y comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés, se estimó un RR = 0 (IC al 95% = 0,  $P = 0.6$ ).

**EH:** Hubo 4 pacientes (5.6%) que presentaron EH como única complicación, de estos 1 (1.4%) falleció y 3 (4.2%) sobrevivieron, y comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés se estimó un RR = 2.5 (IC al 95% = 0.3 a 21.7,  $P=0.40$ ).

- **Dos complicaciones:**

**IRA y EH:** Hubo 28 pacientes (39.4%) que presentaron ambas complicaciones, de ellos 25 (35.2%) fallecieron y 3 (4.2%) sobrevivió, comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés, se estimó un RR = 8.9 (IC al 95% = 2.4 a 32.9,  $P= 0.001$ ).

**EH y HTDA:** Hubo 3 pacientes (4.2%) que presentaron ambas complicaciones, de ellos 2 (2.8%) fallecieron y 1 (1.4%) sobrevivió, comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés, se estimó un RR = 6.7 (IC al 95% = 1.4 a 31.5,  $P= 0.01$ ).

- **Tres complicaciones:**

**IRA, HTDA, EH:** Hubo 10 pacientes (14.1%) que presentaron las tres complicaciones de interés, todos ellos, comparado con el subgrupo de la cohorte que no presentó complicaciones de interés, se estimó un RR = 10 (IC al 95% = 2.7 a 37.1,  $P= 0.001$ ).

- **Otras complicaciones.**

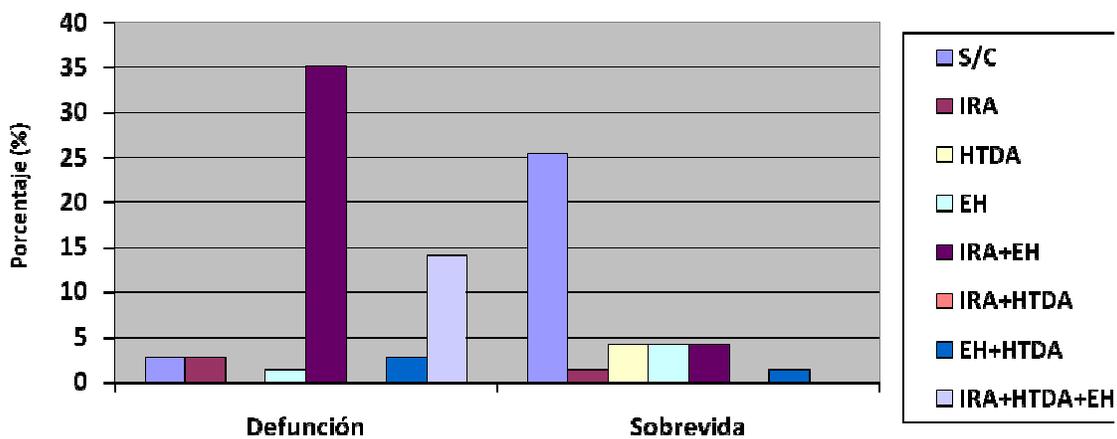
Otras complicaciones que se presentaron durante el seguimiento, pero que no resultaron estadísticamente significativas, fueron:

Un paciente presentó EVC isquémico de ACMD y falleció, también en él se asociaron además HTDA, EH e IRA. Un paciente desarrolló ascitis a tensión, además de IRA y EH. Un paciente desarrolló candidiasis esofágica, además de IRA y EH. Un paciente desarrolló PBE, además de IRA y EH. Una paciente refirió conocerse con alergia a la pentoxifilina, por tanto recibió tratamiento únicamente con soluciones parenterales y medidas y cuidados generales. Tres pacientes presentaron anasarca, dos de ellos presentaron además IRA y EH y en uno de ellos además se documentó HTDA.

**Tabla 9. Complicaciones presentadas por la cohorte durante el seguimiento a 30 días y su asociación con mortalidad.**

	Sobrevida n (%)	Defunción n (%)	Total n (%)	RR (IC al 95%)	P
<b>Sin complicaciones</b>	18 (25.4%)	2 (2.8%)	20 (28.2%)	---	---
<b>IRA</b>	1(1.4%)	2 (2.8%)	3 (4.2%)	6.7 (1.4 a 31.5)	0.02
<b>HTDA</b>	3 (4.2%)	0 (0%)	3 (4.2%)	0 (0 -0)	0.6
<b>EH</b>	3 (4.2%)	1(1.4%)	4 (5.6%)	2.5 (0.3 a 21.7)	0.40
<b>IRA y EH</b>	3 (4.2%)	25 (35.2%)	28 (39.4%)	8.9 (2.4 a 32.9)	0.001
<b>IRA y HTDA</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---
<b>EH y HTDA</b>	1(1.4%)	2 (2.8%)	3 (4.2%)	6.7 (1.4 a 31.5)	0.01
<b>IRA, EH y HTDA</b>	0 (0%)	10 (14.1%)	10 (14.1%)	10 (2.7 a 37.1)	0.001
<b>Total</b>	29 (40.8%)	42 (59.2%)	71 (100%)	---	---

**Gráfico 10. Desenlace de la cohorte de acuerdo con las complicaciones presentadas.**



## VI. DISCUSIÓN.

La Hepatitis Tóxica por Alcohol es una patología frecuente en nuestro medio, representando el 34.2% del total de ingresos anuales al Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. Al comparar la relación por género, es claro que es una patología predominante en el género masculino, encontrando una relación 6 a 1; es decir por cada 6 hombres habrá una mujer con este diagnóstico, lo cual puede considerarse reflejo del predominio de abuso de alcohol en el primer grupo genérico.

Respecto a la edad, la mayor frecuencia de pacientes hospitalizados se registró entre los 31 y los 50 años de edad, representando más de la mitad de la cohorte (63.4%): Esto concuerda con datos previamente reportados en la literatura, en donde se sabe que en general, los grupos de edad más afectados se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida <sup>(1)</sup>.

En general, los pacientes que cursan con Hepatitis Alcohólica suelen presentar ya datos clínicos de Insuficiencia Hepática Crónica asociada al consumo de alcohol. Además, la mayoría con datos clínicos y bioquímicos de cirrosis descompensada como lo demostró la Clasificación de Child-Pugh en donde cerca del 72% se encontró en estadio C y cerca de 28% en estadio B. Es evidente que esto puede influir en el mal pronóstico a corto de plazo de la complicación de presentar Hepatitis Alcohólica en un hígado que ya presentaba previamente un daño crónico, casi siempre severo. Por otro lado, en parte es posible explicar que ninguno de los pacientes de la cohorte se encontraron en estadio Child –Pugh A debido a que la propia Hepatitis Alcohólica condiciona una inflamación aguda que modifica los parámetros que se requieren para el cálculo del estadio de Child-Pugh.

Concordante con lo descrito previamente en la literatura, se encontró una mortalidad elevada <sup>(3, 4)</sup>, que representó cerca de 60% del total de la cohorte en el seguimiento a 30 días.

La literatura reporta que la ingesta de 160 gramos de alcohol por día se asocia con incremento en el riesgo de hasta 25 veces más para desarrollar cirrosis <sup>(2)</sup>. En la cohorte estudiada se encontró en promedio una ingesta de 187.7 gramos de alcohol / día, con un rango de 77 a 496 gramos de alcohol por día. Es por tanto, evidente que la mayoría de los pacientes seguramente presentaban ya cirrosis que como se comentó antes seguramente empeorará el pronóstico. En cuanto al género, es de llamar la atención, que hubo diferencia significativa en la cantidad

consumida de alcohol, siendo mayor en el género masculino. La cantidad consumida de alcohol no tuvo relación con el incremento de la mortalidad; sin embargo, si se correlacionó de forma significativa con el desarrollo de IRA.

En este estudio, la cantidad consumida de alcohol correlacionó significativamente con el desarrollo de IRA y hubo tendencia a la significancia estadística respecto al desarrollo de EH.

Al estimar el RR encontramos que la IRA es un factor de riesgo importantemente asociado a la elevada mortalidad que se presenta en pacientes con HA.

El desarrollo de HTDA y de EH como complicaciones únicas no resultaron ser en este estudio, factores de riesgo asociados al incremento en la mortalidad de pacientes con HA; sin embargo, cuando el desarrollo de EH se asoció con IRA, si fue factor de riesgo significativo asociado al incremento en la mortalidad. Así mismo, el hecho de que las tres complicaciones coexistieran se asoció con incremento significativo de la mortalidad. En este estudio, no se presentó la coexistencia de IRA y HTDA.

Respecto a los índices y escalas pronosticas validadas de las que disponemos en la actualidad, solo el índice de Maddrey correlacionó significativamente con mortalidad, así mismo, un índice de Maddrey elevado [ $102.9 \pm 49$ ] correlacionó con el desarrollo de EH.

En este estudio, no es posible comparar la efectividad del tratamiento con esteroide versus pentoxifilina, ya que el grupo que recibió esta última fue el que presentó prácticamente todas las complicaciones antes mencionadas como factores de riesgo asociadas a mayor mortalidad; es decir, fue el grupo más grave, y en el cual el uso de esteroide estaba contraindicado por la presencia de al menos dos de estos factores de riesgo, la insuficiencia renal aguda y la hemorragia de tubo digestivo alto <sup>(38)</sup>. En conclusión, los grupos de uno y otro tratamiento no estuvieron pareados como para poder compararlos.

En este estudio se analizó también cual de las escalas pronosticas de las que disponemos actualmente pudiera ser más sensible y específica para predecir el desenlace de los pacientes que se presentan con Hepatitis Alcohólica, encontrando que:

Para el índice discriminatorio de Maddrey modificado se considero como Sensibilidad la capacidad de la prueba de identificar la proporción de verdaderos positivos, considerando

como verdaderos positivos a los pacientes fallecidos que presentaban un Maddrey mayor a 32, resultando así una prueba muy sensible ( $S= 100\%$ ); sin embargo, tuvo una especificidad muy baja en este estudio ( $E =10\%$ ), considerando como Especificidad a la capacidad de la prueba de identificar a los verdaderos negativos, considerando como verdaderos negativos a aquellos pacientes que presentando un Maddrey menor de 32, habían sobrevivido El Valor Predictivo Positivo resultó de 62 %. El Valor Predictivo Negativo resultó de 100% y el Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 1.12. Como vemos, los resultados encontrados concuerdan con lo descrito en la literatura, en donde se describe a esta prueba como sensible pero poco específica (19).

Se sabe que el MELD (Mayo Endstage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la sobrevivida de un paciente con enfermedad hepática en donde a menor puntaje, mejor pronóstico. En la Hepatitis Tóxica por Alcohol un puntaje de MELD mayor 11 es equivalente a un puntaje de Maddrey de 32 (31). Otros autores, han considerado el valor de MELD  $\geq$  a 15 como indicador de Hepatitis Alcohólica moderada a severa (41). Así tenemos que en este estudio todos los pacientes se encontraban cursando con Hepatitis Alcohólica moderada a severa, ninguno leve. Para esta prueba, se obtuvo una Sensibilidad del 100%, una Especificidad nula igual a 0, un Valor Predictivo Positivo de de 59%, y un Valor Predictivo Negativo de 0. El Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 1.

Al estimar el pronóstico usando la Escala de Glasgow se obtuvo que esta prueba fue igualmente muy sensible ( $S= 100\%$ ), la especificidad fue mayor comparada con el Maddrey y con el MELD, ( $E=62\%$ ). El Valor Predictivo Positivo resultó igual 79 %. El Valor Predictivo Negativo resultó igual a 100%. El Cociente de Probabilidad Positivo o Cociente de Verosimilitud resultó igual a 2.64. Estos datos demuestran que se puede considerar a la escala de Glasgow como una mejor forma para estimar el pronóstico de pacientes con Hepatitis Alcohólica comparada con los otras dos pruebas (19, 26).

## VII. CONCLUSIONES.

En conclusión, en nuestro medio la Hepatitis Alcohólica es una entidad frecuente, que afecta en mayor proporción al género masculino, asociada al consumo de gran cantidad de alcohol y que conlleva una elevada mortalidad a corto plazo. Hasta el momento no se dispone de tratamiento completamente efectivo.

Resulta necesario contar con herramientas que nos permitan estimar el pronóstico en estos pacientes que sean más eficaces, ya que como hemos visto en la actualidad podemos considerar que con las que contamos hasta ahora son poco específicas. De ellas, la más útil es la escala de Glasgow debido a su alta sensibilidad y mayor especificidad en comparación con el índice de Maddrey y el MELD; sin embargo, la que mejor correlación tuvo con mortalidad fue el índice de Maddrey, por tanto, en todo paciente que ingresa a hospitalización con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica nunca deberá faltar consignado en el expediente el pronóstico estimado a través de la escala de Glasgow y el índice de Maddrey.

Respecto de los factores de riesgo, sabemos que el que conlleva un peor pronóstico es el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda seguido de Encefalopatía Hepática, incrementando el riesgo de fallecer a corto plazo cuando se presentan en el contexto de una Hepatitis Alcohólica, en donde como vimos, influye en gran medida el daño hepático crónico previo con el que en nuestro medio cursan la mayoría de los pacientes. La Hemorragia de tubo digestivo alto no fue significativo como Factor de riesgo único, pero vimos que si incrementa la mortalidad en asociación a otros factores comorbidos como IRA y EH.

A partir de estos datos, es necesario contar en primer lugar con estrategias preventivas que apoyen a evitar el abuso de alcohol en nuestra población y diseñar estrategias de tratamiento más efectivas para reducir la mortalidad.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Rodríguez, A; Martínez, R; García, E; Zapata, L; Pérez, C. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAME) vs SAME más metilprednisolona. *Med Int Mex* 2004; 20: 18-23
- 2.- Harrison's. Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill, 17<sup>th</sup> edition, vol. II, USA, 2008.
- 3.- Pil Cho Choi, Hong Joo Kim, Woo Hyuk Choi, et al.. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child Turcotte Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrosis. *Liver International* 2009; 221-226.
4. - McCullough, AJ; Barry O'Connor, JF. M.D. Alcoholic Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology. *AJG* 1998; 93 ( 11): 2022- 2036.
- 5.- MORGAN MY and SHERLOCK S Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977; 1:939-941.
- 6.- SEITZ HK, EGERER G, SIMANOWSKI UA y col. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: Effect of age, gender and alcoholism. *Gut* 1993; 34:1433-1437.
- 7.- FREZZA M, DI PADOVA C, POZZATO G, y col. High blood alcohol levels in women: Role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322:95-99.
- 8.- LAMBOEUF Y, DE SAINT BLANQUAT G and DERACHE R. Mucosal alcohol dehydrogenase G and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat. *Biochem Pharmacol* 1987; 30: 542-545.
- 9.- JULKUNEN RJK, TANNENBAUM L, BARAONA E, y col. First pass metabolism of ethanol: An important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol* 1985; 2:437-441.

- 10.- JULKLÍNEN RJK, DI PADOVA C AND LIEBER CS First pass metabolism of ethanol: A gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. *Life Sciences* 1985; 37:567-573.
- 11.- LIEBER CS and DE CARLI LIVI. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol* 1991; 12:394-401.
- 12.- LIEBER CS Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Sem Liv Dis* 1993; 13:136 153.
- 13.- LIEBER CS Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology* 1994; 106:1085-1105.
- 14.- RUIZ CHAVEZ R Radicales libres en Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16:29-135.
- 15.- LIEBER CS Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver tissues. *N Engl J Med* 1988; 319: 1639-1650.
- 16.- MUFTI S, ESKELSON C, ODELEYE O, y col. Alcohol-associated generation of oxygen free radicals and tumor promotion. *Alcohol & Alcohol* 1993; 28:621-638.
- 17.- HANDLER JA, THURMAN RG Fatty acid-dependent ethanol metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 133:44-51.
- 18.- Naveau, S., Abella, A., Raynard, B., Balian, A., Giraud, V; et al. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptor p55 and Lipid Peroxidation in Patients With Acute Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3361–3367.
- 19.- Rongey C, Kaplowitz.N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006 November 21; 12(43): 6909-6921.
- 20.- GREGORY DH, LEVI DF The clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 479-489.
- 21.- EDIVIONDSON HA, PETERS RL, REYNOLDS TB y col. Sclerosing hyalin necrosis in the liver of the chronic alcoholic. A recognizable syndrome. *Ann Inter Med* 1963; 59:646 73.

- 22.- Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestinal and Liver disease. 7° edición, Editorial Médica Panamericana, México, 2002.
- 23.- SCHENKER S Alcoholic liver disease: Evaluation of natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1984; 4: 36S-43S.
- 24.- PUNUKOLLU R and GOPALSWAMY N The hepatorenalsyndrome. *Med Clin North Am* 1990; 74: 933-944.
- 25.- Mathurin, P; Abdelnour, M; Ramond, MJ; Carbonell, N; Fartoux, L; et al. Early Change in Bilirubin Levels Is an Important Prognostic Factor in Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Prednisolone. *HEPATOLOGY*, 2003; 38 ( 6): 1363- 1369.
- 26.- Forrest, EH; Evans, CJ; Murray, L; Morris, J; THE ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS SCORING SYSTEM (GLASGOW) IMPROVES THE PREDICTION OF SHORT AND MEDIUM-TERM MORTALITY. *Hepatology* 2003; 38 (S1): 264.
- 27.- Imperiale TF, McCulloch AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
- 28.- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:464.
- 29.- Institute of Medicine. Analysis of waiting times. In Comite on Organ Transplantation. Assessing current policies and the potential impact of the DHHS final rule. Washington DC. National Academy Press. 1999.
- 30.- Heunani DM, Abou-Assi SG, Habib a, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40:802.
- 31.- Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M, et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005 ; 41: 1282
- 32.- Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R. Renal Failure in Patients with Cirrhosis and Sepsis Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944.

- 33.- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural History of Hepatopulmonary Syndrome: Impact of Liver Transplantation. *Hepatology* 2005 ; 41: 1122.
- 34.- Kiran Bamba MD, Patrick S Kamath MD. Model for End-stage Liver Disease. Uptodate 2006.
- 35.- Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1049.
- 36.- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91.
- 37.- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8:851.
- 38.- Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006: 10; 219–237.
- 39.- Morris, JM; Forrest, EH; RESPONSE TO CORTICOSTEROID TREATMENT FOR ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS IS INDICATED BY AN EARLY FALL IN BILIRUBIN. *Hepatology* 2003; 38 (S1): 674.
- 40.- Akriviadis, E; Botla, R; Briggs, W; Han, S; Reynolds, T; Shakil, O. Pentoxifylline Improves Short-term Survival in Severe Acute Alcoholic Hepatitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *GASTROENTEROLOGY* 2000;119:1637–1648.
- 41.- Boetticher NC. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135(6): 1953-60.
- 42.- Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 37: 359-928.
- 43.- National Kidney Foundation. Experts release new definition, staging, and diagnostic criteria for AKI. En: <http://www.kidney.org/news/newsroom/newsitem.cfm?id=43&&cid=20>
- 44.- González-Abraldes J, Mas A. Encefalopatía hepática, patogenia y formas clínicas. *Medicine* 2000; 8: 508-15.

## IX. APENDICES.

### Apéndice 1. Escala de Child- Turcotte modificada por Pugh.

Parámetro	Puntuación		
	1	2	3
<b>Ascitis</b>	Ausente	Leve	Moderada
<b>Albúmina (g/dl)</b>	> 3.5	3.5 a 2.8	< 2.8
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin enfermedad colestásica.</li> <li>• Con enfermedad colestásica.</li> </ul>	2 a 3	> 3
		4 a 10	> 10
<b>Coagulación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TP %</li> </ul>	50 a 30%	< 30%
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INR</li> </ul>	1.8 a 2.3	2.3
<b>Encefalopatía hepática</b>	No	Grado I - II	Grado III - IV

Clase	Puntaje	Sobrevida a 1 año	Sobrevida a 2 años
<b>A</b>	5 a 6	100%	85%
<b>B</b>	7 a 9	80%	60%
<b>C</b>	10 a 15	45%	35%

## Apéndice II. Índice de Maddrey.

**Función discriminante =  $(4,6 \times TP) + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}$**

**Función discriminante modificada =  $4,6 (TP \text{ paciente} - TP \text{ control}) + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}$**

## Apéndice III. Escala de Glasgow pronostica para Hepatitis Alcohólica.

GLASGOW (puntuación)	1	2	3
Edad	<50	ε50	-
Leucocitos (1000 millones/l)	<15	ε15	-
Urea (mmol/l)	<5	5	-
INR	<1,5	1,5-2,0	>2
Bilirrubina (mcmol/l)	<125	125-250	>250

## Apéndice IV. MELD (Mayo Endstage Liver Disease).

**MELD =  $3,8 \times \text{LN (bilirrubina (mg/dl))} + 1,2 \times \text{LN (INR)} + 9,6 \times \text{LN (creatinina (mg/dl))}$**

## Apéndice V. Características de la Cohorte.

Px	Gn.	Child Pugh	gr. OH / día	Md	Gw	MEL D	IRA	HTDA	EH	Otro	S/D	Tx (E/P)
1	M	C	310	116.2	11	40	+	+	+	EVC isqué- mico ACM D	D	P
2	M	B	98	29.59	7	21	-	-	-	-	S	-
3	M	C	98	53.58	10	38	+	-	+	-	D	P
4	F	C	290	93.80	11	29	+	-	+	-	S	P
5	M	C	300	109.2 2	9	29	-	+	+	-	D	E
6	M	C	170	140.8 1	11	40	+	-	+	-	D	P
7	M	B	102	42.38	8	23	-	-	-	-	S	E
8	M	C	210	73.59	8	24	-	-	-	-	S	E
9	M	C	496	86.92	12	36	+	-	-	-	D	P
10	M	C	200	82.05	10	40	+	+	+	-	D	P
11	M	C	350	236.5 4	10	40	+	-	+	-	D	P
12	M	C	200	216.6 8	11	40	+	-	+	-	D	P
13	M	C	118	114.7 3	11	40	+	-	+	-	D	P
14	M	C	120	105.6 0	10	34	+	-	+	-	D	P
15	M	C	150	107.1 3	9	26	-	-	+	-	D	E
16	M	B	120	31.30	7	22	-	+	-	-	S	-
17	M	C	200	143.4 0	10	40	+	-	+	-	D	P
18	M	C	180	82.87	11	32	+	-	+	Asciti s a tensió n	D	P
19	M	B	310	100.2 8	10	32	-	-	-	-	S	E
20	F	B	130	45.70	6	20	-	-	-	-	S	E
21	F	C	160	37.78	8	28	+	-	+	Candi- diasis esofá- gica	S	P
22	M	C	250	142.4 1	11	40	+	+	+	-	D	P
23	M	C	300	184.8	11	40	+	-	+	-	D	P

				9								
24	M	B	400	47.70	7	23	-	-	-	-	S	P
25	M	C	250	232.60	10	40	+	-	+	-	D	P
26	M	C	120	87.68	9	34	+	-	+	PBE	D	P
27	M	C	250	120.81	10	36	+	-	+	-	D	P
28	M	C	260	164.22	10	34	-	-	-	Ana-sarca	D	E
29	M	C	110	62.80	8	23	-	+	+	-	D	P
30	F	B	140	111.34	8	32	-	-	-	-	S	E
31	F	C	130	47.00	9	34	+	-	+	-	S	P
32	M	C	220	91.14	8	28	-	-	-	-	D	E
33	F	B	100	46.49	7	20	-	+	+	-	S	E
34	M	B	100	56.70	7	21	-	-	-	-	S	E
35	M	C	300	97.69	12	40	+	-	+	-	D	P
36	M	C	310	120.29	11	40	+	-	+	-	D	P
37	M	C	460	68.91	11	40	+	-	+	-	D	P
38	M	C	220	60.05	9	31	+	-	+	-	D	P
39	F	C	150	32.39	8	23	-	-	-	-	S	E
40	M	C	225	94.71	10	40	+	+	+	-	D	P
41	M	C	310	74.31	11	40	+	-	+	Ana-sarca	D	P
42	M	C	120	67.70	9	25	+	-	-	-	D	P
43	M	C	120	129.27	11	40	+	-	+	-	D	P
44	M	C	110	35.24	7	23	-	-	-	-	S	E
45	M	B	90	110.20	7	25	-	-	-	-	S	E
46	M	C	200	67.50	11	35	+	-	+	-	D	P
47	M	C	118	32.88	6	22	-	-	-	-	S	E
48	F	C	180	40.36	8	33	+	+	+		D	P
49	F	C	210	90.22	11	38	+	-	-	Alergi a a pento xifilina	S	-
50	M	B	98	46.70	9	25	-	-	-	-	S	E
51	M	C	240	118.23	10	40	+	-	+	-	D	P
52	M	C	280	108.60	11	40	+	+	+		D	P
53	M	B	78	44.60	7	23	-	-	+	-	S	E
54	M	C	100	65.03	8	31	+	+	+		D	P
55	F	C	200	49.52	7	23	-	-	+	-	S	E
56	M	C	82	112.17	9	40	+	-	+	-	D	P
57	M	C	180	137.78	9	39	+	+	+		D	P

58	M	C	118	95.68	9	39	+	-	+	-	D	P
59	M	B	109	48.38	7	21	-	+	-	-	S	E
60	M	B	98	34.75	6	19	-	-	-	-	S	E
61	M	C	128	98.80	9	35	+	+	+	-	D	P
62	M	B	90	27.62	6	19	-	-	-	-	S	-
63	M	B	78	38.20	7	21	-	+	-	-	S	E
64	M	B	88	70.88	8	25	-	-	-	-	S	E
65	M	B	77	46.93	7	23	-	-	+	-	S	E
66	M	C	270	41.62	9	31	+	+	+	Ana-sarca	D	P
67	M	B	80	33.92	7	20	-	-	-	-	S	E
68	M	B	110	29.77	7	20	-	-	-	-	S	-
69	M	C	120	103.38	11	40	+	-	+	-	D	P
70	M	C	470	138.56	11	40	+	-	+	-	D	P
71	M	C	170	154.78	11	40	+	-	+	-	D	P

Px = Número de folio de paciente. Gn = género. OH = alcohol. Md = Madder. Gw = Glasgow. IRA = Insuficiencia Renal Aguda. HTDA = Hemorragia de tubo digestivo alto. EH = Encefalopatía hepática. S/D = Sobrevivida o Dfunción. Tx (E/P) = tipo de tratamiento (Esteroides / Pentoxifilina).

### Apéndice VI. Fuerza de Asociación (FA) según el valor del Riesgo Relativo (RR).

RR	FA
1.0 - 1.2	Ninguna
1.2 – 1.5	Débil
1.5 - 3.0	Moderada
3.0 – 10.0	Fuerte
> 10	Se aproxima al infinito

## Apéndice VII. Formato de recolección de datos.

Folio\_\_\_\_\_

### **HEPATITIS TOXICA POR ALCOHOL (HTOH): Prevalencia de mortalidad y factores asociados**

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

Expediente: \_\_\_\_\_ Sexo:( M\_\_\_ F\_\_\_) Edad: \_\_\_\_\_

VHC ( ) VHB ( ) CHILD PUGH \_\_\_\_\_ Gramos de OH\_\_\_\_\_

FECHA INGRESO\_\_\_\_\_ FECHA EGRESO\_\_\_\_\_ DIAS EIH\_\_\_\_\_

MOTIVO EGRESO (Mejoría\_\_\_\_\_, Voluntario\_\_\_\_\_. Defunción\_\_\_\_\_).

INICIO DE SX ICTERICO (Fecha estimada) \_\_\_\_\_

Tratamiento con: (esteroide\_\_\_ pentoxifilina\_\_\_) dosis: \_\_\_\_\_

Complicaciones presentadas: (HTDA\_\_\_\_\_, Insuf. Renal \_\_\_\_\_, EH\_\_\_\_\_, PBE\_\_\_\_\_

Otros\_\_\_\_\_: Especifique\_\_\_\_\_

Maddrey al ingreso: \_\_\_\_\_ MELD al ingreso: \_\_\_\_\_

Índice de Glasgow al ingreso: \_\_\_\_\_

#### REGISTRO DE PARACLINICOS AL INGRESO:

Glucosa		Hb		Fosfatasa alc.	
Urea		Hct		GGT	
Creatinina		Leucos		BT	
Na		PLQ		BD	
K		Albumina		B Ind	
Cl		TGO		INR	
Ca		TGP			
Ca corregido		Rel TGO/ TGP			
TP seg		TP (%)			
TPT					

Evolución del paciente a 30 días de seguimiento

(resumen): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_