

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, OD

UNIDAD DE MEDICINA Y MOTILIDAD EXPERIMENTAL

*ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE*

TESIS DE POSGRADO

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

P R E S E N T A
EDUARDO ALZÚA PICHARDO

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA

COTUTORES:
DR. EDWIN ORNELAS ESCOBEDO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dra. María Fátima Higuera de la Tijera

Jefe del Servicio de Gastroenterología y Titular del Curso de Especialización

Hospital General de México.

Tutor de Tesis

Dr. Edwin Ornelas Escobedo

Medico Adscrito al Servicio de Gastroenterología

Hospital General de México.

Co-tutor de Tesis

DEDICATORIA

ÍNDICE.

Resumen	5
Palabras clave	5
Antecedentes	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Hipótesis	8
Objetivos	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos	9
Metodología	9
Tipo y diseño de estudio	9
Población	9
Tamaño de la muestra	10
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	10
Definición de variables a evaluar	11
Procedimiento	13
Análisis estadístico	14
Aspectos éticos y de bioseguridad	15
Relevancia y expectativas	15
Recursos que tuvimos disponibles para llevar a cabo este estudio	15
Resultados	16
Conclusiones	18
Referencias	19
Anexos	21

RESUMEN

La hepatitis alcohólica es un problema de salud que afecta a individuos con consumo excesivo de alcohol y la cual predispone a mayor mortalidad a corto plazo. Las escalas convencionales para predecir la mortalidad en estos pacientes frecuentemente utilizan formulas complicadas o reactivos no estandarizados por lo que se necesita de una prueba reproducible, barata y fácilmente disponible en todo medio hospitalario. El índice neutrófilo-linfocito (INL), un método que se ha utilizado como predictor de pronóstico en otras enfermedades, cubre estas necesidades por lo que validar su uso como predictor de mortalidad y gravedad de hepatitis alcohólica aguda grave puede ayudar a hacerlo de manera sencilla. Se realizó un estudio ambispectivo observacional, analítico y transversal para comparar este método con las escalas convencionales para estimar la supervivencia.

Palabras clave:

Hepatitis, alcohólica, índice neutrófilo-linfocito, pronóstico, supervivencia.

1. Antecedentes

El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa de muerte prevenible en los Estados Unidos y la mortalidad asociada al alcohol es desproporcionadamente elevada entre gente joven, y se pierden aproximadamente 30 años de vida por cada muerte asociada al alcohol. (1) El consumo de alcohol en exceso se asocia a con daño hepático a corto y largo plazo. (2)

La asociación entre la ingesta de alcohol y enfermedad hepática alcohólica ha sido bien documentada, y a pesar de que la cirrosis se desarrolla en solo una pequeña proporción de aquellos con consumo riesgoso de alcohol. El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con el consumo de más de 30 gramos de alcohol al día; el riesgo mas alto esta asociado al consumo de más de 120 gramos de alcohol por día. (3)

En México la tasa de muerte estandarizada para la edad por cirrosis se encuentra en 54.7 por cada 100,000 habitantes mayores de 15 años para hombres y 16.6 para mujeres, atribuyéndosele un 65.5% y 51.6% al alcohol. También atribuibles los accidentes de trafico en un 45.2% para hombres y 9.5% para mujeres. La prevalencia de trastorno por el uso de alcohol en nuestro país es del 5.2% y 0.5% para hombres y mujeres respectivamente, encontrando dependencia al alcohol 2.4% en hombres y 0.3% en mujeres. (4)

La hepatitis alcohólica es una parte del espectro de esta enfermedad de la cual la prevalencia e incidencia no se encuentra bien documentada en América Latina y México, sin embargo se presume sea la misma a la global la cual se encuentra en el 15 al 20% de las personas con abuso del alcohol. (5,6,7) Sin embargo en México se han realizado varios estudios donde se ha observado una mortalidad mayor a la reportada en otras poblaciones para esta enfermedad, llegando a alcanzar casi el 60% de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave (8,9). Sin embargo en otros artículos

presentan una mortalidad menor entre el 29 y 37%, siendo las principales causas de muerte el deterioro renal progresivo en 64%, choque séptico en 14% y encefalopatía hepática en un 22%. (10,11)

Se ha observado una relación aumentada en la mortalidad en estos pacientes la cual varia dependiendo de factores asociados a la ingesta del alcohol, así como la gravedad de la enfermedad. Se han planteado varias escalas pronósticas siendo la mayormente utilizada el factor discriminante de Maddrey (MDF) con un corte de 32 para enfermedad grave la cual predispone a mayor mortalidad.(5) Esta escala tiene una curva ROC con un área bajo la curva de 0.70 para predecir mortalidad a 90 días, siendo la menos sensible y específica de las escalas utilizadas. (12)

Dentro de las escalas convencionales utilizadas en esta enfermedad se encuentran la escala de ABIC la cual toma en cuenta la edad, bilirrubina sérica total, *International Normalized Ratio* (INR) y creatinina y ayuda a predecir la mortalidad a 90 días y un año, con un punto de corte mayor de 6.7 puntos para riesgo de mortalidad intermedio y mas de 8.99 puntos para riesgo de mortalidad. Esta escala tiene una curva ROC con área bajo la curva de 0.82 para mortalidad a 90 días. (12) Se ha utilizado además la puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow el cual toma en cuenta edad, bilirrubina sérica, urea sérica, tiempo de protrombina y leucocitos totales, la cual se utilizó para predecir mortalidad a 28 y 84 días, con un punto de corte de mayor mortalidad a los 9 puntos.(13) Esta escala tiene una curva ROC con área bajo la curva de 0.72 para mortalidad a 90 días.(12) Otro modelo utilizado es el *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) que toma en cuenta creatinina sérica, bilirrubina sérica e INR, y se ha empleado para predecir mortalidad a 28 y 90 días, con un punto de corte mayor de 21 para predecir mayor mortalidad.(14) Esta escala tiene una curva ROC con área bajo la curva de 0.76 para mortalidad a 90 días. (12)

En esta enfermedad los neutrófilos tienen un papel importante ya que son las

principales células que se encuentran infiltrando el hígado y perpetuando la respuesta inflamatoria al producir citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, además de encontrarse elevados en sangre periférica.(15)

Se ha utilizado el índice neutrófilo-linfocito (INL) como marcador de respuesta inflamatoria sistémica y el incremento de este se ha asociado a mal pronóstico en enfermedad cardíaca y varias malignidades. (16,17,18,19) Esto también se ha asociado a desnutrición, el cual es un factor importante en la respuesta del paciente con hepatitis alcohólica. (20,21) Se ha marcado un punto de corte de 2.72 en pacientes con cirrosis compensada como pronóstico de mortalidad a 12 meses, así como de 5.7 en cirróticos descompensados. (22,23)

2. Planteamiento del problema

Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen elevada mortalidad, la cual se ha valorado por varias escalas, sin embargo muchas de ellas necesitan fórmulas complicadas o reactivos no estandarizados. El INL es una prueba reproducible, barata y fácilmente disponible en todo medio hospitalario, por lo que validar su uso como predictor de mortalidad y gravedad de la enfermedad puede ayudar a hacerlo de manera sencilla.

3. Justificación

Realizar la validación de un método fácil, barato, sencillo y reproducible para la predicción de mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica, nos permitirá estimar su pronóstico de forma más temprana para tomar decisiones.

4. Hipótesis

Si la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo

Negativo (VPN) del INL son mejores que las escalas convencionales para estimar la supervivencia a 30, 60 y 90 días, entonces, el INL obtendrá una mejor área bajo la curva que las escalas convencionales.

5. Objetivos:

5.1. General

Determinar sensibilidad, especificidad, VPP, VPN del INL como prueba pronóstica para predecir mortalidad a 30, 60 y 90 días en pacientes con hepatitis alcohólica grave.

5.2. Específicos:

Encontrar el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad del INL para predecir mortalidad a 30, 60 y 90 días

6. Metodología

6.1. Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio ambispectivo observacional, analítico y transversal.

6.2. Población

Pacientes con hepatitis alcohólica hospitalizados en el servicio de Gastroenterología

6.3. Tamaño de muestra

Se calculó mediante el programa Epidat 3.1, considerando una sensibilidad para predecir defunción de 80% del estándar de oro que es la función discriminante de Maddrey y suponiendo que el INL que proponemos alcance una sensibilidad de 90%, la prevalencia de la hepatitis alcohólica se estimó en un 20% de acuerdo con lo reportado previamente en la literatura, se consideró una potencia de 80% y un error alfa de 0.05. Con ello obtuvimos que requeriremos un total de 106 pacientes para realizar este estudio.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

Mayores de 18 años

Criterios clínicos y laboratoriales de hepatitis alcohólica (24)

Inicio de ictericia 8 semanas previas al ingreso

Consumo de alcohol mantenido de > 40 (femenino) o 60 (masculino) gramos de alcohol al día por 6 meses o mas, con menos de 60 días de abstinencia antes del inicio de la ictericia

Aspartato aminotransferasa > 50, AST/ALT >1.5 y ambos valores < 400 UI/L

Bilirrubina sérica > 3.0 mg/dL

Criterios de exclusión

Infección no controlada

Otras enfermedades hepáticas subyacentes incluido infección por virus de hepatitis B, infección por virus de hepatitis C, enfermedades hepáticas autoinmunes, sospecha de daño hepático inducido por medicamentos

Carcinoma hepatocelular u otras malignidades activas

Embarazo

Expediente incompleto para poder conocer en desenlace del paciente a 30, 60 y 90 días.

6.5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Independientes: Edad, Género, Fecha de ingreso, Fecha de defunción, Grado de ascitis, Grado de encefalopatía, Presión arterial sistólica, Presión arterial diastólica, Falla hemodinámica, Tiempo de protrombina, Bilirrubina total, Leucocitos totales, Neutrófilos totales, Linfocitos totales, Urea, Creatinina, INR, Albúmina, Sodio, Saturación arterial de oxígeno, INL, Factor discriminante de Maddrey, Glasgow, ABIC, MELD, MELD-Na, Child-Pugh, CLIF-SOFA

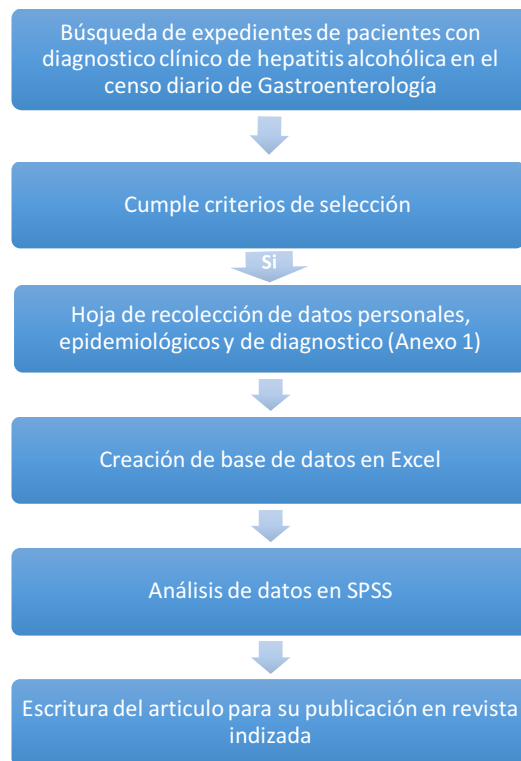
Dependientes: Muerte a los 30 días, Muerte a los 60 días, Muerte a los 90 días

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable	Escala de medición	Valores/ Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	años	Cuantitativa	Ordinal / Continua / Nominal /Dicótica	No aplica
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Masculino/femenino	Cualitativa	Dicotómica	0: masculino 1: femenino
Días hasta defunción	Numero de días transcurridos desde el día de ingreso hasta defunción	días	Cualitativa	Continua	No aplica
Grado de ascitis	Grado clínico de ascitis	Clínica	Cualitativa	Ordinal	0: sin ascitis 1: grado 1 2: grado 2 3: grado 3
Grado de encefalopatía	Grado clínico de encefalopatía	Clínica	Cualitativa	Ordinal	0: sin encefalopatía 1: grado 1 2: grado 2 3: grado 3 4: grado 4
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica	Milímetros de mercurio	Cuantitativa	Continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica	Milímetros de mercurio	Cuantitativa	Continua	mmHg
Falla hemodinámica	Tensión arterial media por debajo de 60 mmHg	Clínica	Cualitativa	Nominal	0: no 1: si
Tiempo de protrombina	Tiempo de protrombina en tiempos de coagulación	Segundos	Cuantitativa	Discontinua	
Bilirrubina total	Bilirrubina sérica total en química sanguínea	mg/dL	Cuantitativa	Discontinua	mg/dL
Leucocitos totales	Numero de leucocitos totales en biometría hemática	Células x10e3 por microlitro	Cuantitativa	Discontinua	x10e3/uL

Neutrófilos totales	Numero de neutrófilos totales en biometría hemática	Células x10e3 por microlitro	Cuantitativa	Discontinua	x10e3/uL
Linfocitos totales	Numero de linfocitos totales en biometría hemática	Células x10e3 por microlitro	Cuantitativa	Discontinua	x10e3/uL
Urea	Urea sérica en química sanguínea	Miligramos por decilitro	Cuantitativa	Discontinua	mg/dL
Creatinina	Creatinina sérica en química sanguínea	Miligramos por decilitro	Cuantitativa	Discontinua	mg/dL
INR	Resultado de la proporción normalizada internacional	Unidades	Cuantitativa	Discontinua	U
Albúmina	Albumina sérica en química sanguínea	Miligramos por decilitro	Cuantitativa	Discontinua	mg/dL
Sodio	Sodio sérico	Miliequivalentes	Cuantitativa	Discontinua	mEq
Saturación arterial de oxígeno	Saturación arterial por oximetría de pulso	Porcentaje	Cuantitativa	Discontinua	%
INL	Proporción neutrófilo sobre linfocito	Puntos	Cuantitativa	Discontinua	0 a infinito
Factor discriminante de Maddrey	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Discontinua	0 a infinito
Glasgow	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Continua	5 a 12
ABIC	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Discontinua	0 a infinito
MELD	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Continua	6 a 40
MELD-Na	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Continua	6 a 40
Child-Pugh	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Continua	5 a 12
CLIF-SOFA	Resultado de fórmula	Puntos	Cuantitativa	Continua	
Muerte a 30 días	Muerte a los 30 días posterior a la fecha de ingreso	Si / no	Cualitativa	Nominal	0: no 1: si
Muerte a 60 días	Muerte a los 60 días posterior a la fecha de ingreso	Si / no	Cualitativa	Nominal	0: no 1: si
Muerte a 90 días	Muerte a los 90 días posterior a la fecha de ingreso	Si / no	Cualitativa	Nominal	0: no 1: si

6.6. Procedimiento

Se revisaron expediente clínicos de pacientes con ingreso a hospitalización de Gastroenterología con criterios clínicos de hepatitis alcohólica y se tomaron los datos clínicos y laboratoriales de ingreso para el llenado de la hoja de recolección de datos. Se valoró si hubo reingresos o acudió subsecuentemente a consulta de seguimiento donde se valoró el estado de sobrevida. Además se consultaron el sistema CORTEX para valorar reingresos y defunción.



6.7. Análisis estadístico

La distribución de las variables cuantitativas se analizó con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, asimetría y curtosis, en caso de variables con distribución no normal, se expresan como mediana y rango intercuartílico, en caso de variables con distribución normal, utilizaremos medidas de tendencia central como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan en forma de proporciones y porcentajes. Para comparar entre el grupo de pacientes vivos versus el grupo de pacientes que fallecidos se empleó prueba de t de Student o prueba de U de Mann-Whitney según corresponda; o χ^2 , o prueba exacta de Fisher en el caso de variables cualitativas. Para evaluar la exactitud, sensibilidad y especificidad de las escalas pronósticas convencionales y el INL se construyeron curvas ROC y se calcularon las áreas bajo la curva. Se consideró significativo un valor de $P < 0.05$.

7. Aspectos éticos y de bioseguridad

Es un estudio en el que se recabaron datos de expediente. No se recolectaron muestras ni se realizaron procedimientos invasivos por lo que este estudio no representó ningún riesgo a la salud del paciente. No se hizo uso de datos personales que permitieran identificar al paciente.

8. Relevancia y expectativas

De acuerdo a los resultados encontrados en nuestro estudio podemos aseverar que nuestra hipótesis, la cual suponía una mejoría en la sensibilidad y especificidad para el pronóstico de la hepatitis alcohólica aguda, es falsa, sin embargo esto puede deberse a la pérdida de seguimiento que se encontró en una proporción considerable de la población.

Se espera iniciar una nueva línea de investigación basándose en los resultados obtenidos en este estudio habiéndonos tomando cuenta de las dificultades logísticas en este grupo de estudio.

9. Recursos que tuvimos disponibles para llevar a cabo este estudio

Expedientes clínicos de pacientes atendidos en gastroenterología

Dr. Eduardo Alzúa Pichardo – Revisión de expedientes, formulación de base de datos, elaboración de conclusiones, elaboración del planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, organización de análisis y resultados, elaboración de conclusiones, redacción del artículo científico

Dr. Edwin Ornelas Escobedo – Revisión de expedientes, elaboración del planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera – Organización de análisis y resultados, elaboración de conclusiones, redacción del artículo científico

10. Resultados

Se revisaron 101 expedientes de pacientes de 44 ± 10 años de edad, sexo masculino 93 (92%) y femenino 8 (8%) de los cuales se excluyeron 8 por no cumplir con criterios de hepatitis alcohólica grave y 3 por no contar con los datos suficientes para ser incluidos en el expediente clínico. De los 90 pacientes restantes 30 perdieron seguimiento posterior al egreso hospitalario al no presentarse a consulta de seguimiento, ni haber acudido de nueva cuenta al hospital, por lo cual se realizó el análisis estadístico con 60 pacientes con los cuales hubo seguimiento.

Las características clínicas de los pacientes ingresados al estudio se resumen en la Tabla 1. Cabe mencionar que hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de sobrevivientes al de defunciones en creatinina, bilirrubina, INR, tiempo de protrombina, leucocitos, urea así como en las escalas para predecir de mortalidad. De los 38 pacientes que fallecieron antes de los 90 días se tiene registro de defunción solo de 13 de ellos, de los cuales falleció por encefalopatía hepática 1 (8%), por hemorragia digestiva 4 (31%), por infección 2 (15%) y por falla renal aguda 6 (46%).

De acuerdo al análisis estadístico realizado encontramos que el INL en estos pacientes tiene una curva ROC de 0.631, siendo aun menos sensible y especifica que las previamente descritas (Figura 1). Se valoró el valor mas sensible y especifico encontrándose este al corte de 11.3, presentando una sensibilidad de 64.3%, 64.9% y 65.8%, a 30, 60 y 90 días, respectivamente; especificidad de 56.2%, 65.2% y 68.2% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; valor predictivo positivo de 56.3%, 75.0% y 78.1% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; y un valor predictivo negativo de 64.3%, 53.6% y 53.6% a 30, 60 y 90 días.

Se analizaron las escalas y modelos previamente utilizados para comparar con los resultados obtenidos con el INL. En el MDF se tomó un corte de 60 puntos como

predictor de mayor mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Se observó una sensibilidad de 75.0%, 70.3% y 71.1%, a 30, 60 y 90 días, respectivamente; especificidad de 53.1%, 56.5% y 59.1% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; valor predictivo positivo de 58.3%, 72.2% y 75.0% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; y un valor predictivo negativo de 70.8%, 54.2% y 54.2% a 30, 60 y 90 días; con un área bajo la curva ROC a 90 días de 0.734.

Para la puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow con un corte de mayor de 9 puntos se observó una sensibilidad de 75.0%, 64.9% y 65.8%, a 30, 60 y 90 días, respectivamente; especificidad de 75.0%, 78.3% y 81.2% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; valor predictivo positivo de 72.4%, 82.8% y 86.2% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; y un valor predictivo negativo de 77.4%, 58.1% y 58.1% a 30, 60 y 90 días; con un área bajo la curva ROC a 90 días de 0.806.

Para la escala de ABIC con un corte de mayor de 9 puntos se observó una sensibilidad de 57.1%, 48.6% y 47.4%, a 30, 60 y 90 días, respectivamente; especificidad de 84.4%, 87.0% y 86.4% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; valor predictivo positivo de 76.2%, 85.7% y 85.7% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; y un valor predictivo negativo de 69.2%, 51.3% y 48.7% a 30, 60 y 90 días; con un área bajo la curva ROC a 90 días de 0.76.

Para el modelo MELD con un corte de mayor de 21 puntos se observó una sensibilidad de 96.4%, 94.6% y 94.7%, a 30, 60 y 90 días, respectivamente; especificidad de 25.0%, 30.4% y 31.8% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; valor predictivo positivo de 52.9%, 68.6% y 70.6% a 30, 60 y 90 días, respectivamente; y un valor predictivo negativo de 88.9%, 77.8% y 77.8% a 30, 60 y 90 días; con un área bajo la curva ROC a 90 días de 0.761.

11. Conclusiones

El INL a pesar de representar una medida sencilla y fácil para la práctica médica diaria, en nuestro estudio no demostró ser mejor que las escalas convencionales para estimar la supervivencia de pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, sin embargo encontramos un punto de corte de 11.3 con una significancia estadística ($p = 0.012$ [IC 95% = 0.073 – 0.56]) para predecir mortalidad en este tipo de pacientes (Figura 2).

14. Referencias

1. Mokdad, A., Marks, J., Stroup, D., & Gerberding, J. (2004). Actual causes of death in the united states, 2000. *JAMA*, 291(10), 1238–1245.
2. LT Midanik, FJ Chaloupka, R Saitz, TL Toomey, JL Fellows, M Dufour, M Landen, PJ Brounstein, MA Stahre, RD Brewer, TS Naimi, J. M. (2004). Alcohol-attributable deaths and years of potential life lost--United States, 2001. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 53(37), 866–70.
3. Bellentani, S., Saccoccio, G., Costa, G., Tiribelli, C., Manenti, F., Sodde, M., ... Brandi and the Dionysos Study Group, G. (1997). Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut*, 41(6), 845–850
4. World Health Organization, Global status report on alcohol and health, 2014 [Internet] Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
5. Lucey, M. R., Mathurin, P., & Morgan, T. R. (2009). Alcoholic Hepatitis. *New England Journal of Medicine*, 360(26), 2758–2769.
6. O'Shea, R. S., Dasarathy, S., & McCullough, A. J. (2010). Alcoholic Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(1), 14–32.
7. Drinane, M. C., & Shah, V. H. (2013). Alcoholic hepatitis: Diagnosis and prognosis. *Clinical Liver Disease*, 2(2), 80–83.
8. Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Servín-Caamaño AL, Serralde-Zúñiga AE, Cruz-Palacios A. (2009). Cantidad de alcohol, hemorragia de tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática como factores de riesgo implicados en el incremento de la mortalidad en pacientes con hepatitis por alcohol. *Rev Gastroenterol Mex*, 74(4), 306 - 313
9. Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Serralde- Zúñiga AE, Servín-Caamaño AI, Cruz-Palacios A, Bernal-Sahagún F, Salas-Gordillo F. (2009) Utilidad de tres escalas pronósticas para determinar mortalidad temprana en pacientes con hepatitis alcohólica en el Hospital General de México. *Rev Gastroenterol Mex*, 75(3) 281 - 286
10. Zapata-Irissón L, Jurado-Núñez JJ, Altamirano-Gómez JT. (2008) ¿MELD o Maddrey?: comparación de 2 modelos pronóstico en pacientes con hepatitis tóxica por alcohol. *Rev Gastroenterol Mex*, 73(2) 57 - 62
11. Altamirano-Gómez JT, Zapata-Irissón L, Augustin-Recio S, Muntaner-Muñoz L, González-Angulo A, Ortiz-Salgado A. (2009). Utilidad clínica y predicción de supervivencia intrahospitalaria de 3 escalas pronósticas en hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex*, 74(1), 18 - 25
12. Dominguez, M., Rincón, D., Abraldes, J. G., Miquel, R., Colmenero, J., Bellot, P., ... Bataller, R. (2008). A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(11), 2747–2756.
13. Forrest, E. H., Evans, C. D. J., Stewart, S., Phillips, M., Oo, Y. H., McAvoy, N. C., ... Morris, A. J. (2005). Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic

- hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*, 54(8), 1174–1179.
14. Dunn, W., Jamil, L. H., Brown, L. S., Wiesner, R. H., Kim, W. R., Menon, K. V. N., ... Shah, V. (2005). MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 41(2), 353–358.
 15. Taïeb, J., Mathurin, P., Elbim, C., Cluzel, P., Arce-Vicioso, M., Bernard, B., ... Chollet-Martin, S. (2000). Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: Effect of corticosteroids. *Journal of Hepatology*, 32(4), 579–586.
 16. Zahorec, R. (2017). Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. *Bratislava Medical Journal*, 118(6), 321–323.
 17. Gibson, P. H., Croal, B. L., Cuthbertson, B. H., Small, G. R., Ifezulike, A. I., Gibson, G., ... Hillis, G. S. (2007). Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *American Heart Journal*, 154(5), 995–1002.
 18. Azab, B., Chainani, V., Shah, N., & McGinn, J. T. (2013). Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Major Adverse Cardiac Events Among Diabetic Population. *Angiology*, 64(6), 456–465.
 19. Hung, H., Chen, J., Yeh, C. Y., Changchien, C., Tang, R., Hsieh, P., ... Chiang, J. (2011). Effect of preoperative neutrophil–lymphocyte ratio on the surgical outcomes of stage II colon cancer patients who do not receive adjuvant chemotherapy. *International Journal of Colorectal Disease*, 26(8), 1059–1065.
 20. Mendenhall, C., Roselle, G. A., Gartside, P., & Moritz, T. (1995). Relationship of Protein Calorie Malnutrition to Alcoholic Liver Disease: A Reexamination of Data from Two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(3), 635–641.
 21. Mendenhall, C. L., Moritz, T. E., Roselle, G. A., Morgan, T. R., Nemchausky, B. A., Tamburro, C. H., ... et al. (1993). A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology*, 17(4), 564–576.
 22. Biyik, M., Ucar, R., Solak, Y., Gungor, G., Polat, I., Gaipov, A., ... Polat, H. (2013). Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 25(4), 435–441.
 23. Cai, Y.-J., Dong, J.-J., Dong, J.-Z., Yang, N.-B., Song, M., Wang, Y.-Q., ... Shi, K.-Q. (2017). Neutrophil-lymphocyte ratio predicts hospital-acquired bacterial infections in decompensated cirrhosis. *Clinica Chimica Acta*, 469, 201–207.
 24. Crabb, D. W., Bataller, R., Chalasani, N. P., Kamath, P. S., Lucey, M., Mathurin, P., ... Szabo, G. (2016). Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*.
<http://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042>

15. Anexos

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	Sobrevivientes (n=22)		Fallecidos (n=38)		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Edad (años)	42	26 - 66	44	30 - 67	0.47
Creatinina (mg/dL)	1.4	0.4 - 4.4	3.0	0.7 - 11.6	0.008
Bilirrubina (mg/dL)	15.3	3.42 - 41.1	21.7	3.1 - 42.0	0.03
INR	1.7	1.1 - 2.4	2.2	1.4 - 4.8	0.009
TP (segundos)	21.1	13.1 - 30.7	25.6	17.0 - 53.2	0.01
Leucocitos (x10e3/uL)	15.4	4.7 - 34.2	21.9	7.0 - 58.1	0.03
Hemoglobina (g/dL)	10.4	3.1 - 15.6	11.8	6.4 - 16.8	0.1
Albúmina (mg/dL)	2.2	1.14 - 3.88	1.8	1.04 - 3.08	0.25
Urea (mg/dL)	34.4	0.8 - 136	108.0	2.9 - 345	0.000
Sodio (mEq/dL)	130	120 - 138	127	108 - 144	0.09
AST (UI/L)	165.4	43 - 315	174.3	41 - 378	0.8
ALT (UI/L)	52.0	15 - 96	70.8	13 - 308	0.19
Gramos de alcohol / día	355.2	75 - 2400	300.2	60 - 1320	0.6
MELD	24.8	16 - 35	31.7	17 - 40	0.001
Glasgow	7.18	5 - 10	9.15	5 - 11	0.000
MDF	58.3	33 - 96	85.5	35 - 213	0.004
ABIC	7.3	5.5 - 10.6	8.8	5.2 - 12.4	0.001

Figura 1. Curva ROC para valorar supervivencia en hepatitis alcohólica aguda grave a 90 días de acuerdo a INL, MDF, Glasgow, ABIC y MELD

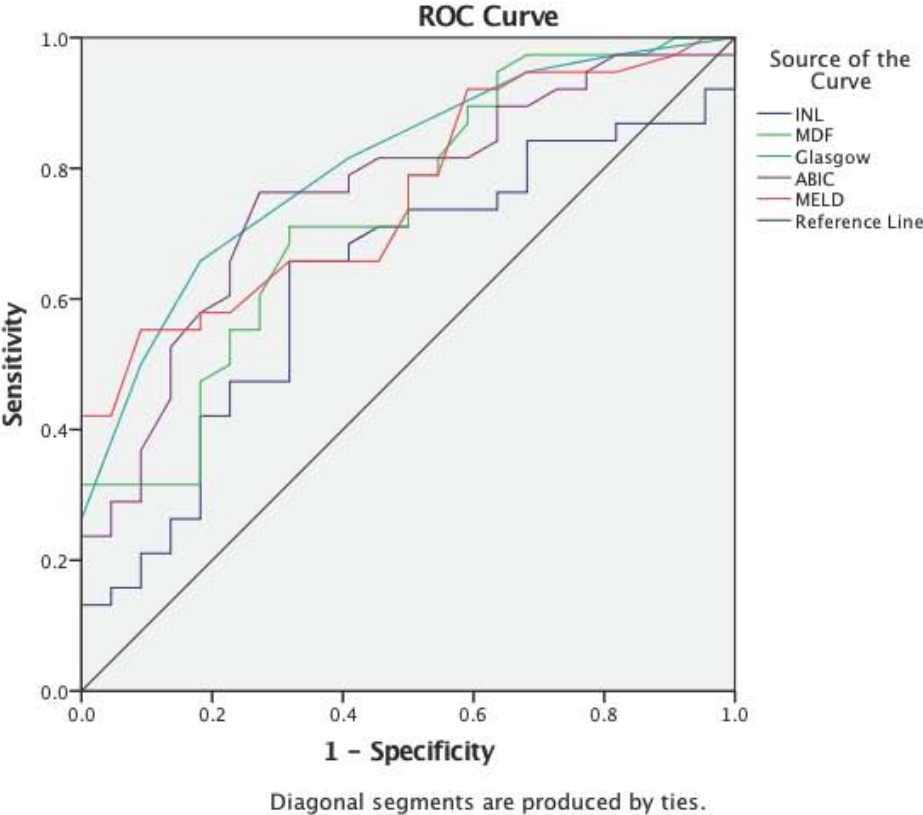


Figura 2. Supervivencia a 30, 60 y 90 días agrupado por INL

