



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DE URGENCIAS

“NIVELES DE BILIRRUBINAS Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON
HEPATITIS ALCOHOLICA INGRESADOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL BALBUENA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
EMILIO ENRIQUE ORTIZ CABAÑA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS
DR. RAÚL MENDOZA LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO -2020-



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA DE URGENCIAS

“NIVELES DE BILIRRUBINAS Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON
HEPATITIS ALCOHOLICA INGRESADOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL BALBUENA”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
EMILIO ENRIQUE ORTIZ CABAÑA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTOR DE TESIS
DR. RAÚL MENDOZA LÓPEZ

**NIVELES DE BILIRRUBINAS Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON
HEPATITIS ALCOHOLICA INGRESADOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL BALBUENA**

Autor: Emilio Enrique Ortiz Cabaña

**Vo. Bo.
Sergio Cordero Reyes**

**Profesor Titular del Curso de Especialización en
Urgencias Médico Quirúrgicas**

**Vo. Bo.
Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

**Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación.
Secretaría de Salud de la Ciudad de México**



**SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

**NIVELES DE BILIRRUBINAS Y TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON
HEPATITIS ALCOHOLICA INGRESADOS AL SERVICIO DE URGENCIAS DEL
HOSPITAL GENERAL BALBUENA**

Autor: Emilio Enrique Ortiz Cabaña

**Vo. Bo.
Dr. Raúl Mendoza López**



**Director de Tesis
Profesor Adjunto de la Especialidad de
Urgencias Médico Quirúrgicas**

Dedicatoria

“A mi familia en especial a mi madre y hermanas que siempre me han apoyado de manera incondicional”.

“A mi tío Q.P.D t por creer en mí siempre”

“A ti A.L.P.C, por estar a mi lado a pesar de las adversidades y la distancia”

INDICE

1. Introducción.....	1
2. Material y métodos.....	27
3. Resultados	34
4. Discusión.....	44
5. Conclusiones.....	46
6. Recomendaciones.....	47
7. Referencias bibliográficas.....	48

RESUMEN

Antecedentes: La Hepatitis Alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, ascitis y eventualmente insuficiencia hepática, la cual se presenta después de décadas de consumo excesivo de alcohol. Se ha descrito que la edad de mayor prevalencia es entre la cuarta y la sexta década de la vida.

Objetivo: Describir los niveles de Bilirrubinas y Transaminasas en pacientes con Hepatitis Alcohólica en el servicio de urgencias del Hospital General Balbuena, en el periodo de enero del 2018 a abril del 2019.

Material y métodos: es un estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se analizaron un total de 79 pacientes ingresados al área de Urgencias en el Hospital General Balbuena en donde se evaluaron las características clínicas y bioquímicas a fin de describir los niveles de transaminasas y bilirrubinas asociados a la severidad de la Hepatitis Alcohólica.

Resultados: con una población masculina del 65.4% y femenina de 34.6 % con una edad media de presentación de Hepatitis Alcohólica de 39.6 años, se encontró correlación significativa entre la elevación de niveles de bilirrubinas y elevación de niveles de transaminasas lo cual demuestra la cronicidad de daño hepático presente en pacientes con Hepatitis Alcohólica.

Conclusiones: la Hepatitis Alcohólica es una entidad patológica frecuente en nuestro medio por lo que existe relación significativa con respecto a la hipótesis planteada, por lo tanto los niveles elevados de bilirrubinas y transaminasas estarán elevados en pacientes con esta patología y son indicadores de daño hepático crónico, sin embargo es importante más estudios con la finalidad de establecer un algoritmo diagnóstico y de tratamiento.

Palabras claves: Hepatitis Alcohólica, AST, ALT, Bilirrubinas.

INTRODUCCIÓN

En México el consumo de Alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública. Hablando de Hepatitis Alcohólica es una de las principales causas de mortalidad general y la tercera causa en hombres de 15 a 64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios (1). Cabe mencionar que también representa una de las principales causas de hospitalización en las instituciones públicas de salud. Se ha descrito que la mortalidad ocurre aproximadamente en un 20.3 por cada 100,000 habitantes (1)

Los primeros casos de Hepatitis Alcohólica fueron descritos en el año de 1760 por el Médico Morgani (2) el cual al efectuar una necropsia notó cambios hepáticos caracterizados por hepatomegalia así como colocación icterica generalizada: mientras que Laenec refería la presencia de granulaciones a nivel hepático es sino hasta 1827 cuando Brighth señala al Alcoholismo como responsable de esta hepatopatía (2). Mientras que Ackerman y Kretz consideraron en el año de 1880 que la lesión comenzaba en el hepatocito y que la repetición de procesos de regeneración y degeneración alteraba la estructura con proliferación de tejido conectivo (2).

El término Hepatitis Alcohólica fue utilizado por primera vez en el año de 1961 por Beckett en reportes clínicos de pacientes con altos consumos de alcohol. Los cuales realizaron estudios de observación en los que relacionaron la ingesta de alcohol con la presencia de esta enfermedad hepática (2)

La Hepatitis Alcohólica representa la entidad clínica nosológica en la cual se requiere un abordaje diagnóstico oportuno así como el inicio del tratamiento médico acertado, desde la estabilización, días de estancia en áreas de observación y posteriormente hacia áreas de hospitalización. En algunos casos se requiere incluso de estancia en área de Trauma Choque o hasta Unidad de Cuidados Intensivos presentado así un alto impacto en la mortalidad del individuo.

Existe morbilidad asociada a factores de riesgo del individuo así como a la presentación clínica en el momento del abordaje en el área de Urgencias sin embargo no existe una descripción acertada en este ámbito (2)

Los pacientes con el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica requieren una evaluación inmediata ya que esta patología pone en grave riesgo su vida. El primer aspecto del tratamiento es la reanimación y la estabilización hídrica, mientras se evalúan las condiciones que amenazan la vida. Es un diagnóstico clínico y laboratorial, una vez que se han considerado otras condiciones y el paciente ha sido diagnosticado, se requiere el manejo de los síntomas. Una falla hepática debe evitarse y en todo caso si el paciente se ve beneficiado, se debe de iniciar el tratamiento con esteroide a fin de brindar una mayor sobre vida. (2)

Dentro de los principales objetivos, es obtener modelos de predicción en pacientes que presentan Hepatitis Alcohólica analizando las características clínicas, bioquímicas y epidemiológicas que caracterizan a estos pacientes. Debido en ocasiones a una mala valoración inicial del paciente con Hepatitis Alcohólica no se ha logrado obtener un valor estadístico o una falta de poder predictivo real en los evaluadores los cuales puedan aplicarse en la valoración inicial y su clasificación en la sala de Urgencias. Lo que se traduce en elevación de costos evitables así como elevación del riesgo potencial cuando se cambia de nivel de atención. El conocimiento temprano de una propensión al desarrollo de complicaciones graves podría tener un impacto favorable y significativo en la evolución de cada paciente, la forma y manera de utilizar los recursos disponibles en salud así como sobre todo mejorar las estrategias de abordaje, diagnóstico y tratamiento.

ASPECTOS CONCEPTUALES

Definición

La Hepatitis Alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, ascitis y eventualmente insuficiencia hepática, la cual se presenta después de décadas de consumo excesivo de alcohol se desconoce exactamente la cantidad exacta para su desarrollo sin embargo se ha descrito que con aproximadamente 100 g al día se presenta (1). Se ha descrito que la edad de mayor prevalencia es entre la cuarta y la sexta década de la vida. (1) La prevalencia de esta enfermedad va en aumento como consecuencia del incremento de la exposición a factores de riesgo ya que la mayoría de los pacientes se presentan asintomáticos hasta el punto en el que se presenta un importante compromiso de la función hepática lo cual se traduce en dificultades en su diagnóstico temprano, interpretándose en elevada morbimortalidad. (3)

Los signos y síntomas que definen el cuadro clínico de la Hepatitis Alcohólica incluye:

- Ictericia
- Anorexia
- Fiebre (temperatura corporal $\geq 38.3^{\circ}$, la cual debe ser atribuida a hepatitis alcohólica siempre y cuando los procesos infecciosos hayan sido descartados).
- Dolor abdominal
- Ascitis
- Debilidad muscular proximal
- Hepatomegalia
- Desnutrición
- Eritema palmar

- Ginecomastia
- Hipertrofia parotídea
- Red venosa colateral
- Telangiectasias

Epidemiología

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio.

En México, la Hepatitis Alcohólica representa uno de los principales problemas de salud. Con altas tasas de mortalidad colocándose dentro de las primeras cinco causas de muerte en individuos de entre 15 a 64 años de edad, solo por debajo de los accidentes y homicidios (3)

En el Hospital General de México se ha encontrado una frecuencia de 118/100,000 hombres y 21/100,000 mujeres. En donde, la tercera y quinta décadas de la vida son las más afectadas. Además, 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol.

El consumo de alcohol se extiende a los países desarrollados, con más de 8 millones de personas; de los cuales el 20% son hombres y el 10% mujeres quienes se verán afectados, dentro de los casos graves o complicaciones se incluyen la falla hepática aguda y el déficit neurológico debido a encefalopatía hepática (3)

La mortalidad es desproporcionadamente alta entre pacientes jóvenes. Se tiene registros de 2, 300,000 años potenciales de vida se perdieron en el año 2003, año con la más alta mortalidad debido a problemas de alcohol hablando específicamente de los Estados Unidos.

La muerte no solo se atribuye a la enfermedad hepática directa, también se relaciona con varios tipos de cáncer sino con lesiones no intencionadas (3)

En el año 2009, el abuso de alcohol se asoció con aproximadamente 195 millones de dólares en gastos médicos (4)

El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con el consumo de más de 30 gramos de alcohol por día, el riesgo más alto se asocia con un consumo de 120 gramos al día. La prevalencia de cirrosis es del 1% de las personas que beben de 30 a 60 gramos de alcohol por día, hasta 5.7% en quienes consumen a diario 120 gramos (4)

Se presume que otros factores como lo son el sexo, las características genéticas y las influencias ambientales participan en la génesis de la enfermedad hepática alcohólica.

Importancia del diagnóstico y manejo de la Hepatitis Alcohólica

Los pacientes con el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica requieren una evaluación inmediata ya que esta patología pone en grave riesgo su vida. El primer aspecto del tratamiento es la reanimación y la estabilización hídrica, mientras se evalúan las condiciones que amenazan la vida. La Hepatitis Alcohólica es un diagnóstico clínico y laboratorial, una vez que se han considerado otras condiciones y el paciente ha sido diagnosticado, se requiere el manejo de los síntomas. Una falla hepática debe evitarse y en todo caso si el paciente se ve beneficiado, se debe de iniciar el tratamiento con esteroide a fin de brindar una mayor sobre vida.

Metabolismo del Alcohol

El alcohol es una toxina hepática directa. El 10 a 20% de los alcohólicos padecerán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad (5)

Es bien sabido que varios órganos son capaces de metabolizar el etanol.

Sin embargo el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos con mayor especificidad. La primera fase en el metabolismo ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima ADH gástrica. (5)

En el Hígado el alcohol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: el sistema de la ADH, localizado en el citosol; el sistema Microsomal oxidante de etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplásmico, y el sistema de las catalasas, ubicado en los peroxisomas.(6)

La ADH metaboliza el 80% de la cantidad total de etanol formado por acetaldehído. Simultáneamente hay reducción del cofactor nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) o 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 (6)

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 ceglicerofosfato, 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 (7)

Durante el consumo crónico de alcohol hay gran actividad del sistema 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 (7)

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 (H₂O₂) a partir de la oxidación de los ácidos grasos (7)

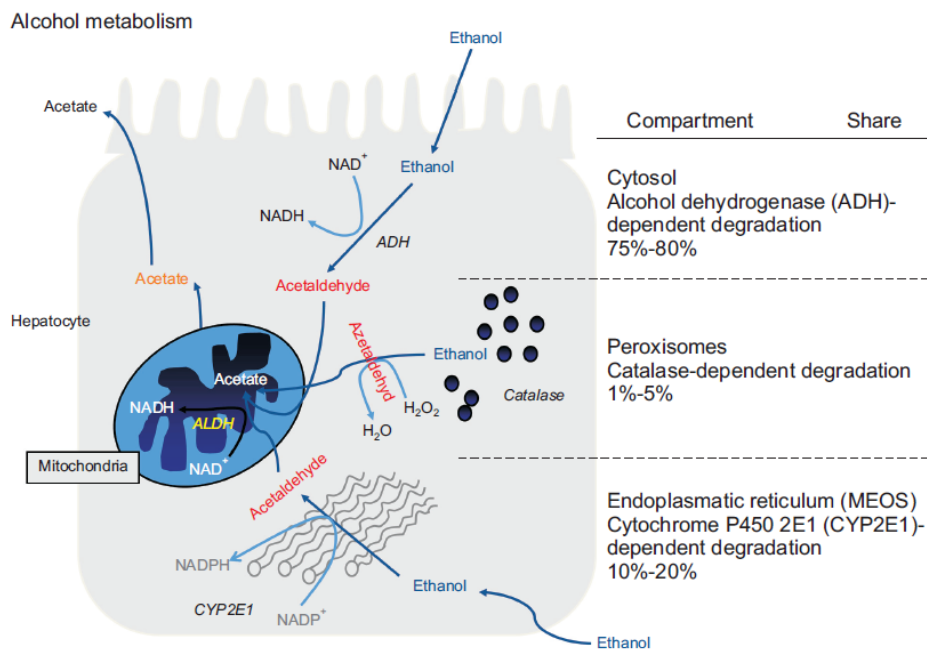


Figura 1. Metabolismo Hepático del Alcohol. Por las enzimas ADH, CYP2E1 y catalasa.; cada enzima general Acetaldehído un tóxico mutagénico metabolito del etanol. Tomado de Felix Stikel et al. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. Gut and Liver 2017, Vol. 11, March 2017.

Fisiopatología

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 (TNFs- Rp55 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 HA severa (10)

Dentro de la fisiopatología de la HA se sabe que el TNF-alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol. El etanol promueve este daño 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 citosinas pro-inflamatorias, incluyendo al TNF-alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático (10)

La respuesta inmune innata, a través de la liberación de macrófagos, la liberación de quimiocinas y citocinas, TNF-alfa, IL-1 β , 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 HA. Diversas intervenciones terapéuticas han sido empleadas, centrándose en bloquear uno o más los mecanismos implicados en la patogénesis del daño hepático inducido por el etanol (10)

Se ha demostrado una compleja red de comunicaciones, extra e intercelulares, que forman circuitos de retroalimentación. En estos circuitos la activación de una señal puede desencadenar una respuesta exponencial a diferentes niveles. Las células implicadas son los hepatocitos, las células de Kupffer, células de Ito, células endoteliales, monocitos y neutrófilos (10)

La ingestión excesiva de alcohol origina endotoxemia a partir del tubo digestivo, que es importante en el inicio y progresión de la hepatopatía alcohólica. Mínimas cantidades de endotoxina o lipopolisacárido (LPS) activan receptores específicos de las células de Kupffer (receptor CD14), originando la producción y liberación de varias citocinas y radicales libres de oxígeno. Entre las citosinas liberadas está el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1, la interleucina 6, el factor de crecimiento y transformación beta 1 y el factor activador de plaquetas. (11)

Las interleucinas 1 y 2, así como el TNF- α activan a los hepatocitos y, en respuesta, éstos producen glucoproteína sérica que tiene afinidad por lipopolisacárido. La producción de glucoproteína sérica está regulada por la IL-6, que incrementa de manera exponencial la producción de TNF- α por las células de Kupffer, con lo que se cierra un circuito de retroalimentación positiva. Asimismo, la producción de TNF- α e IL-1 secretadas por las células de Kupffer induce a los hepatocitos a secretar interleucina 8 (IL-8), que es un potente factor quimiotáctico, este circuito explica la infiltración de monocitos y neutrófilos en el hígado (11)

La evidencia actual señala también que el acetaldehído incrementa la expresión de diversas moléculas de adherencia en la superficie celular, a nivel endotelial y hepatocelular. Se encuentra, además, aumento en la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en los hepatocitos y de la molécula LFA-1 (antígeno 1 asociado con la función de leucocitos) en los leucocitos de estos pacientes. Otro aspecto importante implica la interacción de las células con receptores CD14, esta interacción desencadena una señal celular para que se incremente la producción de una tirosina-cinasa específica, responsable de la producción exagerada de radicales libres de oxígeno. La generación de radicales libres de oxígeno podría ser el mecanismo básico de daño celular en la hepatitis alcohólica aguda (11)

El factor activador de plaquetas (PAF) es otro factor involucrado en la producción de citosinas inducidas por la endotoxemia. La producción del factor activador de plaquetas está controlada por la lecitina (antagonista) y por la IL-8 que incrementa su producción. Asimismo, la enzima que cataboliza al factor activador de plaquetas (PAF acetil-hidrogenasa) es inactivada de manera irreversible por radicales libres de oxígeno. La fibrosis en la hepatopatía alcohólica se debe al estímulo en la actividad de las células de Ito. (11)

Las citocinas liberadas por las células de Kupffer incrementan la expresión de los receptores para TGF- β 1 en las células de Ito. El TGF- β 1 estimula la síntesis de procolágeno y fibronectina, con lo que sobreviene un proceso fibrótico progresivo.

Otro factor que estimula directamente las células de Ito es el acetaldehído, acción que se limita a células que han sufrido una activación inicial por las citocinas. Además, se ha demostrado que el consumo crónico de etanol origina la proliferación y diferenciación de las células de Ito. (11)

Los radicales libres de oxígeno liberados por CYP2E1 y la mitocondria, tras metabolizarse el alcohol, causan peroxidación de lípidos, los cuales combinados con proteínas y acetaldehído forman neo antígenos que pueden estimular una respuesta autoinmune. El transporte de glutatión hacia la mitocondria se reduce y se activa la caspasa 8 causando lesión mitocondrial, liberación de citocromo C y la activación de otras caspasas, lo que contribuye a la apoptosis de hepatocitos. La hipertensión portal se desarrolla como resultado de la obstrucción severa de las vénulas hepáticas terminales y densa fibrosis sinusoidal, pero sin presentarse las alteraciones estructurales de la cirrosis. (11)

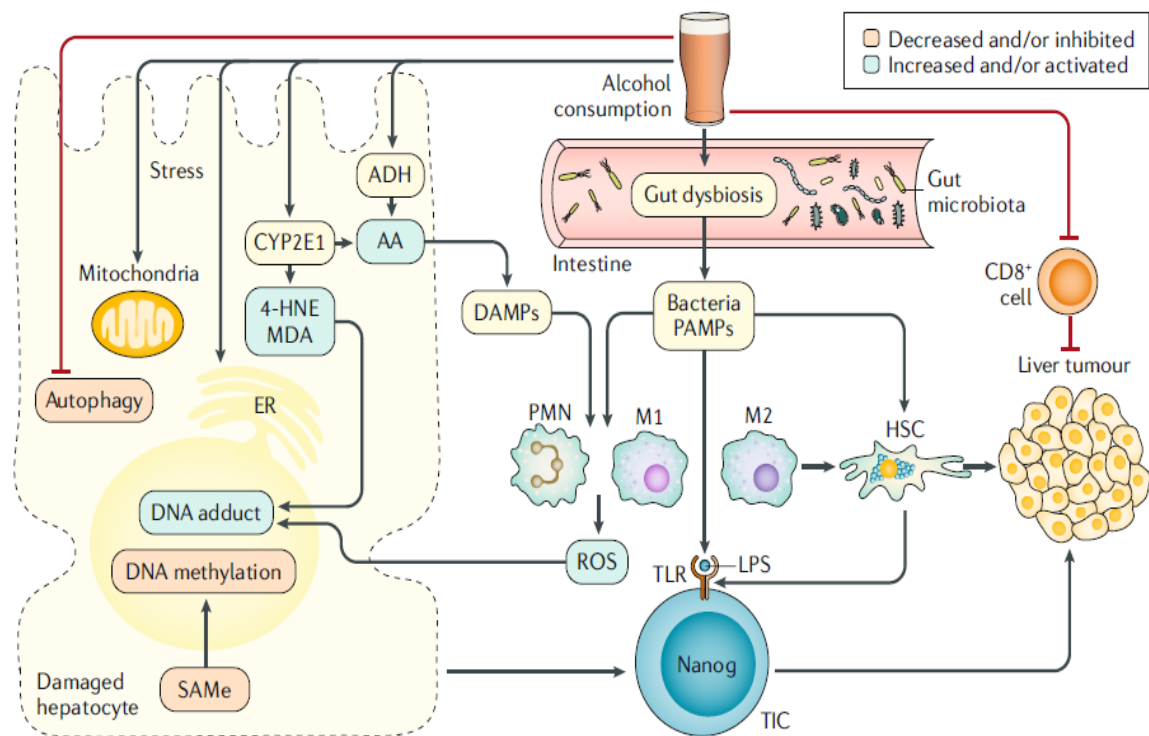


Figura 2. Mecanismos celulares en la progresión de la Hepatitis Alcohólica. Tomado de Helmut K. et al. Alcohol liver disease. PRIMER. 2018.

Descripción de la Anatomía Patológica

El hígado graso o esteatosis hepática es la respuesta histopatológica inicial al consumo excesivo de alcohol; suele ser más intensa en los hepatocitos perivenulares, lo cual coincide con la localización de la ADH, principal enzima implicada en el metabolismo del etanol. Posteriormente, el consumo continuo de alcohol provoca la acumulación de grasa en la totalidad del lobulillo hepático. Estos cambios son reversibles al suspender la ingesta. Sin embargo, ciertos hallazgos anatomopatológicos, tales como las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden asociarse con lesión hepática progresiva. (12)

En la HA la característica histopatológica fundamental es la degeneración en «balón» de los hepatocitos, necrosis en placas, infiltración por polimorfo nucleares y fibrosis en los espacios perivenular y perisinusoidal de Disse. En los casos más floridos se presentan los Cuerpos de Mallory, pero éstos no son específicos, ni una condición indispensable para establecer el diagnóstico. Al igual que la esteatosis hepática, los cambios histopatológicos en la HA son reversibles al suspender la ingesta de alcohol. Ocurre progresión a cirrosis hasta en el 50% de los pacientes con HA demostrada por biopsia. (12)

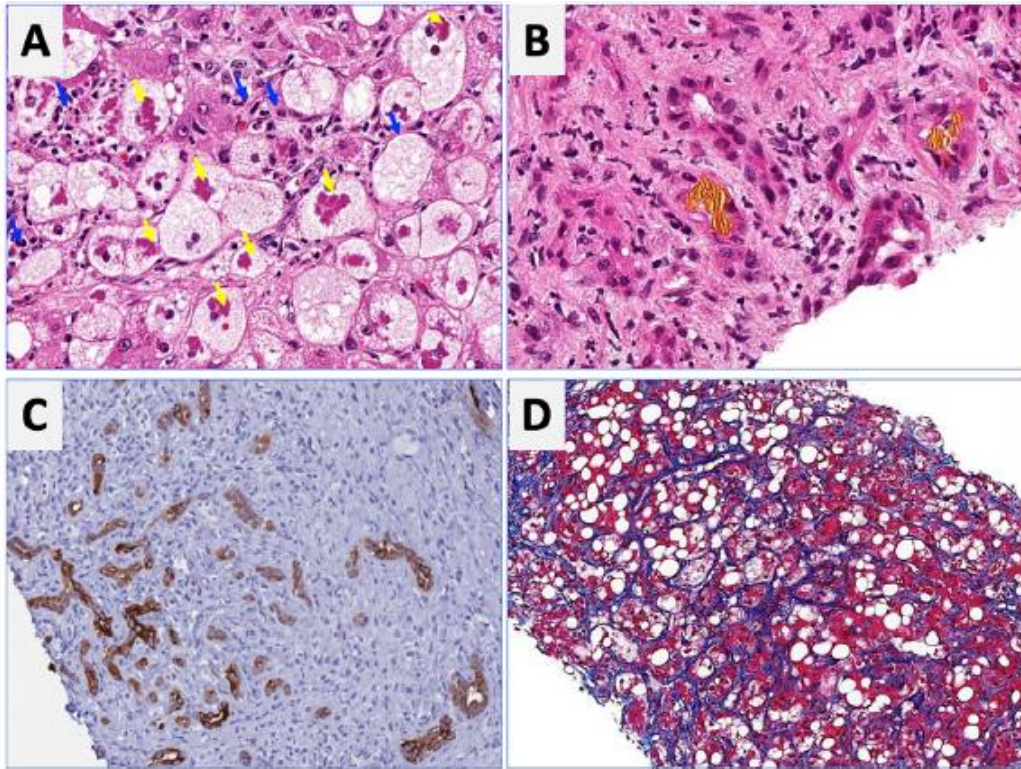


Figura 3. Características histopatológicas encontradas en la Hepatitis Alcohólica. Esteatosis macro vesicular es el patrón más visto y más común. La lesión hepatocelular se caracteriza por la infiltración lobular de neutrófilos (panel A flechas azules) con hepatocitos edematizados que a menudo tienen inclusiones eosinofílicas amorfas llamadas cuerpos de Mallory Denk (panel A , flechas amarillas), bilirrubinostasis (panel B), reacción ductular (C) y fibrosis hepática, que normalmente se describe como pericelular y sinusoidal (panel D). Tomado de *Alcohol related disease: Clinical practice guideline by the Latin American Association for the study of the Liver. 2019.*

Clasificación Anatomopatológica

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. (13)

Hepatitis alcohólica florida: En estos casos hay marcada degeneración en «balón» con necrosis parenquimal confluyente y compromiso de la mayoría de las zonas centro lobulillares. 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. (13)

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. (13)

Presentación Clínica

Factores de riesgo

El principal factor asociado a la presentación clínica de la Hepatitis Alcohólica es el consumo de Alcohol; otros factores relacionados dentro de este rubro son el patrón de bebida, lo referente al tipo predominante de bebida. (14)

Factores ambientales, la presencia de desnutrición, obesidad, coexistencia de Hepatitis tipo B o C crónica, el tabaquismo, factores genéticos y epigenéticos. (14)

Los pacientes con Hepatitis Alcohólica generalmente presentan fiebre, ictericia, Hepatomegalia, ascitis y/o encefalopatía hepática. (15)



	Cerveza	Cerveza de Malta	Vino	Destilados
Ejemplos	Cerveza regular	Cerveza Artesanal	Vinos	Whiskey, vodka, Tequila, Ron, Ginebra, Pisco, Etc.
Porcentajes de Alcohol	5%	7%	12-13%	40-45%
Equivalentes por 1 unidad de bebida (14g de Alcohol puro)	350ml=12 oz	235-260=8-9 oz	150ml=5oz	45-50ml= 1.5oz
Numero de bebidas por consumidor	1 lata (350ml/12oz) 1 bebida. 1 tarro (475ml=16 oz) = 1.5 bebidas	1 lata = 1.5 bebida	1 copa (150ml=5oz) = 1 bebida	1 sho=(50ml/1.5oz)= 1 bebida

Figura 4. Equivalente entre las diferentes bebidas, cantidad de Alcohol y número de bebidas por contenedor. Tomado de: *Alcohol related disease: Clinical practice guideline by the Latin American Association for the study of the Liver. 2019.*

El signo cardinal es la rápida presentación de ictericia. A la exploración física se presenta un paciente desnutrido, hipotenso, taquicárdico e icterico. La ictericia y la ascitis se presentan en casi todos los casos, así como cada vez es creciente el número de paciente que se

Presentan a una sala de Urgencias con grados variables de encefalopatía. Una minoría de pacientes puede presentar un soplo audible en el cuadrante superior derecho, lo cual es debido a un aumento de flujo a nivel de la arteria hepática. (15)

Dentro de los hallazgos laboratoriales revelan niveles de Aspartato Aminotransferasa (AST) los cuales son más del doble del límite superior normal aunque cabe mencionar que rara vez sobre pasan los límites de 300 o 400 UI por mililitro. Mientras que los niveles séricos de Alanino Aminotransferasa (ALT) suelen ser menores. El ratio de nivel de AST y ALT suele ser superior a 2, aunque este hallazgo no es ni específico ni sensible (). Por otro lado la elevación de los niveles de Gamma glutamiltransferasa es más sensible (70%) pero menos específico (65-80%) que la elevación AST – ALT para el consumo excesivo de alcohol. Otros parámetros bioquímicos incluyen Hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia e hipertrigliciridemia, bajos nivel de Zinc así como bajos niveles de albúmina por citar algunos (15)

Anomalías en pruebas Hepáticas

Una elevación desproporcionada de la AST sérica en comparación con la ALT, esta relación suele ser mayor a dos. Un valor que en raras veces se ve elevada en otros tipos de enfermedad hepática. (16)

Niveles elevados de GGT séricos y de bilirrubinas, disminución de albúmina sérica y de prealbúmina. En un estudio tipo ensayo terapéutico de en el que se incluyeron 174 paciente con diagnóstico de hepatitis alcohólica, se encontraron que los niveles medios séricos de bilirrubinas fueron entre 14- 15 mg/dl en tanto que los niveles medios séricos de GGT fueron de 223 a 309 UI/L (16).

Anomalías en la Coagulación

Pacientes con Hepatitis Alcohólica moderada a severa tienen típicamente un INR elevado debido a la producción deficiente de factores de la coagulación así como a la presencia de proceso inflamatorio nivel hepático (16). En un ensayo clínico con 212 pacientes con hepatitis alcohólica severa la media de INR reportada fue de 2.1. (16)

Anomalías Hematológicas

Estas son comunes, entre los hallazgos más comunes destacan la leucocitosis moderada por debajo de 11,000. En raras ocasiones se ven recuentos de leucocitos extremadamente altos (reacción leucemoide) lo cual se asocia a altas tasas de mortalidad (17)

La macrocitosis es sugestiva de una enfermedad de larga duración y refleja un estado nutricional deficiente. (17)

De manera similar la trombocitopenia puede resultar de hipoplasia de la medula ósea y al secuestro esplénico debido a la hipertensión portal. (17)

Otros hallazgos laboratoriales son la elevación de niveles de creatinina los cuales pueden ser debidos a la presentación de síndrome hepatorenal. Así mismo en la fase aguda de la enfermedad se pueden presentar niveles elevados de ceruloplasmina sérica, ferritina y alfa 1 anti tripsina. (17)

Abordaje Diagnóstico

Es a través de la historia clínica, con los datos de anorexia, ictericia, elevación de transaminasas, hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, sangrado gastrointestinal que amerite transfusión secundaria a várices esofágicas y malnutrición. Los datos de laboratorio que se pueden encontrar en la hepatitis alcohólica no son específicos, pero pueden ayudar al diagnóstico. Entre los datos generales, puede haber anomalías electrolíticas como: hipocalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, así como hipoglucemia que es común.

En este padecimiento se puede encontrar acidosis de anión gap alto, deficiencia relativa de insulina y niveles altos de cortisol. (17)

Hallazgos Laboratoriales

Los pacientes con Hepatitis Alcohólica generalmente presentan:

- Moderada elevación de niveles séricos de AST y ALT (típicamente menores de 300UI/L, raramente por arriba de 500UI/L).
- Relación AST/ALT ≥ 2 .
- Niveles elevados de Bilirrubinas.
- Niveles séricos de GGT elevados.
- Leucocitosis con predominancia de Neutrofilia.
- INR elevado

El diagnóstico diferencial de Hepatitis Alcohólica incluye la esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis viral aguda o crónica, lesión hepática inducida por fármacos, enfermedad de Wilson fulminante, hepatitis autoinmune, deficiencia de α -1 antitripsina, absceso hepático, colangitis y la descompensación asociado al carcinoma hepatocelular. Los hallazgos en la biopsia hepática pueden confirmar el diagnóstico pero no es necesaria para realizarlo. (17)

La histología se caracteriza por infiltración neutrofílica, degeneración en globo de los hepatocitos, necrosis y fibrosis irregular en el espacio perivenular y perisinusoidal de Disse (fibrosis chickenwire) e inclusiones hialinas de Mallory (17)

La Hepatitis Alcohólica puede estadificarse a partir de índices de gravedad, los cuales son vitales para tomar decisiones clínicas. En el índice de Maddrey, también llamado función discriminante modificada (mDF), si se obtiene un puntaje mayor o igual a 32 hace el diagnóstico de hepatitis alcohólica; en el índice MELD se requiere un puntaje igual o mayor de 21, en el índice Glasgow de Hepatitis Alcohólica con un puntaje mayor de 9 (17)

Factores de mal pronóstico para Hepatitis Alcohólica:

Rara vez se requiere la biopsia hepática debido a que se han diseñado diferentes escalas para determinar la severidad de la hepatitis alcohólica, entre ellas el índice discriminatorio de Maddrey, cuando el resultado es mayor de 32 puede establecerse un mal pronóstico con una mortalidad mayor a 50%. (17)

Por otro lado, las transaminasas se encuentran elevadas. La relación AST/ALT, por lo general, 2:1, habitualmente la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) puede elevarse 1.5 veces, hasta 45 UI/L, pero no más de 300 UI/L. Sin embargo, una inusual variante de hepatitis alcohólica puede elevar las AST hasta 730 UI/L. Además, la bilirrubina sérica total se eleva a más de 2 mg/dL, puede llegar hasta 10 mg/dL.(17)

Otros marcadores no específicos de daño por alcohol es la gammaglutamil transferasa (GGT) y el volumen corpuscular medio eritrocitario. También, las concentraciones séricas de colesterol < 100 mg/dL pueden predecir mala respuesta. (17)

Finalmente, se puede encontrar un incremento en el número de leucocitos, los cuales pueden llegar hasta 40,000/ mm³; aunque poco común puede ocurrir una reacción leucemoide, reportada mediante el conteo de leucocitos en sangre periférica >130,000 mm³, lo que indica un mal pronóstico.(17)

Modalidades en el Tratamiento

La abstinencia al consumo de alcohol es el factor más importante en el desenlace de los episodios agudos así como la supervivencia a corto plazo, desde métodos farmacológicos hasta no farmacológicos evitando así la recaída e impactando en la mortalidad del paciente (17).

Soporte nutricional

Otro punto es que todos los pacientes con hepatitis alcohólica están desnutridos y el riesgo de muerte está estrechamente relacionado con el grado de malnutrición.

Por lo que la alimentación enteral mejora el estado nutricional pero no mejora la supervivencia a corto plazo. La severidad de la desnutrición se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la supervivencia. (). Existe pobre referencia con baja sensibilidad y especificidad acerca de la cantidad de calorías recomendadas para un paciente con Hepatitis Alcohólica sin embargo se menciona que aquellos pacientes con ingesta por debajo de 21.5 kcal/kg por día, presentaron mayor índice de mortalidad (17).

Farmacoterapia Estándar

Corticoesteroides

Estos han sido en ámbito más extenso de estudio para tratamiento en paciente con hepatitis alcohólica (). Su fundamento recae en que reducen la respuesta inmunológica así como la respuesta pro inflamatoria de citoquinas lo que en gran medida es responsable de la lesión hepática (). La prednisolona 40 mg vía oral al día o por vía intravenosa, la Metilprednisolona 32mg al día son las terapias estándar (17)

El proceso inflamatorio característico de la hepatitis alcohólica se encuentra limitado principalmente en la región centro lobulillar, la cual es el blanco del tratamiento con

Corticoesteroides, cuya acción bloquea las vías inflamatorias ocasionando la disminución de la citotoxicidad, lo que evita la extensión del proceso inflamatorio. Los Corticoesteroides son considerados actualmente el tratamiento más efectivo en la Hepatitis Alcohólica, por lo que ningún otro fármaco ofrece resultados similares en supervivencia y reducción de morbilidad. Los Corticoesteroides han sido estudiados desde hace más de 40 años como opción de tratamiento para la Hepatitis Alcohólica severa (17)

En cuanto a, el tratamiento con corticoesteroides, se conoce que éste disminuye el proceso inflamatorio, debido a que inhibe la acción de algunos factores de transcripción como: la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB).

En la Hepatitis Alcohólica, este efecto se evidencia en la disminución de los niveles séricos de citocinas proinflamatorias como: IL-8 y TNF- α de la molécula de adhesión celular soluble 1 y la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 en las membranas de los hepatocitos. La prescripción de corticoesteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica ha sido motivo de controversia, debido a los resultados divergentes de los estudios individuales y del metanálisis. Así mismo, un reciente metanálisis no estaba a favor de la administración de corticoesteroides, aunque los autores concluyeron que la base de pruebas se ve comprometida por ensayos clínicos heterogéneos con alto riesgo de sesgo. Sin embargo, el mismo metanálisis demostró que los corticoesteroides redujeron significativamente la mortalidad en el subgrupo de pacientes con una función discriminante de Maddrey de al menos 32 o encefalopatía hepática y que el diseño de estudio tenía un bajo riesgo de sesgo: (17)

Del mismo modo, un nuevo análisis de los datos combinados de tres estudios recientes en los que los corticoesteroides se administraron durante 28 días indicó que el primer mes la tasa de supervivencia en pacientes con hepatitis fue de 85% en comparación con 65% en quienes recibieron placebo ($p=0.001$). Se debe agregar que el corticoesteroide más común en el tratamiento de la hepatitis alcohólica es la prednisolona a dosis de 40 mg/día durante 28 días. Por lo que las indicaciones del tratamiento incluyen una función de Maddrey discriminante de 32 o una puntuación de la escala MELD de más de 21, en ausencia de sepsis, síndrome hepatorenal, infección crónica por hepatitis B y sangrado gastrointestinal. (17).

Pentoxifilina

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, inhibe el TNF- α así como inhibe la producción de citoquinas pro inflamatoria (). Se le asocia con mayor beneficio y supervivencia así como disminución de los casos de síndrome hepatorenal. (18)

Por otro lado, un metaanálisis que incluyó 5 estudios aleatorizados con 336 pacientes sugirió que era posible un efecto positivo en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con hepatitis aguda severa, dado que había una reducción

estadísticamente significativa de TNF- α con el uso de Pentoxifilina. Sin embargo, los autores no plantearon conclusiones al respecto dado que los resultados no fueron reproducibles con el análisis secuencial de los ensayos y enfatizaron en la necesidad de más investigaciones¹⁴. Estudios recientes, han concluido que la pentoxifilina es superior al placebo y no es inferior a los corticosteroides en la reducción de la mortalidad y del riesgo de síndrome hepatorenal, algunos autores sugieren que existe la probabilidad de que éste sea superior. De manera que éste justifica el uso de pentoxifilina cuando hay contraindicaciones para usar esteroides en el contexto de la Hepatitis Alcohólica como lo plantea la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) . Además, la European Association for the Study of the Liver recomienda la pentoxifilina en caso de sepsis (18)

Otras terapias en tratamiento

Antioxidantes

N- acetilcisteina, es un agente antioxidante el cual se ha estudiado que mejora la incidencia de presentar sepsis, sin embargo no se ha asociado con mayor supervivencia (18)

Terapia anti-TNF- α

Con respecto a los dos agentes anti-TNF- α que han sido estudiados como terapia en la Hepatitis Alcohólica: infliximab y etanercept. En tres estudios preliminares con infliximab (dos no aleatorizados y uno aleatorio), se observaron resultados alentadores que condujeron a un estudio más amplio para evaluar su eficacia (19)

Por otro lado, en el ensayo clínico aleatorizado y controlado resultante se compare el efecto de las infusiones intravenosas de infliximab más prednisolona con el placebo más prednisolona en pacientes con hepatitis alcohólica grave (función discriminante de Maddrey, ≥ 32). Sin embargo, la junta de monitoreo de datos independientes y seguridad detuvo el ensayo temprano debido a un exceso significativo de infecciones graves y un aumento no significativo de muertes en el cohorte de infliximab.

La dosis de infliximab (infusión intravenosa de 10 mg por kilogramo de peso) tres veces al día a los días 1, 14 y 28), ha sido criticado como excesivamente alto en comparación con la dosis única de 5 mg por kilogramo (19)

Trasplante Hepático

La Hepatitis Alcohólica ha sido considerada una contraindicación absoluta para el trasplante de hígado, debido a que los pacientes con este trastorno continúan bebiendo ocasionando que un período de abstinencia puede evitar su recuperación. Por lo que la mayoría de los programas de trasplante actualmente requieren 6 meses de abstinencia antes de que un paciente con Hepatitis Alcohólica pueda ser apto para un trasplante. Desafortunadamente, muchos pacientes mueren durante este intervalo (19)

Veldt y colaboradores sugieren que los pacientes con insuficiencia hepática como resultado de la enfermedad Hepática Alcohólica que no se recuperan dentro de los primeros 3 meses de abstinencia muestran una menor probabilidad de supervivencia. En consecuencia, los centros de trasplante de hígado se enfrentan a un dilema cuando atienden a un paciente con alcoholismo que tiene Hepatitis Alcohólica severa y cuya condición se deteriora a pesar del apego al soporte nutricional, corticosteroides y otros elementos de la gestión médica. Así mismo, el retorno al consumo de alcohol después del trasplante también sigue siendo una preocupación (19)

El trasplante hepático es la única intervención que ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con diagnóstico de cirrosis alcohólica y un Child-Pugh C y/o un MELD ≥ 15 , por lo que se perfila como la alternativa terapéutica de elección en estos casos¹⁵. Esto ha llevado a que en Europa el número de pacientes sometidos a trasplante hepático por EHA se haya incrementado en un 8,3% entre los años 1988-1995, en comparación con lo registrado en el periodo de 1996-2005. En donde, se observan altas tasas de supervivencia: 84% a 1 año, 73% a 5 años y 58% a los 10 años postrasplante¹⁵. En Estados Unidos en los últimos años también se ha observado un aumento en la frecuencia del trasplante hepático, se estima que el

23% (3,563) de los trasplantes de hígado realizados en este país durante el año 2011 fueron debidos a esta causa, en su mayoría por cirrosis alcohólica¹⁵. Aunque está claro que Hepatitis Alcohólica terminal es una buena indicación de trasplante hepático según múltiples estudios, hay una gran controversia sobre la conveniencia de trasplantar a pacientes con hepatitis alcohólica. La no pertinencia se sustenta en la poca abstinencia al alcohol pos trasplante, lo cual plantea un peor pronóstico y por ende contraindica el procedimiento. Sin embargo, estudios recientes y grupos de trasplantes alrededor del mundo han modificado esta visión de la pertinencia del trasplante con resultados favorables (19)

Otros tratamientos farmacológicos

Los esteroides anabólicos-androgénicos, que aumentan la masa muscular en sujetos sanos, no mejoran la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica. Aunque la Hepatopatía Alcohólica se asocia con aumento del estrés oxidativo, estudios de tratamiento con antioxidantes, incluida la vitamina E, y la silimarina, el ingrediente activo del cardo mariano, no muestran ningún beneficio de supervivencia en ninguno de los pacientes con Hepatitis Alcohólica. Ninguna administración oral de colchicina o propiltiouracilo, ni un régimen intravenoso combinado de insulina y glucagón, es eficaz en el tratamiento de pacientes con Hepatitis Alcohólica⁽¹⁹⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hepatitis Alcohólica es una patología con una mortalidad a corto plazo, la cual incluye complicaciones que amenazan la vida con una tasa de mortalidad de hasta del 40% a pesar del manejo médico. Esta patología es diagnosticada mediante la evaluación médica del paciente que incluye: un examen médico o físico y pruebas de laboratorio. En conjunto, éstos pueden indicar la gravedad de la enfermedad de hepatitis alcohólica. Dentro de las pruebas de laboratorio se encuentran la cuantificación de los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas, se conoce que el incremento de éstas muestra la severidad del daño causado al hepatocito por el consumo excesivo de alcohol en pacientes con Hepatitis Alcohólica.

JUSTIFICACION

La Hepatitis Alcohólica es un síndrome clínico ocasionado por el consumo excesivo de alcohol. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de ictericia y una respuesta inflamatoria sistémica que puede llevar a una falla hepática crónica, lo que conduce a un incremento en la tasa de mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica. Actualmente son predominantes los ingresos al área de Urgencias por Hepatitis Alcohólica, los cuales en su gran mayoría, se requiere iniciar tratamiento por vía parenteral con medidas antiemético (por la presencia de encefalopatía hepática), estabilización oportuna e incluso ingreso al área de trauma choque y posteriormente días de estancia en observación y hospitalización prolongada. Hay que mencionar además que un apoyo al diagnóstico de esta enfermedad son los estudios de laboratorio de rutina, en los cuales se ha observado un desbalance en algunos de los parámetros que los conforman. Así, por ejemplo, se ha encontrado un incremento en la proporción de las transaminasas y un aumento en los niveles de bilirrubina en pacientes que desarrollan hepatitis alcohólica. Por lo que el incremento de estas enzimas y bilirrubina puede ser un factor adicional de hepatotoxicidad. En este trabajo, se estudiarán los niveles de bilirrubina y transaminasas en pacientes con hepatitis alcohólica que ingresan en la Unidad de Urgencias del Hospital General de Balbuena, lo que contribuirá a conocer el grado de hepatotoxicidad de los pacientes con esta enfermedad. Así como, el diagnóstico temprano que podría permitir la mejora de las estrategias de tratamiento y profilaxis para los pacientes con Hepatitis Alcohólica.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir los niveles de Bilirrubinas y Transaminasas en pacientes con Hepatitis Alcohólica en el servicio de urgencias del Hospital General Balbuena, en el periodo de enero del 2018 a abril del 2019.

Objetivo Específico:

- Cuantificar los niveles de bilirrubinas y transaminasas en los pacientes atendidos en el lapso de 15 meses, correspondientes al estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de Estudio

Se trata de un estudio observacional y Retrospectivo. Realizado en pacientes ingresados a la unidad de observación y reanimación del Hospital General Balbuena en el periodo de tiempo del 1 de enero del 2018 al 30 de abril del 2019.

La información fue obtenida de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico inicial de Hepatitis Alcohólica, se determinaron las características clínicas, así como los hallazgos bioquímicos por medio de medición de niveles de bilirrubinas y de niveles de transaminasas.

Universo de Estudio

Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital General Balbuena, ingresados en el periodo del 1 de Enero del 2018 al 30 de Abril del 2019.

Lugar de Estudio

Hospital General Balbuena (área de Urgencias, observación y área de Reanimación).

Periodo de Estudio

Del 1 de Enero del año 2018 al 30 de Abril del año 2019.

Criterios de Selección

a) Criterios de Inclusión:

- Pacientes del sexo masculino y femenino que se ingresan al área de observación y área de choque.
- Pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica.
- Tener edad entre 20 y 60 años
- Pacientes que tengan estudios bioquímicos (bilirrubinas y transaminasas) del servicio de Urgencias.
- Pacientes con antecedente de Etilismo Crónico con diagnóstico previo de Hepatitis Alcohólica.

B) Criterios de no Inclusión:

- Pacientes con enfermedades psiquiátricas
- Pacientes con traumatismo asociados o consumo de otras sustancias de abuso
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con Hemorragia de tubo digestivo.
- Pacientes con proceso infeccioso activo.
- Pacientes con pruebas serológicas positivas para Hepatitis B y C.
- Pacientes con diagnóstico de HIV.

C) Criterios de Interrupción:

- Pacientes que soliciten alta voluntaria.

D) Criterios de Eliminación:

- Pacientes menores de 20 años y mayores de 60 años.
- Pacientes que se trasladen a otra unidad Hospitalaria.

Tamaño de la Muestra

Dado que se recolectara la información de todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica no se requiere cálculo del tamaño mínimo de la muestra.

Variables

Las variables principales de este estudio fueron los niveles de Transaminasas y Bilirrubinas; mientras que la variable independiente fue la edad.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidad de medida	Valores
Edad	Independiente		Años cumplidos a la fecha de inclusión a la fecha de atención en urgencias.	Cuantitativa Continua	Número de años cumplidos
Cifra de AST	Dependiente		Enzima aspartato aminotransferasa suele formar parte de las pruebas de cribado inicial que se practican para detectar enfermedades hepáticas.	Cuantitativa nominal.	Rango de referencia 8 - 40 IU/L
Cifra de ALT	Dependiente		Enzima alanino aminotransferasa, también llamada transaminasa glutámico pirúvica es una enzima que pertenece al grupo de las transaminasas o aminotransferasas, suele formar parte de las pruebas de cribado inicial que se practican para detectar enfermedades hepáticas.	Cuantitativa nominal.	Rango de referencia 10-43 IU/L
Cifra de Bilirrubinas Totales	Dependiente		Producto de la degradación del grupo HEM de la hemoglobina por metabolismo hepático	Cuantitativa nominal.	Mayor a 5mg/dl

Estrategia para la recolección de datos

a) Identificación de pacientes

Los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica y que cumplían con los criterios de inclusión para este estudio, fueron identificados a través de la revisión de expedientes clínicos en el archivo clínico en el Hospital General Balbuena.

b) Revisión de Expedientes Clínicos

La información en relación al presente estudio fue obtenida mediante la revisión de las notas así como los estudios de laboratorio del servicio de Urgencias del Hospital General Balbuena.

c) Recolección de datos y construcción de la base de datos

La información fue recabada en la cedula de recolección de datos de Excel la cual fue almacenada en una base de datos alfa numéricos y resguardada para posterior análisis.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, por medio del programa SPSS.

Consideraciones Éticas

El desarrollo del protocolo se basó en los principios especificados en la Declaración de Helsinki y en la Normatividad nacional en Materia de Investigación para la Salud vigente.

El protocolo constituyó una "Investigación sin Riesgos, según los criterios del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Inciso I; dado que se trata un método de investigación documental retrospectivo.

El presente proyecto no tuvo implicaciones de bioseguridad.

El proyecto fue aprobado con el folio No. 2010100419 por parte de la Dirección de Educación e Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recursos Humanos, Materiales y Financiamiento

Se contó con los siguientes recursos:

a) Recursos Humanos

Se dispone de un Investigador principal, así como un investigador asociado:

- Dr. Emilio Enrique Ortiz Cabaña fue el encargado de localizar y revisar los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica, así como de realizar el llenado y elaboración de la base de datos.
- Dr. Raúl Mendoza López revisó los avances del protocolo de investigación y vigiló y corrigió su desarrollo.

b) Recursos físicos

Se dispuso de un área física con computadora para la captura y análisis de datos con la paquetería básica de Microsoft Office y paquetes estadísticos como Stata y SPSS.

c) Recursos financieros

No se requirieron recursos financieros adicionales para el desarrollo de este proyecto, cabe recalcar que los costos de los estudios paraclínicos requeridos, fueron a cargo del laboratorio del Hospital General Balbuena.

RESULTADOS

A continuación se muestran los resultados obtenidos de la presente investigación, donde se incluyeron 79 pacientes con diagnóstico inicial de Hepatitis Alcohólica, seleccionados mediante los criterios de inclusión antes descritos, se registraron 120 pacientes de los cuales solo se seleccionaron 79 por sus características afines al presente estudio; el presente trabajo se realizó en pacientes ingresados a la unidad de observación y reanimación del Hospital General Balbuena en el periodo de tiempo del 1 de Enero del 2018 al 30 de Abril del 2019.

Los resultados se muestran a continuación:

Tabla I: Estadísticos		
Genero		
N	Válido	79
	Perdidos	0

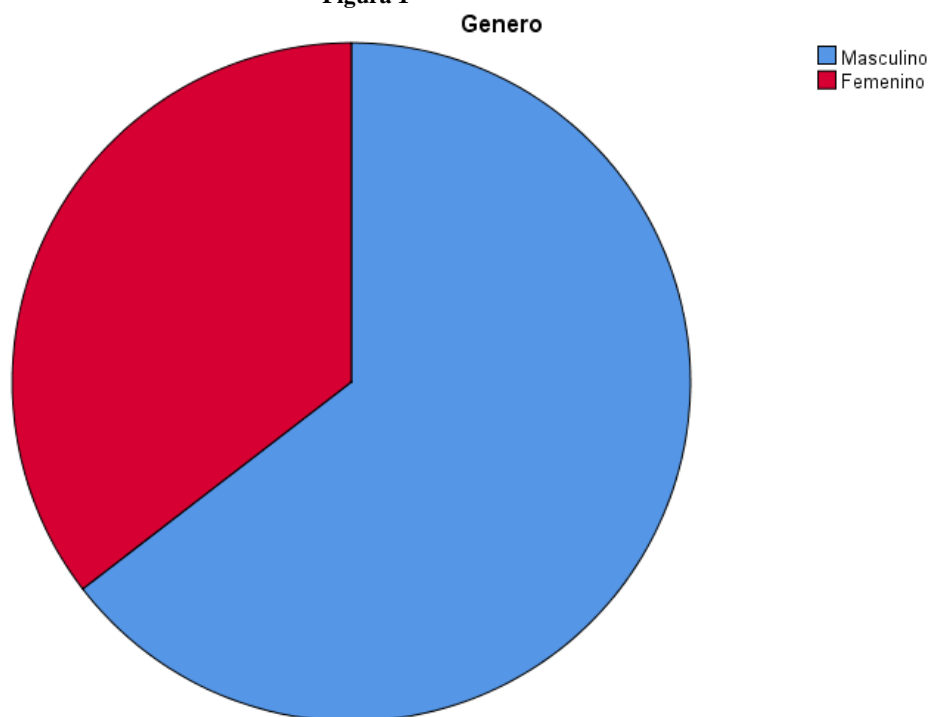
Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Tabla II: Genero					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	51	64.6	64.6	64.6
	Femenino	28	35.4	35.4	100.0
	Total	79	100.0	100.0	

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

En la Tabla II se observa los resultados obtenidos en base a la muestra de 79 pacientes con Hepatitis Alcohólica en la cual puede verse como en el género masculino es el que predomina con un total del 64.6% (51 pacientes) en comparación con el género femenino en el que sólo 35.4% (28 pacientes). Así mismo en la Figura número 1 puede observarse dicha proporción.

Figura 1



Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Descriptivos

A continuación se describen las edades prevalentes dentro de los 79 pacientes que cumplieron criterios de selección para el estudio, encontrándose una edad mínima de 20 años y una máxima de 60 años, con edad media de $39.6 \approx 40$ años.

Tabla III. Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	79	20	60	39.67	12.899
N válido (por lista)	79				

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Frecuencias

En base a las frecuencias de datos, se describe a continuación, una media de 39.67 años como media y 38 años como mediana.

Tabla IV. Estadísticos		
Edad		
N	Válido	79
	Perdidos	0
Media		39.67
Mediana		38.00
Desv. Desviación		12.899
Varianza		166.377
Asimetría		.228
Error estándar de asimetría		.271
Mínimo		20
Máximo		60

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

En relación a la siguiente tabla en la cual se describen los hallazgos en relación a los niveles de bilirrubinas así como de transaminasas, se puede mencionar lo siguiente: AST se encontró un conteo mínimo de 134UI y una máxima de 402UI con una media de 268.5 UI; GGT se encontró un conteo mínimo de 86UI y una máxima de 345 UI con una media de 208.81; ALT se encontró un conteo de 57UI como mínimo y una máxima de 178UI con una media de 119.37UI; Bilirrubina Total de encontró una mínima de 3md/dl con una máxima de 36mg/dl con una media de 15.27 mg/dl.

Tabla V. Estadísticos descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
AST	79	134	402	268.58	49.564	2456.580
GGT	79	86	345	208.81	66.501	4422.387
ALT	79	57	178	119.37	23.450	549.902
BILIRRUBINA TOTAL	79	3.0	36.0	15.271	6.9394	48.156
B. DIRECTA	79	2.0	29.0	11.733	5.6867	32.338
B. INDIRECTA	79	1.0	12.0	3.513	1.9339	3.740
N válido (por lista)	79					

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Descriptivos

A continuación se describen los hallazgos en relación al género masculino y las proporciones tanto en transaminasas y niveles de bilirrubinas.

La AST se encontró que los niveles mínimos fueron de 157UI y una máxima de 402 UI con una media de 270 UI; GGT niveles mínimos de 99UI, máximos de 301UI y una media de 200UI; ALT con niveles mínimos de 68UI, máximos de 178UI y media de 122UI; Bilirrubinas con niveles mínimos de 3mg/dl, máximos de 36mg/dl y medias de 15.14 mg/dl.

Genero = Masculino

Tabla VI. Estadísticos Descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
AST	51	157	402	270.04	48.842	2385.558
GGT	51	99	301	200.22	61.518	3784.453
ALT	51	68	178	122.33	21.990	483.547
BILIRRUBINA TOTAL	51	3.0	36.0	15.145	6.6013	43.578
B. DIRECTA	51	2.0	29.0	11.661	5.4091	29.258
B. INDIRECTA	51	1.0	7.0	3.484	1.8444	3.402
Edad	51	21	60	40.86	13.061	170.601
N válido (por lista)	51					
a. Genero = Masculino						

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

A continuación se describen los hallazgos en relación al género femenino y las proporciones tanto en transaminasas y niveles de bilirrubinas.

La AST se encontró que los niveles mínimos fueron de 134UI y una máxima de 345 UI con una media de 265 UI; GGT niveles mínimos de 86UI, máximos de 345UI y una media de 224UI; ALT con niveles mínimos de 57UI, máximos de 149UI y media de 113; Bilirrubinas con niveles mínimos de 6mg/dl, máximos de 36mg/dl y medias de 15.5mg/dl.

Genero = Femenino

Tabla VII. Estadísticos Descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
AST	28	134	345	265.93	51.650	2667.772
GGT	28	86	345	224.46	73.307	5373.888
ALT	28	57	149	113.96	25.422	646.258
BILIRRUBINA TOTAL	28	6.0	36.0	15.500	7.6376	58.333
B. DIRECTA	28	4.0	28.0	11.864	6.2619	39.212
B. INDIRECTA	28	1.0	12.0	3.564	2.1215	4.501
Edad	28	20	60	37.50	12.536	157.148
N válido (por lista)	28					
a. Genero = Femenino						

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Frecuencias

En base al sexo masculino se encontró que la media de edad fue los 40 años con una mediana de 38 años.

Tabla VII. Estadísticos		
Edad		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		40.86
Mediana		38.00
Desv. Desviación		13.061
Varianza		170.601
Asimetría		.118
Error estándar de asimetría		.333
Mínimo		21
Máximo		60
a. Genero = Masculino		

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

En base al sexo femenino se encontró que la edad media fue de 37.5 años con una mediana de 34.5 años de presentación de Hepatitis Alcohólica.

Tabla IX. Estadísticos		
Edad		
N	Válido	28
	Perdidos	0
Media		37.50
Mediana		34.50
Desv. Desviación		12.536
Varianza		157.148
Asimetría		.444
Error estándar de asimetría		.441
Mínimo		20
Máximo		60
a. Genero = Femenino		

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Descriptivos
Genero = Masculino

Tabla X. Estadísticos Descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
Edad	51	21	60	40.86	13.061	170.601
N válido (por lista)	51					

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Genero = Femenino

Tabla XI. Estadísticos Descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
Edad	28	20	60	37.50	12.536	157.148
N válido (por lista)	28					
a. Genero = Femenino						

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Análisis comparativo por género entre niveles de bilirrubinas y transaminasas, previamente ya descritas. En la que se puede observar que los niveles tanto de transaminasas como de bilirrubinas son más altos en el género masculino en comparación con el género femenino.

Tabla XII. Estadísticos Descriptivos							
Genero		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación	Varianza
Masculino	AST	51	157	402	270.04	48.842	2385.558
	GGT	51	99	301	200.22	61.518	3784.453
	ALT	51	68	178	122.33	21.990	483.547
	BILIRRUBINA TOTAL	51	3.0	36.0	15.145	6.6013	43.578
	B. DIRECTA	51	2.0	29.0	11.661	5.4091	29.258
	B. INDIRECTA	51	1.0	7.0	3.484	1.8444	3.402
	N válido (por lista)	51					
Femenino	AST	28	134	345	265.93	51.650	2667.772
	GGT	28	86	345	224.46	73.307	5373.888
	ALT	28	57	149	113.96	25.422	646.258
	BILIRRUBINA TOTAL	28	6.0	36.0	15.500	7.6376	58.333
	B. DIRECTA	28	4.0	28.0	11.864	6.2619	39.212
	B. INDIRECTA	28	1.0	12.0	3.564	2.1215	4.501
	N válido (por lista)	28					

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Correlaciones

A continuación se demuestra que en el estudio al hacer comparación entre dos biomarcadores (AST vs Bilirrubina Total) no existe correlación significativa puesto que, sobrepasa el intervalo de confianza (0.05), en los dos género.

Tabla XIII. Correlaciones de muestras emparejadas					
Genero			N	Correlación	Sig.
Masculino	Par 1	AST & BILIRRUBINA TOTAL	51	.084	.556
Femenino	Par 1	AST & BILIRRUBINA TOTAL	28	.143	.469

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Prueba T

Se ejemplifica la comparación de elevación entre biomarcadores siendo significativa en AST y ALT para ambos géneros, lo que demuestra la relación que hay en 51 pacientes que presentan citada elevación.

		N	Correlación	Sig.
Par 1	AST & GGT	79	.138	.226
Par 2	AST & ALT	79	.880	.000
Par 3	AST & BILIRRUBINA TOTAL	79	.106	.351
Par 4	AST & B. DIRECTA	79	.157	.167
Par 5	AST & B. INDIRECTA	79	-.092	.422

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

Genero		N	Correlación	Sig.	
Masculino	Par 1	AST & GGT	51	.131	.358
	Par 2	AST & ALT	51	.919	.000
	Par 3	AST & BILIRRUBINA TOTAL	51	.084	.556
	Par 4	AST & B. DIRECTA	51	.142	.320
	Par 5	AST & B. INDIRECTA	51	-.115	.422
Femenino	Par 1	AST & GGT	28	.171	.385
	Par 2	AST & ALT	28	.841	.000
	Par 3	AST & BILIRRUBINA TOTAL	28	.143	.469
	Par 4	AST & B. DIRECTA	28	.182	.354
	Par 5	AST & B. INDIRECTA	28	-.055	.783

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

En la siguiente salida de SPSS con Prueba de Muestras Emparejadas de Bilirrubina Total vs GGT y Bilirrubina Total vs ALT, comprobamos que hay significancia estadística en los biomarcadores comparados; probando que hay asociación en la elevación presentada en pacientes con Hepatitis Alcohólica.

Tabla XVI. Prueba de muestras emparejadas									
		Diferencias emparejadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	BILIRRUBINA TOTAL - GGT	- 193.5392	64.8564	7.2969	-208.0663	-179.0122	- 26.523	78	.000
Par 2	BILIRRUBINA TOTAL - ALT	- 104.0962	23.1342	2.6028	-109.2780	-98.9144	- 39.994	78	.000

Fuente: Archivo Clínico del Hospital General Balbuena 2019.

DISCUSIÓN

En este estudio de tipo descriptivo, se presentaron 79 pacientes con ingreso al servicio de Urgencias con el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica; de los cuales la edad media de presentación de la enfermedad fue de 39.6≈ 40 años y la mediana de 38 años con rangos de edades entre los 20 y 60 años; de los 79 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 51 eran hombres (64.6%) y 28 eran mujeres (35.4%). Siendo predominante esta enfermedad en el sexo masculino, de igual forma se encontró que predomina la cuarta década de la vida de presentación de esta enfermedad lo cual concuerda con la bibliografía revisada (16).

En relación a los hallazgos entre niveles de transaminasas y niveles de bilirrubinas, se encontró lo siguiente: AST se encontró un conteo mínimo de 134UI y una máxima de 402UI con una media de 268.5 UI; GGT se encontró un conteo mínimo de 86UI y una máxima de 345 UI con una media de 208.81; ALT se encontró un conteo de 57UI como mínimo y una máxima de 178UI con una media de 119.37UI; Bilirrubina Total se encontró una mínima de 3mg/dl con una máxima de 36mg/dl con una media de 15.27 mg/dl. Con lo cual concuerda con respecto a los criterios laboratoriales de diagnóstico, los cuales mencionan que a nivel de biomarcadores la relación AST/ALT debe ser de 2:1() para poder realizar el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica, lo cual se cumple en los hallazgos descritos en los resultados, así mismo se encontró que los niveles de Bilirrubinas fueron mayores de 5mg/dl ya que la media fue de 15.2 mg/dl.

En cuanto a la descripción por género, se encontró que en el género masculino La AST se encontró que los niveles mínimos fueron de 157UI y una máxima de 402 UI con una media de 270 UI; GGT niveles mínimos de 99UI, máximos de 301UI y una media de 200UI; ALT con niveles mínimos de 68UI, máximos de 178UI y media de 122UI; Bilirrubinas con niveles mínimos de 3mg/dl, máximos de 36mg/dl y medias de 15.14 mg/dl. En tanto que en el género femenino fueron: La AST se encontró que los niveles mínimos fueron de 134UI y una máxima de 345 UI con una media de 265 UI; GGT niveles mínimos de 86UI, máximos de 345UI y una media de 224UI; ALT con niveles mínimos de 57UI, máximos de 149UI y media de 113; Bilirrubinas con niveles mínimos de 6mg/dl, máximos de 36mg/dl y medias de 15.5mg/dl. En lo cual se puede comparar que tanto los niveles de transaminasas como de bilirrubinas.

Ambos biomarcadores mostraron niveles mayores en el género masculino que en el femenino. (16)

Al hacer correlaciones se demuestra que en el estudio al hacer comparación entre dos biomarcadores (AST vs Bilirrubina Total) no existe correlación significativa puesto que, sobrepasa el intervalo de confianza (0.05), en los dos géneros.

Por otra parte se realizó la comparación de elevación entre biomarcadores siendo significativa en AST y ALT para ambos géneros, lo que demuestra la relación que hay en 51 pacientes que presentan citada elevación. Lo cual se traduce que en pacientes con Hepatitis Alcohólica ambos biomarcadores se elevaran.

Así mismo se realizó la comparación entre dos biomarcadores, la Bilirrubina Total vs GGT y Bilirrubina Total vs ALT, comprobamos que hay significancia estadística en los biomarcadores comparados; probando que hay asociación en la elevación presentada en pacientes con Hepatitis Alcohólica. Lo cual se traduce en que ambos biomarcadores de elevaran en pacientes que presenten dicha patología.

CONCLUSIONES

La atención y valoración de pacientes con Hepatitis Alcohólica representa un reto día a día en el área de atención y valoración clínica de Urgencias. La hospitalización de pacientes con antecedentes de etilismo crónico es cada día más frecuente; el abordaje de estos pacientes con complicaciones graves, los métodos diagnósticos y abordajes de tratamiento día a día son cada vez más frecuentes, los abordajes laboratoriales así como las diferentes opciones de tratamiento brinda oportunidades de apoyo a este tipo de pacientes.

En este presente estudio de busco describir los hallazgos laboratoriales a nivel de marcadores bioquímicos encontrándose hallazgos significativos en relación a niveles de transaminasas y de bilirrubinas; encontrándose que es más frecuente las alteraciones laboratoriales en el género masculino en comparación con el género femenino. De esta forma podemos decir que se acepta la hipótesis previamente planteada.

La Hepatitis Alcohólica es cada vez más frecuente en nuestras unidades clínicas hospitalarias por lo cual es de importante establecer criterios clínicos que nos ayuden al rápido diagnóstico.

La severidad de la Hepatitis Alcohólica debe determinarse a fin de la necesidad del tratamiento oportuno con una herramienta válida.

En la Hepatitis Alcohólica no existen parámetros bioquímicos vinculados con la severidad del síndrome, únicamente se menciona factores asociados a la severidad.

Por lo tanto son necesarios otros estudios que evalúen la eficacia de la aplicación de un protocolo de actuación en todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica.

RECOMENDACIONES

El Alcohol es la segunda sustancia psicotrópica más usada en el mundo. Su uso nocivo representa un grave problema de salud pública mundial, dado el impacto en el ámbito personal, laboral, familiar, social y económico.

En nuestro medio no se ha descrito una guía de práctica clínica sobre Hepatitis Alcohólica únicamente hay una guía de práctica clínica de Cirrosis Hepática sin embargo ni tenemos referencia a fin de poder abordar con buen sustento de evidencia el problema de detención temprana del abuso del alcohol y dependencia de este. Si bien se han desarrollado guías en nuestro medio no están basadas en la mejor evidencia disponible.

Por lo cual se mencionan los siguientes propósitos:

- Mejorar la calidad de la atención en salud y de esta forma la utilidad de manera racional los recursos en el cuidado de la fase aguda en el proceso de la desintoxicación de pacientes.
- Reducir en la mayor medida de lo posible la variabilidad injustificada en el diagnóstico y manejo así como en el abordaje terapéutico de pacientes con Hepatitis Alcohólica.
- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación que nos permitan la medición así como interpretar los indicadores de impacto sencillo, válidos y útiles que sirvan como la base para el aseguramiento de la calidad de la atención basada en evidencias, así como propiciar la investigación y desarrollo de indicadores complejos tanto clínicos como económicos en Hepatitis Alcohólica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ma. de Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández, Alfredo Israel Servín-Caamaño, Aurora E Serralde-Zúñiga, Aracely Cruz-Palacios, Juan Miguel Abdo-Francis, Fernando Bernal-Sahagún y Francisco Salas-Gordillo. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (4): 215-221.
2. Jinjuvadia, R., Liangpunsakul, S., Translational, R. & Evolving Alcoholic Hepatitis Treatment, C. Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States. *Journal of clinical gastroenterology* 49, 506-511 (2015).
3. Fedeli, U., Avossa, F., Guzzinati, S., Bovo, E. & Saugo, M. Trends in mortality from chronic liver disease. *Annals of epidemiology* 24, 522-526 (2014).
4. European Association for the Study of, L. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *Journal of hepatology* 57, 399-420 (2012).
5. Choi, G. & Runyon, B.A. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. *Clinics in liver disease* 16, 371-385 (2012).
6. Mathurin, P. & Lucey, M.R. Management of alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology* 56 Suppl 1, S39-45 (2012).
7. Lucey, M.R., Mathurin, P. & Morgan, T.R. Alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 360, 2758-2769 (2009).
8. Trabut, J.B., *et al.* Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcoholism, clinical and experimental research* 36, 1407-1411 (2012).
9. Crabb, D.W., *et al.* Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 150, 785-790 (2016).

10. Gholam, P.M. Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis. *Clinics in liver disease* 20, 491-497 (2016).
11. Sidhu, S.S., *et al.* Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Digestive diseases and sciences* 57, 1664-1671 (2012).
12. Garrido, G.J.R., *et al.* Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa. *Med Int Mex* 2012; 28 (3) 227-233.
13. Parker, R., *et al.* Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 37, 845-54 (2013).
14. Mathurin, P., *et al.* Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 310, 1033-41 (2013).
15. Winger, J., *et al.* Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care* 38, 469-82 (2011).
16. Helmut, K., *et al.* Alcoholic Liver Disease. *Nature Reviews. Disease Primer.* 4:16 (2018).
17. Sandeep, S., *et al.* New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review. *Hepatology Int.* 11: 255-267 (2017).
18. Alcohol - related disease: Clinical practice guideline by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Annals of Hepatology* 18. 518-535 (2019).
19. Ashwani, K., *et al.* Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *Journal of Hepatology*, 69, 534-543 (2018)

20. Felix, S., *et al.* Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut and Liver* 11,173-188. (2017).

21. Maneerat, C., *et al.* Alcoholic Hepatitis: A comprehensive review of pathogenesis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*. 20, 6279- 6286 (2016).