



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Dr. Eduardo Liceaga**

---

***RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON PREDNISONA EN UNA  
COHORTE DE PACIENTES MEXICANOS CON HEPATITIS  
ALCOHOLICA SEVERA***

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN:

**GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA:  
DRA. ANA MERCED RUIZ ZAVALA

TUTOR DE TESIS:  
DRA. MARIA DE FATIMA HIGUERA DE LA TIJERA.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA.

DR. EDUARDO PÉREZ TORRES  
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN  
GASTROENTEROLOGIA



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO, DF. JULIO DEL 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

## ÍNDICE

<b>Resumen estructurado</b>	<b>3</b>
<b>Desarrollo del proyecto</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>4</b>
<b>Justificación</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>8</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>8</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>8</b>
<b>Metodología</b>	<b>8</b>
<b>Definición de variables</b>	<b>9</b>
<b>Procedimiento</b>	<b>9</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>10</b>
<b>Recursos disponibles</b>	<b>10</b>
<b>Resultados</b>	<b>11</b>
<b>Discusión</b>	<b>18</b>
<b>Conclusión</b>	<b>19</b>
<b>Referencias</b>	<b>20</b>
<b>Anexos</b>	<b>21</b>

---

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

De acuerdo al modelo de Lille, que evalúa la respuesta a tratamiento con esteroides en pacientes con HA severa, ¿cuál es la respuesta en pacientes mexicanos, con diagnóstico de HA severa, a tratamiento con esteroides?

### **OBJETIVOS:**

Conocer la proporción de pacientes con HA severa que responde, responden parcialmente o no responden al tratamiento con esteroide en el Hospital General de México de acuerdo a modelo de Lille. Describir y comparar las características clínicas y bioquímicas entre respondedores, respondedores parciales y no respondedores.

### **HIPÓTESIS:**

Los pacientes mexicanos con HA severa tratados con esteroide se catalogarán como respondedores completos, respondedores parciales o respondedores nulos de acuerdo al modelo de Lille, en diferente proporción a lo reportado en otras poblaciones.

### **METODOLOGÍA:**

Se realizó un estudio de serie de casos descriptivo, transversal y retrolectivo.

*Población y tamaño de la muestra.* Pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital General de México de enero del 2008 a diciembre del 2012 con el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa que fueron tratados con prednisona.

*Criterios de inclusión:* Diagnóstico clínico de ingreso hospitalario de hepatitis alcohólica. Pacientes con índice de Maddrey  $\geq 32$ . Tratamiento con prednisona. Control de bilirrubinas a los 7 días de tratamiento.

*Criterios de exclusión:* Pacientes con HA severa tratados de forma específica con otros fármacos (pentoxifilina, antioxidantes, hepatoprotectores).

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS:**

Se utilizó estadística descriptiva, de acuerdo a la distribución normal o no normal de las variables; las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico según fue apropiado, y las cualitativas como proporción y porcentaje. Para comparar variables numéricas entre respondedores, respondedores parciales y nulos respondedores se utilizó ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis, y para comparar variables cualitativas Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher según fue apropiado.

Palabras clave:

Hepatitis alcohólica severa, prednisona, esteroides.

## 2. DESARROLLO DEL PROYECTO.

### **Antecedentes.**

La hepatitis alcohólica (HA) es una patología caracterizada por ictericia clínica y falla hepática que se presenta después del consumo crónico y excesivo de alcohol.<sup>1,2</sup> Frecuentemente estos pacientes presentan un consumo promedio diario de 80g de etanol (50-100g/día)<sup>2,5</sup> por más de 5 años, la duración entre este consumo y el desarrollo de enfermedad hepática varía de 3 meses a 36 años.<sup>3</sup> De forma frecuente los pacientes han dejado de beber varias semanas antes del inicio de los síntomas, pero una abstinencia mayor a tres meses se asocia poco con este diagnóstico.<sup>4</sup>

La susceptibilidad individual a la enfermedad hepática por alcohol puede explicarse por el polimorfismo genético de varias vías metabólicas y enzimáticas que modulan el metabolismo del etanol las cuales generan especies reactivas de oxígeno (ERO) que son inductores de la peroxidación de lípidos produciendo muerte del hepatocito por apoptosis y necrosis.<sup>5</sup> Las tres principales vías de lesión incluyen al estrés oxidativo, efectos relacionados con el metabolismo e inflamación y apoptosis. El estrés oxidativo inducido por el consumo crónico de alcohol activa la vía CD14/TLR4 la cual activa la producción de citocinas proinflamatorias particularmente factor de necrosis tumoral alpha (TNF $\alpha$ ), originadas de la célula de Kupffer, produciendo lesión hepatocelular y muerte. Los polisacáridos aumentan la sensibilidad de la célula de Kupffer para producir TNF $\alpha$ . La isoforma 2E1 del citocromo P450 (CYP2E1) se activa durante el consumo crónico de alcohol y su activación produce ERO y radicales libres altamente reactivos que provocan estrés oxidativo y muerte celular. Las células de Kupffer o los macrófagos hepáticos producen ERO en respuesta al estímulo antigénico y el consumo crónico de alcohol y endotoxinas. La apoptosis contribuye a la fibrogénesis y está implicada en un número de enfermedades hepáticas y principalmente en esteatosis hepática y esteatohepatitis.<sup>6</sup> Los niveles séricos de antígeno polipéptido-específico tisular, un fragmento de Keratina-18 utilizado como marcador tumoral, puede usarse en la evaluación de la apoptosis en pacientes con hepatitis alcohólica.<sup>7</sup>

La HA se caracteriza morfológicamente por esteatosis, esteatohepatitis con polimorfonucleares o infiltrado mixto, hepatocitos en forma de balón, cuerpos de Mallory intracitoplasmáticos y fibrosis con distribución perivenular, perisinusoidal y pericelular.<sup>8</sup> La esteatosis es principalmente macrovesicular predominante en regiones centrilobulares. Los hepatocitos parecen hinchados y pueden tener megamitocondrias. Los cuerpos de Mallory son intracelulares, eosinofílicos, con depósitos formados por filamentos del citoesqueleto y ubiquitina. Se observa infiltrado polimorfonuclear lobular alrededor de los cuerpos de Mallory aunque puede haber infiltrado linfocítico.<sup>5</sup>

La edad típica de presentación es entre los 40 y 50 años de edad. Factores ambientales y del huésped contribuyen al desarrollo de hepatitis alcohólica como el género femenino, etnia Hispana, múltiples tipos de alcohol (cerveza, vino), beber alcohol entre comidas, desnutrición, IMC >27 kg/m<sup>2</sup> en hombres y >25 kg/m<sup>2</sup> en mujeres, y algunos polimorfismos.<sup>9</sup> Los hombres abusan más del alcohol que las mujeres.

Las características clínicas se pueden dividir en cuatro aspectos.<sup>4</sup>

#### *Características clínicas de la hepatitis alcohólica.*

La hepatitis se presenta en el 40-50% de los casos, la hiperbilirubinemia se presenta en la mayoría de los pacientes y se considera una característica clínica cardinal en esta enfermedad. Otros síntomas reportados son dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, taquicardia y hepatomegalia dolorosa. Para atribuirse la fiebre a la hepatitis alcohólica deben excluirse otras causas infecciosas. Otros síntomas no específicos pueden ser náusea, vómito, malestar y anorexia. Los pacientes con una gravedad mayor pueden desarrollar encefalopatía hepática, falla renal o síndrome hepatorenal, ascitis por hipertensión portal y sangrado debido a coagulopatía y trombocitopenia. La desnutrición se observa con frecuencia.

#### *Características clínicas debidas a cirrosis subyacentes.*

La cirrosis concomitante se puede observar en 50 a 60% de los casos con hepatitis alcohólica, con características clínicas de cirrosis tales como telangiectasias en araña, eritema palmar, ascitis y sangrado variceal. Otras características clínicas observadas son la contractura de Dupuytrén, ginecomastia, pérdida del vello axilar, hiperplasia parotídea, atrofia testicular en hombres y amenorrea con infertilidad en mujeres.

#### *Enfermedades asociadas.*

Los pacientes con hepatitis alcohólica están propensos a desarrollar infecciones, debido al aumento en la permeabilidad intestinal y translocación bacteriana asociados a desnutrición y depresión de la inmunidad innata. Cerca de un tercio de los pacientes se presentan con infecciones del tracto urinario siendo el sitio de infección más frecuente en cerca de 23% de los casos. Otras infecciones asociadas son la peritonitis bacteriana espontánea, neumonía bacteriana, tuberculosis, septicemia y abscesos hepáticos. También se observa hemorragia gastrointestinal en 10 a 22%, gastritis alcohólica en 10.7%, pancreatitis en 11.4%, neuropatía en 10%, miocardiopatía en 2.4%, diabetes mellitus 10.7% y cáncer 3.6%

#### *Signos de abstinencia etílica.*

Los síntomas de abstinencia leves a moderados incluyen irritabilidad, ansiedad, cefalea, sudoración, taquicardia, sudoración, temblor de manos y piel pegajosa. Los síntomas graves son delirium tremens con confusión, alucinaciones visuales, agitación, convulsiones y fiebre.

La combinación de un nivel elevado de aspartato aminotransferasa (AST) pero usualmente < 300 UI/mL con una proporción entre esta y alanino aminotransferasa en más de 2, un nivel de bilirrubina sérica > 5 mg/dL, un INR elevado y neutrofilia asociado a un consumo crónico de alcohol es indicativo de hepatitis alcohólica.<sup>2</sup> Se puede observar una variante de hepatitis alcohólica conocida como degeneración alcohólica espumosa que puede elevar la AST a niveles tan altos como de 730 U/L.<sup>1</sup>

Otros marcadores inespecíficos incluyen a la gama glutamiltransferasa (GGT) y el volumen corpuscular eritrocitario. A medida que aumenta la gravedad en la hepatitis alcohólica puede elevarse la bilirrubina con un descenso en la GGT. Los niveles totales de colesterol < 100mg/dL pueden predecir un mal pronóstico. Es característica una leucocitosis > 40 000/mm<sup>3</sup> aunque puede documentarse una reacción leucemoide con leucocitosis >130 000 la cual es de mal pronóstico.<sup>4</sup> Puede observarse también hipocalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, e hiperferritinemia. Los

niveles bajos de zinc, hipoalbuminemia y nitrógeno ureico bajo pueden indicar desnutrición.<sup>5</sup>

La mortalidad de los pacientes hospitalizados varía ampliamente. La mortalidad a tres meses varía de 15 a 55% para los que tienen hepatitis alcohólica leve y severa respectivamente. La severidad de la hepatitis alcohólica puede evaluarse calculando la Función discriminante modificada de Maddrey (FDM), el índice "Model for End-Stage Liver Disease" (MELD) y "Glasgow Alcoholic Hepatitis Score" (GHAS).<sup>9</sup> El evaluar la gravedad de la enfermedad es útil para predecir la mortalidad, guiar las decisiones farmacológicas y estratificar a los pacientes para ensayos clínicos.

El cálculo del FDM se realiza con la siguiente fórmula:  $[4.6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{control en segundos}) + \text{bilirrubina sérica en mg/dL}]$ . Un valor mayor a 32 indica hepatitis alcohólica severa y debe iniciarse el tratamiento con esteroides.<sup>2</sup> El índice de MELD predice la sobrevida a corto plazo en pacientes con cirrosis y se utiliza para seleccionar a los pacientes para trasplante hepático, un puntaje mayor a 21 o 24 identifica a los pacientes con mortalidad a corto plazo.<sup>9</sup> Se calcula como  $3.8 \times \log \text{bilirrubina sérica} + 11.2 \times \log \text{INR} + 9.6 \times \log \text{creatinina en mg/dL}$ . Un estudio encontró que un MELD mayor de 11 o la presencia de ascitis y bilirrubina sérica mayor de 8 mg/dL debe considerarse para iniciar tratamiento inmediato y reducir la mortalidad. El índice de Glasgow originado en Inglaterra evalúa cinco variables: edad, leucocitos en sangre, urea, tiempo de protrombina/INR y bilirrubina total. Un índice mayor a 9 se asocia a mal pronóstico.<sup>5</sup> Se desarrolló un sistema pronóstico "Age, Bilirubin, INR, Creatinine" (ABIC) identificando pacientes de bajo riesgo de mortalidad (100% sobrevida), mediano (70% de sobrevida) y alto riesgo (25% sobrevida) a 90 días con valores de corte de 6.71, 6.71-8.99 y >9 respectivamente.<sup>12</sup>

Un estudio mexicano evaluó la habilidad de las tres escalas para predecir la mortalidad temprana a 30 días y encontró que las tres escalas fueron sensibles, sin embargo la escala de Glasgow fue la más específica y más exacta.<sup>11</sup> Otro estudio encontró que el ABIC y MELD predicen de forma segura la mortalidad a corto plazo.<sup>13</sup> En este mismo estudio se observó que el consumo de alcohol en mexicanos tiene un impacto negativo en la mortalidad a corto plazo.

La nutrición es parte esencial en el manejo y debe iniciarse por vía oral o nasoyeyunal, los pacientes requieren un consumo de calorías 1.2 a 1.4 veces lo normal así como una suplementación nocturna de 700 kcal/d. Debe suplementarse con multivitamina, ácido fólico y tiamina.<sup>1</sup> debe considerarse el reemplazo de zinc a dosis de 200mg/d. Debe darse un soporte de 1.2 a 1.5 g de proteína y de 35-40 kcal/kg de peso ideal por día.<sup>9</sup>

Los esteroides inhiben la acción de factores de transcripción como la proteína activadora-1 y el NF- $\kappa$ B, por tanto disminuye los niveles circulantes de citocinas pro-inflamatorias, interleucina-8 y TNF- $\alpha$ . La prednisolona se administra en dosis de 40 mg/día por 28 días y es el fármaco mas recomendado. Sus indicaciones son un IM > 32, MELD >20, Glasgow >8 o la presencia de encefalopatía hepática. Sus contraindicaciones son hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o infección descontrolada.<sup>9</sup> El tratamiento con esteroides ha sido controversial por diferentes hallazgos encontrados en estudios y meta-análisis. En una revisión sistemática de Cochrane se evaluaron ensayos clínicos aleatorizados del uso de esteroides vs placebo en pacientes con hepatitis alcohólica y no se sustentó su uso.<sup>14</sup> El índice de Lille clasifica a los pacientes como "no respondedores"

a esteroide con un índice mayor a 0.45, que corresponde al 40% de los casos y una mortalidad de 75% a los seis meses. Recientemente se propuso una nueva clasificación de la respuesta a esteroide de acuerdo al índice de Lille en la que puntuaciones menores a 0.16 se clasifican como respondedores completos, de 0.16 a 0.56 respondedores parciales y mayor de 0.56 como no respondedores.<sup>18</sup> De acuerdo a este autor, los corticoesteroides se asocian con una sobrevida a los 28 días en pacientes con respuesta completa y parcial, pero no en no respondedores. El cálculo se realiza con bilirrubina basal y a los 7 días de tratamiento, edad, insuficiencia renal, albúmina y tiempo de protrombina.<sup>15</sup> En un estudio reciente se evaluaron los glucocorticoides con N-acetilcisteína observando mejoría en la sobrevida de un mes sin mejoría en la mortalidad a seis meses.<sup>16</sup>

La pentoxifilina en dosis de 400 mg tres veces al día por 28 días es un tratamiento alternativo. Es un inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo que disminuye la expresión de interleucina-8 y TNF- $\alpha$ . Sus indicaciones son similares a las de esteroides con la ventaja que puede administrarse en infección e insuficiencia renal.<sup>9</sup>

Se han estudiado dos fármacos anti TNF- $\alpha$ , infliximab y etanercept sin embargo por su asociación con muerte por infección no se sustenta su uso en hepatitis alcohólica.<sup>2,9</sup> Se ha evaluado el uso de antioxidantes sin embargo hacen falta estudios aleatorizados para sustentar su uso. Se propone que el propiltiouracilo atenúa el estado hipermetabólico y mejora el flujo portal pero no se ha demostrado su beneficio.<sup>5</sup> Otros tratamientos incluyen a la colchicina, penicilamina, insulina-glucagón, silimarina pero ninguno es efectivo.<sup>2</sup>

Se ha considerado la hepatitis alcohólica como una contraindicación absoluta para trasplante hepático. Debido a su alto costo y disponibilidad limitada, sólo debe reservarse para pacientes que puedan tener un beneficio a largo plazo. Se requiere de una abstinencia mayor a seis meses antes de ser elegible. La recidiva del alcoholismo es la principal preocupación.<sup>2,5,9</sup>

### **Justificación.**

La hepatitis alcohólica es una enfermedad grave que ocurre en pacientes con abuso de alcohol produciendo falla hepática. La mortalidad es alta, sin embargo el tratamiento puede mejorar el pronóstico de la enfermedad. A pesar de los resultados variables en ensayos clínicos controlados, los corticoesteroides y la pentoxifilina parecen proporcionar un beneficio en la sobrevida en los pacientes con HA severa. Algunos estudios sin embargo, han demostrado falla al tratamiento hasta en 40% de los pacientes.

En México, la HA es una entidad frecuente. En nuestro hospital, particularmente en el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en el año 2012 representó el noveno diagnóstico de egreso hospitalario, después de insuficiencia hepática y neoplasias y la cuarta causa de defunción después de insuficiencia hepática crónica, septicemias y neoplasias.<sup>17</sup> Además, en pacientes mexicanos la mortalidad a pesar de tratamiento resulta ser mayor a la reportada en otras poblaciones europeas. Hasta la fecha ningún estudio ha evaluado la respuesta al tratamiento con esteroides en nuestra población mexicana.



## **Planteamiento del problema.**

De acuerdo al modelo de Lille, que evalúa la respuesta a tratamiento con esteroides en pacientes con HA severa, ¿cuál es la respuesta en pacientes mexicanos, con diagnóstico de HA severa, a tratamiento con esteroides?

## **Hipótesis.**

Los pacientes mexicanos con HA severa tratados con esteroide se catalogarán como respondedores, respondedores parciales o nulos respondedores de acuerdo al modelo de Lille, en proporción diferente a lo reportado en otras poblaciones, Podrían existir diferencias en parámetros como albúmina, bilirrubinas totales y en complicaciones entre los diferentes grupos.

## **Objetivo General.**

Conocer la proporción de pacientes con HA severa que responde, responden parcialmente o no responden al tratamiento con esteroide en el Hospital General de México de acuerdo a modelo de Lille.

## **Objetivos específicos.**

Describir y comparar las características clínicas y bioquímicas entre respondedores, respondedores parciales y no respondedores.

## **Metodología.**

*Tipo y diseño del estudio.*

Se realizó un estudio tipo serie de casos: descriptivo, transversal y retrolectivo.

*Población y tamaño de la muestra.*

Pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología del Hospital General de México de enero del 2008 a diciembre del 2012 con el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa que fueron tratados con prednisona.

*Criterios de inclusión.*

Diagnóstico clínico de ingreso hospitalario de hepatitis alcohólica.

Pacientes con índice de Maddrey  $\geq 32$

Tratamiento con prednisona

Control de bilirrubinas a los 7 días de tratamiento

*Criterios de exclusión.*

Pacientes con HA severa tratados de forma específica con otros fármacos (pentoxifilina, antioxidantes, hepatoprotectores).

## **Definición de variables a evaluar.**

### *Nominal:*

- Género (masculino-femenino)
- Infección de vías urinarias (si, no)
- Peritonitis bacteriana espontánea (si, no)
- Candidiasis (si, no)

### *Ordinal:*

- Ascitis (grado 1,2,3)
- Várices esofágicas (pequeñas, medianas, grandes),
- Encefalopatía hepática (grado I, II, III, IV)
- Clasificación Child-Pugh (A, B, C).

### *Discreta:*

- Edad
- MELD

### *Continua:*

- FDM
- ABIC
- Leucocitos
- Hemoglobina
- Plaquetas
- Bilirrubinas totales
- Creatinina
- Albúmina
- Alanino aminotransferasa
- Aspartato aminotransferasa
- Gamaglutamil transpeptidasa
- Fosfatasa alcalina
- Sodio
- Potasio
- Cloro
- Índice de Lille.

## **Procedimiento.**

Se solicitó autorización del jefe de servicio de Gastroenterología para la revisión de expedientes clínicos en el archivo del servicio en el lapso de enero del 2008 a diciembre del 2012.

Se seleccionaron aquellos expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se recolectaron los datos en un formato diseñado. Anexo 1.

### **Cronograma de actividades.**

	<b>ABRIL</b>	<b>MAYO</b>	<b>JUNIO</b>	<b>JULIO</b>
<b>Revisión y recolección de datos</b>	XXX	XXX		
<b>Análisis de resultados</b>		XXX	XXX	
<b>Presentación de resultados</b>			XXX	XXX
<b>Publicación</b>				XXX

### **Análisis estadístico.**

Se utilizó estadística descriptiva, de acuerdo a la distribución normal o no normal de las variables; las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico según fue apropiado, y las cualitativas como proporción y porcentaje. Para comparar variables numéricas entre respondedores, respondedores parciales y nulos respondedores se utilizó ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis, y para comparar variables cualitativas Chi cuadrada o prueba Exacta de Fisher según fue apropiado.

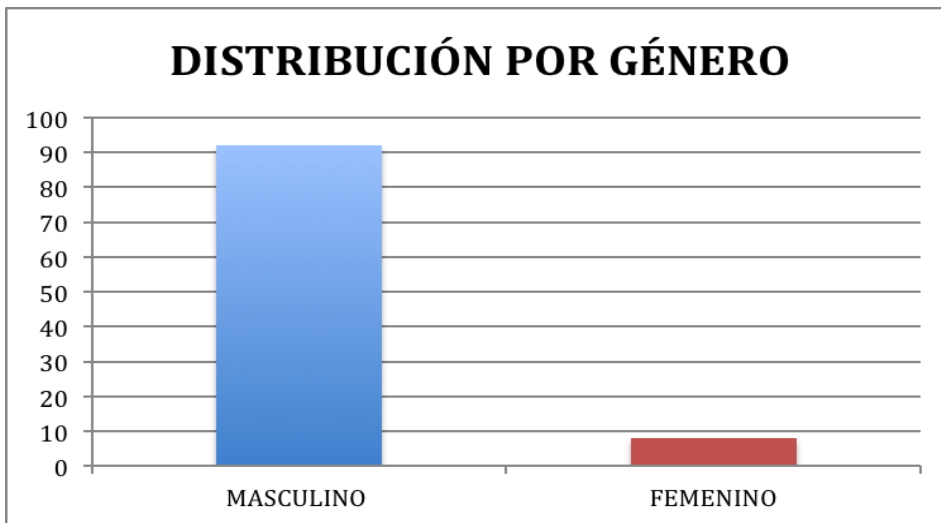
### **Recursos disponibles.**

Expedientes clínicos del archivo del servicio de gastroenterología.  
Expedientes clínicos del archivo central en caso necesario.

### 3. RESULTADOS

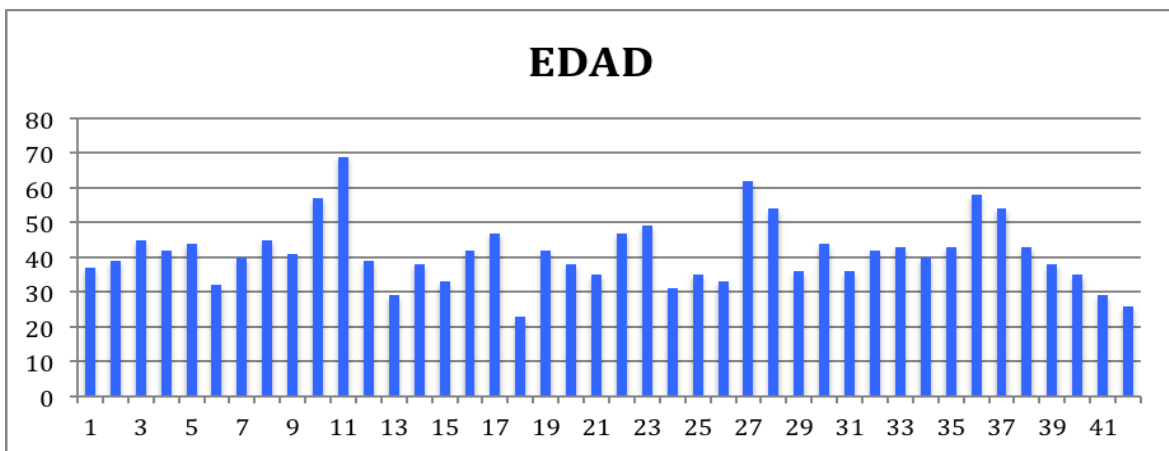
Se revisaron 376 expedientes de pacientes con el diagnóstico de hepatitis alcohólica hospitalizados en el servicio de gastroenterología de enero del 2008 a diciembre del 2012 de los cuales se excluyeron 334 expedientes por no cumplir con los criterios de inclusión principalmente tratamiento con prednisona y bilirrubina sérica a los siete días de tratamiento. Se analizaron 42 expedientes en total.

En la **gráfica 1** se puede observar la distribución por género encontrando que el 92% (39) de la población estudiada fueron del género masculino mientras que el 8% (3) del género femenino.



Gráfica 1. Distribución por género.

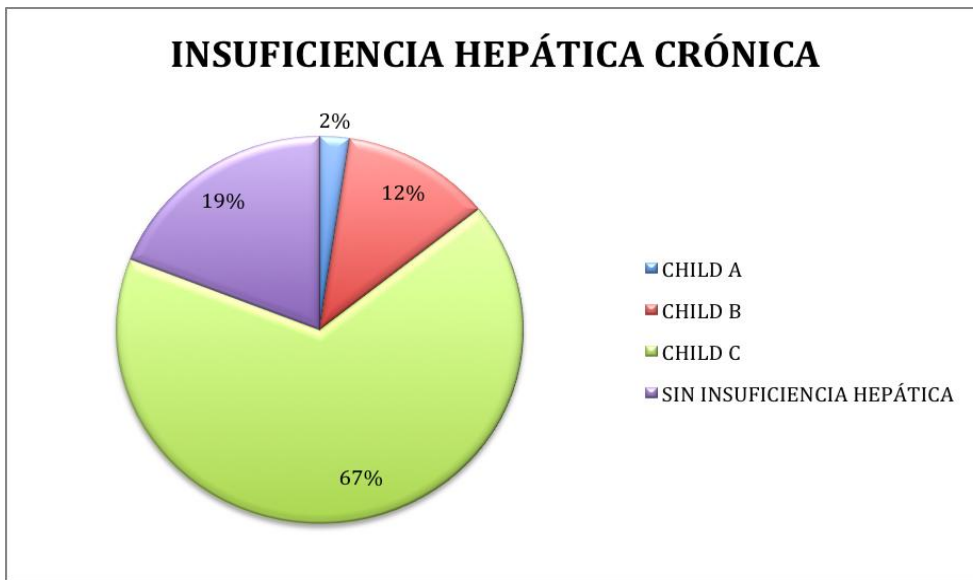
En la **gráfica 2** se puede observar la distribución por grupo de edad de los 42 pacientes estudiados. El promedio de edad fue de 41 años, con una mediana de 40 años y moda de 42 años.



Gráfica 2. Distribución por edad.

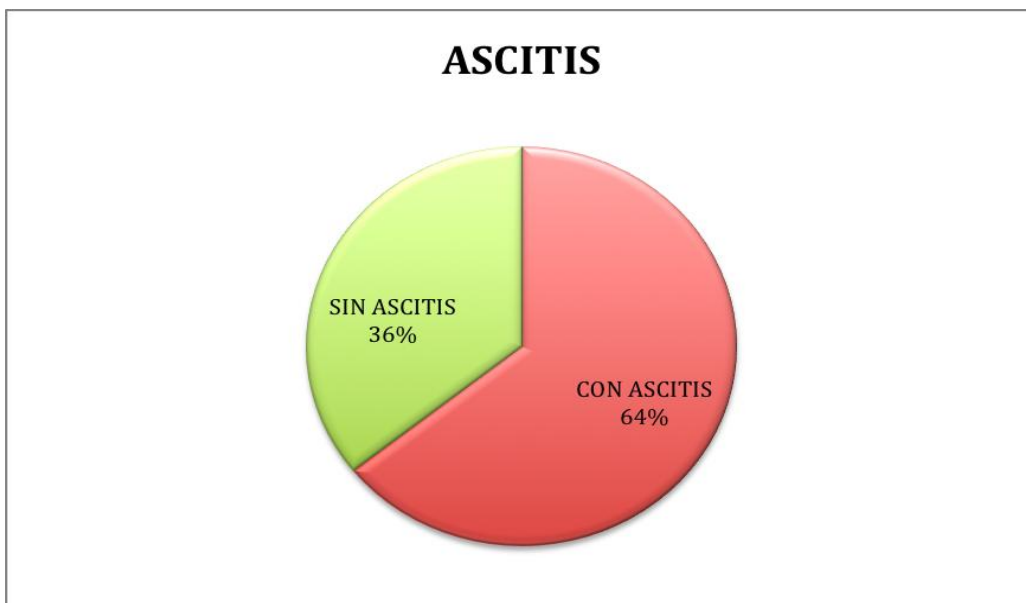
En las gráficas 3 a 7 se muestra la presencia de comorbilidades asociadas al ingreso de los pacientes tales como grado de insuficiencia hepática, presencia de ascitis, várices esofágicas, infecciones concomitantes y encefalopatía hepática.

La **gráfica 3** muestra la presencia de insuficiencia hepática crónica de acuerdo a la escala de Child Pugh, donde se puede observar que 28 pacientes (67%) presentan insuficiencia hepática Child Pugh C y sólo un paciente (2%) el grado A. Ocho pacientes (19) se presentaron sin datos de insuficiencia hepática.



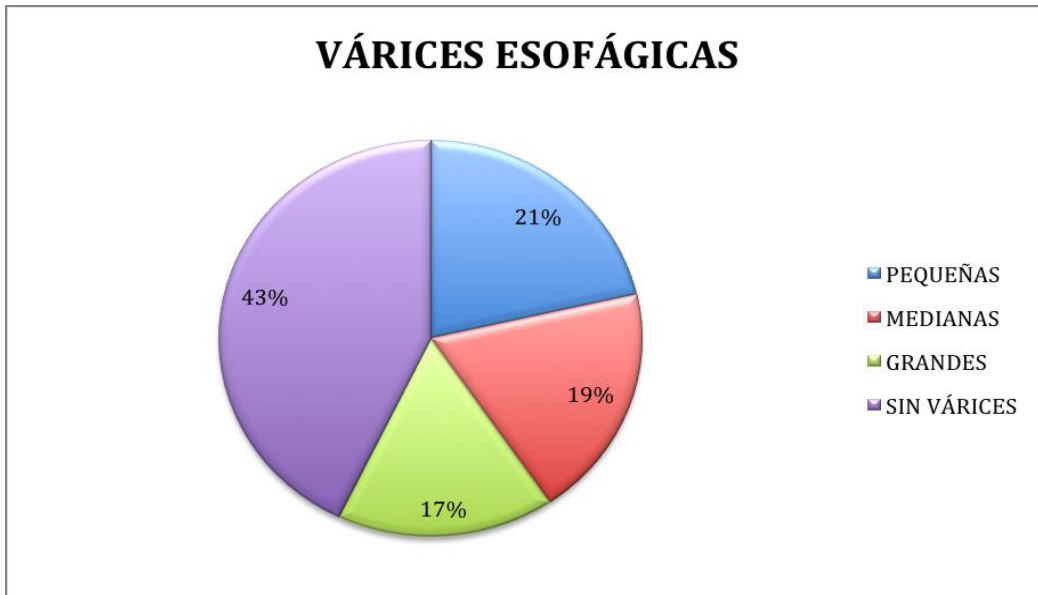
**Gráfica 3. Grado de insuficiencia hepática**

En la **gráfica 4** se muestra la presencia de ascitis independientemente del grado. Veintisiete pacientes (64%) se presentaron con ascitis y 15 (36%) sin esta.



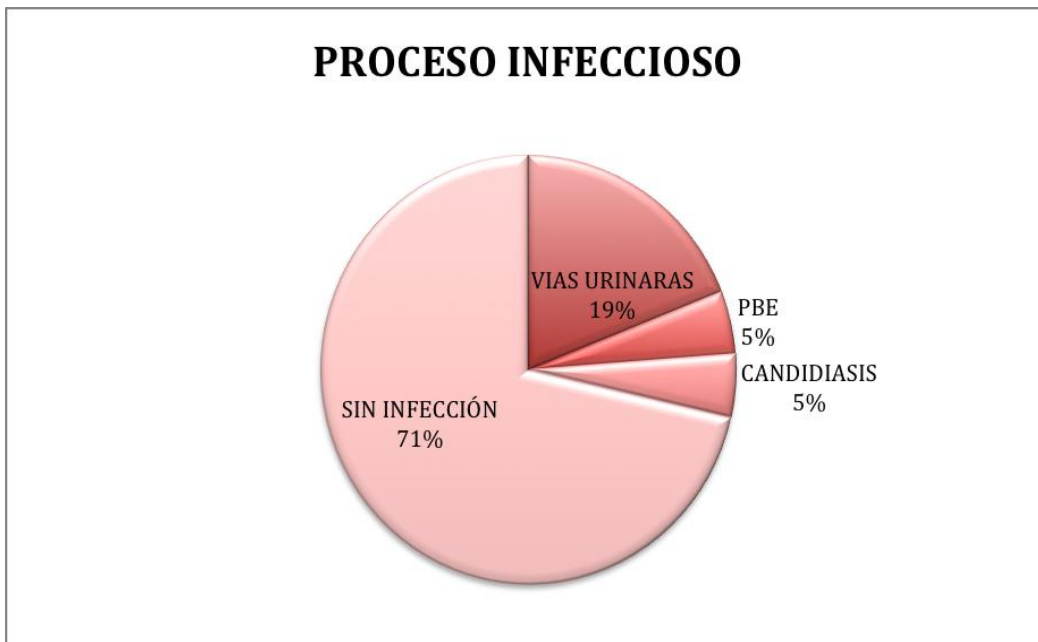
**Gráfica 4. Presencia de ascitis.**

En la **gráfica 5** se observa que 18 pacientes (43%) se presentaron sin vórices esofágicas y 9 pacientes con vórices pequeñas (21%). Ocho pacientes con vórices medianas (19%) y 7 (17%) con vórices grandes.



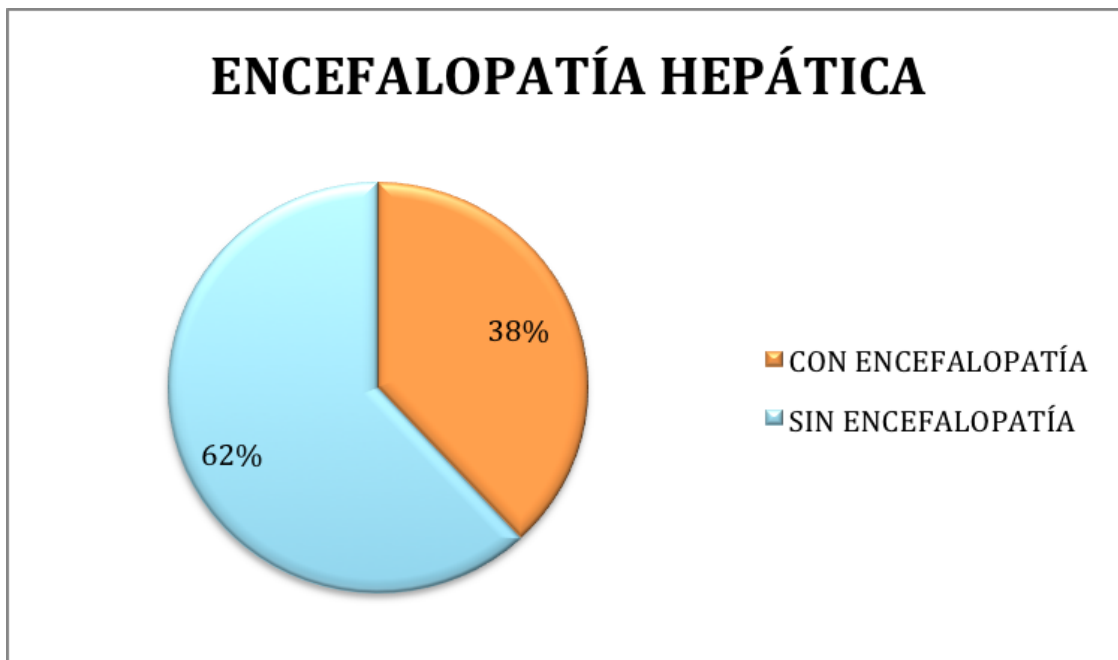
**Gráfica 5. Grado de vórices esofágicas.**

Respecto al proceso infeccioso asociado, la infección de vías urinarias, documentada por examen general de orina anormal o urocultivo con desarrollo bacteriano, fue la más frecuente. Se encontró peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y candidiasis esofágica con la misma frecuencia. Treinta pacientes (71%) cursaron sin infección detectada a su ingreso. **Gráfica 6.**



**Gráfica 6. Proceso infeccioso asociado.**

La encefalopatía hepática al ingreso, independiente del grado, se presentó en 16 pacientes (38%) y 26 pacientes (62%) no la manifestaron. **Gráfica 7.**



**Gráfica 7. Presencia de encefalopatía hepática.**

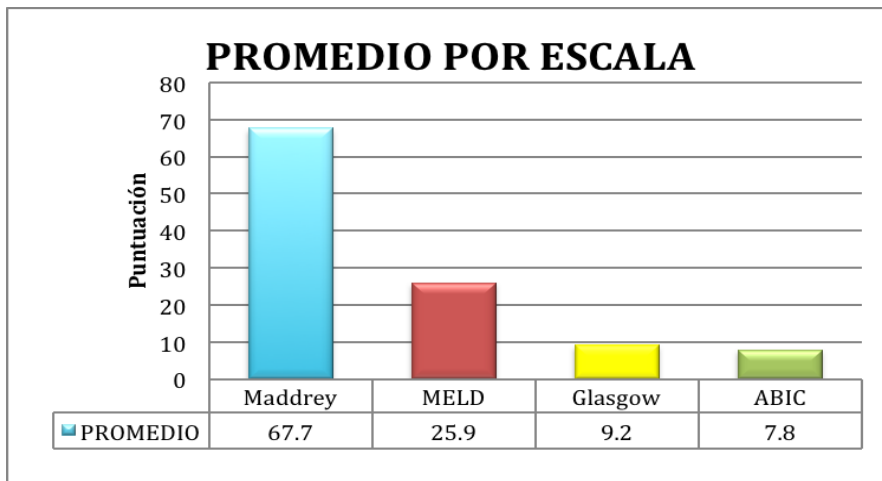
En la **tabla 1** se presentan los datos bioquímicos mas destacados al ingreso hospitalario del paciente. Únicamente se analiza la bilirrubina total a los siete días de ingreso. Se presentan los datos en promedio y desviación estándar, así como mediana y moda.

<b>Tabla 1. Parámetros bioquímicos registrados al ingreso hospitalario.</b>			
<b>Parámetro bioquímico</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	23.84 ± 7.41	23.15	23
<b>Bilirrubina total a los 7 días (mg/dL)</b>	19.23 ± 10.79	16.9	18.7
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.00 ± 0.37	0.9	0.9
<b>Albúmina (g/dL)</b>	1.95 ± 0.46	1.9	1.7
<b>Tiempos de coagulación (seg)</b>	21.78 ± 7.09	20.2	19
<b>INR*</b>	1.88 ± 0.57	1.7	1.6
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	12.71 ± 2.49	12.8	12.8
<b>Leucocitos (x10e3/μL)</b>	17.22 ± 6.87	16.7	9.6
<b>Plaquetas (x10e3/μL)</b>	173.97 ± 100.85	154	91
<b>AST* (U/L)</b>	214.95 ± 207.05	146.5	93
<b>ALT* (U/L)</b>	83.85 ± 141.25	49.5	49
<b>Fosfatasa alcalina (U/L)</b>	209.90 ± 85.90	203.5	95
<b>GGT* (U/L)</b>	359.11 ± 312.95	262.5	350
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	108.04 ± 34.34	105.5	22
<b>Urea (mg/dL)</b>	33.49 ± 23.06	24	21.4
<b>Sodio (mmol/L)</b>	130.36 ± 6.67	131	131
<b>Potasio (mmol/L)</b>	3.10 ± 0.66	3	3
<b>Cloro (mmol/L)</b>	95.59 ± 10.44	97	99
<b>Calcio (mg/dL)</b>	8.00 ± 0.55	7.9	7.9

INR: International normalized ratio. AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanina aminotransferasa. GGT: Gama glutamil transpeptidasa.

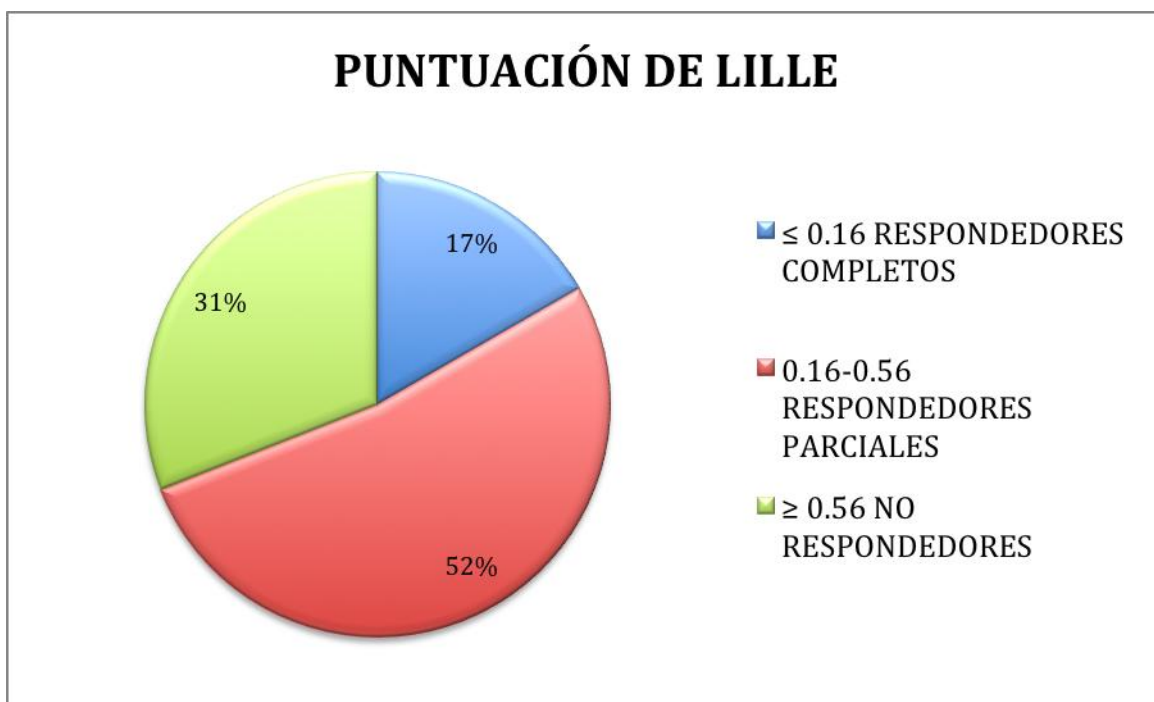


Las escalas de mortalidad que se calcularon al ingreso fueron las que se observan en la **gráfica 8**. Los resultados se muestran en promedios.



**Gráfica 8. Promedio de puntuación por escala.**

De acuerdo a la puntuación de Lille se dividieron los resultados en tres grupos según la respuesta a esteroide. El promedio general del score fue de 0.39. Siete pacientes (17%) tuvieron score  $\leq 0.16$ , 22 pacientes (52%) un score de 0.16 a 0.56 y 13 pacientes (31%) un score  $\geq 0.56$ . **Gráfica 9**.



**Gráfica 9. Grupos según la puntuación de Lille.**

En el análisis comparativo entre las diferentes categorías de acuerdo con la puntuación obtenida por el modelo de Lille (respondedores completos, respondedores parciales y respondedores nulos) se encontró diferencia estadísticamente significativa en valores de albúmina, bilirrubina, AST, ALT, urea y potasio, como se indica en la **tabla 2**.

<b>Tabla 2. Variables con diferencia significativa entre los diferentes grupos.</b>				
<b>Parámetro</b>	<b>Respondedor completo</b>	<b>Respondedor parcial</b>	<b>Respondedor nulo</b>	<b>Valor de P</b>
<b>BT 7 días (mg/dL)</b>	* 13.69 ± 3.59	° 16.44 ± 6.17	* ° 26.92 ± 15.11	* 0.06
				° 0.04
<b>Albúmina (g/dL)</b>	* ° 2.32 ± 0.50	° 1.90 ± 0.39	* 1.83 ± 0.47	* 0.02
				° 0.03
<b>AST<sup>+</sup> (U/L)</b>	* ° 462.71 ± 405.25	° 178.13 ± 93.89	* 143.84 ± 72.10	* 0.001
				° 0.001
<b>ALT<sup>+</sup> (U/L)</b>	* ° 197.28 ± 332.41	° 65.09 ± 43.98	* 54.53 ± 21.30	* 0.03
				° 0.03
<b>GGT<sup>+</sup> (U/L)</b>	* 539.42 ± 453.17	* 251.09 ± 195.35	444.84 ± 341.82	* 0.03
<b>Urea (mg/dL)</b>	* 17.54 ± 5.55	34.67 ± 25.55	* 40.08 ± 21.48	* 0.04
<b>Potasio (mmol/L)</b>	3.12 ± 0.58	* 3.32 ± 0.68	* 2.72 ± 0.49	* 0.008

+ AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanina aminotransferasa. GGT: Gama glutamil transpeptidasa

Se realizó una comparación entre los diferentes grupos de acuerdo al modelo de Lille buscando diferencias entre grupos en las complicaciones presentadas, sin embargo en nuestro análisis no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### 4. DISCUSIÓN

La evaluación de la respuesta al tratamiento de pacientes con hepatitis alcohólica severa permite identificar la mortalidad y sobrevida de estos pacientes, según el modelo de Lille.

De los pacientes que fueron elegidos al tratamiento con esteroide, la mayoría se catalogó como respondedor parcial. En el metaanálisis de Mathurin<sup>18</sup> donde evalúan sobrevida a los 28 días, se encontró que el 62.2% de los pacientes tuvieron una respuesta satisfactoria (Lille < 0.45) mientras que nosotros encontramos un porcentaje de 57%. Así mismo describen un promedio del score de Lille de 0.215; nosotros encontramos un promedio general de 0.398.

La pequeña proporción de pacientes con respuesta completa al tratamiento podría explicarse por las complicaciones que presentan los pacientes al ingreso, por ejemplo, el síndrome hepatorenal empeora el pronóstico respecto a la supervivencia, en nuestros pacientes, el 11% presentó falla renal al ingreso; la encefalopatía hepática también empeora el pronóstico, esta complicación se presentó en el 38% de nuestros pacientes estudiados. Recientemente se ha descrito que la abstinencia es un predictor de respuesta asociada a sobrevida.<sup>21</sup>

La mortalidad de los pacientes con HA está asociada con la severidad de la enfermedad, siendo la falla hepática aguda, hemorragia gastrointestinal e infección las principales causas<sup>19</sup>, en nuestro estudio no hubo diferencias entre grupos en las complicaciones presentadas debido probablemente al pequeño número de muestra.

Sin embargo encontramos que la disminución de bilirrubina a los siete días de tratamiento con esteroide, correlaciona con mejor respuesta. Respecto a la disminución de bilirrubina a los siete días de manejo, está descrito que la disminución del 25% de esta a los 7 días del uso de esteroide tiene una correlación con la respuesta significativa y sostenida.<sup>20</sup>

La hiperbilirubinemia se asocia comúnmente con sepsis y respuesta inflamatoria sistémica y es una característica comúnmente asociada con hepatitis alcohólica.<sup>5</sup> El factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-1, median este proceso inflamatorio; los esteroides disminuyen esta respuesta inflamatoria disminuyendo así los valores de bilirrubinas lo que podría explicar que su disminución a los siete días se relacione con la respuesta al tratamiento ya descrita.

Diferentes factores como la dieta, pérdidas gastrointestinales y tratamiento con diuréticos pueden depletar el potasio. Los pacientes con cirrosis descompensada tienden a presentar bajas cantidades de potasio, pero solo los que tienen ascitis invariablemente están depletados.<sup>23</sup> En nuestro estudio el 81% de los pacientes se presentaron con algún grado de cirrosis subyacente y el 64% con ascitis, esto puede explicar la diferencia de potasio entre grupos ya que en el grupo de respondedores parciales se encontraron más pacientes con cirrosis y ascitis que en el grupo de no respondedores, donde podría radicar la diferencia, por lo tanto la hipokalemia más que asociarse con severidad de hepatitis alcohólica puede estar relacionada a cirrosis hepática y ascitis subyacentes.

En cuanto a las infecciones encontradas, el 29% de nuestros pacientes presentó evidencia de infección. Estos resultados son muy similares a los reportados por Louvet<sup>22</sup> quien describe que el 25.6% de su población estudiada cursó con infección siendo más

frecuente la peritonitis bacteriana espontánea, infecciones pulmonares y del tracto urinario. Nosotros encontramos con mayor frecuencia infección de vías urinarias. Esto es importante considerar ya que los pacientes con hepatitis alcohólica severa están asociados con alto riesgo de infección, es necesaria una evaluación de esta, sin embargo su presencia no contraindica el tratamiento con esteroide, se ha observado que la falta de respuesta a esteroide es un factor clave en el desarrollo de infección y predicción de sobrevida.

Respecto a las complicaciones nuestra cohorte fue pequeña y esto pudo influir en no encontrar diferencias entre grupos en las complicaciones, pues hay evidencia que la hemorragia gastrointestinal y las infecciones están asociadas con mortalidad.<sup>19</sup>

## **5. CONCLUSIÓN**

La mayoría de los pacientes mexicanos con hepatitis alcohólica fueron respondedores parciales al tratamiento con esteroide respecto a otros estudios de cohorte prospectivos, probablemente por las complicaciones presentadas al diagnóstico.

Las diferencias entre grupos se dieron entre respondedores completos y no respondedores principalmente en el valor de bilirrubina total a los 7 días de tratamiento, albúmina y potasio, asociados probablemente a la disminución de la respuesta inflamatoria y cirrosis descompensada subyacente respectivamente.

Sería importante realizar un estudio de cohorte prospectivo que evalúe los factores asociados a falta de respuesta en estos pacientes.

## REFERENCIAS.

1. **Amini M**, Runyon B. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-12.
2. **Lucey M**, Mathurin P, Morgan T. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
3. **Lischner M**, Alexander J, Galambos J. Natural History of Alcoholic Hepatitis. *Dig Dis* 1971;16:481-94.
4. **Basra J**. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:118–20
5. **Sass D**, Shaikh O. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:219–237.
6. **Ambade A**, Mandrekar P. Oxidative Stress and Inflammation: Essential Partners in Alcoholic Liver Disease. *Int J Hepatol.* 2012;2012:1-9.
7. **González A**, Abdulkader I, Campos J, Fernández L, Lojo S. Serum levels of keratin-18 fragments [tissue polypeptide-specific antigen (TPS)] are correlated with hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis. *Dig Dis Sci* 2009;54:648–53
8. **Lefkowitz JH**. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37–53.
9. **Cohen SM**, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:3-13.
10. **Sheth M**, Riggs M, Tushar P. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.
11. **Higuera-de la Tijera F**, Pérez J, Serralde A, Servin A, Cruz A y cols. Utility of three scales to determine early mortality in patients with alcoholic hepatitis in the Hospital General de Mexico. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:281-86.
12. **Domínguez M**, Rincón D, Abrales J, Miquel R, Colmenero J y cols. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
13. **Altamirano J**, Higuera-de la Tijera F, Duarte A, Martínez M, Abrales J y cols. The amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1472-80.
14. **Rumbaldi A**, Saconato H, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J y cols. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167-78.
15. **Louvet A**, Naveau S, Abdelnour M, Ramond M, Diaz E. The Lille Model: A New Tool for Therapeutic Strategy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis Treated with Steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
16. **Nguyen-Khac E**, Thevenot T, Piquet M, Benferhat S, Gorla O. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.
17. <http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/planeacion/anuario2012.pdf>
18. **Mathurin P**, OGrady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *GUT* 2011 Feb;60:255-60.
19. **Chao-Hui Y**, Cheng-Fu X, Hua Y, Lan L, You-Ming li. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials. *World J Gastroenterol* 2010;16:2435-39.
20. **Morris J**, Forrest E. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:759-62.
21. **Potts JR**, Goubet S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; Jul 23. doi: 10.1111/apt.12427. [Epub ahead of print].
22. **Louvet A**, Faustine W, Hélène C. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541-48.
23. **Soler NG**, James J, Paton A. Potassium status of patients with cirrhosis. *Gut* 1976;17:152-57.

## ANEXOS

### ANEXO 1. Tabla de recolección de datos.

NO. CONSECUTIVO DE PACIENTE	PARÁMETRO
NOMBRE	
EDAD	
EXPEDIENTE	
SEXO	
FEMENINO	
MASCULINO	
CLINICA	
CHILD PUGH	A, B, C
ASCITIS	SI. NO
VARICES ESOFAGICAS	PEQUEÑAS, MEDIANAS, GRANDES
ENCEFALOPATIA HEPÁTICA	SI. NO.
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	SI. NO.
INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS	SI. NO.
PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA	SI. NO.
CANDIDIASIS	SI. NO.
ESCALAS	PUNTUACIÓN
FDM	
MELD	
ABIC	
GHAS	
ESTUDIOS DE LABORATORIO	VALORES
BT INGRESO	
BT 7 DÍAS	
CREATININA	
ALBUMINA	
TP	
HB	
LEU	
PLA	
AST	
ALT	
FA	
GGT	
GLU	
UREA	
SODIO	
POTASIO	
CLORO	
INDICE LILLE	NUMERO DE PACIENTES.
<0.16 (RESPONDEDORES COMPLETOS)	
0.16-0.56 (RESPONDEDORES PARCIALES)	
> 0.56 (NO RESPONDEDORES)	