



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**HOSPITAL GENERAL
“DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

TESIS TITULADA

“Grado de respuesta al tratamiento con esteroide según el Modelo de Lille que presentaron los pacientes con Hepatitis Alcohólica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del año 2007 a 2011.”

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. YESENIA ORTIZ MONTAÑO

TUTOR

DR. ROGELIO ZACARÍAS CASTILLO

México, D.F.

Julio 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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y en la División de Medicina Interna, Subdirección de Medicina bajo la dirección del Dr. Rogelio Zacarías Castillo.

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. María Elisa Vega Mery

Este trabajo de Tesis con No. 14-62-2012, presentado por la alumna Yesenia Ortiz Montaña se presenta en forma con visto bueno por el Investigador Responsable de la Tesis el Dr. Abel Fuentes Venegas con fecha del 31 de Julio de 2013 para su impresión final.

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized circle with a vertical line through it and some additional strokes.

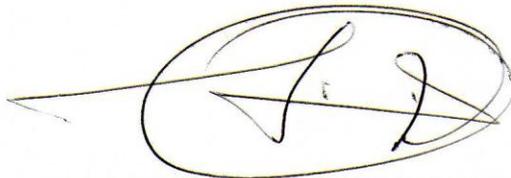
Investigador Responsable

Dr. Abel Fuentes Venegas

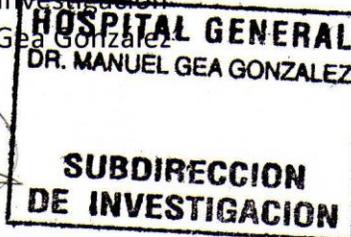
AUTORIZACIONES

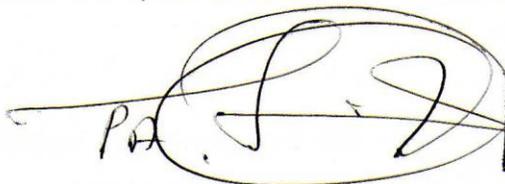
Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"





Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"





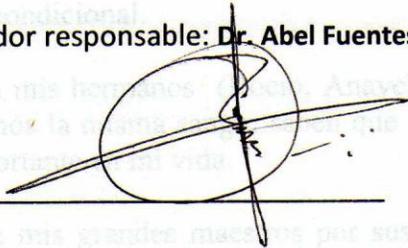
Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



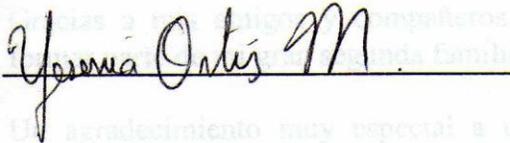
“Grado de respuesta al tratamiento con esteroide según el Modelo de Lille que presentaron los pacientes con Hepatitis Alcohólica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del año 2007 a 2011.”

COLABORADORES:

Investigador responsable: **Dr. Abel Fuentes Venegas**



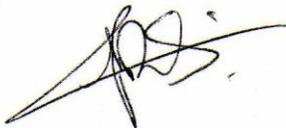
Investigador Principal: **Dra. Yesenia Ortiz Montaña**



Investigador asociado: **Dr. Jesus Guillermo Mendoza García**



Investigador asociado: **Dr. Jesús Arturo Rivero Martínez**



AGRADECIMIENTOS

Agradezco con todo mi corazón a mi madre Josefa Montaña, mis padres Jesus Orlando Marroquín y Nabor Ortíz por todo su apoyo, amor incondicional, llamadas de atención, felicitaciones, en fin, todo lo que ha contribuido a ser la persona que soy el día de hoy. Por darme lo más valioso que tengo que es la vida y, a ti papá Orlando, porque a pesar de no ser tu hija biológica me has demostrado de una y mil formas que ser padre es más que solo darle la vida a un hijo.

Gracias a mi hermano Jorge Luis por ser la persona que más amo y estar siempre a mi lado en todos los momentos buenos y malos de mi vida. Gracias hermano por tu paciencia y apoyo incondicional.

Gracias a mis hermanos (Rocio, Anayeli, Odalys y recientemente Orlandito) que aunque no llevamos la misma sangre saben que los amo con todo mi corazón y que son una parte muy importante en mi vida.

Gracias a mis grandes maestros por sus valiosas e inigualables enseñanzas en todos los sentidos. Gracias porque aprendí de cada uno de ustedes virtudes tan valiosas como perseverancia, tolerancia, entrega, dedicación, compasión, cultura general, constancia, inteligencia, entre mil más que creo yo solo pude obtener en este maravilloso hospital que me ha dado todo para crecer enormemente como profesional.

Gracias a mis amigos y compañeros por compartir tantos momentos inigualables, por formar parte de mi gran segunda familia y enseñarme tanto.

Un agradecimiento muy especial a una persona ejemplar y única: A TI ABUELITA (DOÑA CONCEPCIÓN DAMIAN ORTIZ) por tu amor incondicional, por enseñarme que debemos respetar a toda la gente sin importar su condición física ni económica, a hacer lo que hago con pasión y siempre dando lo mejor de mi, a ser humilde, porque hasta el momento me ha puesto el ejemplo de que el trabajo es sagrado. Te amo abuelita y agradezco que sigas compartiendo momentos tan especiales en mi vida como terminar un objetivo más en mi vida: la especialidad. A ti te dedico con todo mi amor el título de ésta.

Un AGRADECIMIENTO INDESCRIPCIÓN a los protagonistas principales de esta historia: MIS PACIENTES. Agradezco su confianza, su paciencia, su entrega, su valentía, su cariño, sus palabras de aliento, su tiempo, todo lo que me permite crecer día a día más como profesional y ser humano. En verdad, MIL GRACIAS simplemente por ser nuestros pacientes.

“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota.”

Madre Teresa de Calcuta

INDICE

Glosario	10
Relación de figuras, tablas y gráficas	11
Resumen	12
1. Introducción.....	13
1.1. Hepatitis Alcohólica	13
1.2. Características Clínicas.....	13
1.3. Características Bioquímicas.....	13
1.4. Histopatología.....	14
1.5. Pronóstico.....	14
1.6. Modelo de Lille.....	15
1.7. Tratamiento.....	16
2. Marco de Referencia.....	17
3. Justificación	18
4. Pregunta de Investigación.....	19
5. Objetivos.....	19
5.1. Objetivo Principal.....	19
5.2. Objetivos Secundarios	19
6. Material y Métodos.....	19
6.1. Tipo de estudio	19
6.2. Ubicación temporal y espacial.....	19
6.3. Criterios de selección de la muestra	20
6.4. Variables	21
6.5. Universo de estudio	21
6.6. Métodos de laboratorio.....	21
6.7. Análisis estadístico	22
6.8. Descripción operativa del estudio.....	22
7. Resultados.....	23
8. Discusión	31
9. Conclusiones.....	34
10. Perspectivas	35

11. Referencias Bibliográficas.....	36
12. Anexo. Hoja de recolección de datos	40

GLOSARIO

ABIC= Age (edad), Bilirrubina sérica, INR, Creatinina

ALT=Alaninoaminotransferasa

AST=Aspartatoaminotransferasa

AUROC=area under the receiver operating characteristic

BT=Bilirrubina Total

CE=Corticoesteroide

GHAS: Puntaje Glasgow hepatitis alcohólica

HA=Hepatitis Alcohólica

IH=Insuficiencia Hepática

IM=Indice de Maddrey

INR= cociente internacional normalizado

IRA=insuficiencia renal aguda

MELD= Model-For-End-Stage-Liver-Disease

ML=Modelo de Lille

PABIC=Puntaje ABIC

PMELD=Puntaje MELD

PX=Pentoxifilina

SdHR=Síndrome Hepatorrenal

TP=Tiempo de Protrombina

RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Comparación de los parámetros que constituyen los 5 instrumentos pronósticos para Hepatitis Alcohólica.....	15
Tabla 2. Ventajas de los puntajes pronósticos disponibles.....	15
Tabla 3. Variables del estudio	21
Tabla 4. Ingresos anuales de pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica.....	24
Tabla 5. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos.....	25
Tabla 6. Sobrevida al mes de acuerdo al Modelo de Lille.....	26
Tabla 7. Sobrevida a los 6 meses de acuerdo al Modelo de Lille.....	26
Tabla 8. Coordenadas de la Curva ROC.....	28
Tabla 9. Sobrevida al mes utilizando el Nuevo Modelo de Lille.....	29
Tabla 10. Riesgo Estimado al Mes utilizando el Nuevo Modelo de Lille.....	29
Tabla 11. Sobrevida a los 6 meses utilizando el Nuevo Modelo de Lille.....	29
Tabla 12. Riesgo Estimado a los 6 meses utilizando el Modelo de Lille.....	29

FIGURAS

Figura 1. Flujograma de proceso de selección de expedientes.....	23
Figura 2. Curva de ROC (Receiver operating characteristic curve) para la sobrevida a 6 meses de los pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando el Modelo de Lille.....	27
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida con el nuevo corte del Modelo de Lille de 0.9395 con p=0.003.....	30
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad con el nuevo corte del Modelo de Lille de 0.9395 con p=0.003.....	30

RESUMEN

Introducción: en México existe una alta prevalencia de enfermedades relacionadas al abuso de alcohol. La Hepatitis Alcohólica es una complicación no tan frecuente pero con una alta mortalidad si no se diagnóstica y trata de forma oportuna. En nuestro medio, cualquier tipo de tratamiento que se emplea por periodos largos implica un gasto para nuestros pacientes que muchas veces no pueden solventar por lo que es de suma importancia poder identificar, en el caso de los pacientes con Hepatitis Alcohólica que son candidatos para el uso de corticoesteroide determinar si realmente existe mayor beneficio que riesgo en el uso de éste para completar el esquema como corresponde utilizando el Modelo de Lille.

Objetivo: Determinar cual fue el grado de respuesta al tratamiento con esteroide en los pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando el Modelo de Lille.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo, transversal. Se revisaron 124 expedientes de pacientes con Hepatitis Alcohólica hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el periodo del 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2011.

Resultados: La frecuencia de Hepatitis Alcohólica es baja de 24 pacientes/año (2.4%). La mayoría de los pacientes no tuvieron ni comorbilidades ni complicaciones asociadas (68.2% y 31.7% respectivamente). Se observó una baja frecuencia de síndrome hepatorenal (9.7%). Se analizaron 41 expedientes, los cuales se dividieron a los pacientes en respondedores completos (<0.18), parciales ($0.18-0.56$) y nulos (>0.56) para evaluar la respuesta al esteroide que tuvieron en relación a la sobrevida para lo cual se aplicó chi-cuadrada obteniendo una p no significativa (<0.05) al mes y a los 6 meses. Por lo anterior, se aplicó la curva de ROC obteniendo un área bajo la curva de 0.691 al evaluar el Modelo de Lille a los 6 meses de sobrevida. Se obtuvo una $p=0.039$ y 0.003 aplicando un nuevo corte de 0.9395 en relación a la sobrevida a un mes y seis meses respectivamente. De acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier hay una sobrevida de 71.4% versus 25% ($p=0.003$, IC 95%) en los pacientes con un corte por debajo de 0.9395 y por arriba del mismo respectivamente.

Conclusiones: El Modelo de Lille no correlaciona el grado de respuesta que tiene los pacientes con Hepatitis Alcohólica al esteroide hospitalizados en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, por lo que se propone un nuevo corte de 0.9395 que si demuestra una clara relación entre el modelo y la respuesta a este medicamento.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Hepatitis Alcohólica

El consumo excesivo de alcohol se asocia con daño a la salud, ocasionando diversas enfermedades principalmente a nivel hepático a corto y largo plazo, así como diversos tipos de cáncer, además de afectar socialmente, ocasionando accidentes laborales y de la vía pública así como aislamiento social, depresión y afección de la dinámica intrafamiliar.

La Hepatitis Alcohólica (HA) es un síndrome clínico que se caracteriza por insuficiencia hepática (IH) que generalmente ocurre después de una ingesta crónica y excesiva de alcohol. Tiene una prevalencia aproximada de 20% y se presenta generalmente en una edad entre 40 y 60 años.

A pesar de que ser mujer es un factor de riesgo independiente, la HA se presenta más en hombres debido a que éstos consumen el alcohol de forma más excesiva.

1.2 Cuadro Clínico

El signo cardinal de la HA es el inicio abrupto de la ictericia. Otros signos y síntomas frecuentes son: fiebre, ascitis y pérdida de masa muscular proximal. En los casos severos el paciente puede llegar a presentar datos de IH, la cual se caracteriza por encefalopatía, hiperbilirrubinemia y coagulopatía.

1.3 Características Bioquímicas

En cuanto a los hallazgos en los laboratorios se encuentra elevación de aspartato aminotransferasa (AST) dos veces arriba del límite superior normal, aunque generalmente no más de 300 UI por mililitro. También se encuentra elevación de alanino aminotransferasa (ALT) pero en menor medida por lo que de forma habitual existe una relación AST/ALT mayor a 2 aunque no es un hallazgo ni sensible ni específico. Los leucocitos, neutrofilos, bilirrubinas totales (BT) y el cociente internacional normalizado (INR) se encuentran elevados. El incremento en la creatinina generalmente es un signo ominoso ya que puede ser un indicio de un síndrome hepatorenal (SdHR) y la muerte.

1.4 Histopatología

A nivel microscópico se observa lesión hepatocelular la cual se caracteriza por hepatocitos inflamados que generalmente contienen cuerpos de inclusión amorfa eosinofílica rodeados de neutrofilos llamados cuerpos de Mallory. Es frecuente la presencia de glóbulos grandes de grasa a lo cual se le denomina esteatosis. La fibrosis intrasinusoidal y la colestasis son hallazgos frecuentes en la hepatitis alcohólica.

1.5 Pronóstico

La recuperación de la HA se debe en gran medida a la abstinencia al alcohol, la presencia de un síndrome clínico leve, y la implementación de un tratamiento adecuado y oportuno. Generalmente después de unas semanas de abstinencia al alcohol se resuelve la ictericia y la fiebre, sin embargo, la ascitis y la encefalopatía pueden persistir por meses e incluso años. La persistencia de la ictericia o el desarrollo de falla renal aguda (IRA) son indicadores de mal pronóstico. Desafortunadamente, aun cuando los pacientes tengan un buen apego en todos los aspectos al tratamiento médico, no existe garantía de que se recupere de esta enfermedad, por lo que se han propuesto diversas escalas pronosticas para evaluar el grado de respuesta al tratamiento y estadificar riesgos de morbi-mortalidad.

Existen diferentes sistemas de puntuación para asesorar la severidad y pronóstico de los pacientes con Hepatitis Alcohólica. La importancia de éstos radica en que nos predice la sobrevida de este tipo de paciente pero también acerca del uso de esteroides como parte del tratamiento. Los sistemas que se utilizan para este propósito son: Maddrey modificado (IM), Puntaje Glasgow para HA (GHAS), puntaje de ABIC (PABIC) y puntaje de MELD (PMELD). Existe un quinto sistema de puntuación (Modelo de Lille ML) diferente a los previos ya que le permite al médico tomar la decisión de continuar o suspender el tratamiento con esteroide en un lapso determinado de tiempo. A continuación se muestra una tabla en la cual se mencionan diversas características de los diferentes sistemas **(Tabla1)**:

Tabla 1. Comparación de los parámetros que constituyen los 5 instrumentos pronósticos para Hepatitis Alcohólica.

	Bilirrubina	TP/INR	Creat/urea	Leucocitos	Edad	Albumina	Cambio de bilirrubina día 0 a 7
Maddrey	+	+	-	-	-	-	-
MELD	+	+	+	-	-	-	-
GAHS	+	+	+	+	+	-	-
ABIC	+	+	+	-	+	+	-
Lille	+	+	+	-	+	+	+

GAHS: Puntaje Glasgow Hepatitis Alcohólica; Puntaje ABIC: Age (edad), Bilirrubina sérica, INR, Creatinina; Puntaje MELD: Model-For-End-Stage-Liver-Disease (modelo para enfermedad hepática etapa terminal); TP/INR: Tiempo Protrombina/International Normalized Ratio (proporción normalizada internacional).

Es importante conocer y aplicar de forma adecuada los diferentes sistemas ya que cada uno de ellos tiene ventajas y desventajas que pudieran modificar el objetivo de la evaluación (Tabla 2).

Tabla 2. Ventajas de los puntajes pronósticos disponibles.

	Pros	Contras
Maddrey	Verificado por más de 20 años de experiencia. Identifica pacientes que no necesitan esteroides.	Admite pacientes que no necesitan esteroides (ver puntaje Glasgow). Requiere TP y control.
MELD	Uso fácil. Verificado en falla hepática aguda/crónica.	Incertidumbre sobre el umbral para iniciar esteroides.
GAHS	Estratifica pacientes con Maddrey > 32 que necesitan esteroide.	No verificado fuera de Reino Unido.
ABIC	Estratifica a los pacientes en alto, moderado y bajo riesgo.	Incertidumbre sobre el umbral para iniciar esteroides. No verificado fuera de España
Lille	Permite suspender esteroides en el día 7. Verificado en retrospectiva, conjunto datos multi-nacionales.	No alternativas claras para el esteroide en falla de tratamiento.

GAHS: Puntaje Glasgow Hepatitis Alcohólica; Puntaje ABIC: Age (edad), Bilirrubina sérica, INR, Creatinina; Puntaje MELD: Model-For-End-Stage-Liver-Disease (modelo para enfermedad hepática etapa terminal); TP: Tiempo Protrombina

1.6 Modelo de Lille

Específicamente en relación al modelo de Lille (ML) y su utilidad clínica, es una puntuación que se puede utilizar para evaluar el pronóstico de los pacientes con Hepatitis Alcohólica (HA), luego de 7 días de tratamiento con corticoesteroide de acuerdo al grado de respuesta a éste según el valor de este modelo. Un puntaje mayor o igual a 0.45 es asociado con un 25% de sobrevida a los 6 meses, opuesto a un 85% para pacientes con un

puntaje menor o igual a 0.45. Así mismo existe evidencia en relación a estudios previos en los que se proponen 3 tipos de respuesta al esteroide, los cuales son:

- 1) Nula: >0.56
- 2) Parcial: >0.16 a 0.56
- 3) Completa: < 0.16

Esto se ve reflejado en la sobrevida de los pacientes en un 53%, 79% y 91% respectivamente.

En base a lo anterior, se ha concluido que los pacientes con respuesta parcial y completa si se benefician con el uso de corticoesteroides hasta completar un esquema de 28 días y los no respondedores, en su defecto, se perjudican.

Existe una relación entre el uso de esteroide y las infecciones en pacientes con Hepatitis Alcohólica, sin embargo, se ha demostrado que no es un factor independiente de mayor mortalidad. Actualmente el inicio temprano de corticoesteroides (CE) tiene una mayor sobrevida en los pacientes.

1.7 Tratamiento

Respecto al uso de la pentoxifilina (PX), en esta patología, se ha descrito que la mejoría en la sobrevida se puede asociar a la disminución en la presentación de síndrome hepatorenal (SdHR) ya que no hay evidencia en cuanto a una mejor función hepática por el uso de ésta.

De acuerdo al algoritmo de manejo en la Hepatitis Alcohólica (HA) es importante identificar a los pacientes que cumplen con los criterios de la enfermedad y de acuerdo al índice de Maddrey determinar si requiere del uso de esteroides y pentoxifilina.

En relación a la HA severa, demostrada por una puntuación de Maddrey > 32 , el tratamiento de prednisolona (40 mg una vez al día) y pentoxifilina (400mg tres veces al día) durante un lapso de 28 días, puede mejorar la supervivencia.

Como ya se había comentado previamente, a los 7 días de tratamiento con corticoesteroide se debe aplicar el modelo de Lille y de acuerdo a la puntuación clasificar a nuestro paciente

para suspender o no la prednisolona y así disminuir el riesgo de mortalidad por infecciones en aquellos pacientes con un valor mayor a 0.45 y especialmente los que se clasifican como de nula respuesta (>0.56).

La implementación del modelo de Lille implica un adecuado uso de recursos y predice de una mejor manera el pronóstico de los pacientes. Actualmente se han propuesto otras estrategias en aquellos pacientes quienes no responden al uso de corticoesteroides u otras opciones terapéuticas, como es el trasplante hepático. Existe una amplia puerta a la investigación respecto a opciones farmacológicas en los pacientes no respondedores al esteroide.

2. Marco de Referencia

Existen diversos estudios acerca de la Hepatitis Alcohólica en los cuales se hace referencia a las diversas escalas pronósticas así como de la terapéutica a base de esteroide y pentoxifilina, que es el tratamiento actual estándar en esta enfermedad.

Louvet y colaboradores (7), en un estudio prospectivo con 295 pacientes con el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica y tratamiento con esteroide, diseñaron un modelo para valorar la sobrevida a 6 meses de estos pacientes. Realizaron un análisis de las diferentes variables encontrando que las 10 siguientes si tuvieron impacto significativo para la sobrevida a 6 meses: albumina, insuficiencia renal (creatinina 1.3 mg/dL o depuración menor a 40ml/hr), diferencia de bilirrubinas del día 0 al 7, bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, encefalopatía, índice de Maddrey, clasificación de Child-Pugh y ascitis.

Sin embargo, para el objetivo del modelo (nombrado Lille) solo se manejaron las siguientes 6 variables: edad, albumina, bilirrubina sérica, diferencia de bilirrubina sérica día 0 a día 7, tiempo de protrombina e insuficiencia renal. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio se predice que aquellos pacientes con un Modelo de Lille mayor a 0.45 tiene una mortalidad a 6 meses de 75.6%. Se comparó este modelo con las distintos puntajes pronósticos (CHILD, MELD, Maddrey y Glasgow) por medio de la curva AUROC (area under the receiver operating characteristic) teniendo un mayor puntaje el Modelo de Lille.

También se observó que esta relación se conserva a los 7 días de aplicar el modelo por lo que la importancia de éste radica en poder determinar que pacientes no responderán al esteroide e investigar estrategias terapéuticas nuevas que mejoren la sobrevida en ellos.

De acuerdo a un meta-análisis realizado por Mathurin y colaboradores (16), la sobrevida a corto plazo con el uso de esteroide es mejor. Solo incluyeron pacientes que tenían un Maddrey mayor de 32 con tratamiento exclusivo con esteroide, sin pentoxifilina por el efecto potencial en la sobrevida. Dentro de los resultados obtenidos el Modelo de Lille muestra impacto como marcador pronóstico en la sobrevida e incluso se logró clasificar a los pacientes en 3 categorías de acuerdo a la respuesta al esteroide como se menciona a continuación: completa (menor 0.16), parcial (0.16-0.56) y nula (mayor 0.56); con una sobrevida a 28 días de 91.1%, 79.4% y 53.3%, respectivamente.

En nuestro país, aunque no contamos con estadísticas, se infiere una mayor frecuencia y mayor sobrevida en los pacientes con Hepatitis Alcohólica por lo que se aplicará este Modelo de Lille para comparar nuestros resultados con los mencionados previamente, aunque con el uso a la par de pentoxifilina.

3. JUSTIFICACIÓN.

En México existe una alta prevalencia de enfermedades relacionadas al abuso de alcohol. La Hepatitis Alcohólica es una complicación no tan frecuente pero con una alta mortalidad si no se diagnóstica y trata de forma oportuna. En nuestro medio, cualquier tipo de tratamiento que se emplea por periodos largos implica un gasto para nuestros pacientes que muchas veces no pueden solventar por lo que es de suma importancia poder identificar, en el caso de los pacientes con Hepatitis Alcohólica que son candidatos para el uso de corticoesteroide, si realmente existe mayor beneficio que riesgo en el uso de éste para completar el esquema como corresponde.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue el grado de respuesta al tratamiento con esteroide que presentaron los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica utilizando el Modelo de Lille?

5. OBJETIVO.

5.1 Objetivo Principal

Determinar cual fue el grado de respuesta al tratamiento con esteroide en los pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando el Modelo de Lille.

5.2 Objetivos Secundarios

- Determinar la frecuencia de Hepatitis Alcohólica.
- Frecuencia de infecciones en pacientes con Hepatitis Alcohólica bajo tratamiento con esteroide.
- Complicaciones más frecuentes en pacientes con Hepatitis Alcohólica.
- Comorbilidades en pacientes con Hepatitis Alcohólica.
- Uso de pentoxifilina en pacientes con Hepatitis Alcohólica.
- Cuantos pacientes completaron 28 días de tratamiento con esteroide.
- Determinar el pronóstico de estos pacientes con el Modelo de Lille e Índice de Maddrey.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de Estudio

Estudio observacional, analítico, ambispectivo, transversal.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Este estudio se realizó en la División de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” el cual es un organismo descentralizado, cuya función primordial es la atención de la salud a la población no asegurada de escasos recursos en las especialidades básicas de la medicina y en aquellos padecimientos que por su frecuencia se requieren. El hospital está certificado por el Consejo de Salubridad General y presta servicios de salud en aspectos preventivos, curativos y de rehabilitación. Para esto cuenta con 63 consultorios, que constan de 55 especialidades y tiene 155 camas censables y 110 no censables, 13 quirófanos, unidades de urgencias, de terapia intensiva, tococirugía,

planificación familiar, endoscopia diagnóstica y terapéutica y los auxiliares de diagnóstico y tratamiento, patología clínica, radiología e imagen, medicina nuclear, anatomía patológica, citología, medicina transfusional y genética con área clínica y de laboratorio, rehabilitación con áreas de foniatría y terapia física. El estudio se realizó durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión.

- Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica con Índice de Maddrey mayor a 32 que recibieron tratamiento con esteroide.
- Que cuente con expediente clínico completo
- Que cuente con fecha de nacimiento y los siguientes laboratorios al ingreso y a los 7 días de iniciar tratamiento con corticoesteroide: albumina, bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no hayan utilizado la dosis establecida de esteroide (40 mg de prednisolona al día).

Criterios de Eliminación.

- Pacientes que no hayan completado mínimo 7 días de tratamiento con esteroide.
- Pacientes que se desconozca estado actual.

6.4. Variables

Tabla 3. Variables del estudio

Independientes		Dependientes	
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad (Continua)	-Años	Índice de Maddrey (Nominal)	-mayor a 32 -menor a 32
Sexo/Género (Nominal)	-Femenino -Masculino	Modelo de Lille (Ordinal)	-completa -parcial -nula
Complicaciones durante la hospitalización.	-Peritonitis Espontánea Bacteriana -Sangrado de tubo digestivo alto Síndrome Hepatorenal -Otras	Pentoxifilina (Nominal)	-Sí -No
Comorbilidades	-Diabetes Mellitus -Hipertensión Arterial Sistémica -Otras	Motivo egreso hospitalario	-Mejoría -Defunción -Alta voluntaria
Modelo de Lille (Cuantitativa)	Valor de registro	Estado actual	()Vivo ()Muerto Fecha:_____

6.5. Tamaño de la Muestra

Todos los expedientes completos de pacientes que hayan estado hospitalizados en el periodo del 2007 al 2011 con el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica (HA) que tuvieron tratamiento con esteroide (Índice de Maddrey mayor a 32) y que cumplan con los criterios de selección.

6.6 Métodos de Laboratorio

Los resultados de los estudios que integran el expediente correspondían a albúmina, bilirrubina total día 0, tiempo de protrombina, INR, creatinina y bilirrubina total a los 7 días de inicio de tratamiento con esteroide los cuales fueron procesados en el laboratorio del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

6.7 Análisis estadístico

Las variables cualitativas se encuentran como medias \pm Desviación Estándar. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes. Para valorar sobrevida se utilizaran las curvas de Kaplan Meier de acuerdo al corte del Modelo de Lille.

Para el grado de respuesta al esteroide se utilizó curva AUROC (area under the receiver operating characteristic) con el Modelo de Lille. El análisis fue realizado mediante el programa estadístico IBM SPSS® versión 19.0.

6.8 Descripción Operativa del Estudio.

Se procederá a revisar las hojas de registro de todos los pacientes que hayan estado hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de enero de 2007 a diciembre de 2011 y se obtendrán los números de expedientes de aquellos que tuvieron el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica y que cumplan con los criterios de inclusión. Se procederá a realizar o verificar el puntaje de Maddrey utilizando la formula establecida. Se aplicará el Modelo de Lille en aquellos pacientes que hayan utilizado esteroide por mínimo 7 días para clasificarlos de acuerdo a la respuesta (parcial, completa o nula). Se valorará si correlaciona la sobrevida con el valor obtenido. También se evaluara la presencia de complicaciones durante la hospitalización como son: peritonitis bacteriana, sangrado de tubo digestivo, síndrome hepatorenal, entre otras; así como el uso de pentoxifilina. Se registraran las comorbilidades en estos pacientes. Todo lo anterior se registrará en la hoja de captura de datos para que posteriormente se pueda llevar acabo el análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS® versión 19.0.

7. RESULTADOS

Se recolectaron 124 registros de expedientes con el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca al egreso hospitalario en los reportes de guardia del servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido entre el 1° de enero del 2007 y el 31 de diciembre del 2011. De éstos se excluyeron 50 porque no correspondía el registro (19) y no se encontró el expediente (31). De los 74 expedientes obtenidos, 5 fueron excluidos por estar incompletos y 28 por tener Maddrey menor a 32 (**Figura 1**).

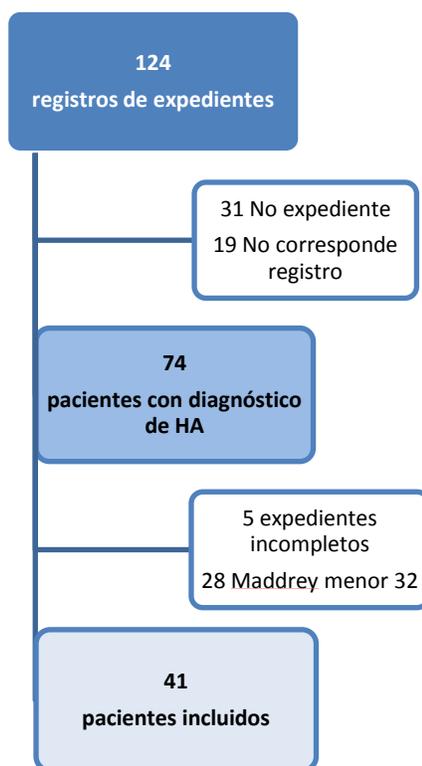


Figura 1. Flujograma de proceso de selección de expedientes de pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica (HA) hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido entre el 1° de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2011.

Se obtuvo la frecuencia anual de casos de Hepatitis Alcohólica (HA) encontrando un promedio de ingresos por esta causa de 24.8 casos/año (2.41%). El mayor número de ingresos con diagnóstico de HA fue el 2009 con 34 casos/año (2.95%) y el de menor número fue 2007 con 18 casos/año (1.9%) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Ingresos anuales de pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica.

AÑO	INGRESOS	EGRESOS	INGRESOS CON DX. HA/AÑO	PORCENTAJE
2007	933	914	18	1.90%
2008	1325	1182	29	2.18%
2009	1152	1058	34	2.95%
2010	765	760	19	2.48%
2011	944	935	24	2.54%
TOTAL	5119	4849	124	12.05%

DX: Diagnóstico, HA: Hepatitis Alcohólica

Se revisaron un total de 41 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión de los cuales 37 pacientes (90.2%) eran del sexo masculino, una edad promedio de 43.7 años, de las complicaciones asociadas se encontró una mayor frecuencia de Sangrado de Tubo Digestivo Alto (26.8%), Síndrome Hepatorrenal (9.7%) y Peritonitis Espontánea (2.4%). La mayoría, el 29.2% presentaba otro tipo de complicación como son: Insuficiencia Renal Aguda, Neumonía Intrahospitalaria, Infección de Vías Urinarias, Desequilibrio Hidroelectrolítico y Desequilibrio Ácido Base (Acidosis Metabólica). Una gran parte no presentó ningún tipo de complicación (31.7%). En relación a las comorbilidades se encontró la siguiente frecuencia: ninguna (68.2%), Diabetes Mellitus 17.07%, Hipertensión Arterial Sistémica 12.19% y otras (Hipotiroidismo) 2.4%.

Se obtuvieron las medias del Índice de Maddrey (64.2), Modelo de Lille (0.8501), MELD 29.74, BT 24.05 mg/dL, albumina 1.95 g/L, creatinina sérica 2.96 mg/dL, TP 22.1 segundos.

Todos los pacientes fueron tratados a la par del esteroide con pentoxifilina con las dosis estándar de acuerdo a la literatura. El 65.8% de los pacientes estaban vivos al mes y el 48.7% a los 6 meses. (**Tabla 5**).

TABLA 5. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes incluidos

Número de pacientes	41
Sexo masculino, no (%)	37 (90.2%)
Edad (años), media (rango)	43.7 (28-66)
Complicaciones, no (%)	
Peritonitis Espontánea	1 (2.4%)
Sangrado De Tubo Digestivo Alto	11 (26.8%)
Síndrome Hepatorrenal	4 (9.7%)
Otras	12 (29.2%)
Ninguna	13 (31.7%)
Comorbilidades	
Diabetes Mellitus	7 (17.07%)
Hipertension Arterial Sistemica	5 (12.19%)
Otras	1 (2.4%)
Ninguna	28 (68.2%)
Índice de Maddrey, media (rango)	64.2 (34-182)
Modelo de Lille, media (rango)	0.8501 (0.294-0.999)
MELD, media (rango)	29.74 (18-41)
Bilirrubina Total (mg/dL), media (rango)	24.05 (8.5-38.7)
Albumina (g/L), media (rango)	1.95 (1.3-4.2)
Creatinina sérica(mg/dL), media (rango)	2.96 (0.56-7.3)
Tiempo de Protrombina (seg), media (rango)	22.1 (8.2-36)
Vivos al mes, no (%)	27 (65.8%)
Vivos a los 6 meses, no (%)	20 (48.7%)
Uso pentoxifilina, no (%)	41 (100%)

Para evaluar la respuesta al esteroide se aplicó el Modelo de Lille a todos los pacientes y se sometió a la prueba de Chi-Cuadrada para evaluar si los cortes (<0.18 =respondedor, $0.18-0.56$ =parcial y >0.56 =no respondedor) correlacionan con la sobrevida que éstos predicen

según la literatura encontrando una $p= 0.173$ y una $p= 0.343$ para la sobrevida a un mes y 6 meses respectivamente (**Tabla 6 y 7**). Para este estudio se considera una p significativa menor a 0.05.

Tabla 6. Sobrevida al mes de acuerdo al Modelo de Lille

		Sobrevida (1 mes)		Total	Chi-Cuadrada
		Vivos	Muertos		
Modelo de Lille	Parcial (0.18-0.56)	4	0	4	$p=0.173$
	No Respondedor (>0.56)	23	14	37	
Total		27	14	41	

Tabla 7. Sobrevida a los 6 meses de acuerdo al Modelo de Lille

		Sobrevida (6 meses)		Total	Chi-cuadrada
		Vivos	Muertos		
Modelo de Lille	Parcial (0.18-0.56)	3	1	4	$p=0.343$
	No Respondedor (>0.56)	17	20	37	
Total		20	21	41	

Por lo anterior se aplicó la curva de ROC (**Figura 2**) utilizando el Modelo de Lille que se obtuvo de cada uno de los pacientes para obtener un nuevo corte de éste que determine con mayor precisión la respuesta al esteroide que tienen los pacientes con HA de este hospital de acuerdo a la sobrevida que se observó al mes y a los 6 meses.

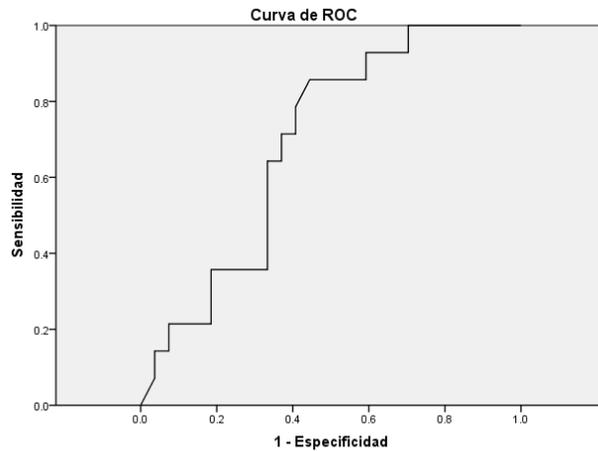


Figura 2. Curva de ROC (Receiver operating characteristic curve) para la sobrevida a 6 meses de los pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando el Modelo de Lille.

Se obtuvieron las coordenadas de la curva ROC (**Tabla 8**) y se aplicaron varias como el nuevo corte del Modelo de Lille encontrando que 0.9395 tuvo una $p= 0.039$ y 0.003 para la sobrevida al mes y a los 6 meses respectivamente (**Tablas 9 y 11**) así como el riesgo estimado (**Tablas 10 y 12**).

Positiva si > que o = a ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
.0000	1.000	1.000
.2690	1.000	.963
.3800	1.000	.926
.5100	1.000	.889
.5965	1.000	.852
.6400	1.000	.815
.6650	1.000	.778
.6910	1.000	.741
.7080	1.000	.704
.7300	.929	.704
.7555	.929	.667
.7780	.929	.630
.8085	.929	.593
.8365	.857	.593
.8610	.857	.556
.8900	.857	.519
.9000	.857	.481
.9130	.857	.444
.9300	.786	.407
.9385	.714	.407
.9395	.714	.370
.9410	.643	.370
.9440	.643	.333
.9550	.500	.333
.9645	.429	.333
.9660	.357	.333
.9710	.357	.296
.9760	.357	.259
.9805	.357	.222
.9845	.357	.185
.9875	.286	.185
.9905	.214	.185
.9920	.214	.148
.9935	.214	.074
.9950	.143	.074
.9965	.143	.037
.9980	.071	.037
1.0000	.000	.000

Tabla 8. Coordenadas de la Curva de ROC.

a: el valor de corte más pequeño es el mínimo observado menos 1, y el más grande es el valor máximo observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de 2 valores observados consecutivos.

Tabla 9. Sobrevida al mes utilizando el Nuevo Modelo de Lille

		Sobrevida (1 mes)		Total	Chi-cuadrada
		Vivos	Muertos		
Modelo de Lille	< o = 0.9395	17	4	21	p=0.039
(nuevo)	>0.9395	10	10	20	
Total		27	14	41	

Tabla 10. Riesgo Estimado al Mes utilizando el Nuevo Modelo de Lille

	Valor	95% Intervalo de Confianza	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	4.250	1.050	17.202
Vivos al mes	1.619	.997	2.629
Muertos al mes	.381	.142	1.020

Tabla 11. Sobrevida a los 6 meses utilizando el Nuevo Modelo de Lille

		Sobrevida (6 meses)		Total	Chi-cuadrada
		Vivos	Muertos		
Modelo de Lille	< o = 0.9395	15	6	21	p= 0.003
(nuevo)	>0.9395	5	15	20	
Total		20	21	41	

Tabla 12. Riesgo Estimado a los 6 meses utilizando el Nuevo Modelo de Lille

	Valor	95% Intervalo de Confianza	
		Inferior	Superior
Odds Ratio	7.500	1.876	29.988
Vivos a los 6 meses	2.857	1.276	6.396
Muertos a los 6 meses	.381	.185	.784

Finalmente se realizaron curvas de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida a 6 meses de los pacientes encontrando diferencias estadísticamente significativas utilizando el Nuevo Modelo de Lille (**Figura 3 y 4**).

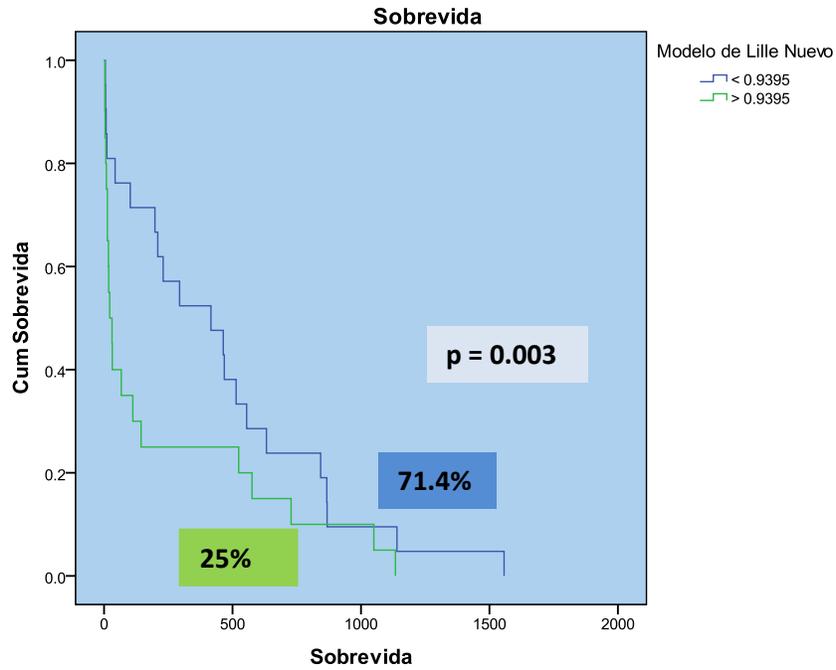


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida con el nuevo corte del Modelo de Lille de 0.9395 con $p=0.003$.

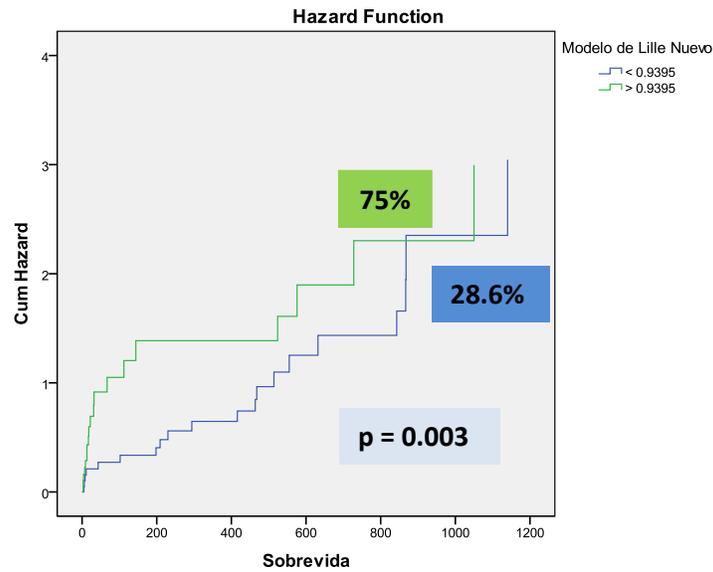


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de mortalidad con el nuevo corte del Modelo de Lille de 0.9395 con $p=0.003$.

Se observa que a los 6 meses la sobrevida de los pacientes que tienen un corte menor a 0.9395 es de 71.4% versus 25% de los que tienen >0.9395 con una $p=0.003$.

8. DISCUSIÓN

La Hepatitis Alcohólica es una enfermedad que tiene una alta mortalidad si no se detecta y trata de forma oportuna como lo reportan en las diferentes literaturas que revisamos para el propósito de este estudio. Como en muchas enfermedades, se han implementado diversas escalas pronosticas que nos proporcionan información crucial tanto para el manejo como para la sobrevivencia de nuestros pacientes. El Índice de Maddrey sigue siendo la herramienta de más utilidad ya que es practica en la clínica (fácil de calcular) y nos permite determinar si nuestro paciente requiere como parte de su manejo esteroides y, como lo mencionan las guías de la Asociación Europea de Enfermedades del Hígado, pentoxifilina aunque se desconoce a ciencia cierta el beneficio exacto de esta última. Las herramientas que han surgido más recientemente son de mayor utilidad ya que no solo proporcionan información pronostica si no también que tan benefico es completar el tratamiento con esteroide, como es el ejemplo del Modelo de Lille el cual se aplico en el presente estudio para evaluar si cumple con dicho objetivo en nuestra población.

De acuerdo al Modelo de Lille sabemos que existen pacientes respondedores, respondedores parciales y no respondedores de acuerdo a los cortes que ya se mencionaron previamente. De acuerdo a esto sabemos que aquellos pacientes que tiene a los 7 días de tratamiento con esteroide un corte mayor a 0.56 no responderán al mismo y se puede retirar. Los que tienen menor a 0.18 sabemos que si responderán y vale la pena completar el esquema a 28 días como esta establecido. Los que se encuentran entre 0.18 y 0.56 son parciales por lo que no es recomendable retirar el esteroide pero no es garantía de que haya respuesta al mismo. De forma general se utiliza el corte de 0.45 y aquellos por arriba del mismo se debe de retirar el esteroide.

Al analizar las características de nuestros pacientes ingresados en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” nos damos cuenta de que la frecuencia es baja con un promedio de 24 pacientes/ año (2.4%). Como lo menciona la literatura es una enfermedad por mucho más frecuente en los hombres porque se observa un mayor consumo de alcohol que en las mujeres y no es diferente en nuestra población con una relación de 9:1 de hombres:mujeres respectivamente.

La mayoría de nuestros pacientes no tuvo complicaciones y no tenían comorbilidades. Los promedios de los puntajes evaluados (Maddrey, MELD y Lille) eran altos.

De acuerdo a las observaciones que habíamos realizado con nuestros pacientes llamaba mucho la atención que la sobrevida era mucho mayor a la reportada en la literatura por lo que a partir de éstas surgió la idea de evaluar el Modelo de Lille en nuestra población con la intención de poder determinar una mejor decisión en relación a la suspensión o no del esteroide.

Una vez que se aplicaron las pruebas correspondientes encontramos datos muy interesantes ya que, como lo suponíamos, los cortes que conocemos del modelo no correlacionaron con la sobrevida de nuestra población. El corte de dicho modelo es muchísimo mayor a lo que se reporta actualmente y esto, aunque no tiene una explicación científica en este momento, se puede explicar por la raza que se está evaluando. Debemos de tomar los resultados con mucha cautela, ya que si somos precisos esto quiere decir que no debemos de suspender el tratamiento con esteroide en aquellos pacientes que tengan un corte por arriba de 0.56 porque es muy probable que si respondan a los mismos y su sobrevida mejore como lo encontramos en este estudio. Debemos mencionar que todos los pacientes que se incluyeron en este estudio no suspendieron su tratamiento con esteroide y pentoxifilina a pesar de que la mayoría tuvo un corte por arriba de 0.56 ya que este modelo no se aplicaba hasta fechas recientes.

El corte que se encontró en nuestra población, aunque pequeña, puede ser más aplicable a los pacientes que atendemos en este hospital y con una mayor probabilidad de no retirar tratamiento a pacientes que si pudieran responder a éste.

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentran que es en población mexicana, se evaluaron 5 años para encontrar una frecuencia aproximada de casos por año, se les calculo el Modelo de Lille y todos los pacientes continuaron con su tratamiento independientemente del valor de éste, se encontró una nueva propuesta del Modelo de Lille que es aplicable a nuestra población, se investigo el estado actual (2013) de los pacientes por lo que sabemos con exactitud los días de sobrevida.

El uso de pentoxifilina se relaciona con menos casos de Síndrome Hepatorrenal lo cual también se observó en nuestro estudio con una frecuencia de 4 casos en 5 años (9.7%).

Sin embargo, tiene varias limitaciones, de las cuales debemos mencionar las siguientes: se desconoce con exactitud cuantos días de tratamiento con esteroide recibieron los pacientes, se dio al mismo tiempo pentoxifilina por lo que no podemos afirmar que es el esteroide el único que ofrece beneficio, es una muestra pequeña, no se compararon las distintas escalas pronósticas, no se realizó un análisis uni y multivariado para determinar si existen algunas otras variables que estén impactando en la sobrevida de nuestros pacientes.

Lo ideal sería realizar un estudio prospectivo para determinar con más exactitud los datos que reportamos en este estudio y así poder ofrecer a estos pacientes un mejor pronóstico y tratamiento.

9. CONCLUSIONES

El Modelo de Lille no correlaciona el grado de respuesta que tiene los pacientes con Hepatitis Alcohólica al esteroide hospitalizados en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, por lo que se propone un nuevo corte de 0.9395 que si demuestra una clara relación entre el modelo y la respuesta a este medicamento.

De la misma manera, se encontró una baja frecuencia de casos por año de esta enfermedad y que la mayoría de los pacientes no tienen ni comorbilidades ni complicaciones asociadas.

La sobrevida es infinitamente diferente a la reportada en la literatura y correlaciona de forma estadísticamente significativa con el nuevo corte del modelo propuesto en este estudio por lo que se debe de tomar con reserva y cautela la decisión de retirar el esteroide como base del tratamiento.

10. PERSPECTIVA

El estudio realizado sugiere que, se debe de evaluar con mucha precaución a los pacientes con Hepatitis Alcohólica para no incurrir en iatrogenias por retirar un tratamiento (el esteroide) que puede mejorar su sobrevida. Se propone utilizar este nuevo corte para tomar la decisión y evaluar de forma prospectiva los beneficios que puede ofrecer en cuanto el uso optimo de recursos (medicamentos), la calidad y sobrevida que tienen estos pacientes.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- [1] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2758–2769.
- [2] Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J ClinGastroenterol* 2011:inpress.
- [3] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [4] Wells JT, Said A, Agni R, Tome S, Hughes S, Dureja P, *et al.* The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1728–1735.
- [5] O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307–328.
- [6] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, *et al.* A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [7] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, *et al.* The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [8] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, *et al.* Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [9] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc’h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, *et al.* Indication of liver transplantation in severe alcoholic cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93–98.
- [10] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, *et al.* Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
- [11] Kosten TR, O’Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348:1786–1795.
- [12] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
- [13] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, *et al.* Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137 541–548.

- [14] Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, Hubscher S, Buckels JA, Mayer AD, *et al.* Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med*1993;86:649–656.
- [15] Mehta RL, Kellum J, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
- [16] Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, *et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [17] Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, *et al.* Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [18] Mathurin P, Mendenhall C, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, *et al.* Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials. *J Hepatol* 2002;36:480–487.
- [19] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O’Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44 784–790.
- [20] Imperiale TF, McCulloughs AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [21] Daures JP, Peray P, Bories P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, *et al.* Place de la corticothe´rapie dans le traitement des he´patites alcooliques aiguës. Re´ sultats d’une me´ ta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223–228.
- [22] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
- [23] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
- [24] Rambaldi A, Saconato H, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. 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;27:1167–1178.

- [25] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, *et al.* Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36–42.
- [26] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, *et al.* Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [27] Ramond MJ, Poinard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, *et al.* A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507–512.
- [28] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, The´venot T, *et al.* Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis isinefficient in non-responders to corticosteroids *J Hepatol* 2008;48:465–470.
- [29] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, *et al.* Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
- [30] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a doubleblind,placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [31] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, *et al.* Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [32] Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J GastroenterolHepatol* 2011;23:210–217.
- [33] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
- [34] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, *et al.* Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
- [35] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, *et al.* A double blind randomized controlled trial of infliximab associated withprednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390–1397.

- [36] Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, *et al.* A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953–1960.
- [37] Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, *et al.* Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010; 53:1117–1122.
- [38] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, *et al.* Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [39] Olthoff KM, Brown Jr RS, Delmonico FL, Freeman RB, MrDiarmid SV, Merion RM, *et al.* Summary report of a national conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. *Liver Transplantation* 2004;10(Suppl 2):A6–A22.
- [40] Bathgate AJ. Recommendations for alcohol-related liver disease. *Lancet* 2006; 367:2045–2046.
- [41] Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol* 2002;36:829–831.
- [42] Dureja P, Lucey MR. The place of liver transplantation in the treatment of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2010;52:759–764.
- [43] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, *et al.* Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.



Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Protocolo de Investigación



"Grado de respuesta al tratamiento con esteroide según el Modelo de Lille que presentaron los pacientes con Hepatitis Alcohólica del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" del año 2007 a 2011."

Hoja de Recolección de Datos

NOMBRE:					
REGISTRO:		Edad:	_____ años	Sexo:	Masculino () Femenino ()
FECHA DE INGRESO:				FECHA DE EGRESO:	
MOTIVO DE EGRESO:	Mejoría () Defunción () Alta Voluntaria ()				
DOSIS ESTEROIDE:				Tiempo:	
DOSIS PENTOXIFILINA:				Tiempo:	
COMPLICACIONES:	Peritonitis Espontánea: () Sangrado Tubo Digestivo Alto: () Síndrome Hepatorenal: () Otras: () Especifique: _____				
COMORBILIDADES:	Diabetes Mellitus: () Hipertensión Arterial Sistémica: () Otras: () Especifique: _____				
Modelo de Lille:			Modelo de Lille:		
Completa < 0.18 ()			Valor: _____		
Parcial 0.18-0.56 ()					
Nula > 0.56 ()					
Índice de Maddrey:			Observaciones:		
Mayor a 32 ()					
Menor a 32 ()					
Maddrey : 4.6 x (tiempo protrombina del paciente – tiempo de protrombina control (seg) + nivel de bilirrubina sérica (mg/dl)					
Modelo de Lille : 3.19 -0.101 3 x edad (años) + 0.147 x albumin (g/l) en el día 0 + 0.0165 x cambio de bilirrubina en el día 7 (umol/l) -0.206 3 x insuficiencia renal (0 si esta ausente y 1 si presente) - 0.0065 x nivel de bilirrubina en el día 0 (umol/l) -0.0096 x tiempo de protrombina (segundos).					