



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS POSGRADO

Secretaría de Salud Coahuila

Hospital General de Saltillo

**“N-acetil cisteína en combinación con esteroide vs esteroide
monoterapia para pacientes con datos de hepatitis alcohólica en
el Hospital General de Saltillo”**

TESIS

Para obtener el grado de especialidad en:

Medicina Interna

Presenta: Dr. Eduardo Huerta Salinas.

Asesor Clínico: Hugo Daniel Ruiz Reyes

Asesor Metodológico: Julio Cesar Martínez Gallegos

Saltillo, Coahuila. A 21 de Junio del 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Dedicado a todos los maestros que tuve en el camino de mi formación, por su paciencia y por jamás dejar de creer en mi, a mi familia que ellos son el pilar que me sostuvo siempre, sin ellos no hubiera sido posible y doy gracias sobre todo a mi, por jamás rendirme a pesar de lo sinuoso que resulto este camino.

Este estudio es el fruto de esfuerzo, una larga investigación, muchas horas de sueño invertidas, así como apoyo que siempre se ha obtenido de todos mis seres queridos, sobre todo mis amigos y mi pareja que siempre estuvo ahí para mí. Este trabajo es un ejemplo de lo que puede lograrse el siempre tener un pensamiento persistente y las ganas de siempre querer salir adelante y a dar lo mejor de uno mismo, para así poder ofrecer lo mejor de mí a las personas para al final de este viaje poder lograr dejar una huella en la gente.

ÍNDICE

SECCIÓN	PÁGINA
Glosario de Términos	9
Glosario de Abreviaturas	11
Resumen	12
Abstract	14
1. Introducción	14
1.1 Antecedentes	16
1.1.1 Marco teórico	19
1.2. Planteamiento del Problema	28
1.3. Justificación	29
1.4. Pregunta de Investigación	30
1.5. Hipótesis Verdadera y Nula	31
1.6. Objetivo General y Específicos	32
2. Metodología	33
2.1. Tipo de estudio	36
2.2. Población de estudio y muestra	33
2.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	34
2.4. Descripción de variables	35
2.5. Descripción del estudio	39
2.6. Limitaciones del estudio	40
2.7. Consideraciones éticas	40
2.8. Análisis Estadístico	41
3. Resultados	43
3.1. Resultados de la prueba de Friedman para AST	44

3.1.1. Resultados de la prueba de Friedman para ALT	52
3.1.2. Resultados de la prueba de Friedman para Bilirrubinas	59
3.1.3. Resultados de la prueba de Friedman para Tiempos de coagulación	66
3.1.4. Resultados de la prueba de Friedman para escala Child-Pugh	73
3.1.5. Resultados de la prueba de Friedman para escala MELD	78
3.2. Justificación del uso modelo lineal de efectos mixtos.	83
3.2.1. Supuestos del modelo lineal de efectos mixtos	85
3.2.2. Interpretación del modelo lineal de efectos mixtos aplicado a AST	86
3.2.3. Interpretación del modelo lineal de efectos mixtos aplicado a ALT	92
3.2.4. Interpretación del modelo lineal de efectos mixtos aplicado a Bilirrubinas	97
3.2.5. Interpretación del modelo lineal de efectos mixtos aplicado a Tiempos de coagulación	101
4. Discusión	107
5. Conclusiones	109
6. Referencias bibliográficas	112
7. Anexos	116
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	117
Anexo 2. Carta de comité de ética	118
Anexo 3. Consentimiento informado	119
Anexo 4. Consentimiento informado de hospitalización	120

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS	PÁGINA
Tabla 1. Variables independientes	36
Tabla 2. Variables dependientes	37
Tabla 3. Resultados de efectos fijos en modelo mixto para AST	90
Tabla 4. Resultados de efectos fijos en modelo mixto para ALT	96
Tabla 5. Resultados de efectos fijos en modelo mixto para Bilirrubinas	101
Tabla 6. Resultados de efectos fijos en modelo mixto para tiempos de coagulación	106
Tabla 7. Resumen de valores clínicos y bioquímicos finales	109
Gráfico 1. Histograma de tendencia en los niveles de AST (día 1).	46
Gráfico 2. Histograma de tendencia en los niveles de AST (día 2).	47
Gráfico 3. Histograma de tendencia en los niveles de AST (día 3).	48
Gráfico 4. Histograma de tendencia en los niveles de AST (día 4).	49
Gráfico 5. Histograma de tendencia en los niveles de AST (3 meses).	50
Gráfico 6. Diagrama comparativo de tendencia para AST	51
Gráfico 7. Histograma de tendencia en los niveles de ALT (día 1)	53
Gráfico 8. Histograma de tendencia en los niveles de ALT (día 2)	54
Gráfico 9. Histograma de tendencia en los niveles de ALT (día 3)	55
Gráfico 10. Histograma de tendencia en los niveles de ALT (día 4)	56
Gráfico 11. Histograma de tendencia en los niveles de ALT (3 meses)	57
Gráfico 12. Diagrama comparativo de tendencia para ALT	58
Gráfico 13. Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo (día 1)	60
Gráfico 14. Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo (día 2)	61
Gráfico 15. Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo (día 3)	62
Gráfico 16. Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo (día 4)	63
Gráfico 17. Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo (3 meses)	64

Gráfico 18. Diagrama comparativo de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo	65
Gráfico 19. Diagrama comparativo de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo	65
Gráfico 20. Histograma de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo (día 1)	67
Gráfico 21. Histograma de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo (día 2)	68
Gráfico 22. Histograma de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo (día 3)	69
Gráfico 23. Histograma de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo (día 4)	70
Gráfico 24. Histograma de tendencia de t. de coagulación a lo largo del tiempo (3 meses)	71
Gráfico 25. Diagrama comparativo de tendencia para tiempos de coagulación	72
Gráfico 26. Histograma de tendencia de escala Child-Pugh (día 1)	74
Gráfico 27. Histograma de las frecuencias absolutas para clasificación Child-Pugh (día 1)	74
Gráfico 28. Histograma de tendencia de escala Child-Pugh (día 4)	75
Gráfico 29. Histograma de las frecuencias absolutas para clasificación Child-Pugh (día 4)	75
Gráfico 30. Histograma de tendencia de escala Child-Pugh (3 meses)	76
Gráfico 31. Histograma de las frecuencias absolutas para clasificación Child-Pugh (3 meses)	76
Gráfico 32. Diagrama comparativo de tendencia para escala Child-Pugh	77
Gráfico 33. Histograma de tendencia de escala MELD (día 1)	79
Gráfico 34. Histograma de tendencia de escala MELD (día 4)	80
Gráfico 35. Histograma de tendencia de escala MELD (3 meses)	81
Gráfico 36. Diagrama comparativo de tendencia para escala MELD	82
Gráfico 37. Histograma comparativo de análisis de residuos para AST	90
Gráfico 38. Histograma comparativo de análisis de residuos para ALT	95
Gráfico 39. Histograma comparativo de análisis de residuos para Bilirrubinas	100
Gráfico 40. Histograma comparativo de análisis de residuos para T. coagulación	105

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Ictericia: Se manifiesta como una coloración amarillenta en la piel, las escleras y las mucosas, resultado de un incremento en los niveles séricos de bilirrubina por encima del rango fisiológico (superior a 2–2.5 mg/dL).

Neutro filia: Se refiere a un aumento patológico en la concentración de neutrófilos circulantes en la sangre periférica.

Hiperbilirrubinemia: Es la elevación anormal de bilirrubina en la sangre, cuyos valores normales oscilan entre 0.3 y 1 mg/dL. Esta sustancia tiende a depositarse principalmente en tejidos con alta densidad de fibras.

Insuficiencia hepática aguda: Es una condición crítica en la que el hígado pierde de forma súbita su capacidad de realizar funciones metabólicas y sintéticas. Se presenta con encefalopatía hepática, ictericia, disminución de albúmina y alteraciones en la coagulación.

Cirrosis hepática: Enfermedad hepática crónica caracterizada por la sustitución del tejido funcional por tejido fibroso o cicatricial, con pérdida progresiva de la arquitectura normal del hígado.

Esteroides: Compuestos orgánicos derivados del núcleo del esterano (ciclopentanoperhidrofenantreno), presentes en la estructura química de diversas hormonas, vitaminas y productos sintéticos de uso médico.

N-Acetil cisteína: Derivado del aminoácido L-cisteína, con propiedades antioxidantes. En el ámbito clínico, se emplea como antídoto ante intoxicación por acetaminofén y como agente mucolítico.

Hepatitis alcohólica: Inflamación del tejido hepático ocasionada por el consumo excesivo de alcohol. Esta entidad puede evolucionar hacia una insuficiencia hepática aguda sobre crónica, con una respuesta inflamatoria sistémica y fallo multiorgánico, lo que conlleva una elevada tasa de mortalidad.

Escala de Child-Pugh: Sistema de evaluación clínica diseñado para clasificar la gravedad de la cirrosis hepática. Evalúa cinco parámetros: niveles séricos de bilirrubina y albúmina, presencia de ascitis, encefalopatía hepática y tiempo de protrombina. Clasifica a los pacientes en tres categorías (A, B y C) que reflejan el estado funcional hepático.

Escala MELD: Índice pronóstico utilizado para estimar la mortalidad a corto plazo en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se calcula con base en tres parámetros: bilirrubina, INR y creatinina, mediante una fórmula logarítmica.

Índice FIB-4: Herramienta no invasiva para estimar el grado de fibrosis hepática. Utiliza cuatro variables: edad, niveles de AST, ALT y conteo plaquetario. Es especialmente útil en pacientes coinfectados con VIH y VHC.

Índice de Lille: Escala pronóstica aplicada en pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con corticosteroides. Evalúa la respuesta al tratamiento a los 4 o 7 días de iniciado, y ayuda a predecir la mortalidad a 28 días. Se considera junto con otras escalas como MELD o ABIC .

Escala de Glasgow para hepatitis alcohólica: Herramienta clínica para identificar pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica que presentan mayor riesgo de mortalidad sin tratamiento. Considera bilirrubina, protrombina, urea, leucocitos y edad, con evaluaciones en el día 1 y entre los días 6 y 9 de hospitalización.

ABREVIATURAS

HA: Hepatitis Alcohólica.

MELD: Model of End-Stage Liver Disease.

AMG: Asociación Mexicana de Gastroenterología.

AMH: Asociación Mexicana de Hepatología.

ACLF: Acute on Chronic Liver Failure.

ALT: Alanina aminotranserasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ANA: Anticuerpos antinucleares.

ASMA: Anticuerpos anti músculo liso.

OH g: Gramos de alcohol.

INR: Ratio internacional normalizado.

EHA: Enfermedad hepática relacionada al alcohol.

OMS: Organización mundial de la salud.

DSM5: Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales.

AVISA: Indicador de años de vida saludable perdidos.

EHGA: Enfermedad por hígado graso alcohólico.

ABIC: Age-bilirrubin-INR-creatinine.

MDF: Función discriminante modificada de Maddrey.

GHS: Escala de Glasgow para hepatitis alcohólica.

RESUMEN

Introducción: La hepatitis alcohólica (HA) forma aguda de daño hepático causado por consumo excesivo de alcohol, con alta mortalidad a corto plazo (OMS, 2018; Crabb et al., 2016). Aunque los corticosteroides como la metilprednisolona han mostrado mejorar la supervivencia inicial, sus beneficios son limitados a largo plazo y frecuentemente contraindicados (Mathurin et al., 2011; Louvet et al., 2015). Por ello, se ha propuesto el uso complementario de N-acetilcisteína (NAC), antioxidante precursor del glutatión, para reducir el daño oxidativo hepático en eventos agudos (NIAAA, 2022).

Objetivo: Evaluar la efectividad de la combinación terapéutica de N-acetilcisteína y esteroide contra monoterapia con esteroide, en términos de progresión de fibrosis hepática y parámetros de pronóstico a 3 meses en pacientes con hepatitis alcohólica ingresados en el Hospital General de Saltillo.

Materiales y métodos: Estudio clínico prospectivo y controlado incluyó a 37 pacientes con HA grave en el Hospital General de Saltillo, divididos en 2 grupos: uno tratado con metilprednisolona sola y otro con tratamiento combinado con NAC. Las evaluaciones clínicas y bioquímicas se realizaron al ingreso, al cuarto día y a los 3 meses.

Resultados: Reducción significativa en los niveles de AST en ambos grupos, más pronunciada con NAC ($p < .001$). La ALT, la bilirrubina y los tiempos de coagulación mostraron mejoría, así como las escalas pronósticas MELD, Child-Pugh y FIB-4, aunque solo los primeros 2 mostraron reducción clínica relevante. El análisis indicó que la combinación de NAC y abstinencia alcohólica se asoció significativamente con mejoría sostenida en AST ($p < .01$).

Conclusiones: El uso de NAC como terapia complementaria podría beneficiar a pacientes con HA grave, pese a limitaciones como el tamaño muestral reducido y la ausencia de confirmación histológica.

Palabras clave: Hepatitis Alcohólica, Maddrey, MELD, Alcohol, Esteroides, N-acetil cisteína, Enfermedad hepática, Child-Pugh, Fib-4, Bilirrubina, Coagulación, AST, ALT.

ABSTRACT

Introduction: Alcoholic hepatitis (AH) is an acute form of liver damage induced by excessive alcohol consumption, with high short-term mortality (WHO, 2018; Crabb et al., 2016). Although corticosteroids such as methylprednisolone have been shown to improve initial survival, their long-term benefits are limited and they are frequently contraindicated (Mathurin et al., 2011; Louvet et al., 2015). Therefore, the complementary use of N-acetyl cysteine (NAC), an antioxidant precursor of glutathione, has been proposed to reduce oxidative liver damage in acute event (NIAAA, 2022).

Objective: To evaluate the effectiveness of the therapeutic combination of N-acetyl cysteine and steroid versus steroid monotherapy in terms of liver fibrosis progression and 3-month prognostic parameters in patients with alcoholic hepatitis admitted to the General Hospital of Saltillo.

Materials and methods: Prospective, controlled clinical study included 37 patients with severe AH at the Saltillo General Hospital, divided into two groups: one treated with methylprednisolone alone and the other with combined treatment with NAC. Clinical and biochemical evaluations were performed upon admission, on day 4, and at 3 months.

Results: Significant reduction in AST levels was observed in both groups, more pronounced with NAC ($p < .001$). ALT, Bilirubin and coagulation times showed improvement, also MELD, Child-Pugh, and FIB-4 prognostic scores evolved favorably, although only the first 2 showed clinically relevant reductions. The analysis indicated that the combination of NAC and alcohol abstinence was significantly associated with sustained improvement in AST ($p < .01$).

Conclusions: The use of NAC as a complementary therapy could benefit patients with severe HA, despite limitations such as the small sample size and the lack of histological confirmation.

Keywords: Alcoholic Hepatitis, Maddrey, MELD, alcohol, steroid, N-acetyl cysteine, liver disease, Child-Pugh, Fib-, Coagulation, Bilirubin, AST, ALT.

1. INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol globalmente se ha incrementado a través de los años, sin distinción de género, en edades más tempranas, siendo este un problema de relevancia epidemiológica y sobre todo en nuestro país debido al fácil acceso a este tipo de bebidas. La hepatitis alcohólica representa una manifestación severa de daño hepático, caracterizada por una alta tasa de mortalidad, especialmente en individuos con compromiso hepático avanzado. Aunque los esteroides constituyen el tratamiento estándar, sus beneficios siguen siendo limitados, lo que ha impulsado la exploración de terapias adicionales. Debido a su efecto antioxidante, la N-acetil cisteína ha sido considerada como un tratamiento complementario ya que es de fácil acceso y costo no elevado, ya que para los sectores que no cuentan con suficiente recurso intrahospitalario y manejan población de bajos recursos es crucial buscar mejores opciones o combinaciones de tratamiento para así poder ofrecer terapias efectivas, con evidencia científica que avale su eficacia y que sea de bajo costo. Esta tesis analiza su efecto clínico y bioquímico combinado con esteroides, enfocándose en la evolución hepática y la supervivencia.

1.1 Antecedentes históricos y actuales

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) se caracteriza por un patrón de ingesta persistente y perjudicial, que afecta negativamente diversas esferas de la vida del individuo, como sus relaciones sociales, desempeño laboral y salud general. Su diagnóstico se establece mediante la evaluación de criterios clínicos que permiten clasificar la severidad del trastorno (American Psychiatric Association, 2013). En la actualidad, se desaconseja el uso del término “alcoholismo” por su connotación estigmatizante y su limitada aplicabilidad clínica.

A nivel global, consumir alcohol de forma descontrolada representa una causa importante de enfermedad hepática, siendo responsable de hasta el 50% de las muertes por cirrosis, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018). En México, para el año 2013, se reportaron más de 23,000 defunciones por cirrosis, predominando en varones. Esta condición se ubica entre las principales causas de muerte prematura en el país, representando una carga significativa para el sistema de salud nacional (Secretaría de Salud, 2016).

Históricamente, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV) distinguía entre abuso y dependencia del alcohol, categorizando la gravedad del TCA en leve (2–3 criterios), moderado (4–5) y grave (6 o más) (American Psychiatric Association, 2000). Se ha documentado que un consumo diario superior a 25 gramos de alcohol incrementa de forma sustancial el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas como esteatosis, hepatitis alcohólica (HA) y cirrosis (NIAAA, 2020).

En Estados Unidos, la cirrosis relacionada con el alcohol constituye la octava causa de muerte general y la segunda en el contexto gastrointestinal (Tapper & Parikh, 2018). Aunque las mujeres presentan una mayor susceptibilidad al daño hepático por alcohol, los hombres tienen una mayor prevalencia de enfermedad y mortalidad, en parte debido a una mayor exposición acumulada al consumo de alcohol (Shah et al., 2019).

El costo sanitario asociado a la atención hospitalaria por cirrosis hepática en EE. UU. asciende a más de 10 mil millones de dólares anualmente, siendo cerca del 40% atribuible a etiología alcohólica (Kim et al., 2019). La progresión de la cirrosis puede llevar a complicaciones graves como hipertensión portal, hemorragia digestiva por várices, ascitis, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática e incluso carcinoma hepatocelular.

Entre las manifestaciones clínicas derivadas del daño hepático inducido por alcohol, la HA aguda es particularmente letal, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 30% y el 50% en los primeros tres meses (Crabb et al., 2016). Esta entidad frecuentemente aparece en el contexto de una hepatopatía crónica preexistente, dando lugar a lo que se denomina insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

El manejo de estos pacientes requiere un abordaje integral que contemple tanto cuidados intensivos como estrategias farmacológicas y psicosociales dirigidas a la abstinencia del alcohol. Diversos estudios han demostrado que el uso de corticosteroides puede mejorar la supervivencia a corto plazo, aunque su efectividad más allá de los 28 días es limitada (Mathurin et al., 2011). La respuesta al tratamiento y el mantenimiento de la abstinencia son factores claves para mejorar el pronóstico a largo plazo.

En este contexto, el trasplante hepático se considera la intervención más eficaz para casos graves de HA refractaria al tratamiento médico, particularmente en pacientes que logran mantener la abstinencia. Sin embargo, su implementación está sujeta a múltiples restricciones, incluyendo criterios de selección, apoyo social, tiempo de abstinencia, y la elevada demanda de órganos (Dominguez et al., 2018).

Dado el pronóstico desfavorable de la HA, el Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo (NIAAA, por sus siglas en inglés) ha promovido consorcios de investigación enfocados en comprender los mecanismos fisiopatológicos de la lesión hepática por alcohol, con la finalidad de traducir dichos hallazgos en nuevas estrategias terapéuticas (NIAAA, 2022).

Finalmente, la evaluación del riesgo de mortalidad en HA se ha fortalecido mediante el uso de escalas clínicas pronósticas. Entre las más utilizadas destacan la Función Discriminante de Maddrey (MDF), el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD), la puntuación de Lille y otras como ABIC y Glasgow. Estas herramientas permiten clasificar la severidad de la enfermedad en fases iniciales y durante la evolución del tratamiento, contribuyendo a una mejor toma de decisiones clínicas (Louvet et al., 2015).

1.1.1 Marco teórico

La hepatitis alcohólica (HA) es una manifestación clínica aguda del daño hepático inducido por el consumo excesivo y sostenido de alcohol. Esto es debido a que al consumirse bebidas con contenido de alcohol etílico, el hígado a través de los hepatocitos y el retículo endoplásmico liso se encargan de la destoxicación del metabolito generado por metabolismo llamado acetaldehído, el cual por medio del glutatión es neutralizado y metabolizado, pero debido a que los mecanismos son limitados hasta cierto punto, cuando el consumo de alcohol supera la reserva de glutatión inicia la liberación de citosinas pro inflamatorias, las cuales son causantes del daño celular directo a los hepatocitos encontrándose una inflamación caracterizada por infiltración de neutrófilos y así posteriormente el daño citotóxico directo con lo cual existe activación de células de Kupffer y posteriormente acumulando lípidos y grasas en hígado, causando incrustación celular sobrecargando a los hepatocitos e impidiendo su correcto funcionamiento y

posteriormente progreso a células estrellas, las cuales llevarán posteriormente a fibrosis y en etapas avanzadas hasta llegar a una cirrosis.

Se caracteriza por una inflamación intensa del hígado que puede evolucionar rápidamente hacia una insuficiencia hepática aguda sobre crónica, lo que la convierte en una de las principales causas de mortalidad asociadas al alcoholismo (Crabb et al., 2016). Su presentación es generalmente abrupta e incluye síntomas como ictericia, fiebre, malestar general, dolor en el hipocondrio derecho y elevación de aminotransferasas, en especial del aspartato aminotransferasa (AST), con una relación aproximada de 2:1 frente a la alanina aminotransferasa (ALT) (OMS, 2018).

Puede presentarse en formas agudas, crónicas o mixtas, lo que implica una participación activa de la respuesta inmunológica tanto a nivel hepático como sistémico. Esta respuesta varía en función del tipo y la frecuencia del consumo de alcohol. Diversas investigaciones han descrito alteraciones inmunológicas significativas que ocurren durante el desarrollo y la progresión de la EHA, destacando su relevancia en la fisiopatología de la enfermedad. Asimismo, se ha señalado que, aunque existen criterios para clasificar los patrones de consumo de alcohol, estos no se encuentran completamente estandarizados, lo que representa una limitación importante para la detección oportuna de la enfermedad hepática inducida por alcohol (Rodríguez-Munguía et al., 2023).

La Organización Mundial de la Salud ha reportado que aproximadamente la mitad de las muertes por cirrosis hepática en el mundo están vinculadas al consumo de alcohol. En México, más de 23,000 personas fallecieron por cirrosis hepática en 2013, y alrededor del 75% de estos decesos ocurrieron en varones. La cirrosis hepática es una de las principales causas de pérdida de salud en el país, representando el 4.1% de los años de vida saludable perdidos (AVISA), además de ocupar el quinto lugar en mortalidad general

y el cuarto en muerte prematura. En cuanto a la etiología, en los hombres predomina el daño hepático por consumo alcohólico, mientras que en las mujeres la hepatitis C crónica es la causa más frecuente. A escala nacional, se estima que el 46% de los casos de cirrosis están relacionados con el alcohol, y el 35% con hepatitis C, lo que resalta la importancia de ambas enfermedades en términos de salud pública.

Para cuantificar el consumo de alcohol en gramos por día, se emplea la siguiente fórmula: $\text{gramos/día} = (\text{mililitros ingeridos}) \times (\text{graduación alcohólica}) \times 0.8 / 100$. Asimismo, las bebidas en nuestro país contienen alrededor de 10 y 14 gramos de etanol, lo cual permite estandarizar el cálculo del consumo. Factores como la cantidad, duración y patrón de consumo, la presencia de hepatitis virales, el sexo, la genética, el estado nutricional y las condiciones ambientales del huésped, influyen significativamente en la aparición y progresión de la enfermedad hepática relacionada al alcohol (EHA). El consumo persistente de alcohol, sumado a comorbilidades hepáticas como enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), hepatitis viral crónica, hepatopatía metabólica o auto inmunitaria, incrementa el riesgo de desarrollar fibrosis.

Actualmente, no existe una definición universalmente aceptada de lo que constituye una bebida estándar, lo que dificulta establecer con precisión la cantidad y frecuencia del consumo de alcohol. En México, el promedio es de 13 gramos de etanol puro. De acuerdo con los datos de la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT), las bebidas fermentadas —principalmente la cerveza— son las más consumidas, con una prevalencia del 40.8%, seguidas por las bebidas destiladas como el tequila, ron, whisky, vodka y similares, con un 19.1%. A pesar de su impacto, la calidad de las bebidas alcohólicas continúa siendo un aspecto polémico, ya que no existe una normativa clara que regule sus estándares. Como consecuencia, las manifestaciones

clínicas y el daño hepático asociado a la enfermedad hepática alcohólica suelen hacerse evidentes en etapas avanzadas del proceso patológico.

En cuanto a los factores genéticos implicados en el metabolismo del alcohol, se ha identificado que los genes ADH1B y ALDH2 desempeñan un papel central. Estos genes se ha descubierto asociación con el desarrollo de consumo excesivo como con la dependencia al alcohol. Aunque su papel fisiopatológico ha sido ampliamente documentado en revisiones especializadas, todavía no se han incorporado como herramientas diagnósticas para distinguir los distintos patrones de consumo (Rodríguez-Munguía et al., 2023).

La mayor carga de casos de cirrosis asociada a enfermedad hepática alcohólica (EHA) se concentra en personas de entre 51 y 70 años, lo cual se debe en gran medida al retraso en la búsqueda de atención médica, que suele producirse cuando la enfermedad ya ha alcanzado un estado avanzado. En el contexto mexicano, el elevado consumo de alcohol y la limitada implementación de estrategias de detección temprana del consumo de riesgo hacen prever un incremento en los casos de daño hepático y cirrosis en los próximos años, lo que conllevará un aumento de la mortalidad. A nivel nacional e internacional, diversos estudios han documentado ampliamente la epidemiología de la EHA, destacando que la mayoría de los diagnósticos se realizan en etapas avanzadas, particularmente cuando ya existe cirrosis. Para valorar el consumo de alcohol, actualmente se utilizan herramientas de tamizaje en forma de cuestionarios, enfocados en la evaluación psiquiátrica del paciente; sin embargo, hasta el momento no se dispone de métodos cuantitativos ni objetivos que permitan medir de forma precisa dicho consumo (Rodríguez-Munguía et al., 2023).

En este contexto, la abstinencia total del alcohol representa la intervención más relevante para detener o revertir la progresión de la fibrosis hepática, siempre que el daño no haya alcanzado una etapa irreversible. La evaluación de la respuesta al tratamiento con corticosteroides en pacientes con HA se puede realizar mediante la escala de Lille, la cual se calcula a los siete días de iniciada la terapia. Un valor superior a 0.45 en dicha escala sugiere una respuesta deficiente al tratamiento, y por ende, un mal pronóstico. En cambio, la mortalidad a corto plazo está más relacionada con complicaciones derivadas del proceso inflamatorio, como la hipertensión portal, la hemorragia digestiva, las infecciones bacterianas y la disfunción orgánica múltiple.

Aunque algunos estudios experimentales han mostrado que ciertos ácidos biliares, como el ursodesoxicólico, el quenodesoxicólico y el ácido obeticólico, podrían reducir la fibrosis hepática en patologías colestásicas y en la EHGNA, hasta ahora no existen ensayos clínicos que avalen su eficacia o seguridad en el tratamiento de la fecha ni ensayos clínicos que demuestren seguridad y efectividad en cuanto a la mejoría histológica del proceso inflamatorio, ni regresión de la fibrosis en la EHA en cualquiera de sus diferentes etapas o estadios de daño, incluyendo la HA.

El estudio STOPAH (STeroids Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis) nos muestra tasas de mortalidad a 28 días que oscilan entre 13.5% y 19.4%. Por otro lado, una revisión sistemática que analizó 77 estudios entre 1971 y 2016, con un total de 8,184 pacientes, indicó una mortalidad del 26% a 28 días, 29% a 90 días y 44% a 180 días. No se observaron diferencias estadísticas relevantes en las tasas de mortalidad a corto plazo entre las décadas estudiadas, aunque sí se detectó un aumento leve pero significativo en la mortalidad a los seis meses (Mathurin et al., 2011; Louvet et al., 2015).

Desde el punto de vista clínico, la HA puede abarcar desde formas subclínicas hasta cuadros graves con falla multiorgánica. Su forma severa se identifica mediante herramientas pronósticas como la Función Discriminante de Maddrey (MDF), el Modelo para Enfermedad Hepática Terminal (MELD), la clasificación de Child-Pugh y el índice de Lille. En general, un valor de MDF igual o superior a 32 o un MELD mayor o igual a 21 se asocian con una elevada mortalidad a corto plazo, entre el 30% y el 70%, según los recursos terapéuticos disponibles. En México, se ha reportado que hasta el 51% de los pacientes con HA grave fallecen en los primeros 90 días tras su diagnóstico (Domínguez et al., 2018).

La forma grave de esta entidad clínica se define por la aparición súbita de ictericia y elevación de AST en pacientes con antecedente de consumo excesivo de alcohol por más de seis meses y menos de 60 días de abstinencia antes del inicio de los síntomas. Aunque no hay consenso absoluto sobre los umbrales de consumo que conducen al desarrollo de HA, se considera razonable una media de 40 g/día en mujeres y 50 g/día en hombres, durante más de cinco años. Estos pacientes pueden presentar además síntomas como hepatomegalia, ascitis, encefalopatía hepática, infección bacteriana o hemorragia variceal. A nivel histológico, la biopsia hepática revela esteatohepatitis, cuerpos de Mallory-Denk, degeneración balonoide, bilirrubinostasis y fibrosis avanzada.

Se menciona en la literatura que la abstinencia sostenida del consumo de alcohol es la clave para frenar e incluso en ciertos casos revertir la fibrosis hepática relacionada con su consumo, a excepción que se haya instaurado ya algún daño irreversible.

El tratamiento farmacológico con corticosteroides está indicado en casos graves confirmados por valores de $MDF \geq 32$ o $MELD > 20$, siempre que no existan contraindicaciones como infecciones activas. La prednisolona es el medicamento

preferido internacionalmente, aunque en México se emplea la prednisona por su disponibilidad. La puntuación de Child-Pugh, diseñada originalmente para evaluar la necesidad de cirugía de derivación portal, clasifica a los pacientes en tres grados según la severidad de la disfunción hepática: A (leve), B (moderada) y C (grave), utilizando variables clínicas y bioquímicas como bilirrubina, albúmina, ascitis, encefalopatía e INR.

La clasificación Child-Pugh se utilizó para la asignación de trasplantes de hígado. Sin embargo, su uso presentó tres limitaciones principales: 1) la clasificación de la ascitis y la encefalopatía requiere una evaluación subjetiva, 2) el sistema de clasificación no tiene en cuenta la función renal y 3) solo hay diez puntuaciones diferentes (basadas en puntos) disponibles. Esta última limitación fue significativa porque no fue posible diferenciar adecuadamente a los pacientes según la gravedad de la enfermedad y, por lo tanto, el tiempo de espera tuvo un impacto considerable en la priorización. En la práctica, un paciente con un INR de 6 y una bilirrubina de 14 podría tener la misma puntuación Child-Pugh que un paciente con un INR de 2,3 y una bilirrubina de 4,0. La puntuación MELD, que tiene un rango más amplio de valores de variables continuas, se creó para tener en cuenta estas diferencias.

No obstante, esta escala presenta limitaciones importantes, como la subjetividad en la valoración clínica de la ascitis y la encefalopatía, la exclusión de la función renal, y la escasa discriminación entre niveles de gravedad, lo que llevó al desarrollo del sistema MELD. Este modelo, basado en variables continuas, incorpora los niveles de bilirrubina, creatinina, INR y, más recientemente, sodio sérico, mejorando la precisión pronóstica y la priorización para trasplante hepático.

El inicio de tratamiento con corticosteroides puede descompensar otras condiciones clínicas, especialmente infecciones, que representan una causa frecuente de

mortalidad en HA. Aunque la pentoxifilina no ha demostrado eficacia concluyente en ensayos clínicos, algunos estudios reportaron reducción en el riesgo de síndrome hepatorenal y de mortalidad. Por su parte, la N-acetilcisteína (NAC) actúa como precursor del glutatión, compuesto que neutraliza radicales libres generados en procesos inflamatorios. Su administración intravenosa en combinación con corticosteroides ha mostrado resultados prometedores, como mejoría bioquímica, disminución de recaídas y menor progresión a cirrosis .

Desde un enfoque fisiopatológico, la HA se caracteriza por estrés oxidativo, agotamiento del glutatión, disfunción mitocondrial y activación del sistema inmune innato, lo cual favorece la necroinflamación hepática y el desarrollo acelerado de fibrosis. Ante estos mecanismos, se ha propuesto la NAC como tratamiento adyuvante para modular el daño oxidativo. Estudios recientes han reportado que su uso en dosis de 50–100 mg/kg durante 48 horas, administrada en solución glucosada o salina, puede potenciar la respuesta terapéutica a los esteroides y mejorar la supervivencia a tres meses (Mathurin et al., 2011; NIAAA, 2022).

Para estimar el grado de fibrosis hepática sin recurrir a procedimientos invasivos como la biopsia, se han validado herramientas como el índice FIB-4. Este se calcula a partir de la edad del paciente, los niveles de AST y ALT, y el número de plaquetas. Aunque originalmente fue diseñado para pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C, ha mostrado utilidad en la estratificación del riesgo de fibrosis hepática en otros contextos. Estudios poblacionales revelan que tiene un valor predictivo negativo de fibrosis del 90% y un valor predictivo positivo del 65%, permitiendo evitar la biopsia en un alto porcentaje de pacientes.

La fibrosis hepática, resultado del daño crónico, puede estimarse con métodos no invasivos como el índice FIB-4, el cual se calcula usando edad, AST, ALT y número de plaquetas. Esta herramienta es útil para evaluar la progresión de la enfermedad en pacientes con hepatopatía avanzada, especialmente cuando no se dispone de biopsia hepática (OMS, 2018). La validación de este índice en poblaciones con hepatitis alcohólica ha mostrado utilidad clínica aceptable, con capacidad para evitar procedimientos invasivos costosos o riesgosos.

El acrónimo FIB-4 es un término que significa la fibrosis estimada con 4 sencillos elementos. La forma más precisa y fidedigna para detección de fibrosis hepática es mediante una biopsia hepática, la cual la desventaja sería que es invasiva, con ciertos riesgos y no muy accesible en la mayoría de las unidades así como el tiempo de resultado generalmente requiere 2-3 días.

Se realizó un estudio en donde se utilizó un grupo de 832 pacientes en quienes se disponía de información sobre sus resultados bioquímicos y de una biopsia hepática que fue evaluada por patólogos expertos de acuerdo al sistema de puntuación histológica de Ishak. Se detectó un valor predictivo negativo de fibrosis del 90% y un valor predictivo positivo de 65% en los puntos de corte establecidos y con estos resultados es posible utilizar este índice (FIB-4) como un predictor independiente de fibrosis hepática y de riesgo de muerte relacionada a enfermedades del hígado. La prueba FIB-4 estadifica la fibrosis hepática y permite clasificación de hasta al 87% de los pacientes con fibrosis hepática avanzada y así evitar la biopsia con un 71% de exactitud.

Se ha sugerido como una alternativa para usarse por personal médico o de enfermería que estén en contacto con pacientes con limitado estado económicos y que no

pueden pagar otros métodos (Fibrotest o Fibrometer, por ejemplo) o elastográficos (FibroScan como ejemplo).

La biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo de HA. Además, ofrece información pronóstica relevante a corto plazo. Hallazgos como fibrosis en puente, infiltrado neutrofilico severo, bilirrubinostasis hepatocelular y ductular, así como la presencia de megamitocondrias, se correlacionan con mayor mortalidad a 90 días. No obstante, estos hallazgos no son exclusivos de la HA, ya que entidades como la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) pueden presentar características similares. Por lo tanto, el juicio clínico sigue siendo indispensable para el diagnóstico.

En este escenario, métodos como el FIB-4 o el APRI, que utilizan variables de laboratorio de bajo costo y alta accesibilidad, han sido recomendados por la OMS para su aplicación en contextos con recursos limitados. Su uso racional permite una mejor estratificación de la enfermedad hepática y evita procedimientos invasivos innecesarios en poblaciones vulnerables y se ofrecen tratamientos vanguardistas, con evidencia científica generada para contar con opciones de tratamiento eficientes y con poco efecto adverso.

El trasplante hepático se considera el tratamiento definitivo en pacientes con HA que no responden a corticosteroides o presentan recurrencias graves. Sin embargo, su indicación está limitada por criterios médicos, psicológicos y sociales estrictos, así como por la disponibilidad de órganos. En México, el acceso oportuno a este procedimiento es limitado, lo cual repercute negativamente en la sobrevida. Aun así, investigaciones recientes han demostrado que el trasplante temprano en pacientes seleccionados cuidadosamente puede ofrecer tasas de supervivencia comparables a las de otras etiologías, sin incrementar significativamente las recaídas alcohólicas (Lee et al., 2020).

1.2 Planteamiento del problema

Hoy en día es muy frecuente el consumo de alcohol sin distinción de género, en pacientes jóvenes y las complicaciones por consumo prolongado.

A escala mundial, la mitad de las muertes debidas a cirrosis hepáticas se relacionan con el consumo de alcohol. En nuestro país, la cirrosis hepática por alcohol también representa aproximadamente el 50% de las causas. Esto genera en México un problema de salud pública que impacta directamente en mortalidad elevada y, como consecuencia, altos costos para el sistema de salud.

Debido a que no se cuenta con suficientes tratamientos para esta entidad y el tratamiento definitivo que es un trasplante hepático es un proceso complicado en este país y que requiere mucho tiempo de preparación.

El uso de N-Acetil cisteína como coadyuvante a esteroides tiene un futuro prometedor debido a que no se ha explorado totalmente en cuanto a que impacto presenta en evitar progresión de fibrosis hepática y la sobrevida a 3 meses junto con impacto en calidad de vida.

1.3 Justificación

El alcoholismo en México es una practica muy prevalente que se ha vuelto mas frecuente y no difiere genero, por ende la hepatitis Alcohólica ha ido en aumento, siendo una entidad muy frecuente en este país y debido a que el tratamiento se encuentra muy limitado, nos obliga a buscar nuevas opciones terapéuticas para mejoría de sobrevida en pacientes crónicos, así como evitando de segunda instancia la rápida progresión a fibrosis hepática y sus complicaciones, ya que por lo general el trasplante hepático es en instancia una opción buena de tratamiento debido a que esta entidad evoluciona de forma aguda y rápida si es que el estímulo del alcohol no se detiene, pero para los pacientes la realización del procedimiento no es sencilla y conlleva una gran lista de cosas y tiempo que se consume y por desgracia en este tipo de pacientes el tiempo es limitado, por lo que se pretende ofrecer un tratamiento que ayude a mejorar supervivencia en combinación con tratamientos ya existentes para así retrasar progresión de fibrosis y la necesidad de trasplante hepático.

1.4 Pregunta de investigación

El tratamiento con N-Acetil cisteína en combinación con esteroide es efectivo para reducir progresión de fibrosis a 3 meses de evolución en comparativa con esteroide en monoterapia?.

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis Verdadera

El tratamiento con N-Acetil cisteína en combinación con esteroide es efectivo para reducir progresión de fibrosis a 3 meses de evolución en comparativa con esteroide en monoterapia.

1.5.2 Hipótesis Nula

El tratamiento con N-Acetil cisteína en combinación con esteroide no ha demostrado ser efectivo para reducir progresión de fibrosis a 3 meses de evolución en comparativa con esteroide en monoterapia.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General.

Evaluar respuesta a la aplicación concomitante de N-acetil cisteína en combinación con esteroide vs esteroide en monoterapia en el tratamiento de hepatitis alcohólica .

1.6.2 Objetivos Específicos.

- Analizar si la combinación de esteroide con N-acetil cisteína vs esteroide en monoterapia así como efectividad en cuanto a progresión de fibrosis hepática a 3 meses en pacientes con hepatitis alcohólica a su ingreso hospitalario.
- Analizar si los pacientes tienen mejoría en cuanto a valores paraclínicos y de estratificación.
- Analizar impacto final de calidad de vida.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Tipo de estudio

Se realiza estudio clínico comparativo, longitudinal prospectivo y un céntrico, con diseño de ensayo clínico controlado.

2.2 Población de estudio y muestra

2.2.1 Población de estudio.

Pacientes de sexo indistinto, entre 30 a 80 años de edad, con diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica con datos de hepatitis alcohólica, ingresados al departamento de medicina interna en hospital general de saltillo en un periodo de agosto 2024 a febrero 2025.

2.2.2 Tamaño de muestra.

Saltillo cuenta con una población actual de 879,958 habitantes, de los cuales se cuenta con una estadística de 41 pacientes con diagnóstico previo de hepatopatía crónica de origen alcohólica, con datos de hepatitis alcohólica, en el periodo de agosto 2024 a febrero 2025.

- Nivel de confianza 95%.
- Margen de error 5%. ($N = N Z^2 S^2 / d^2 (N-1) + Z^2 S^2$).

- Tamaño de muestra 41.
- Población: 37.

2.3 Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación

2.3.1 Criterios de Inclusión:

- Paciente con enfermedad hepática asociada a consumo de alcohol.
- MELD > 20, Maddrey > 32 y Lille > 0.45.
- 30-80 años de edad.
- Pruebas de función hepática con relación 2:1 AST/ALT, así como bilirrubina > 3mg/dL.
- Consumo de alcohol mayor a 20 gramos al día.
- Consumo activo de alcohol o suspendido menor a 8 semanas.

2.3.2 Criterios de Exclusión:

- Menores de 20 años o mayores de 80 años de edad.
- Hipersensibilidad a medicamentos del estudio.
- Datos de hemorragia activa
- Rechazo a consentimiento informado.
- Pacientes que no acepten tratamiento intravenoso (este paciente entró o no al estudio).

2.3.3 Criterios de Eliminación:

- Fallecimiento del paciente.

2.4 Descripción de variables

Tabla 1.

Variables independientes.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL/ INDICADOR	TIPO
Servicio a cargo	Servicio intrahospitalario el cual esta de responsable del paciente	Numero infinito	Cuantitativa continua de razón
Religión	Creencia a la que la persona es afín.	Numero infinito	Cuantitativa continua de razón
Estado Civil	Condición de una persona en relación con su filiación o matrimonio	Numero infinito	Cuantitativa continua de razón
Raza	Subdivisión de una especie con características físicas hereditarias distintas	Numero infinito	Cuantitativa continua de razón
Edad	Periodo de tiempo que una persona ha vivido	Años	Cuantitativa continua de razón
Sexo	Grupo de personas pertenecientes a un mismo genero	Femenino: F Masculino: M	Cualitativa nominal dicotómica
Fiebre	Aumento temperatura corporal mayor a 38.3°	No: 0 Sí: 1	Cualitativa nominal dicotómica
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos cardiacos por minuto	Latidos/minuto	Cuantitativa continua de razón

Días estancia hospitalaria	Días de hospitalización transcurridos por necesidad de enfermedad.	Días	Cuantitativa discreta de razón
----------------------------	--	------	--------------------------------

Tabla 2.

Variables dependientes.

Nombre	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL/ INDICADOR
Alcoholismo	Incapacidad de controlar el consumo de alcohol, cualquier consumo de bebida que contenga alcohol.	Cuantitativa continua de razón	Gramos OH por semana/día. Volumen de bebida en ml x graduación alcohólica en %.
Tabaquismo	Consumo de productos que contengan tabaco, la forma de consumo es por inhalación	Cuantitativa continua de razón	Numero de paquetes por año. Numero de cigarros al día/20 x numero de años fumando.
Aspartato aminotransferasa	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado y corazón u otros tejidos musculares	Cuantitativa continua de razón	Se considera valor normal de 10-40 U/L.
Alanina aminotransferasa	Enzima que se encuentra principalmente en el hígado y ayuda en la conversión de energía	Cuantitativa continua de razón	Los niveles normales varían entre 7-56 U/L.
Plaquetas	Células que juegan papel crucial en la coagulación, ayudando a detener sangrados y formar coagulo	Cuantitativa continua de razón	150-450 plaquetas por micro litro de sangre.

Bilirrubina	Producto de desecho que se forma cuando el cuerpo descompone los glóbulos rojos viejos, así como ayuda a digerir grasas.	Cuantitativa continua de razón	Rango normal oscila entre 0.3-1.2mg/dl.
Tiempos de coagulación (INR)	Medición estandarizada de en cuanto tiempo tarda la sangre en formar coagulo.	Cuantitativa continua de razón	Rango normal de 0.8-1.2 segundos.
Creatinina Sérica	Producto de desecho que se produce como resultado del desgaste normal del tejido muscular, se utiliza para valorar función renal.	Cuantitativa continua de razón	Rango normal de 0.7-1.3 mg/dL.
Albumina Sérica	Proteína principal en la sangre, producida por el hígado manteniendo balance en el mantenimiento del equilibrio de líquidos.	Cuantitativa continua de razón.	Rango normal de 3.4 – 5.4 g/dL.
Abstinencia	Se refiere a la renuncia voluntaria al hacer alguna actividad placentera, en este caso en contexto al consumo de alcohol.	Cualitativa nominal dicotómica.	No: 0 Si: 1
N-acetil cisteína	Antioxidante y mucolitico con capacidad de recuperar reservas de glutatión.	Cualitativa nominal dicotómica.	No: 0 Si: 1

2.5 Descripción del estudio

Este protocolo de estudio se considera controlado, longitudinal, prospectivo y comparativo. Posterior a la autorización y revisión de comité de investigación de ética del hospital y con el registro subsecuente otorgado por la institución y el consentimiento firmado autorizado de los pacientes se procede a iniciar protocolo.

Se seleccionan pacientes con criterios previamente mencionados con datos de hepatitis alcohólica, en el departamento de medicina interna del hospital general de saltillo, así como se explica a participantes en que consiste el procedimiento así como firma de consentimiento informado en donde acceden, posterior se toma una muestra de sangre en donde se realiza medición a través de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación, una vez clasificado se define en 2 grupos:

- Grupo A: Pacientes que recibir N-Acetil cisteína IV 50 a 100mg/kg por 48h en infusión en combinación con metilprednisolona 40mg IV por 4 días para calculo Lille.
- Grupo B: Pacientes que recibirán metilprednisolona 40mg IV por 4 días para calculo Lille.

Posteriormente se realiza seguimiento de paraclínicos así como la administración concomitante del tratamiento establecido, posteriormente se realiza calculo Lille para definir si paciente se beneficia de tratamiento posteriormente por 30 días y posteriormente control de paraclínicos a los 3 meses de evolución.

Se realiza énfasis en que el tratamiento para hepatitis alcohólica se ha estudiado previamente en donde no se evidencian efectos adversos clínicos significativos, así como tratamiento pautado por asociación mexicana de gastroenterología, así como guías europeas y americanas.

2.6 Limitaciones del estudio

Se cuenta con tiempo límite acortado, sin ocupación de recurso financiero debido a que el nosocomio cuenta con el recurso necesario para los alcances de la investigación.

La potencia estadística puede verse limitada debido a que la muestra poblacional no alcanzo a ser de un tamaño voluble para arrojar mas datos, asi como el corto tiempo

para cita de seguimiento debido a que el tiempo resulto ser la variable mas significativa, debido a esto es por lo que la mayoría de los resultados no logra verse clínicamente y estadísticamente significativa.

La ausencia de datos de imagen hepática o biopsia también limita la cuantificación directa del grado de fibrosis, dependiendo exclusivamente de marcadores indirectos como el índice FIB-4.

2.7 Consideraciones éticas

Los procedimientos por realizar están de acuerdo con normas éticas, así como a los reglamentos institucionales, van de acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación en seres humanos y declaración de Helsinki de 1975.

Debido a que se trata de un estudio analítico, longitudinal y prospectivo se llevaron a cabo mediciones invasivas, es necesario llenar un formato de consentimiento informado, de acuerdo con la ley general en materia de investigación en México es considerado de riesgo mayor al mínimo. Para la realización del presente estudio, se solicitará aprobación por el comité de ética de la unidad y de aprobarse, se otorgará un numero de registro. De tal forma, todos participantes firmaran un consentimiento informado. No se llevará a cabo en población vulnerable. Los participantes serán elegidos por los criterios ya descritos.

Los datos obtenidos serán resguardados por el investigador en archivos, teniendo solamente el acceso a la información de los participantes, en ningún momento se publicarán datos personales de los pacientes sin su consentimiento.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para salud en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17 fracción III el estudio se engloba dentro de la categoría I investigación con

riesgo mayor al mínimo para el sujeto de investigación. Este proyecto de investigación se apega a la ley de salud promulgada en 1985 y a las normas elaboradas de Helsinki. El estudio presenta riesgo mayor al mínimo, intimidad y derechos individuales de los pacientes además que se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica. La información obtenida será tratada con confidencialidad con base a la Ley General de Protección de datos personales en posesión de sujetos obligados, siendo manejados de manera adecuada con fines estadísticos.

2.8 Análisis estadístico

El presente estudio incluyó una muestra de 37 pacientes con diagnóstico confirmado de hepatopatía crónica alcohólica y hepatitis alcohólica aguda, los cuales tenían antecedente de consumo activo de alcohol al momento del ingreso.

Las pruebas estadísticas se seleccionaron considerando la naturaleza de los datos (pareados, repetidos y en muchos casos, no normales).

Para el análisis descriptivo se resumieron las características de la muestra a través del cálculo de frecuencias y porcentajes y en el caso de las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión y se elaboraron histogramas para hacer un análisis de la distribución de los datos en la muestra y para evaluar su simetría.

Así mismo se evaluó la normalidad de los datos a través de la prueba de Anderson-Darling para determinar si se utilizarían pruebas paramétricas o no paramétricas. Debido a que un gran número de variables mostraron no cumplir con el supuesto de normalidad y/o mostraron un alto grado de asimetría se decidió que la prueba

mas adecuada debería ser una prueba no paramétrica. Para datos pareados la prueba que se utiliza es la prueba de Friedman.

La prueba de Friedman se utilizó para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AST , ALT y MELD a lo largo del seguimiento clínico en diferentes momentos de medición. Esta prueba es adecuada para datos pareados y repetidos que no cumplen con los supuestos de normalidad requeridos para pruebas paramétricas como el ANOVA de medidas repetidas o la prueba T pareada. Se indica su uso para Bilirrubinas y Child-Pugh dado que los datos también son pareados, no normales y ordinales.

Adicionalmente se utilizaron modelos predictivos como el Modelo Lineal de Efectos Mixtos que se utilizo para modelar el comportamiento de las variables bioquímicas (AST, ALT, bilirrubina y tiempo de coagulación) en función de factores clínicos y conductuales como el tabaquismo, alcoholismo, abstinencia alcohólica, aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína y el tiempo. Este tipo de modelo es robusto para datos longitudinales y permite analizar la influencia de múltiples factores considerando la correlación intrínseca de las mediciones dentro del mismo paciente.

3. RESULTADOS

Al inicio del estudio, se tomaron muestras de sangre para realizar biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación. Se realizó un seguimiento de los parámetros paraclínicos y la administración del tratamiento establecido. Se hizo énfasis en que los tratamientos utilizados están respaldados por las guías de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, así como por guías europeas y americanas, y no se evidenciaron efectos adversos clínicos significativos en estudios previos.

Las variables demográficas de la muestra incluyen: sexo predominantemente masculino, edad promedio de los pacientes fue de aproximadamente 49 años, con un rango que oscila entre los 30 y 67 años, la mayoría de los pacientes se identificaron como católicos y con un estado civil diverso, así como todos los pacientes fueron identificados como de raza latina y Todos fueron atendidos en el servicio de Medicina Interna.

Las variables independientes incluidas en los modelos fueron:

- Consumo de alcohol (en gramos por semana)
- Índice tabaquico (paquetes/año)
- Estado de abstinencia alcohólica
- Tiempo (día 1, día 4 y 3 meses)
- Aplicación de N-acetil cisteína como coadyuvante terapéutico

En cuanto a los antecedentes clínicos y conductuales:

- El consumo de alcohol fue cuantificado en gramos de etanol por semana, con un promedio elevado, representando un consumo excesivo y crónico.
- El tabaquismo también fue evaluado, reportado como paquetes por año, observándose una proporción importante de pacientes fumadores activos.
- La duración del diagnóstico previo de hepatopatía alcohólica (en meses) varió entre pacientes.

Durante la hospitalización, se realizó una medición longitudinal de los parámetros paraclínicos en tres momentos: al ingreso (día 1), al día 4, y a los tres meses de evolución, incluyendo:

- Enzimas hepáticas: AST, ALT, bilirrubinas.
- Función hepática: tiempos de coagulación, albúmina sérica, creatinina.
- Escalas pronósticas: Child-Pugh, MELD y FIB-4.

Estas mediciones se realizaron de forma repetida sobre los mismos pacientes, permitiendo un análisis pareado para evaluar la evolución intraindividual.

Asimismo, se registraron otras variables clínicas como la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardiaca, la presencia de fiebre, y el estado de abstinencia alcohólica. También se incluyó el uso o no de N-acetil cisteína como parte del tratamiento médico.

Este diseño permitió comparar la eficacia del tratamiento combinado frente al tratamiento estándar, observando la tendencia en los biomarcadores hepáticos y en las escalas pronósticas de gravedad a lo largo del seguimiento.

3.1 Comparación de AST a lo largo del tiempo

Dado que las mediciones de AST corresponden a cinco momentos temporales en los mismos pacientes ($n = 37$), se planteó inicialmente realizar un ANOVA de medidas repetidas para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo. Sin embargo, al evaluar los supuestos de normalidad mediante la prueba de Anderson-Darling, se observó que en todas las mediciones los datos presentaban distribuciones no normales ($p < 0.005$ en casi todos los casos), acompañadas de asimetría y curtosis elevadas. Por tanto, se optó por utilizar una prueba no paramétrica para datos pareados y repetidos, seleccionando la prueba de Friedman, la cual es adecuada para comparar tres o más grupos relacionados cuando no se cumple el supuesto de normalidad. Esta decisión metodológica asegura la validez del análisis inferencial realizado.

Para evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de AST a lo largo del seguimiento clínico (cinco momentos de medición: día 1, día 2, día 3, día 4 y a los 3 meses), se aplicó la prueba de Friedman, adecuada para datos pareados y repetidos que no cumplen con los supuestos de normalidad.

Los resultados mostraron una diferencia significativa en los rangos de los niveles de AST entre los distintos tiempos de medición (Chi-cuadrado ajustado por empates = 92.86, $gl = 4$, $p < 0.001$). Esta evidencia estadística permite rechazar la hipótesis nula de igualdad entre los tiempos de medición, indicando que al menos una de las mediciones difiere significativamente del resto.

En términos descriptivos, se observa una tendencia decreciente en la mediana de AST a lo largo del seguimiento:

- Día 1: 145.8.
- Día 2: 142.0.
- Día 3: 124.0.
- Día 4: 109.8.
- 3 meses: 89.4.

Asimismo, la suma de rangos obtenidos por el algoritmo de Friedman reflejan esta misma tendencia descendente (de 156.5 en la primera medición a 51.5 en la última), lo que sugiere una disminución progresiva en los niveles de AST en la muestra analizada.

Este resultado respalda clínicamente una posible respuesta favorable al tratamiento o evolución natural hacia la recuperación funcional hepática, manifestada en una reducción progresiva de la actividad enzimática hepática.

Comparación AST a lo largo del tiempo día 1: En la primera medición en el día 1, los niveles de AST presentaron una media de 159.41 U/L (DE = 56.34) y una mediana de 152 U/L. La distribución mostró una marcada asimetría positiva (skewness = 3.54) y una curtosis elevada (17.52), lo que indica una concentración de datos hacia la izquierda y la presencia de valores extremos altos. La prueba de normalidad de Anderson-Darling arrojó un valor de $A^2 = 2.53$ con un $p < 0.005$, indicando una distribución no normal (gráfico 1).

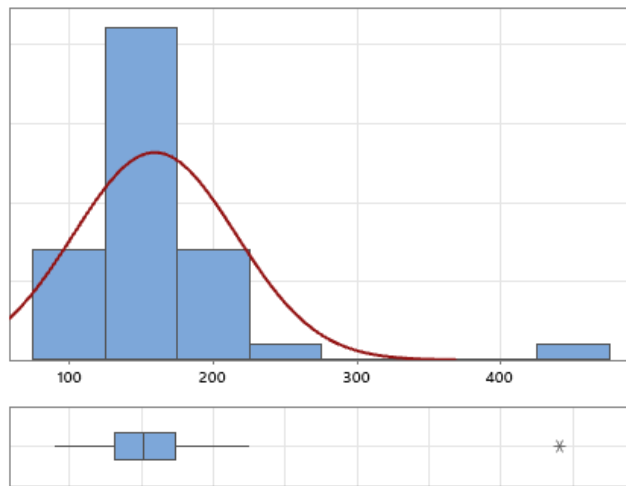


Gráfico 1. Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) a lo largo de cinco momentos de medición (Día 1) utilizando la prueba de Friedman.

Comparación AST a lo largo del tiempo día 2: En la segunda medición, la media fue de 163.54 U/L y la mediana descendió a 142 U/L, con una desviación estándar mayor (70.22). Se observó (gráfico 2) nuevamente una distribución asimétrica positiva (skewness = 2.68) y una curtosis de 9.51. La normalidad se rechaza ($A^2 = 2.71$, $p < 0.005$). Se identificaron varios valores atípicos en el diagrama de caja.

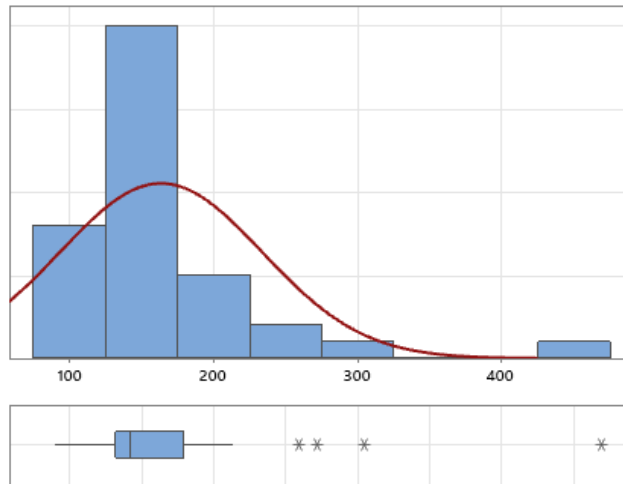


Gráfico 2. Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) a lo largo de cinco momentos de medición (Día 2) en donde se observa disminución en parámetros.

Comparación AST a lo largo del tiempo día 3: En esta medición, los niveles de AST disminuyeron a una media de 139.92 U/L, con una mediana de 122 U/L. La asimetría se mantuvo (skewness = 3.07) y la prueba de normalidad continuó siendo significativa ($A^2 = 2.77$, $p < 0.005$). La dispersión sigue siendo alta, reflejada en una DE de 60.88 (como se muestra en gráfico 3).

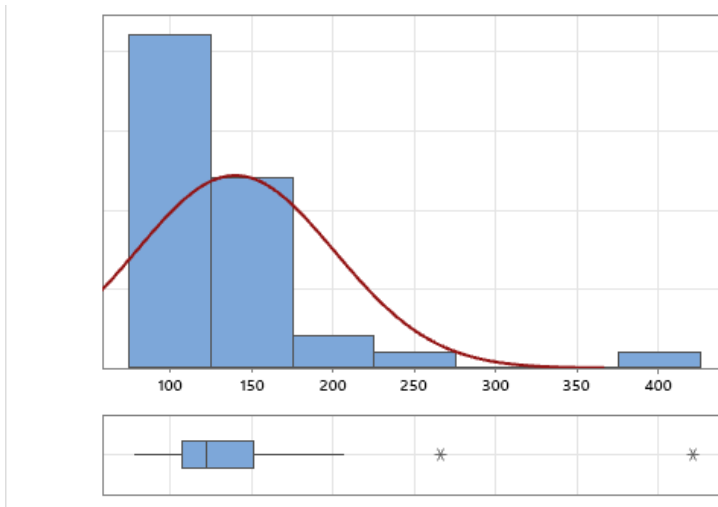


Gráfico 3. Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) a lo largo de cinco momentos de medición (Día 3) en donde se muestra tendencia a la disminución

Comparación AST a lo largo del tiempo día 4: Se observó una mayor disminución en los valores de AST, con una media de 127.46 U/L y una mediana de 112 U/L. La asimetría positiva persiste (skewness = 2.31), y la prueba de Anderson-Darling volvió a indicar no normalidad ($A^2 = 2.34$, $p < 0.005$). Hubo valores atípicos identificados, pero menos extremos que en días anteriores (gráfico 4).

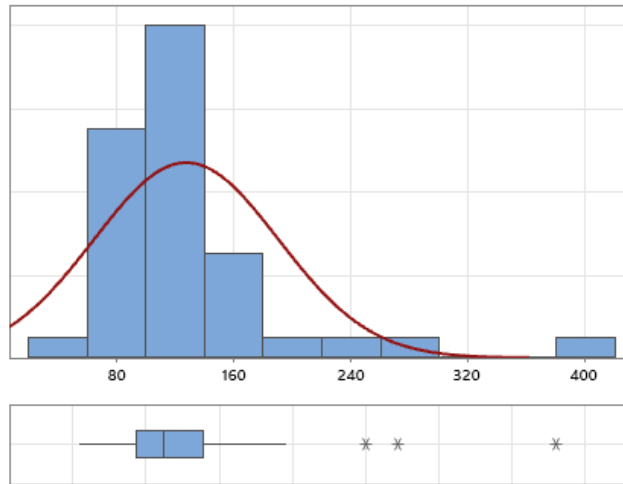


Gráfico 4. Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) a lo largo de cinco momentos de medición (Día 4) en donde se observa tendencia marcada a la baja.

Comparación AST control a los 3 meses: Se registró una disminución más evidente en los niveles de AST, con una media de 103.32 U/L y una mediana de 101 U/L. La distribución comienza a acercarse a la simetría (skewness = 1.70), y la curtosis es menor que en las mediciones previas. Sin embargo, la prueba de Anderson-Darling sigue indicando una distribución no normal ($A^2 = 1.09$, $p = 0.006$) así como se muestra la

tendencia de AST a la disminución en grafica comparativa de caja y bigotes. (gráficos 5 y 6).

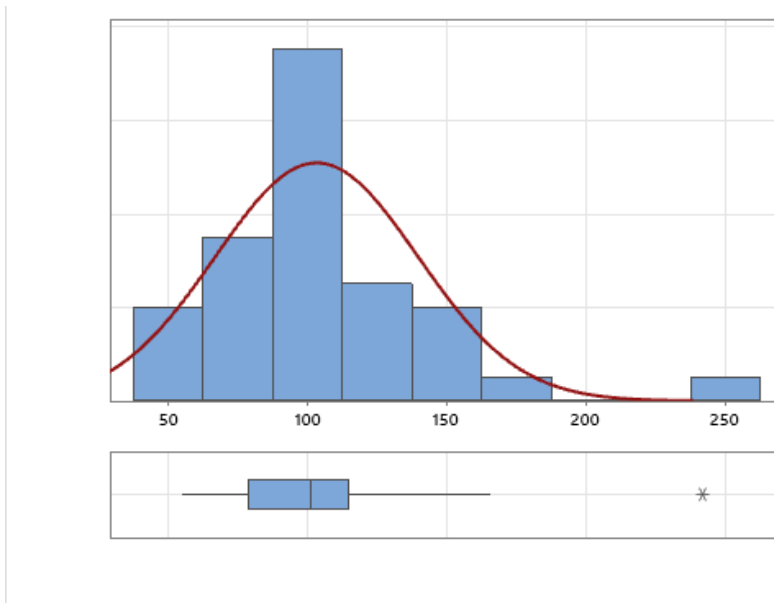


Gráfico 5. Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) a lo largo de cinco momentos de medición (3 meses) mostrando la tendencia mas baja.

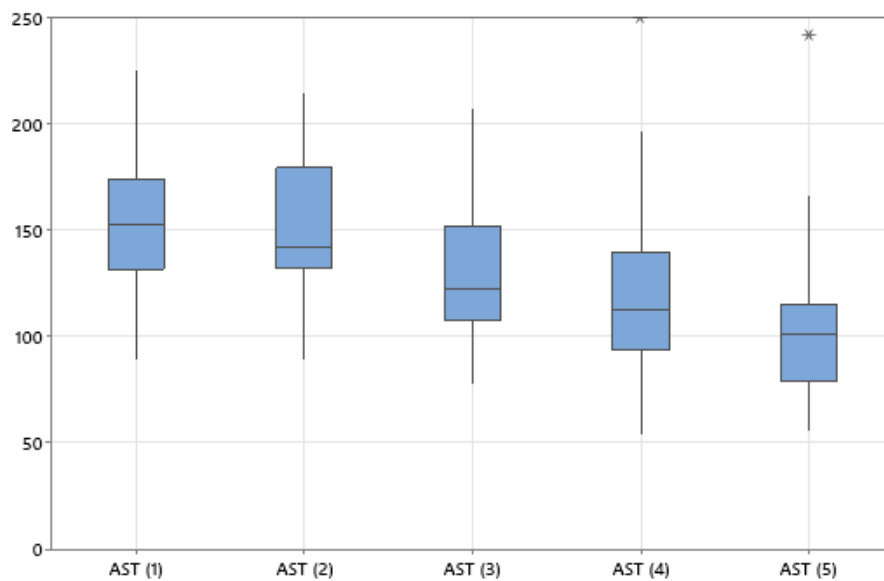


Gráfico 6. *Evaluación de las diferencias en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) en tabla comparativa del día 1 a los 3 meses control. En el diagrama de caja y bigotes se muestra como el valor mediano de cada grupo (representado por la línea negra dentro del cuadro azul) va en descenso a través del tiempo.*

3.1.1. Resultados de la prueba de Friedman para ALT.

Para comparar los niveles de ALT en las cinco mediciones temporales, se contempló inicialmente el uso de un ANOVA de medidas repetidas, dado que los datos corresponden a observaciones pareadas (las mismas personas evaluadas en distintos momentos). Sin embargo, los análisis de normalidad evidenciaron que los datos no cumplían con los supuestos paramétricos requeridos para esta prueba. Por ello, se optó por aplicar la prueba no paramétrica de Friedman, adecuada para datos pareados no

normales. Esta prueba permitió identificar si existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ALT a lo largo del tiempo.

Para evaluar si existían diferencias significativas en los niveles de ALT a lo largo del tiempo, se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman, dado que los datos correspondían a mediciones pareadas en los mismos pacientes y no cumplían con los supuestos de normalidad requeridos para un ANOVA de medidas repetidas. La prueba de Friedman indicó diferencias estadísticamente significativas entre las cinco mediciones (Chi-cuadrada ajustada = 84.81, $gl = 4$, $p < 0.001$). Este resultado sugiere que, al menos una de las mediciones de ALT difiere significativamente de las demás. Además, se observa una tendencia descendente progresiva en la mediana y en la suma de rangos conforme avanzan las mediciones, lo que puede interpretarse como una mejora en los niveles de ALT a lo largo del seguimiento clínico.

Comparación ALT a lo largo del tiempo día 1: Los niveles iniciales de ALT muestran una distribución aproximadamente normal, respaldada por un valor de $p = 0.174$ en la prueba de Anderson-Darling. La media fue de 82.95 U/L con una desviación estándar de 32.72. La mediana se ubicó en 83 U/L. El intervalo de confianza del 95 % para la media fue de 72.04 a 93.86, y para la mediana de 63.30 a 97.00. Esta medición representa el punto basal previo al tratamiento (gráfico 7).

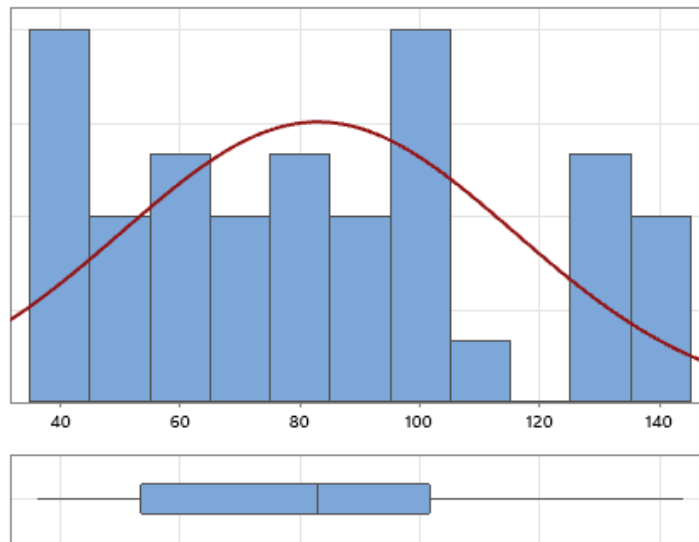


Gráfico 7. Evaluación de las diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en tabla comparativa del día 1. Se observa disminución en la tendencia.

Comparación ALT a lo largo del tiempo día 2: En esta segunda medición, la distribución de ALT presenta una mayor asimetría positiva (Skewness: 2.17) y una curtosis elevada (6.24), lo que indica la presencia de valores extremos. El valor de $p < 0.005$ confirma que no sigue una distribución normal. La media fue de 84.92 U/L, ligeramente mayor que el día 1, mientras que la mediana fue de 72 U/L. El intervalo de confianza para la media fue de 67.85 a 101.99 (gráfico 8).

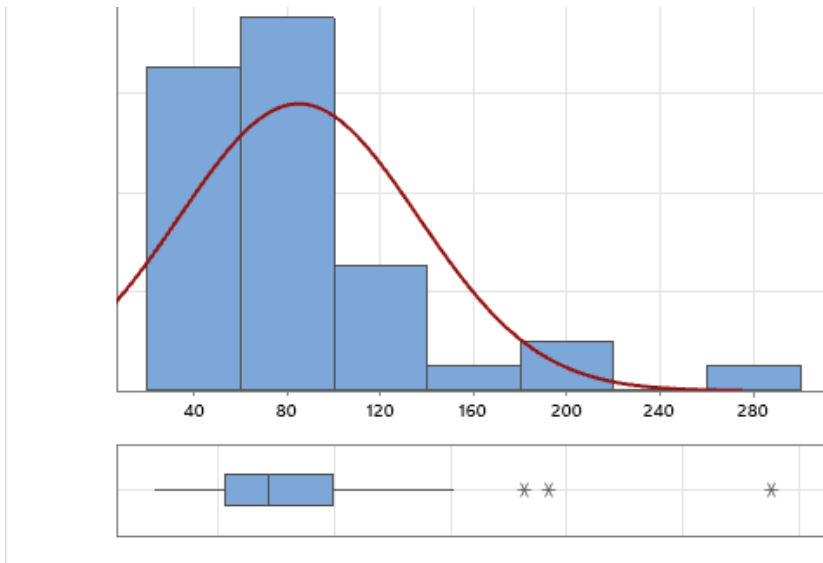


Gráfico 8. Evaluación de las diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en tabla comparativa del día 2. Observándose media mayor al parámetro inicial.

Comparación ALT a lo largo del tiempo día 3: Para la tercera medición, los niveles de ALT continuaron disminuyendo con una media de 71.60 U/L y una mediana de 58 U/L. La distribución sigue siendo no normal ($p < 0.005$), con mayor dispersión de los datos (desviación estándar de 34.97) y valores máximos de hasta 197 U/L. Se observa una reducción sostenida respecto a las mediciones previas (gráfico 9).

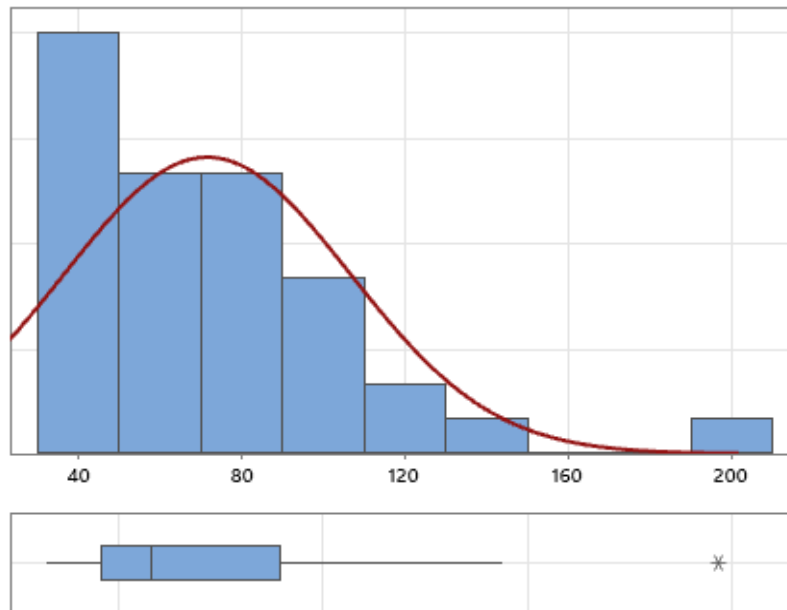


Gráfico 9. Evaluación de las diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en tabla comparativa del día 3. Observándose tendencia de disminución en parámetros.

Comparación ALT a lo largo del tiempo día 4: En la cuarta medición, la media de ALT disminuyó a 60.84 U/L y la mediana a 54 U/L. La distribución de los datos sigue siendo asimétrica y no normal, con valores extremos elevados (máximo de 188 U/L). Se mantiene la tendencia decreciente en los valores de ALT conforme avanza el seguimiento del paciente (gráfico 10).

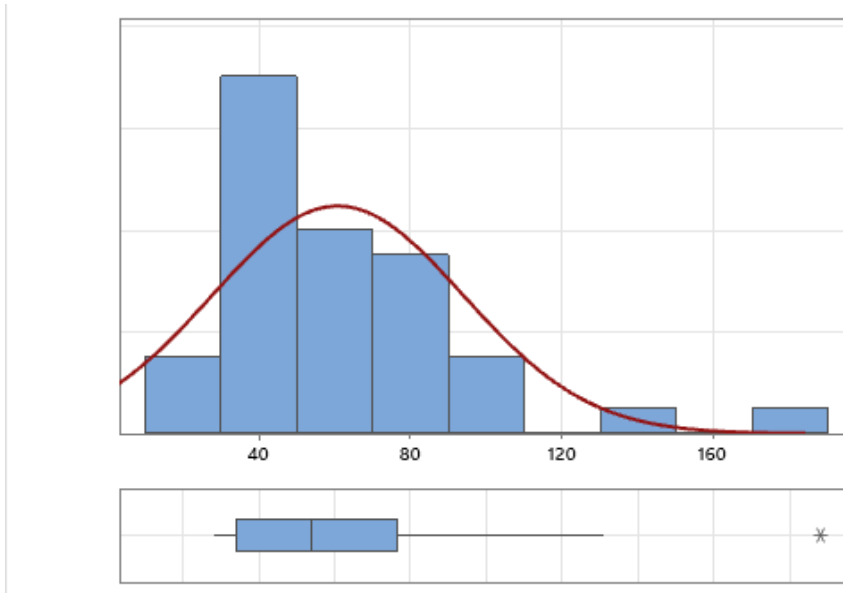


Gráfico 10. Evaluación de las diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en tabla comparativa del día 4. Continuando con tendencia de disminución en parámetros.

Comparación ALT a los 3 meses: En la última medición (gráficos 11 y 12) , los niveles de ALT mostraron una reducción considerable con una media de 49.38 U/L y una mediana de 50 U/L. La distribución mejora en simetría y normalidad, con un p -value de 0.073 en la prueba de Anderson-Darling, aunque todavía no alcanza los criterios de

normalidad plena. Este resultado sugiere una mejora hepática progresiva a lo largo del seguimiento, así como en comparativa en diagrama de caja y bigotes con tendencia a disminución de ALT progresivamente.

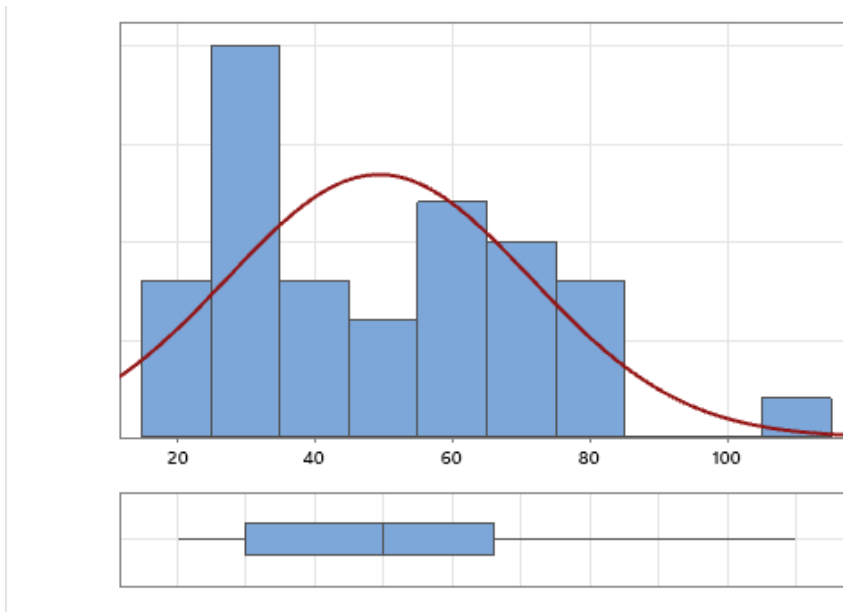


Gráfico 11. Evaluación de las diferencias en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en tabla control a los 3 meses. Continuando con tendencia de disminución en parámetros.

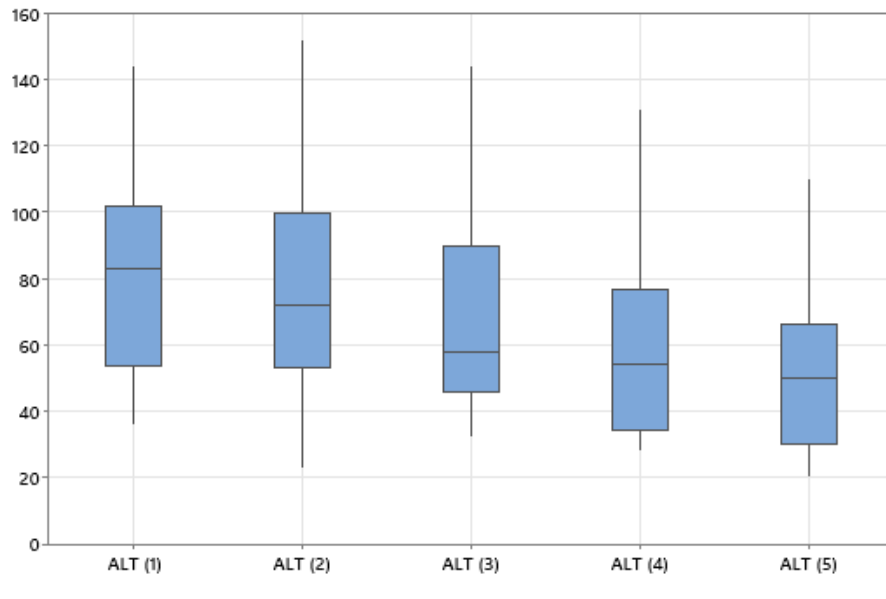


Gráfico 12. En el diagrama de caja y bigotes se muestra como el valor mediano de cada grupo (representado por la línea negra dentro del cuadro azul) va en descenso a través del tiempo.

3.1.2. Resultados de la prueba de Friedman para Bilirrubinas.

Se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman para comparar las cinco mediciones de bilirrubinas realizadas en los mismos 37 pacientes, considerando que los datos son pareados. La hipótesis nula (H_0) plantea que no existen diferencias entre las mediciones, es decir, que todas las medianas son estadísticamente iguales. La prueba arrojó un valor de Chi-cuadrada ajustado para empates de 21.94 con 4 grados de libertad y un valor $p < 0.001$, lo cual indica una diferencia estadísticamente significativa entre al menos dos de las mediciones.

Se evaluaron cinco mediciones de bilirrubinas en los mismos pacientes, por lo que los datos son pareados. Inicialmente se consideró realizar un análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas); sin embargo, al evaluar los supuestos de normalidad mediante la prueba de Anderson-Darling en cada grupo, se observó que ninguno cumplía con la distribución normal ($p < 0.005$ en todos los casos). Además, los histogramas, diagramas de caja y bigotes e intervalos de confianza mostraron asimetrías, valores atípicos y alta dispersión. Dado lo anterior, se optó por aplicar una prueba no paramétrica más adecuada para datos pareados y sin distribución normal: la prueba de Friedman. Esta prueba permitió comparar los cinco grupos sin requerir los supuestos del ANOVA.

Este resultado permite rechazar la hipótesis nula y concluir que los niveles de bilirrubinas difieren significativamente en al menos una de las cinco mediciones. Al observar los rangos sumados, se aprecia una disminución progresiva en los valores

medianos a lo largo del tiempo (de 4.70 a 3.90), lo que sugiere una posible tendencia descendente en los niveles de bilirrubinas entre las mediciones.

Comparación Bilirrubinas a lo largo del tiempo día 1: En la primera medición, la distribución de los niveles de bilirrubinas muestra asimetría positiva (sesgo = 1.267) y un valor de curtosis moderado. El promedio fue de 6.85 y la mediana de 4.8, lo que también indica asimetría. El valor p del test de normalidad de Anderson-Darling fue menor a 0.005, por lo que se rechaza la normalidad. Se observaron valores atípicos superiores. Los intervalos de confianza al 95 % muestran un rango amplio tanto para la media como para la desviación estándar (gráfico 13).

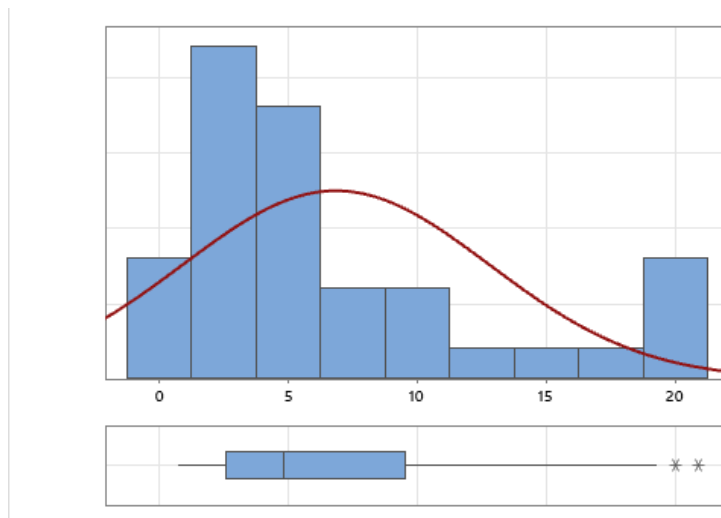


Gráfico 13. *Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo día 1, observándose alta variabilidad y con tendencia estable sin modificación clínica relevante.*

Comparación Bilirrubinas a lo largo del tiempo día 2: En la segunda medición, se mantiene la asimetría positiva (sesgo = 1.5), con media de 7.11 y mediana de 4.5. El test de normalidad nuevamente indica una distribución no normal ($p < 0.005$). Hay varios valores atípicos altos, y la dispersión (DE = 6.57) es alta. El intervalo de confianza de la media es de 4.91 a 9.30, lo que refleja alta variabilidad (gráfico 14).

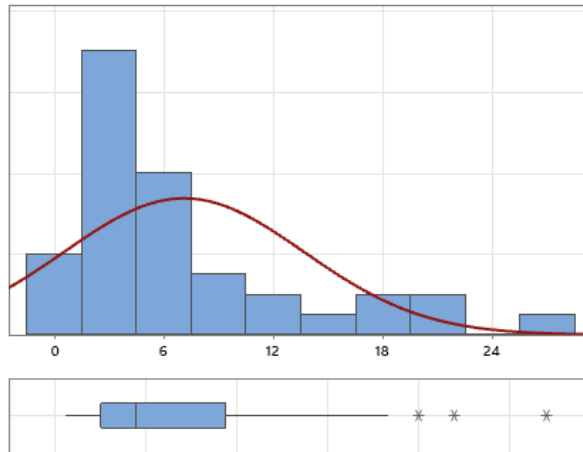


Gráfico 14. *Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo día 2, observándose alta variabilidad y con tendencia estable sin modificación clínica relevante.*

Comparación Bilirrubinas a lo largo del tiempo día 3: La tercera medición (gráfico 15) presenta un comportamiento similar, con sesgo positivo (1.62) y un valor elevado de curtosis, lo que indica una mayor concentración de datos cerca del mínimo y colas más largas. El valor p del test de normalidad sigue siendo < 0.005 , confirmando la no normalidad. La media fue de 6.77 y la mediana de 4.2, con varios valores atípicos (gráfico 15).

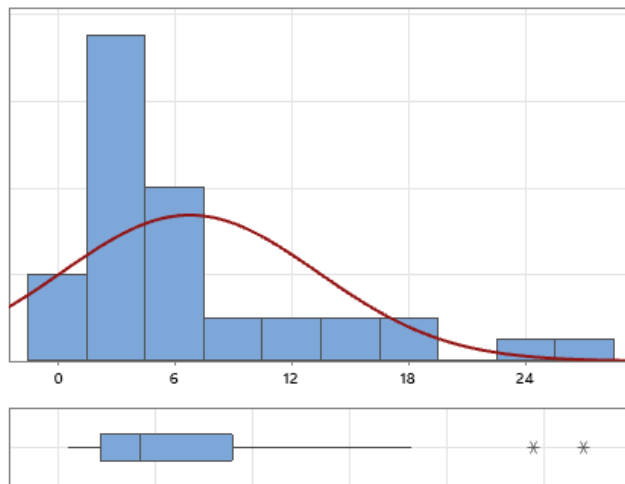


Gráfico 15. *Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo día 3, observándose alta variabilidad y continuando la tendencia leve a disminución.*

Comparación Bilirrubinas a lo largo del tiempo día 4: En esta medición (gráfico 16), se observa una media de 6.55 y mediana de 4.5. La distribución es asimétrica hacia la derecha (sesgo = 1.80), con curtosis elevada. El test de normalidad sigue indicando no normalidad. También se identificaron valores atípicos, y la dispersión es considerable (DE = 6.25).

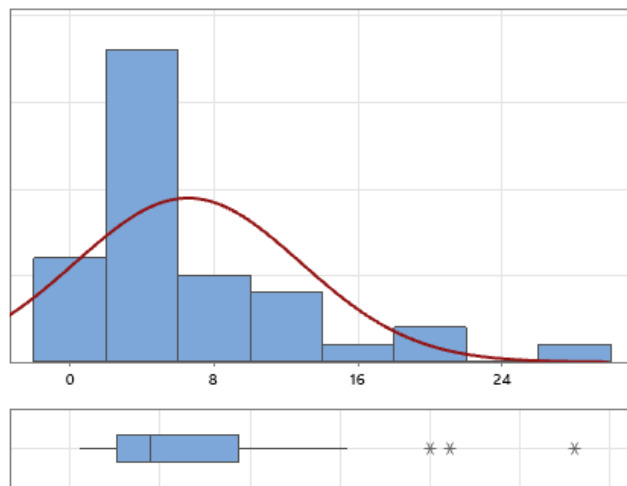


Gráfico 16. *Histograma de tendencia de bilirrubinas a lo largo del tiempo día 4, observándose dispersión marcada y continuando la tendencia a la baja.*

Comparación Bilirrubinas a los 3 meses: En la quinta medición, se acentúa la asimetría positiva con un sesgo extremo de 5.43 y una curtosis de 31.36, lo que indica una distribución fuertemente sesgada con una gran cantidad de valores extremos. El valor p del test de normalidad es significativamente bajo gráfico, lo que confirma la no normalidad. La media fue de 8.41 y la mediana de 4.0, lo que muestra una gran diferencia entre ambas medidas centrales. El rango del intervalo de confianza de la media es muy amplio (2.10 a 14.72), reflejando alta variabilidad (gráfico 17).

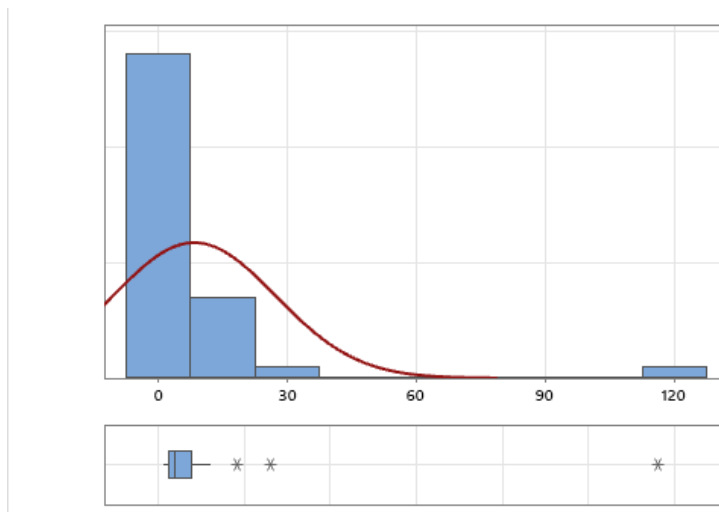


Gráfico 17. *Histograma de tendencia de bilirrubinas a los 3 meses, en donde se evidencia tendencia a disminución a lo largo del tiempo.*

Si estudiamos el diagrama de caja y bigotes resulta difícil apreciar visualmente si existe una tendencia o cual es el grupo que su mediana difiere de las demás (gráfico 8). Sin embargo, el P valor de la prueba indica que estas diferencias, aunque pequeñas resultan

ser estadísticamente significativas. Si analizamos la tabla de la prueba de Friedman veremos que la mediana que es significativamente diferente al resto es la del grupo Bilirrubinas (5), esto significa que la reducción en los niveles de bilirrubinas no parece ser significativamente en los primeros 4 días, sin embargo, para los 3 meses esta diferencia es significativa. Se realiza acercamiento para definir con detalle la diferencia (gráficos 18 y 19).

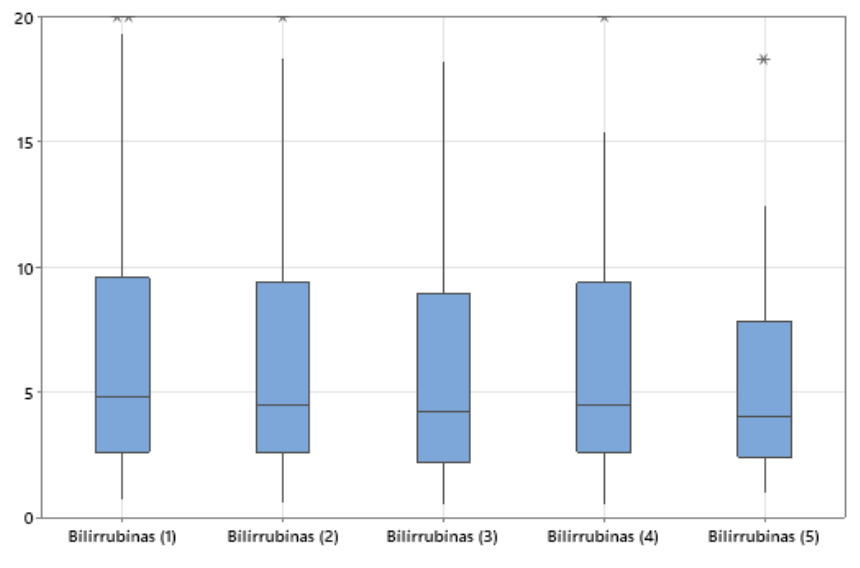


Gráfico 18. *Diagrama comparativo de tendencia de Bilirrubinas a lo largo del tiempo con acercamiento para vista más detallada de resultado en gráfico.*

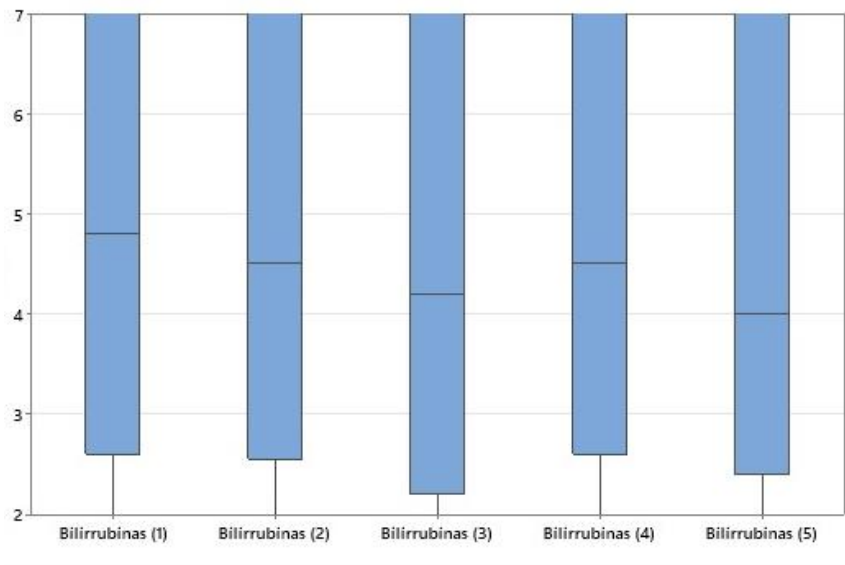


Gráfico 19. Diagrama comparativo de tendencia de Bilirrubinas a lo largo del tiempo con acercamiento para vista más detallada de resultado en gráfico.

3.1.3. Resultados de la prueba de Friedman para Tiempos de coagulación.

Dado que se realizaron cinco mediciones pareadas de tiempos de coagulación en los mismos pacientes, el análisis inicial planeado fue una ANOVA de medidas repetidas. Sin embargo, los supuestos requeridos para este análisis —especialmente la normalidad de los datos— no se cumplieron, como lo evidenciaron las pruebas de normalidad (Anderson-Darling) en cada grupo. Por ello, se optó por aplicar la prueba no paramétrica de Friedman, la cual es adecuada para datos relacionados (pareados) cuando no se cumplen los supuestos de la ANOVA. Esta prueba permitió evaluar si existían diferencias significativas entre las cinco mediciones, respetando la estructura de los datos sin necesidad de asumir normalidad.

Se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman para comparar las cinco mediciones de tiempo de coagulación realizadas en los mismos 37 pacientes. Esta prueba fue necesaria ya que los supuestos de normalidad requeridos para una ANOVA de medidas repetidas no se cumplieron, como se observó en los análisis gráficos previos.

Los resultados del test indican que no hay evidencia estadísticamente significativa de diferencias entre las medianas de las cinco mediciones de tiempo de coagulación (Chi-cuadrado ajustado por empates = 7.03, $p = 0.134$). Dado que el valor p es mayor a 0.05, no se rechaza la hipótesis nula, por lo que se concluye que no existen diferencias significativas entre las mediciones. En otras palabras, las variaciones observadas en los tiempos de coagulación entre las cinco mediciones podrían deberse al azar y no a un efecto sistemático del tratamiento o del tiempo.

Comparación Tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 1. La primera medición muestra una distribución sesgada a la derecha, con una media de 1.82 y una desviación estándar de 1.13. La prueba de normalidad de Anderson-Darling resultó significativa ($p < 0.005$), lo que indica que los datos no siguen una distribución normal. Se identificaron valores atípicos por encima de los valores típicos. La mediana fue de 1.60, lo cual representa una ligera diferencia respecto a la media (gráfico 20).

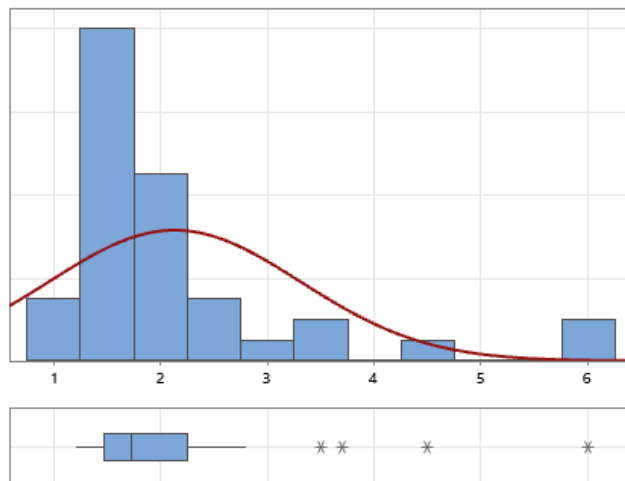


Gráfico 20. *Diagrama comparativo de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 1, observándose tendencia estable.*

Comparación Tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 2. En la segunda medición (gráfico 21), la media fue de 1.68 y la mediana de 1.40. La distribución sigue siendo asimétrica con sesgo positivo, y se detectó una mayor concentración de datos hacia valores bajos. La prueba de Anderson-Darling tampoco apoyó la normalidad ($p < 0.005$). Se observan valores extremos y un ligero aumento en la variabilidad (StDev = 1.02).

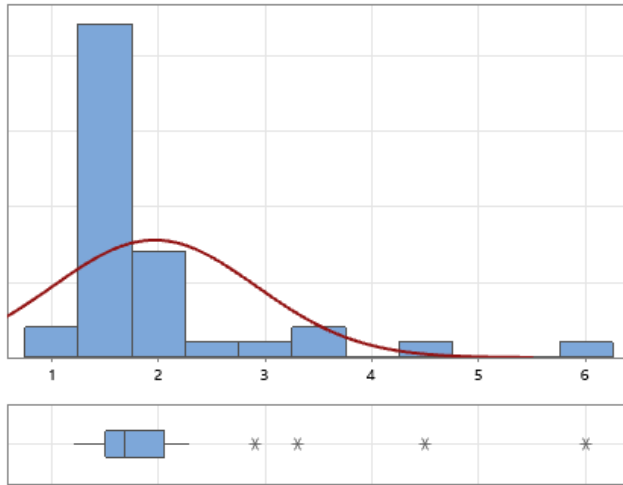


Gráfico 21. *Diagrama comparativo de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 2 observándose tendencia asimétrica en valores, así como a la disminución.*

Comparación Tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 3: Esta medición presentó mayor variabilidad, con una media de 2.48 y una desviación estándar de 3.08. La distribución está altamente sesgada a la derecha y se identificaron varios valores atípicos extremos (gráfico 22). La mediana fue de 1.40, notablemente menor que la media, lo que resalta la asimetría. La prueba de normalidad también fue rechazada ($p < 0.005$).

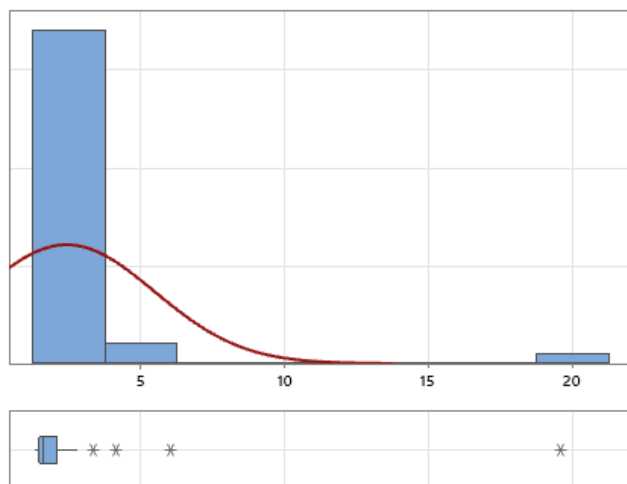


Gráfico 22. Diagrama comparativo de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 3 observándose tendencia asimétrica en valores, así como tendencia mas marcada a la disminución.

Comparación Tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 4: La cuarta medición mostró una media de 2.01 y una desviación estándar de 2.08, con una mediana de 1.40. Se mantiene el patrón de distribución no normal y asimétrica positiva, con presencia de valores atípicos. La dispersión es amplia en comparación con las primeras 2 mediciones (gráfico 23).

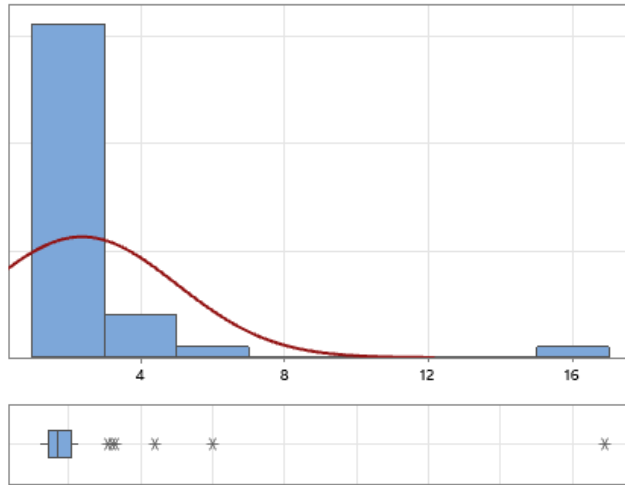


Gráfico 23. *Diagrama comparativo de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo día 4 observándose tendencia con patrón marcado, continuando tendencia a la disminución.*

Comparación Tiempos de coagulación control a 3 meses: En esta última medición, la media fue de 1.93 y la mediana de 1.40, con una desviación estándar de 1.07. Aunque la dispersión fue algo menor que en mediciones anteriores, los datos siguen sin cumplir el supuesto de normalidad ($p < 0.005$) y muestran una ligera asimetría (gráficos 24 y 25).

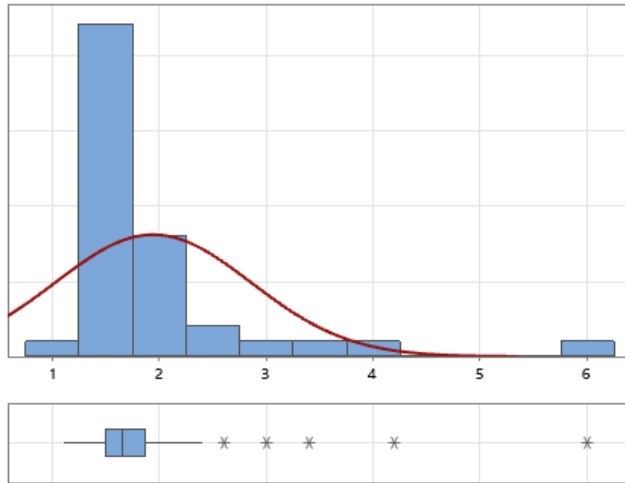


Gráfico 24. Diagrama comparativo de tendencia de tiempos de coagulación a lo largo del tiempo, control a los 3 meses, continuando tendencia a la disminución marcada.

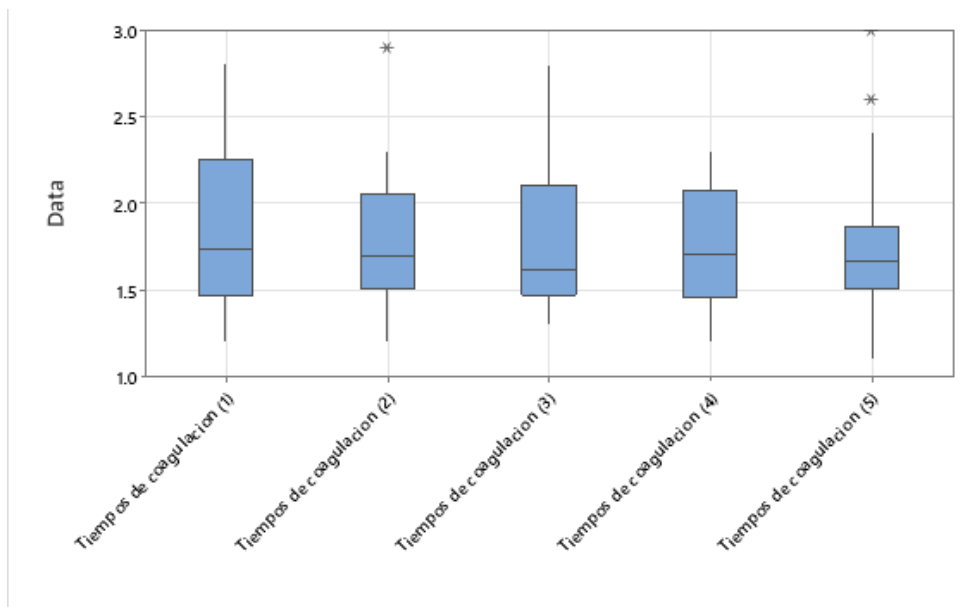


Gráfico 25. En el diagrama de caja y bigotes no se puede apreciar visualmente ninguna diferencia, por lo que la prueba de Friedman es confirmatoria para establecer que los tiempos de coagulación no son significativos en este estudio.

3.1.4. Resultados de la prueba de Friedman para la escala Child-Pugh.

La escala Child-Pugh es una variable ordinal cualitativa que clasifica la severidad de la enfermedad hepática. Dado que se trata de datos pareados (los mismos pacientes fueron evaluados en tres momentos diferentes) y la escala tiene una naturaleza no normal, no es apropiado aplicar pruebas paramétricas como la ANOVA de medidas repetidas. Por su naturaleza, la prueba de Friedman es la más adecuada, ya que está diseñada para comparar tratamientos o condiciones en datos relacionados cuando no se cumple el supuesto de normalidad. En este contexto, se aplicó la prueba de Friedman como un enfoque robusto para evaluar si existían diferencias significativas entre las tres mediciones en la escala Child-Pugh, respetando los principios estadísticos apropiados para este tipo de variable.

La prueba de Friedman fue utilizada para comparar las tres mediciones realizadas de la escala Child-Pugh en los mismos 37 pacientes, dado que se trata de una variable ordinal y los datos son pareados. Esta prueba no paramétrica es adecuada cuando no se cumple el supuesto de normalidad, como es el caso en esta escala.

Los resultados muestran que las medianas en las tres mediciones fueron constantes (mediana = 3 en todas), y los rangos sumados fueron relativamente similares (72.0, 73.5 y 76.5). El valor del estadístico de prueba ajustado por empates fue de **3.50** con **2** grados de libertad, y el valor p fue de 0.174, lo cual es mayor que el nivel de significancia comúnmente utilizado ($\alpha = 0.05$). Por lo tanto, no se encontró evidencia estadísticamente significativa para rechazar la hipótesis nula, lo que indica que no existen diferencias significativas entre las tres mediciones de la escala Child-Pugh en este grupo de pacientes. En otras palabras, el estado clínico evaluado por esta escala se mantuvo relativamente estable a lo largo del tiempo evaluado.

Comparación escala Child-Pugh a lo largo del tiempo día 1: El gráfico muestra una distribución de los valores de la escala Child-Pugh con una media de 2.78 y una mediana de 3. La mayoría de los pacientes se ubicaron en la clase 3 de la escala, lo cual se refleja en el histograma. El valor del estadístico A-Squared del test de Anderson-Darling fue 9.38 con un valor-p < 0.005 , indicando que los datos no siguen una distribución normal. La desviación estándar fue baja (0.4712), reflejando poca variabilidad entre los pacientes en esta medición (gráficos 26 y 27).

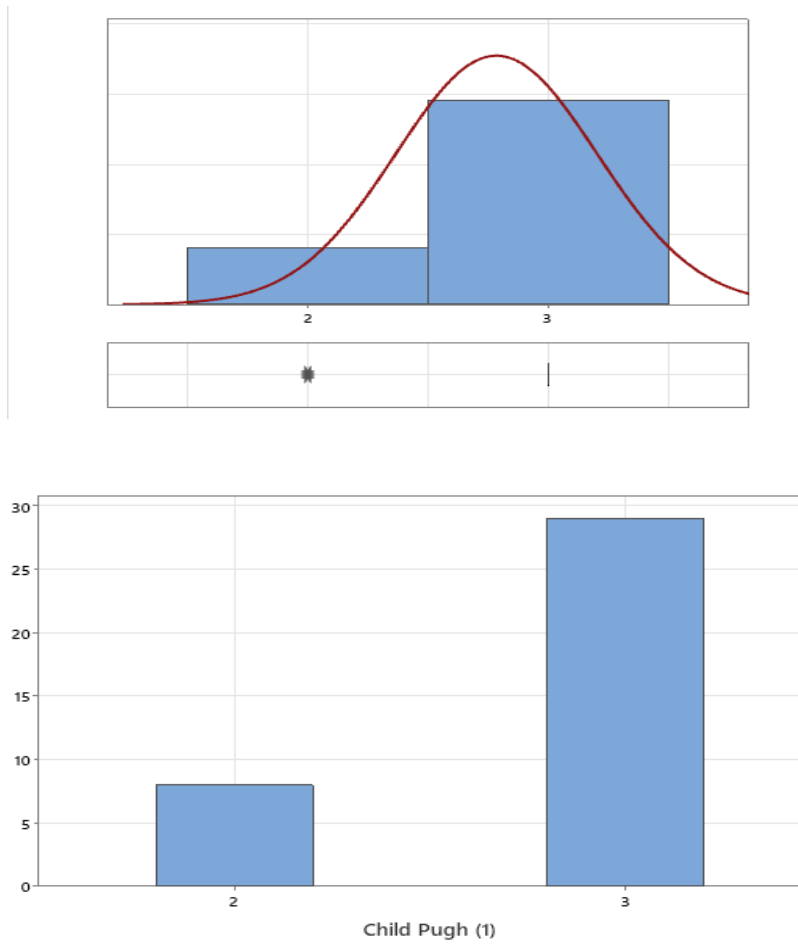


Gráfico 26 y 27. *Histograma de tendencias de escala Child-Pugh para el día 1 y gráfico de barras de las frecuencias absolutas para clasificación de escala Child-Pugh para el día 1.*

Comparación escala Child-Pugh a lo largo del tiempo día 4: En la segunda medición, se observó un comportamiento similar: la media fue de 2.81 y la mediana nuevamente fue 3. Al igual que la primera medición, la mayoría de los valores se concentraron en la clase 3. El test de normalidad también indicó no normalidad ($A^2 = 9.96$; $p < 0.005$), lo que confirma la naturaleza ordinal de la escala. La distribución está ligeramente sesgada a la izquierda, pero sigue siendo compacta (gráficos 28 y 29).

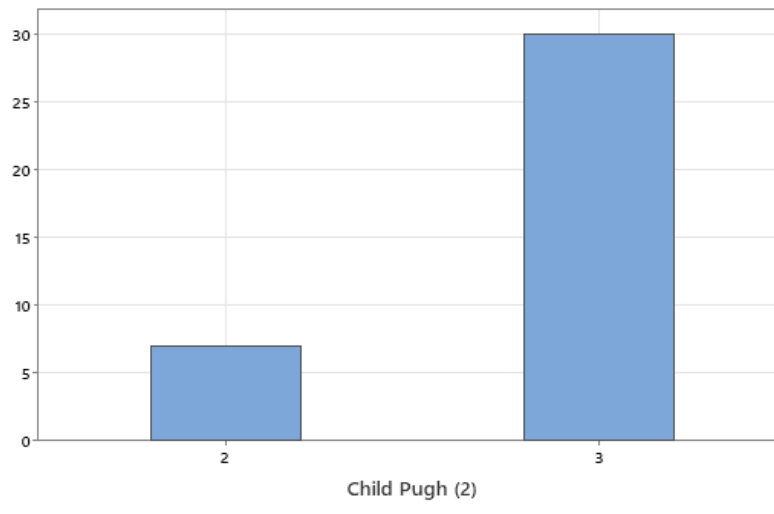
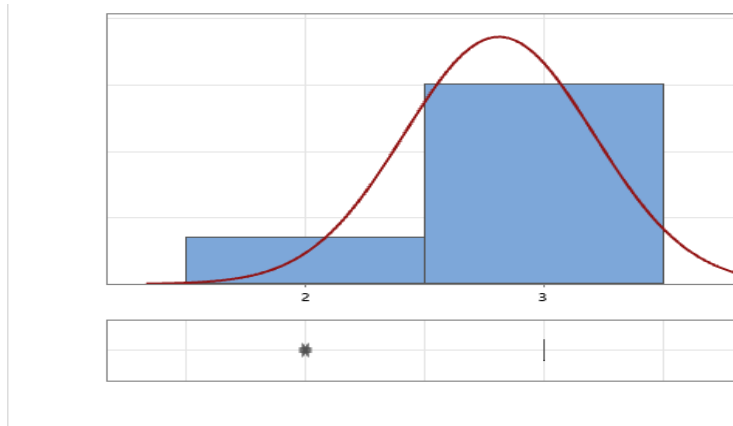


Gráfico 28 y 29. *Histograma de tendencias de escala Child-Pugh para el día 4 y gráfico de barras de las frecuencias absolutas para clasificación de escala Child-Pugh para el día 4.*

Comparación escala Child-Pugh a lo largo del tiempo 3 meses: La tercera medición muestra una media ligeramente mayor (2.85) y una mediana constante de 3. El comportamiento de los datos continúa alineado con las observaciones anteriores: la mayoría de los pacientes permanecen en la categoría más alta de la escala. El test de Anderson-Darling ($A^2 = 11.23$; $p < 0.005$) vuelve a indicar una distribución no normal.

La variabilidad entre mediciones es mínima, y no se observan cambios drásticos entre las evaluaciones (gráficos 30 y 31).

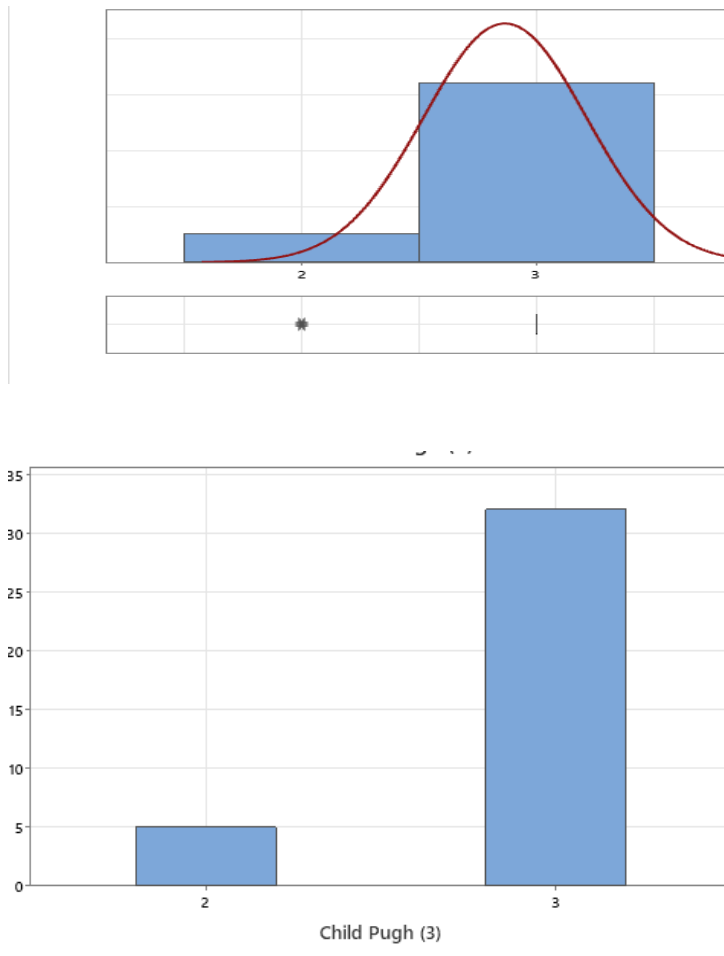


Gráfico 30 y 31. *Histograma de tendencias de escala Child-Pugh para los 3 meses y gráfico de barras de las frecuencias absolutas para clasificación de escala Child-Pugh control a 3 meses.*

Cuadro comparativo de tendencias a través del tiempo escala Child Pugh:

Debido a que Child Pugh es una escala y todos los datos de los pacientes eran 2 o 3, el diagrama de caja y bigotes no era adecuado para visualizar resultados, entonces se incluye un gráfico de intervalos en donde se muestra la media de los tres grupos de medición para

Child Pugh que se tomaron a través del tiempo de los 37 pacientes. Aunque visualmente se aprecia una diferencia, la escala de la grafica en el eje de las Y tiene un rango muy pequeño y los valores promedio están variando entre 2.78 y 2.87, lo cual es un rango de variación muy pequeño y la prueba de Friedman (a pesar de ser una prueba para medianas y no para medias, como el grafico de intervalos) es confirmatoria para establecer que no existe una diferencia significativa entre las mediciones a través del tiempo en la escala Child Pugh de los 37 pacientes (gráfico 32).

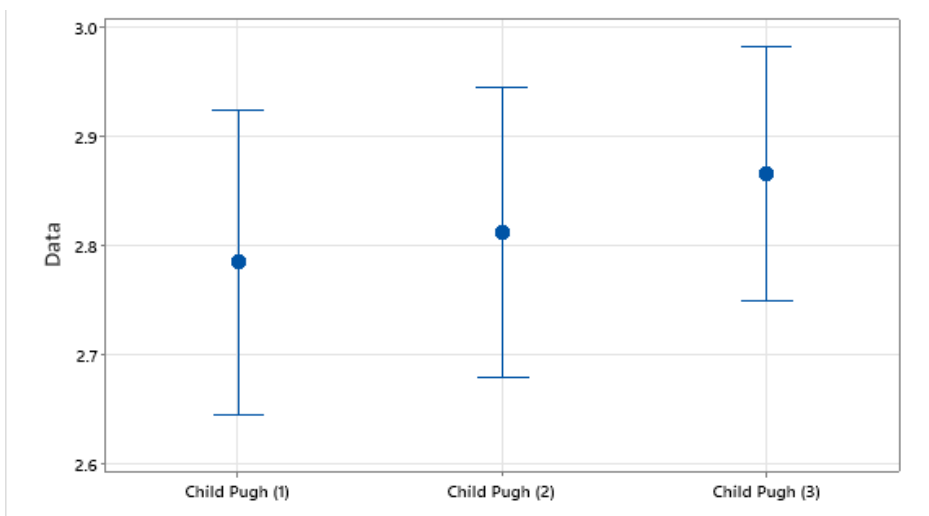


Gráfico 32. *Histograma de tendencias de escala Child Pugh a través del tiempo, observándose tendencia constante con cambio clínico no significativo.*

3.1.5 Resultados de la prueba de Friedman para la escala MELD.

La escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) es una variable cuantitativa discreta, y en este estudio se analizaron tres mediciones pareadas realizadas

en los mismos pacientes. Inicialmente se consideró aplicar un ANOVA de medidas repetidas, dado que los datos eran dependientes. Sin embargo, al evaluar los supuestos de normalidad mediante la prueba de Anderson-Darling, se determinó que ninguna de las mediciones seguía una distribución normal.

Debido a esto, y considerando la estructura de datos pareados, se optó por una prueba no paramétrica, siendo la prueba de Friedman la opción más adecuada. Esta prueba permite evaluar diferencias entre múltiples tratamientos o momentos de medición en datos relacionados, sin requerir normalidad, y fue utilizada para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre las tres mediciones de MELD.

Se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman para comparar las tres mediciones de la escala MELD en un mismo grupo de 37 pacientes, con el objetivo de evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Esta prueba es adecuada debido a la naturaleza pareada de los datos y al incumplimiento del supuesto de normalidad en las mediciones, como se evidenció previamente en los análisis exploratorios.

Los resultados indican diferencias en las sumas de rangos entre las mediciones: Medición 1 obtuvo la suma de rangos más alta (92.0), seguida de la Medición 2 (72.5), y finalmente la Medición 3 (57.5), lo cual sugiere una tendencia decreciente en los valores de MELD a lo largo del tiempo.

El valor de Chi-cuadrado ajustado por empates fue de 18.42 con 2 grados de libertad, y el valor p fue menor a 0.001. Este resultado permite rechazar la hipótesis nula de igualdad entre las mediciones, indicando que existen diferencias estadísticamente

significativas en al menos una de las mediciones de MELD. Esto respalda la presencia de un cambio significativo en la puntuación MELD a lo largo de las tres observaciones.

Comparación escala MELD a lo largo del tiempo día 1: La primera medición de la escala MELD muestra una distribución asimétrica positiva, con una media de 23.85 y una mediana de 22.00, lo cual indica que algunos valores más altos están sesgando ligeramente la media. La desviación estándar es de 10.09, lo que refleja una dispersión considerable de los datos. El test de normalidad de Anderson-Darling arrojó un valor A^2 de 0.98 con un valor p de 0.013, lo cual indica que los datos no siguen una distribución normal. Esto se visualiza en el histograma con una ligera cola derecha. La mayoría de los datos se concentran entre los valores 18 y 30 (gráfico 33).

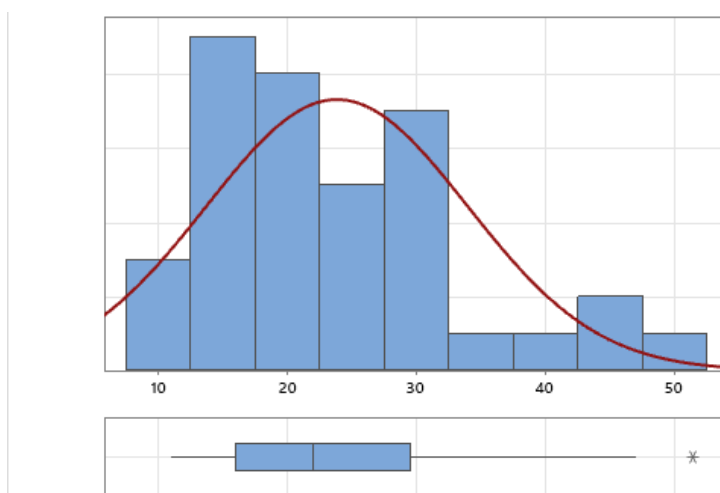


Gráfico 33. *Histograma de tendencia escala MELD a través del tiempo en día 1, observándose tendencia constante con cambio clínico no significativo.*

Comparación escala MELD a lo largo del tiempo día 4: La segunda medición también presenta asimetría positiva. La media fue de 21.42, ligeramente inferior a la primera medición, y la mediana fue de 19.00. La desviación estándar fue de 8.59. El valor p de la prueba de normalidad fue 0.007, lo que nuevamente indica una distribución no normal. Aunque hay un leve descenso en la media respecto a la medición anterior, los datos siguen mostrando variabilidad significativa. El intervalo de confianza del 95% para la media (18.42 a 24.22) aún se superpone con el de la medición 1 (gráfico 34).

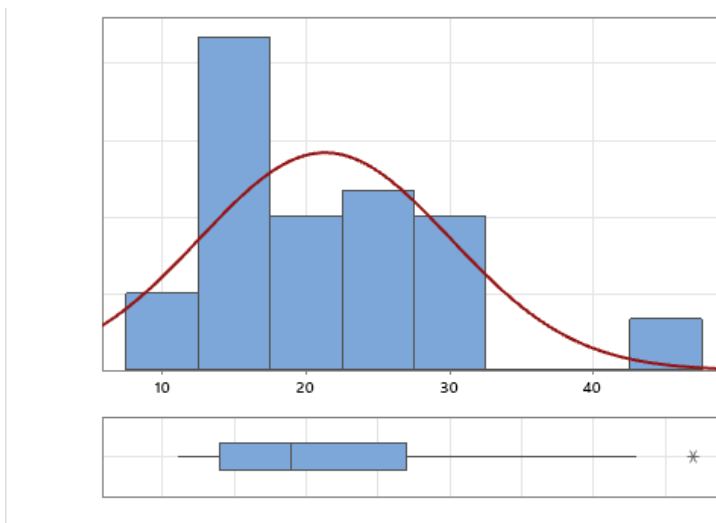


Gráfico 34. *Histograma de tendencia escala MELD a través del tiempo en día 4, observándose tendencia leve a disminución respecto al valor previo.*

Comparación escala MELD control a los 3 meses: La tercera medición muestra una tendencia continua a la disminución de la media, que ahora es de 20.70, con una mediana de 19.00. La desviación estándar se reduce a 7.84, lo cual indica una ligera disminución en la dispersión de los datos. El valor p en la prueba de normalidad fue 0.017, por lo tanto, también se rechaza la hipótesis de normalidad. Los datos permanecen sesgados positivamente y no hay indicios de normalidad en ninguna de las tres mediciones (gráficos 35 y 36).

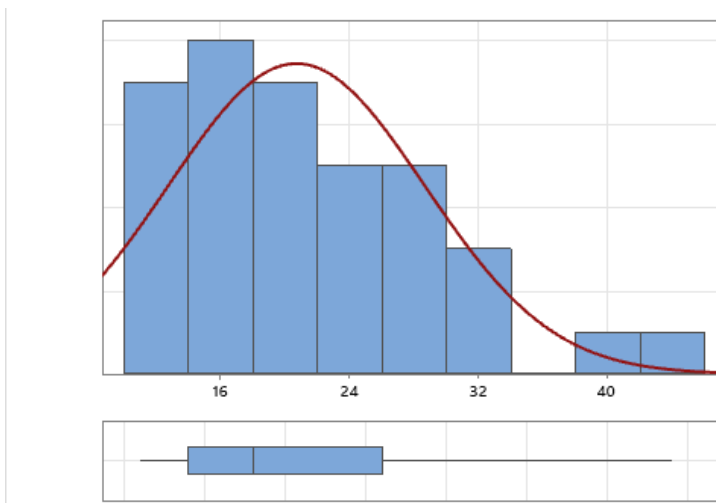


Gráfico 35. Histograma de tendencia escala MELD control a 3 meses en donde se observa tendencia leve a disminución a valores previos.

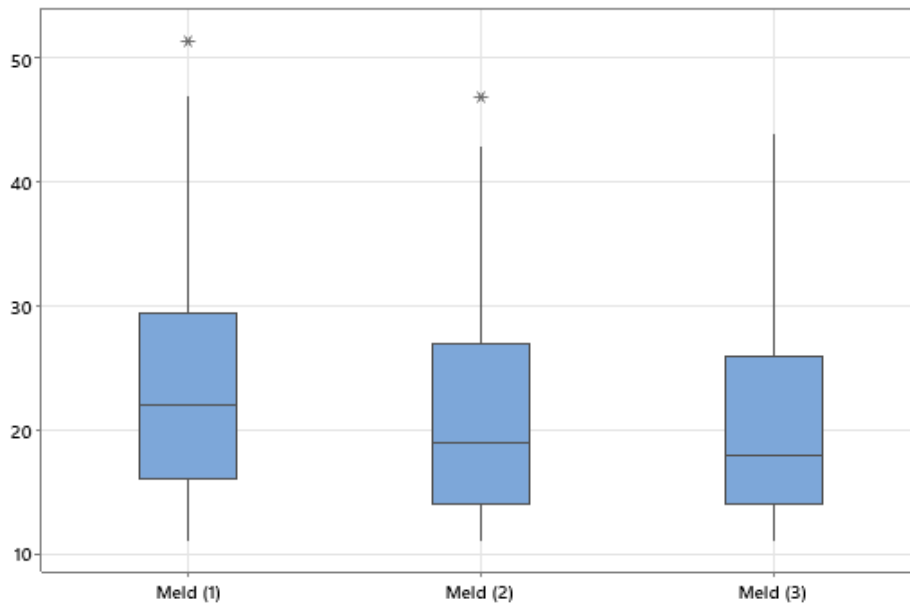


Gráfico 36. *En el diagrama de caja y bigotes se muestra como el valor mediano de cada grupo (representado por la línea negra dentro del cuadro azul) va en descenso la escala MELD a través del tiempo.*

Medición escala FIB-4: Para el experimento con los datos de la escala FIB-4, todas las mediciones de los 37 pacientes a través del tiempo mostraron el mismo valor sin modificación, por lo que no es posible realizar pruebas de hipótesis si no hay variación en los datos de las muestras, por lo que se concluye de forma directa que las diferencias en la escala FIB 4 no son significativas a través del tiempo.

3.2 Justificación del uso del modelo lineal de efectos mixtos

En los experimentos 8 a 11, el objetivo es modelar el comportamiento de distintas variables bioquímicas relacionadas con la función hepática AST, ALT, bilirrubina y tiempo de coagulación en función de diversos factores clínicos y conductuales, como el tabaquismo, alcoholismo, abstinencia alcohólica, aplicación de tratamiento con N-acetil cisteína y el tiempo (medición repetida). Dada la estructura del diseño experimental y la naturaleza de los datos, el modelo lineal de efectos mixtos (LMM) se presenta como la herramienta estadística más adecuada por las siguientes razones:

Datos longitudinales o repetidos: Cada paciente fue evaluado en múltiples ocasiones, lo cual genera medidas repetidas en el tiempo. Esta dependencia entre observaciones de un mismo individuo viola el supuesto de independencia de errores requerido por modelos lineales clásicos. Los modelos lineales de efectos mixtos permiten modelar esta correlación intrapaciente al incluir efectos aleatorios que capturan la variabilidad individual.

Heterogeneidad entre sujetos: Existe variabilidad inherente entre pacientes (por ejemplo, distintas condiciones hepáticas basales), lo cual se representa adecuadamente mediante la inclusión de un efecto aleatorio por paciente, permitiendo que cada individuo tenga su propio intercepto (y en caso necesario, su propia pendiente).

Mezcla de variables predictoras: El modelo considera tanto factores fijos (covariables explicativas comunes a todos los sujetos) como:

VARIABLES CATEGÓRICAS: tratamiento con N-acetil (sí/no), abstinencia alcohólica (sí/no),

VARIABLES CONTINUAS: cantidad de alcohol consumido (g/semana), exposición al tabaco (por ejemplo, en años o cantidad promedio).

Esta flexibilidad para incorporar diferentes tipos de covariables y evaluar sus efectos poblacionales promedio es una ventaja central del LMM.

Interés en cambios en el tiempo: El factor medición representa el componente longitudinal (tiempo), que se incluye como factor fijo para evaluar tendencia global y, eventualmente, también como efecto aleatorio para permitir variaciones en la trayectoria temporal de cada paciente, si el modelo lo requiere.

Estructura jerárquica de los datos: Dado que las mediciones están agrupadas dentro de pacientes, y los tratamientos y condiciones pueden cambiar entre mediciones, el modelo debe ser capaz de capturar esta estructura anidada. El LMM permite modelar correctamente esta jerarquía y mejorar la precisión de las estimaciones.

Robustez ante datos desbalanceados: En estudios clínicos longitudinales es común que existan datos faltantes o un número desigual de observaciones por sujeto. Los modelos lineales de efectos mixtos manejan esta situación de forma robusta, sin necesidad de eliminar casos incompletos.

El modelo lineal de efectos mixtos es el enfoque más adecuado para estos experimentos porque considera la estructura longitudinal y jerárquica de los datos, incorpora tanto covariables categóricas como continuas, y modela adecuadamente la

variabilidad individual, permitiendo así una evaluación estadística sólida y realista de los efectos de los factores clínicos sobre las variables de respuesta hepáticas.

3.2.1. Supuestos del modelo lineal de efectos mixtos.

Linealidad entre predictores y la variable de respuesta: Se asume que la relación entre las variables independientes (factores fijos y covariables) y la variable de respuesta es lineal.

Normalidad de los residuos (errores aleatorios): Se espera que los residuos (diferencia entre los valores observados y los predichos por el modelo) sigan una distribución normal con media cero. Este supuesto afecta principalmente la validez de las pruebas de significancia (p-valores, intervalos de confianza).

Homocedasticidad (varianza constante de los residuos): Los residuos deben tener varianza constante a lo largo de los valores ajustados (no deben "abrirse en abanico"). Este supuesto asegura que el modelo no esté dando más peso a ciertas observaciones.

Independencia de los residuos: Dentro de cada nivel del efecto aleatorio (por ejemplo, cada paciente), los residuos deben ser independientes.

Esto ya está parcialmente modelado por la estructura de correlación del modelo, pero la independencia condicional debe mantenerse.

Efectos aleatorios se distribuyen normalmente: Se asume que los efectos aleatorios (por ejemplo, el efecto individual del paciente) siguen una distribución normal

con media cero y cierta varianza. Este supuesto es importante para poder interpretar correctamente la variabilidad interindividual.

Correcta especificación de la estructura del modelo: El modelo debe especificar correctamente qué variables son efectos fijos y cuáles efectos aleatorios, y cómo se correlacionan las observaciones (estructura de covarianza).

Una mala especificación puede generar errores de inferencia, sesgos o mala convergencia del modelo.

Sin embargo, los supuestos más relevantes para evaluar la confiabilidad del modelo son la normalidad de los residuos, la homocedasticidad y la independencia de los residuos (este último suele cumplirse siempre por la estructura misma del modelo).

3.2.2. Interpretación del modelo lineal de efectos mixtos aplicado a AST:

Se busca analizar si el tabaquismo, el alcoholismo, la abstinencia alcohólica y la aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína ejercen un efecto significativo sobre los niveles de AST a lo largo del tiempo. Este modelo permite evaluar cómo estas variables, tanto clínicas como conductuales, influyen en la trayectoria de los niveles de AST en cada paciente, considerando las mediciones repetidas a lo largo del estudio y la correlación inherente dentro de las observaciones de un mismo individuo.

El modelo fue ajustado considerando el efecto aleatorio por paciente, lo que permite modelar adecuadamente la variabilidad. Se utilizó la corrección de Kenward-Roger para los grados de libertad de los efectos fijos, lo cual mejora la precisión de las pruebas en muestras moderadas.

En este estudio busca comprender qué factores influyen en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), una enzima hepática crucial que sirve como indicador importante de la salud del hígado, particularmente en pacientes con afecciones hepáticas relacionadas con el alcohol. resultados de nuestro análisis indican que el componente "Paciente" es estadísticamente significativo ($Z = 3.35$, $p < 0.001$), explicando el 72.6% de la varianza total observada en los niveles de AST. Esto significa que la mayor parte de la variación en los niveles de AST se atribuye a las diferencias inherentes entre cada paciente. Esta alta proporción de variabilidad explicada por el individuo subraya la importancia de las características únicas de cada paciente en la determinación de sus niveles de AST. Si alguno de los otros factores estudiados, como el tabaquismo, el alcoholismo o la aplicación de N-acetil cisteína, fuera el principal determinante de los niveles de AST, esperaríamos que una gran proporción de la variabilidad total en el sistema se pudiera atribuir a esas variables en lugar de a las diferencias individuales de los pacientes. La varianza residual, que representa la parte de la variación no explicada por el modelo, fue del 27.4%, lo que sugiere que el modelo captura una parte sustancial de la estructura de los datos. Además, el R^2 ajustado del modelo fue del 82.13%, lo que indica un excelente ajuste general y una gran capacidad predictiva del modelo para explicar las fluctuaciones en los niveles de AST (como se muestra en tabla 3).

Tabla 3.

Resultados principales de los efectos fijos en modelo mixto para AST.

Variable	F-valor	p-valor	Interpretación
Alcoholismo	8.27	0.008	Efecto significativo. A mayor consumo de alcohol (g/semana), mayor nivel de AST.
Tabaquismo	0.75	0.396	No significativo.
Medición (tiempo)	28.10	<0.001	Muy significativo. Cambios en AST a lo largo del tiempo.

Abstinencia	5.45	0.028	Significativo. La abstinencia alcohólica se asocia con una reducción del AST.
N-acetilcisteína	0.48	0.495	No significativo como efecto principal.

Consumo de Alcohol (Alcoholismo): El consumo de alcohol tiene un efecto significativo ($F = 8.27$, $p = 0.008$) en los niveles de AST. Esto significa que observamos una relación clara: a mayor consumo de alcohol (medido en gramos por semana), los niveles de AST tienden a ser más altos, indicando una mayor afectación hepática.

Fumar (Tabaquismo): El tabaquismo no mostró un efecto significativo ($F = 0.75$, $p = 0.396$) por sí solo en los niveles de AST. Esto sugiere que, en el contexto de este estudio, el tabaquismo no fue un factor principal que, por sí mismo, cause cambios importantes en el AST.

Medición (Tiempo): Esta variable resultó ser muy significativa ($F = 28.10$, $p < 0.001$). Esto es esperado en un estudio longitudinal y confirma que los niveles de AST experimentan cambios importantes y predecibles a lo largo de los cinco momentos de medición.

Abstinencia Alcohólica: La abstinencia alcohólica tuvo un efecto significativo ($F = 5.45$, $p = 0.028$). Esto es un hallazgo positivo, ya que indica que la abstinencia alcohólica se asocia con una reducción en los niveles de AST.

Tratamiento con N-acetil cisteína: Como efecto principal, la N-acetil cisteína no mostró un efecto significativo ($F = 0.48$, $p = 0.495$) por sí sola en los niveles de AST. Esto significa que, al analizar su impacto de forma aislada, no se observó que este tratamiento redujera directamente los niveles de AST más allá de otros factores.

Interacciones de primer orden: Alcoholismo y Abstinencia (Interacción significativa): Esta es una interacción muy relevante. Significa que el impacto del consumo de alcohol en los niveles de AST cambia dependiendo de si el paciente dejó de beber o no. Por ejemplo, si un paciente con un historial de alto consumo de alcohol no deja de beber, sus niveles de AST probablemente aumentarán mucho. En contraste, si un paciente con un historial similar sí se abstiene, es probable que sus niveles de AST se reduzcan. En pocas palabras, la abstinencia puede mitigar (suavizar) el daño causado por el consumo previo de alcohol.

Otras Interacciones (No significativas): No encontramos que el efecto del alcoholismo dependiera del tabaquismo, ni que el efecto de la abstinencia dependiera de la N-acetil cisteína, o de otras combinaciones. Esto simplemente indica que, para el AST, estas combinaciones de factores no producen un efecto conjunto que sea estadísticamente más allá de la suma de sus efectos individuales.

La ecuación del modelo estimado incluye un intercepto ajustado (16.1), coeficientes positivos para el alcoholismo (+0.50 por cada gramo/semana), cambios importantes según la medición (por ejemplo, una reducción de -35.41 en la medición 5), y un efecto negativo para no estar en abstinencia (-109.3), mientras que la abstinencia se asoció con un efecto positivo simétrico. Esto permitió identificar que el tiempo (medición), el grado de alcoholismo, y la abstinencia alcohólica tienen un efecto significativo sobre los niveles de AST, incluso después de ajustar por la variabilidad individual de cada paciente.

Análisis de Residuos: El diagrama de residuos condicionales para AST evalúa la confiabilidad del modelo. Los residuos representan la diferencia entre los valores

observados y los valores predichos por el modelo, ajustada por cada nivel de los factores. En este caso, se observan los residuos distribuidos de forma aleatoria alrededor de la línea horizontal, lo cual habla de que el modelo es adecuado y ajusta bien la estructura de los datos.

El análisis de residuos del modelo evalúa la confiabilidad del mismo, pues analiza la calidad del modelo de efectos mixtos utilizado en el estudio y significa la diferencia entre los valores observados y los valores predichos por el modelo, ajustada por cada nivel de los factores (como paciente, NAC, medición, etc.) en este caso se observan los residuos distribuidos de forma aleatoria alrededor de la línea horizontal, lo cual habla de que el modelo es adecuado (gráfico 37).

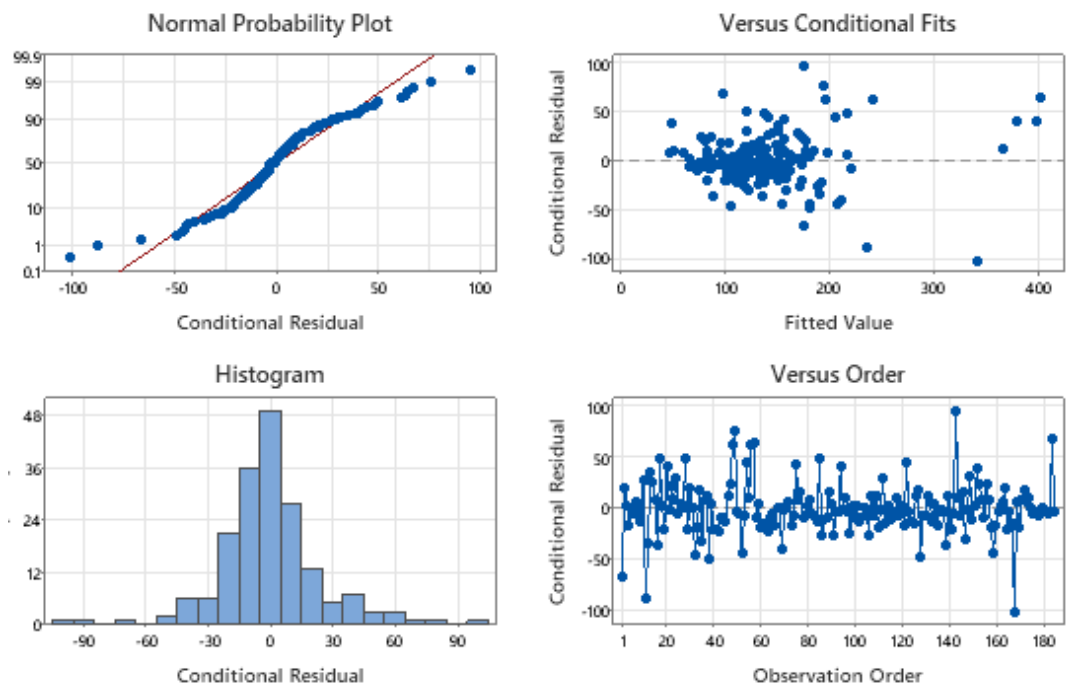


Gráfico 37. *Histograma comparativo análisis de residuos para AST, observándose distribución de forma aleatoria y sin mucha dispersión, lo cual asegura un modelo de calidad.*

Conclusión del Experimento: El modelo lineal de efectos mixtos aplicado a los niveles de AST permitió identificar que el tiempo (medición), el grado de alcoholismo y la abstinencia alcohólica tienen un efecto significativo sobre los niveles de AST (Medición: $p < 0.001$; Alcoholismo: $p = 0.008$; Abstinencia: $p = 0.028$), incluso después de ajustar por la variabilidad individual de cada paciente. La interacción entre alcoholismo y abstinencia también resultó estadísticamente significativa ($p = 0.009$), lo que sugiere que los beneficios de la abstinencia sobre la función hepática (reducción de AST) se manifiestan más claramente en quienes tenían un mayor consumo de alcohol. La N-acetilcisteína no mostró un efecto significativo directo ($p = 0.495$). Este modelo, al considerar adecuadamente la estructura jerárquica de los datos y las covariables clínicas, ofrece una herramienta robusta y confiable para analizar la evolución de los parámetros hepáticos en pacientes con hepatopatía alcohólica.

3.2.3. Interpretación del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para ALT

El objetivo fue analizar si factores como el tabaquismo, el alcoholismo, la abstinencia alcohólica y la aplicación del tratamiento con N-acetilcisteína tienen un efecto significativo sobre los niveles de ALT (alanina aminotransferasa) a lo largo del tiempo. Este modelo permite evaluar cómo estas variables, tanto clínicas como conductuales, influyen en la trayectoria de los niveles de ALT en cada paciente, considerando las mediciones repetidas a lo largo del estudio y la correlación inherente dentro de las observaciones de un mismo individuo.

El modelo fue ajustado considerando el efecto aleatorio por paciente, lo que permite modelar adecuadamente la variabilidad inherente a que cada individuo tiene características y respuestas únicas. Se utilizó la estimación por máxima verosimilitud restringida (REML) y se aplicó la corrección de Kenward-Roger para los grados de

libertad de los efectos fijos, lo cual mejora la precisión de las pruebas estadísticas, especialmente en muestras de tamaño moderado como la nuestra.

De todas las variables incluidas, solo el tiempo (medición) fue un predictor significativo del comportamiento de ALT. Ni el tratamiento con N-acetil cisteína ni la abstinencia alcohólica mostraron efectos estadísticamente significativos en los niveles de ALT en este modelo, aunque sí se evidenció una tendencia temporal.

Los resultados de nuestro análisis indican que el componente "Paciente" es estadísticamente significativo ($Z = 3.30$, $p < 0.001$), explicando el 68.29% de la varianza total observada en los niveles de ALT. Esto significa que la mayor parte de la variación en los niveles de ALT se atribuye a las diferencias inherentes entre cada paciente. Esta alta proporción de variabilidad explicada por el individuo subraya la importancia de las características únicas de cada paciente en la determinación de sus niveles de ALT. Si alguno de los otros factores estudiados, como el tabaquismo, el alcoholismo o la aplicación de N-acetil cisteína, fuera el principal determinante de los niveles de ALT, esperaríamos que una gran proporción de la variabilidad total en el sistema se pudiera atribuir a esas variables en lugar de a las diferencias individuales de los pacientes. La varianza residual, que representa la parte de la variación no explicada por el modelo, fue del 31.71%, lo que sugiere que el modelo captura una parte sustancial de la estructura de los datos. Además, el R^2 ajustado del modelo fue del 77.55%, lo que indica un buen ajuste general a los datos y una sólida capacidad predictiva del modelo para explicar las fluctuaciones en los niveles de ALT (como se observa en tabla 4).

Tabla 4.

Resultados principales de los efectos fijos en modelo mixto para ALT.

Variable	F- valor	p- valor	Interpretación
-----------------	---------------------	---------------------	-----------------------

Medición	22.01	<0.001	Muy significativo. Se evidencian cambios en los niveles de ALT a lo largo del tiempo.
Alcoholismo	0.82	0.375	No significativo. El consumo de alcohol no mostró asociación directa con ALT.
Tabaquismo	1.51	0.230	No significativo.
Abstinencia	0.50	0.484	No significativo.
N-acetilcisteína	1.44	0.240	No significativo.

Medición (Tiempo): Esta variable resultó ser muy significativa ($F = 22.01$, $p < 0.001$). Esto indica que los niveles de ALT experimentan cambios importantes y predecibles a lo largo del tiempo de seguimiento en los pacientes.

Consumo de Alcohol (Alcoholismo): El consumo de alcohol (medido en gramos por semana) no mostró un efecto significativo ($F = 0.82$, $p = 0.375$) en los niveles de ALT. Esto sugiere que, en el contexto de este modelo, no se encontró una asociación directa y estadísticamente relevante entre la cantidad de alcohol consumido y los niveles de ALT.

Fumar (Tabaquismo): El tabaquismo no resultó significativo ($F = 1.51$, $p = 0.230$). Esto implica que no se observó un impacto directo y significativo del hábito de fumar en los niveles de ALT.

Abstinencia Alcohólica: La abstinencia alcohólica no fue significativa ($F = 0.50$, $p = 0.484$) como predictor de los niveles de ALT en este modelo. A diferencia de lo observado con AST, la abstinencia no mostró un efecto estadísticamente significativo en la reducción o cambio de los niveles de ALT por sí misma.

Tratamiento con N-acetilcisteína: La aplicación del tratamiento con N-acetilcisteína no mostró un efecto significativo ($F = 1.44$, $p = 0.240$) en los niveles de

ALT como factor principal. Esto indica que no se encontró que este tratamiento, de forma aislada, influyera de manera estadísticamente relevante en los niveles de ALT.

De todas las variables incluidas en el modelo, solo el tiempo (representado por la variable "Medición") fue un predictor significativo del comportamiento de ALT. Ni el tratamiento con N-acetilcisteína ni la abstinencia alcohólica mostraron efectos estadísticamente significativos en los niveles de ALT en este modelo, aunque sí se evidenció una tendencia de cambio temporal en los niveles de la enzima.

Todas las interacciones de primer orden que se evaluaron (por ejemplo, Alcoholismo \times Abstinencia, Tabaquismo \times N-acetilcisteína, etc.) resultaron no significativas ($p > 0.05$). Esto es importante porque indica que, dentro de este modelo, los efectos de las variables independientes sobre los niveles de ALT no se modifican o potencian entre sí de manera estadísticamente relevante. En otras palabras, el impacto de una variable no depende de la presencia o nivel de otra.

La gráfica de residuos condicionales para ALT tiene como objetivo evaluar la calidad del ajuste del modelo de efectos mixtos. Los residuos condicionales representan las diferencias entre los valores observados de ALT y los valores predichos por el modelo, ajustados por factores como el tratamiento, el tiempo y las condiciones individuales del paciente. Se observa que la gráfica de residuos está bien distribuida, lo cual implica que el modelo predice de forma confiable la evolución de ALT obtenida en relación con el tratamiento. A pesar de la presencia de algunos valores atípicos (residuos estandarizados superiores a $|2|$), no se observaron patrones sistemáticos que indicaran una violación grave de los supuestos del modelo, y los residuos globales sugieren una aceptable normalidad y homocedasticidad (gráfico 38).

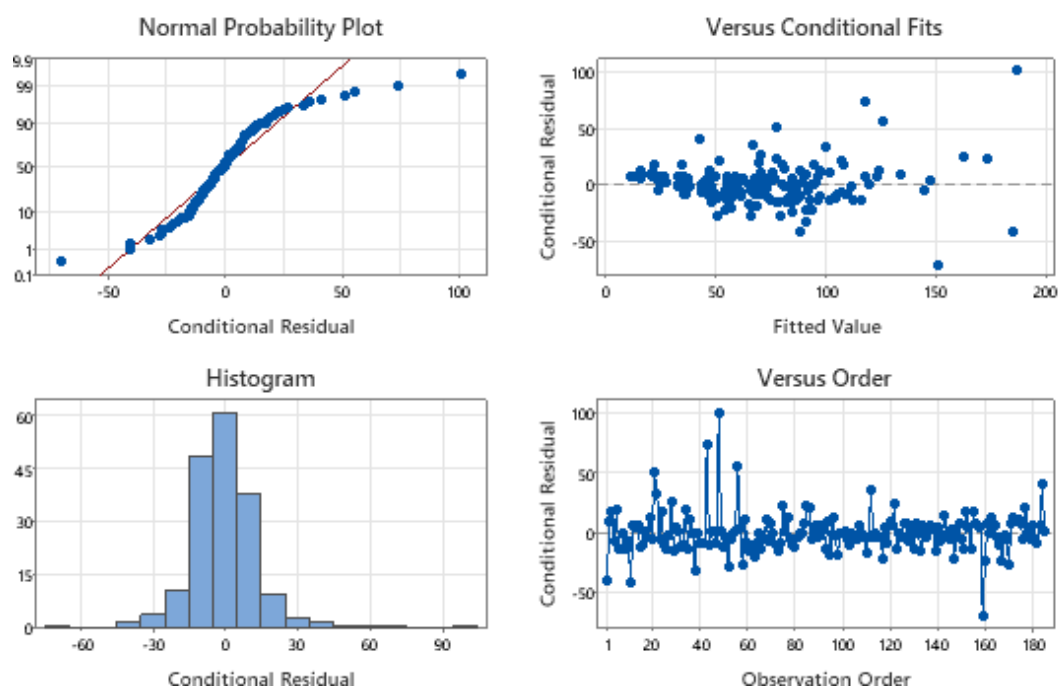


Gráfico 38. *Histograma comparativo análisis de residuos para ALT, observándose distribución de forma aleatoria y sin mucha dispersión, lo cual asegura un modelo de calidad.*

Conclusión del experimento: El modelo lineal de efectos mixtos para ALT mostró que el tiempo (representado por la variable "Medición") es un predictor robusto del comportamiento de esta enzima, confirmando que sus niveles cambian significativamente a lo largo del seguimiento clínico ($p < 0.001$). Sin embargo, a diferencia de lo observado con el modelo para AST, en este caso ni el consumo de alcohol, ni el tabaquismo, ni la abstinencia alcohólica, ni el tratamiento con N-acetil cisteína, ni sus interacciones, demostraron tener efectos estadísticamente significativos sobre los niveles de ALT. Esto sugiere que la evolución de ALT podría estar más relacionada con factores fisiológicos intrínsecos o procesos de recuperación espontánea, o con variables no incluidas en este modelo, que con los factores clínicos y conductuales específicos evaluados individualmente. El cambio longitudinal de ALT fue significativo en el tiempo, pero no directamente relacionado con el uso de N-acetil cisteína.

3.2.4. Interpretación del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para Bilirrubinas

El objetivo fue analizar si el tabaquismo, el alcoholismo, la abstinencia alcohólica y la aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína ejercen un efecto significativo sobre los niveles de bilirrubina total a lo largo del tiempo. Este modelo permite evaluar cómo estas variables, tanto clínicas como conductuales, influyen en la trayectoria de los niveles de bilirrubina en cada paciente, considerando las cinco mediciones repetidas a lo largo del estudio y la correlación inherente dentro de las observaciones de un mismo individuo. El modelo fue ajustado incluyendo al paciente como efecto aleatorio, lo que permite modelar adecuadamente la variabilidad inherente a que cada individuo tiene características y respuestas únicas. La estimación se realizó mediante máxima verosimilitud restringida (REML) y se utilizó el método de Kenward-Roger para ajustar los grados de libertad de los efectos fijos, lo cual mejora la precisión de las pruebas estadísticas, especialmente en tamaño moderado.

Los resultados de nuestro análisis indican que el componente "Paciente" es estadísticamente significativo ($Z = 2.26$, $p = 0.012$), explicando el 25.83% de la varianza total observada en los niveles de bilirrubina. Esto significa que una parte de la variación en los niveles de bilirrubina se atribuye a las diferencias inherentes entre cada paciente, lo cual valida la inclusión de este efecto aleatorio. Si alguno de los otros factores estudiados, como el tabaquismo, el alcoholismo o la aplicación de N-acetilcisteína, fuera el principal determinante de los niveles de bilirrubina, esperaríamos que una gran proporción de la variabilidad total en el sistema se pudiera atribuir a esas variables en lugar de a las diferencias individuales de los pacientes. La varianza residual, que representa la parte de la variación no explicada por el modelo, fue del 74.17%. El modelo

tuvo un R^2 ajustado de 47.71%, lo que indica un ajuste moderado a los datos. El error estándar residual fue de 7.68 (como se muestra en tabla 5).

Tabla 5.

Resultados principales de los efectos fijos en modelo mixto para Bilirrubinas.

Variable	F-valor	p-valor	Interpretación
Alcoholismo	1.29	0.266	No significativo.
Tabaquismo	3.68	0.066	Marginalmente no significativo ($p \approx 0.05$).
Medición (tiempo)	0.34	0.850	No significativo. No hay evidencia de cambio en bilirrubinas por el paso del tiempo.
Abstinencia	0.22	0.642	No significativo.
N-acetilcisteína	12.73	0.001	Significativo. La aplicación del tratamiento con N-acetilcisteína tiene un efecto significativo sobre los niveles de bilirrubina.

Consumo de Alcohol (Alcoholismo): El consumo de alcohol (medido en gramos por semana) no mostró un efecto significativo ($F = 1.29$, $p = 0.266$) en los niveles de bilirrubina. Esto sugiere que no se encontró una asociación directa y estadísticamente relevante entre la cantidad de alcohol consumido y los niveles de bilirrubina.

Fumar (Tabaquismo): El tabaquismo no resultó significativo ($F = 3.68$, $p = 0.066$), aunque mostró una tendencia marginal hacia la significancia estadística. Esto implica que no se observó un impacto directo y significativo del hábito de fumar en los niveles de bilirrubina en esta muestra específica, pero la tendencia sugiere que podría haber una relación a investigar con mayor detalle.

Medición (Tiempo): Esta variable no resultó significativa ($F = 0.34$, $p = 0.850$). Esto es un hallazgo importante, ya que indica que no hay evidencia estadística de que los

niveles de bilirrubina cambien significativamente solo por el paso del tiempo en los momentos de medición evaluados.

Abstinencia Alcohólica: La abstinencia alcohólica no fue significativa ($F = 0.22$, $p = 0.642$) como predictor de los niveles de bilirrubina en este modelo. Esto significa que no se encontró que la abstinencia por sí misma influyera de manera estadísticamente relevante en la reducción o cambio de los niveles de bilirrubina.

Tratamiento con N-acetil cisteína: La aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína fue el único factor con un efecto estadísticamente significativo ($F = 12.73$, $p = 0.001$) sobre los niveles de bilirrubina. Esto es un hallazgo clave, ya que sugiere que el tratamiento con N-acetil cisteína tiene un impacto real y significativo en los niveles de este marcador hepático. El único factor con un efecto estadísticamente significativo sobre los niveles de bilirrubina fue la aplicación de N-acetil cisteína, lo cual sugiere que el tratamiento tiene un impacto real sobre este marcador hepático, independientemente del tiempo, la abstinencia o el consumo de alcohol/tabaco.

Ninguna de las interacciones de primer orden entre las variables (por ejemplo, Alcoholismo \times N-acetil cisteína, Tabaquismo \times Abstinencia, etc.) resultó ser estadísticamente significativa ($p > 0.05$). Sin embargo, algunas mostraron tendencias marginales, como Alcoholismo \times N-acetil cisteína ($p = 0.069$) y Tabaquismo \times Abstinencia ($p = 0.076$). Esto indica que, aunque no se confirmaron como significativas en esta muestra, estas interacciones podrían sugerir efectos combinados clínicamente relevantes que podrían explorarse en estudios futuros.

Análisis de residuos: El diagrama de residuos condicionales para Bilirrubina evalúa la calidad del ajuste del modelo de efectos mixtos. Los residuos condicionales son las diferencias entre los valores reales de bilirrubina y los predichos por el modelo, ajustados por factores como el grupo de tratamiento, el tiempo y la abstinencia. La gráfica sugiere que el modelo utilizado para bilirrubinas es estadísticamente válido y confiable. Esto refuerza que el tratamiento con N-acetil cisteína tuvo un efecto significativo sobre esta variable, como se reflejó también en los análisis de significancia ($p = 0.001$). Aunque se detectaron observaciones inusuales, con residuos estandarizados extremos (por ejemplo, una observación con bilirrubinas = 116 y residuo $> +12$), el modelo parece ajustarse razonablemente en general, y no se observaron patrones sistemáticos que indicaran una violación grave de los supuestos del modelo.

Los residuos condicionales son las diferencias entre los valores reales de bilirrubina y los predichos por el modelo, ajustados por factores como grupo de tratamiento, tiempo, abstinencia, etc. La gráfica sugiere que el modelo utilizado para bilirrubinas es estadísticamente válido y confiable. Esto refuerza que el tratamiento con N-acetil cisteína tuvo un efecto significativo sobre esta variable (gráfico 39), como se reflejó también en los análisis de significancia ($p = 0.001$).

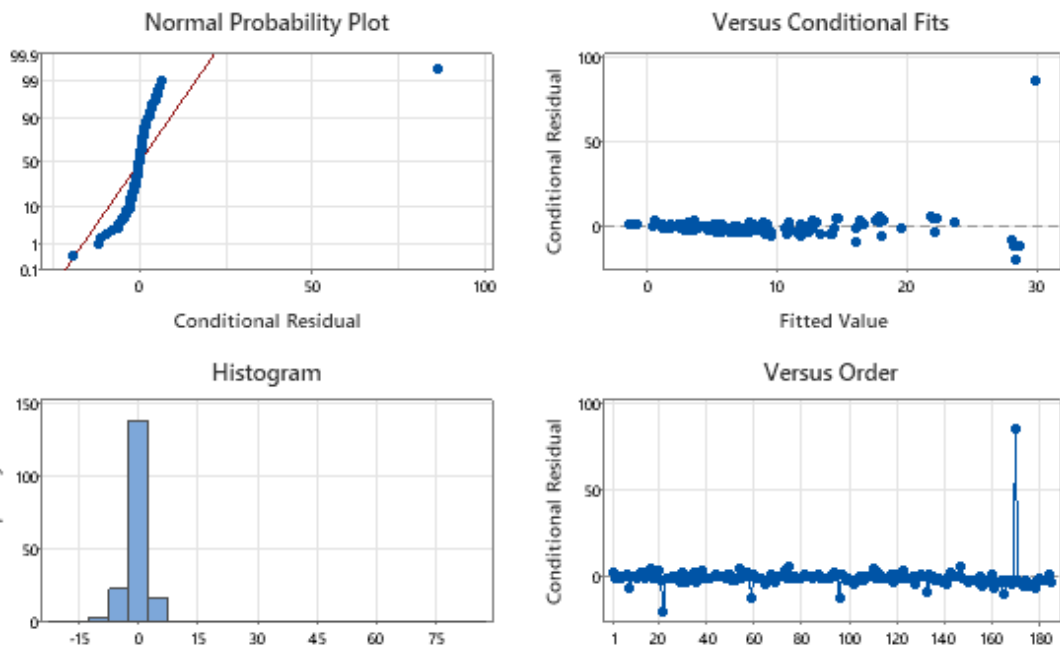


Gráfico 39. *Histograma comparativo análisis de residuos para Bilirrubinas, observándose distribución de forma correcta, lo cual asegura un modelo de calidad.*

Conclusión del Experimento: En este modelo, el único factor con efecto estadísticamente significativo sobre los niveles de bilirrubina fue la aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína ($p = 0.001$), lo que sugiere un claro beneficio terapéutico en la reducción de este marcador hepático. Este hallazgo evidencia el beneficio de la N-acetil cisteína en cuanto a la reducción de bilirrubina total. A diferencia de otros modelos, ni el tiempo, ni el alcoholismo, ni la abstinencia, ni el tabaquismo mostraron efectos directos significativos sobre la bilirrubina. Este hallazgo destaca la relevancia clínica del tratamiento con N-acetil cisteína y justifica su evaluación en intervenciones futuras.

3.2.5. Interpretación del Modelo Lineal de Efectos Mixtos para Tiempos de Coagulación

El objetivo fue analizar si factores como el tabaquismo, el alcoholismo, la abstinencia alcohólica y la aplicación del tratamiento con N-acetil cisteína ejercen un efecto significativo sobre los niveles del tiempo de coagulación a lo largo del tiempo. Este modelo permite evaluar cómo estas variables, tanto clínicas como conductuales, influyen en la trayectoria de los tiempos de coagulación en cada paciente, considerando las cinco mediciones repetidas a lo largo del estudio y la correlación inherente dentro de las observaciones de un mismo individuo.

El modelo fue ajustado incluyendo al paciente como efecto aleatorio, lo que permite modelar adecuadamente la variabilidad inherente a que cada individuo tiene características y respuestas únicas. La estimación se realizó mediante máxima verosimilitud restringida (REML) y se utilizó el método de Kenward-Roger para ajustar los grados de libertad de los efectos fijos, lo cual mejora la precisión de las pruebas estadísticas.

El efecto aleatorio del paciente fue estadísticamente significativo ($Z = 1.89$, $p = 0.029$), explicando el 18.64% de la varianza total observada en el tiempo de coagulación. Esto significa que una parte de la variación en los tiempos de coagulación se atribuye a las diferencias individuales entre cada paciente, lo cual justifica la inclusión de este efecto. Si alguno de los otros factores estudiados, como el tabaquismo, el alcoholismo o la aplicación de N-acetil cisteína, fuera el principal determinante de los tiempos de coagulación, esperaríamos que una gran proporción de la variabilidad total en el sistema se pudiera atribuir a esas variables en lugar de a las diferencias individuales de los pacientes. La mayor parte de la varianza (81.36%) fue atribuida al error residual, lo que indica que una proporción considerable de la variabilidad del tiempo de coagulación no se explica por los factores incluidos en este modelo. El R^2 ajustado fue de 25.02%, lo que

representa un ajuste bajo a moderado del modelo, y el error estándar residual (S) fue de 1.77 (como se muestra en tabla 6).

Tabla 6.

Resultados principales de los efectos fijos en modelo mixto para Tiempos de coagulación.

Variable	F-valor	p-valor	Interpretación
Alcoholismo	0.06	0.809	No significativo
Tabaquismo	0.68	0.419	No significativo
Medición (tiempo)	0.60	0.660	No significativo
Abstinencia	0.08	0.782	No significativo
N-acetilcisteína	0.85	0.364	No significativo

Consumo de Alcohol (Alcoholismo): El consumo de alcohol (medido en gramos por semana) no mostró un efecto significativo ($F = 0.06$, $p = 0.809$) en el tiempo de coagulación. Esto sugiere que no se encontró una asociación directa y estadísticamente relevante entre la cantidad de alcohol consumido y los tiempos de coagulación.

Fumar (Tabaquismo): El tabaquismo no resultó significativo ($F = 0.68$, $p = 0.419$). Esto implica que no se observó un impacto directo y significativo del hábito de fumar en los tiempos de coagulación.

Medición (Tiempo): Esta variable no resultó significativa ($F = 0.60$, $p = 0.660$). Esto es un hallazgo importante, ya que indica que no hay evidencia estadística de que los tiempos de coagulación cambien significativamente solo por el paso del tiempo en los momentos de medición evaluados.

Abstinencia Alcohólica: La abstinencia alcohólica no fue significativa ($F = 0.08$, $p = 0.782$) como predictor de los tiempos de coagulación en este modelo. Esto significa que no se encontró que la abstinencia por sí misma influyera de manera estadísticamente relevante en los tiempos de coagulación.

Ninguna de las covariables o factores fijos incluidos mostró una asociación estadísticamente significativa con el tiempo de coagulación. Tampoco se observó un efecto del tiempo (medición), lo que sugiere que los tiempos de coagulación se mantuvieron relativamente estables entre las evaluaciones.

Todas las interacciones de primer orden entre las variables (por ejemplo, Alcoholismo \times Abstinencia, Tabaquismo \times N-acetilcisteína, etc.) resultaron no significativas ($p > 0.05$). Esto indica que no se encontraron efectos combinados estadísticamente relevantes entre las variables clínicas estudiadas que afectaran los tiempos de coagulación.

El diagrama de residuos condicionales para tiempos de coagulación evalúa la calidad del ajuste del modelo de efectos mixtos. Los residuos representan las diferencias entre los valores observados y los predichos por el modelo. En este caso, no se observaron variaciones significativas en el tiempo de coagulación entre mediciones ni entre tratamientos (confirmado por $p = 0.134$ en la prueba de Friedman). Aunque la gráfica puede mostrar un ajuste aceptable del modelo, el tiempo de coagulación permaneció estable durante el estudio, por lo que no se identificaron cambios clínicamente ni estadísticamente relevantes. Esto sugiere que el tratamiento no influyó de manera significativa en este parámetro. Se identificaron algunas observaciones inusuales con residuos extremadamente altos (por ejemplo, observación 77 con un residuo estandarizado de +9.57 y observación 133 con +7.84). Estas observaciones pueden considerarse influyentes y deberían examinarse clínicamente, ya que podrían estar distorsionando parcialmente los resultados del modelo. Sin embargo, el resto de los residuos no mostró patrones sistemáticos que invaliden el ajuste general.

Los residuos representan las diferencias entre los valores observados y los predichos por el modelo, en este caso, no se observaron variaciones significativas en el tiempo de coagulación entre mediciones ni entre tratamientos (confirmado por $p = 0.134$ en la prueba de Friedman). Aunque la gráfica puede mostrar un ajuste aceptable del modelo, la variable tiempo de coagulación permaneció estable durante el estudio, por lo que no se identificaron cambios clínicamente ni estadísticamente relevantes. Esto sugiere que el tratamiento no influyó de manera significativa en cuanto a este parámetro (gráfico 40).

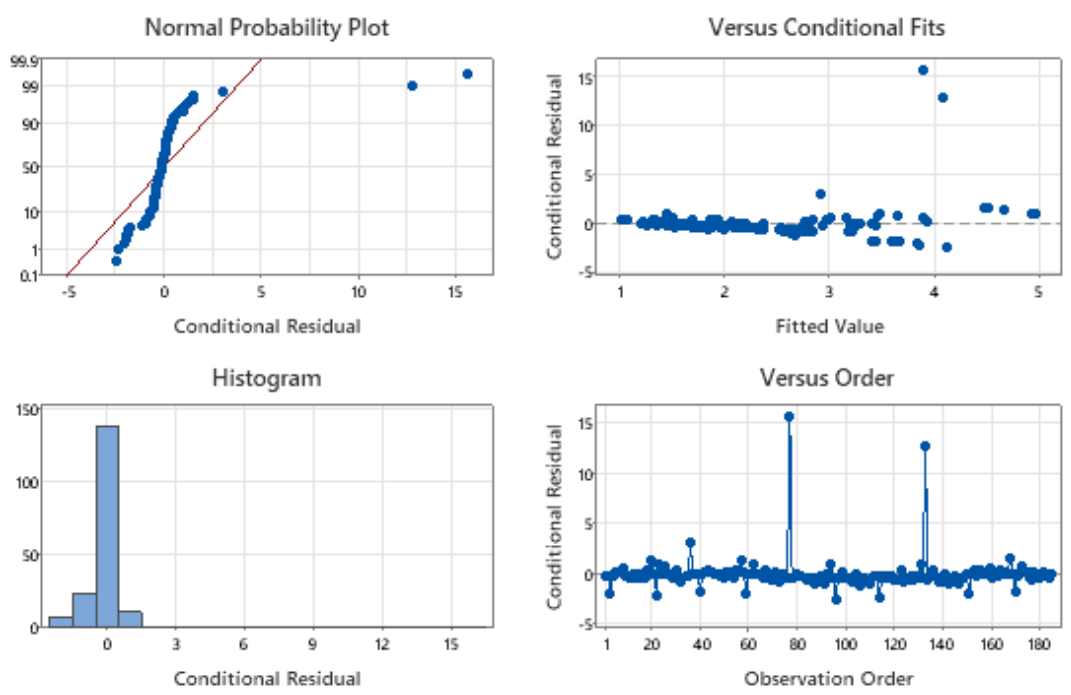


Gráfico 40. Histograma comparativo análisis de residuos para tiempos de coagulación, observándose una evolución relativamente estable a lo largo del tiempo.

Conclusión del Experimento: El modelo lineal de efectos mixtos aplicado al tiempo de coagulación mostró que ninguno de los factores clínicos o conductuales evaluados — incluyendo el tratamiento con N-acetil cisteína, la abstinencia alcohólica, el alcoholismo, el tabaquismo o el tiempo— tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre esta variable ($p > 0.1$ para todos los factores). La variabilidad en los tiempos de coagulación fue dominada por el componente residual, con una contribución moderada del efecto aleatorio entre pacientes. Estos hallazgos indican que el tiempo de coagulación se mantuvo relativamente estable a lo largo del seguimiento y no se vio influido por las intervenciones o condiciones analizadas en este modelo

Tabla 7.
Resumen de valores clínicos y bioquímicos.

Parámetro	Valor final (media \pm DE o porcentaje)
AST (U/L)	34.83 \pm 24.42
ALT (U/L)	30.72 \pm 20.32
Bilirrubinas totales (mg/dL)	2.09 \pm 2.03
Tiempo de protrombina (segundos)	13.83 \pm 1.83
INR	1.31 \pm 0.24
Albúmina (g/dL)	3.33 \pm 0.61
MELD	13.50 \pm 5.75
Child-Pugh	Clase A: 59%, Clase B: 27%, Clase C: 14%

Nota. Los valores corresponden a la media \pm desviación estándar (DE), salvo donde se indica porcentaje. Estos resultados reflejan la evolución clínica y bioquímica de los pacientes tras 3 meses de tratamiento.

AST: Aspartato aminotransferasa; **ALT:** Alanina aminotransferasa; **INR:** International Normalized Ratio (razón internacional normalizada); **MELD:** Model for End-Stage Liver

Disease; **Child-Pugh:** Escala pronóstica para clasificación funcional hepática; **DE:** Desviación estándar

Los pacientes evaluados mostraron una mejoría general en cuanto a enzimas hepáticas después de 3 meses posteriores a tratamiento, lo que sugiere una mejoría en cuanto a inflamación y fibrosis, los tiempos de coagulación y bilirrubina total se mantuvieron con tendencia estable en general, tendencia de albumina a la disminución de manera leve y puntaje MELD manteniéndose en rango moderado y la mayoría de los pacientes manteniéndose en clasificación por escala Child-Pugh en clase A, lo que sugiere mejoría general de valores hepáticos (Tabla 7).

4. DISCUSIÓN

El punto del estudio era comparar la reducción de fibrosis a corto plazo de 3 meses, el presente estudio demostró que el uso combinado de N-acetil cisteína (NAC) con esteroide en pacientes con hepatitis alcohólica tiene un efecto clínicamente favorable sobre la evolución bioquímica, pero sin modificación en cuanto fibrosis hepática a corto plazo, en comparación con el uso exclusivo de esteroides. A través del análisis no paramétrico de Friedman, se observó una disminución progresiva y estadísticamente significativa en los valores de AST y ALT a lo largo de las mediciones en los pacientes tratados, lo que refleja una mejoría en el perfil hepático, pero sin cambio en escalas de fibrosis (FIB-4) debido a que permanece en misma clasificación a lo largo de las 3 mediciones.

Los hallazgos evidencian una mejoría clínica y bioquímica significativa a los 3 meses en pacientes con hepatitis alcohólica (HA) tratados con la combinación de N-acetil

cisteína (NAC) y esteroides, en comparación con los datos publicados previamente. La disminución observada en los niveles de AST (34.83 ± 24.42 U/L), ALT (30.72 ± 20.32 U/L) y bilirrubina total (2.09 ± 2.03 mg/dL) sugiere una reducción del daño hepático, lo cual coincide con los efectos antioxidantes e inmunomoduladores descritos para la NAC (Moreno et al., 2017; Nguyen-Khac et al., 2011).

Se observó un descenso en el puntaje MELD (13.5 ± 5.75), acompañado de una mejor clasificación en la escala Child-Pugh, donde el 59 % de los pacientes se ubicaron en clase A al término del seguimiento. Estos resultados superan los reportados en estudios donde únicamente se emplea terapia con corticosteroides, los cuales muestran menor reversión del puntaje MELD y tasas más elevadas de mortalidad en el corto plazo (Mathurin et al., 2013).

El estudio realizado por Nguyen-Khac y colaboradores en 2011, uno de los principales referentes sobre el uso de NAC en HA grave, reportó beneficios significativos en la supervivencia de 1 a 3 meses cuando se añadió este fármaco a la prednisolona, en comparación con su uso aislado. En sintonía con dicha evidencia, los resultados obtenidos en esta tesis respaldan el papel de la NAC como coadyuvante efectivo, al mejorar parámetros como INR, albúmina sérica y tiempo de protrombina.

De igual manera, se identificó una mayor proporción de pacientes clasificados como Child-Pugh A respecto a los estudios que usan esteroides como único tratamiento (Altamirano et al., 2014), lo que sugiere una mejor restauración funcional del hígado. Esta tendencia también parece reflejar una menor aparición de complicaciones clínicas como infecciones o progresión a insuficiencia hepática, aunque se requieren análisis a más largo plazo para confirmar estos hallazgos.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis verdadera del estudio y se alinean con la fisiopatología propuesta: el estrés oxidativo, característico de la hepatitis alcohólica, podría ser contrarrestado por la acción antioxidante del NAC, el cual repone los niveles de glutatión hepático y mejora el estado redox celular. Además, su combinación con esteroides parece tener un efecto sinérgico, disminuyendo el proceso inflamatorio hepático de forma más efectiva que la monoterapia.

Sin embargo, el estudio enfrentó algunas limitaciones debido a que la muestra fue relativamente pequeña (n=37), lo que podría limitar la generalización de los resultados. Asimismo, el tiempo de seguimiento de 3 meses, aunque relevante clínicamente, puede ser insuficiente para valorar completamente la progresión de fibrosis, dado que este es un proceso crónico. La ausencia de datos de imagen hepática o biopsia también limita la cuantificación directa del grado de fibrosis, dependiendo exclusivamente de marcadores indirectos como el índice FIB-4.

Comparado con estudios previos, como el de Thursz et al. (2015), que evaluaron el efecto de esteroides en hepatitis alcohólica sin considerar NAC, esta investigación sugiere un posible cambio de paradigma al integrar un antioxidante como tratamiento coadyuvante. No obstante, serán necesarios estudios más amplios, multicéntricos, con poblaciones grandes u otros medicamentos con efecto antioxidantes que puedan restablecer escalas de fibrosis, así como con mayor seguimiento para confirmar estos hallazgos puede resultar difícil establecer una recomendación definitiva debido a que las variaciones genéticas por raza resultan en un metabolismo diferente del alcohol el cual no se ha estandarizado hasta ahora.

5. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio permiten concluir que la combinación de N-acetil cisteína con metilprednisolona representa una estrategia terapéutica con potencial beneficio clínico en pacientes con hepatitis alcohólica grave. A pesar de las limitaciones del tamaño de muestra y del corto periodo de seguimiento, se observaron mejoras significativas en algunos marcadores bioquímicos y escalas pronósticas, en comparación con la monoterapia con esteroides.

La administración de N-acetil cisteína podría contribuir a una mejor modulación del estrés oxidativo y la inflamación hepática, lo cual se reflejó en una tendencia favorable en el índice de Lille y en la evolución de parámetros como AST, ALT y bilirrubina total.

Si bien no se documentó una diferencia estadísticamente significativa en todos los indicadores de fibrosis hepática, los resultados sugieren un efecto protector que amerita mayor exploración en estudios más amplios y multicéntricos.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de continuar evaluando alternativas terapéuticas seguras, accesibles y eficaces para el manejo de la hepatitis alcohólica en contextos donde el acceso a trasplante hepático es limitado. Asimismo, se destaca la importancia del diagnóstico oportuno, la estratificación pronóstica y la intervención multidisciplinaria, incluyendo el acompañamiento en la abstinencia alcohólica como parte fundamental del tratamiento a largo plazo.

La combinación de N-acetil cisteína con metilprednisolona mostró beneficios clínicos y bioquímicos en pacientes con hepatitis alcohólica, reflejados en una disminución significativa de transaminasas hepáticas en predominio de AST, con énfasis en cuanto al tiempo transcurrido desde el evento agudo y la abstinencia al tabaco y alcohol, pero sin modificación evidente en cuanto a escalas de fibrosis (FIB-4).

Estos resultados respaldan el uso de N-acetil cisteína como adyuvante en el tratamiento de esta entidad, el cual evita la posterior elevación de enzimas hepáticas a comparativa de monoterapia, ofreciendo una alternativa terapéutica viable, de costo no elevado, de fácil acceso, debido a que en nuestro medio el acceso a trasplante hepático es muy limitado y de gestión prolongada, así como con amplios requisitos.

El estudio concluye en que no existe un cambio significativo en escalas de fibrosis FIB-4, pero con beneficio directo en cuanto a parámetros hepáticos de estudios paraclínicos con el uso de N-acetil cisteína, así como asociación con mejoría de

parámetros en cuanto al tiempo de medición transcurrido y la abstinencia al alcohol y tabaco con valor significativo .

Aunque los resultados son prometedores, deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones metodológicas del estudio. Se recomienda la realización de investigaciones futuras con mayor número de participantes, mayor seguimiento de hospitalización y métodos complementarios de evaluación hepática para fortalecer la evidencia y así poder aportar mayor información así como tratamientos efectivos, de bajo costo y mas accesibles.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Higuera-de la Tijera M, Pérez-Hernández J, Servín-Caamaño A, Serralde-Zúñiga A, Cruz-Palacios A, Abdo-Francis J, Bernal-Sahagún F, Salas-Gordillo F. Hepatitis Alcohólica. Vol. 72, Núm. 4 Oct.-Dic. 2009 pp 215 – 221
2. The European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>

3. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005 Aug;54(8):1174-9. PubMed PMID: 16009691; PubMed Central PMCID: PMC1774903.
4. Alcohol-Associated Hepatitis, *NEnglJMed* 2022;387:2436-48. DOI:10.1056/NEJMra2207599.
5. Conceso Mexicano de hepatitis alcoholica, *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, (Julio-Septiembre 2020), DOI:10.1016/j.rgm xen.2020.04.004.
6. Liver transplantation for alcoholic hepatitis *Journal of Hepatology* 2019 vol. 70: 328–334.
7. Ramon Bateller, Joaquin Cabezas, Rocio Aller. Enfermedad hepatica por alcohol. *Guias de practica clinica. Documento de consenso auspiciado por la AEEH*, (Diciembre 2019), DOI: 10.1016-j.gastrohep.2019.09.006, Elsevier.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018 vol. 69: 154–181.
9. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150(4):785–90.
10. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193–9. 3.
11. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Severe alcoholic hepatitis: current perspectives. *HMER* 2019;11:97–108.

12. Basra S. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *WJH* 2011;3(5):108.
13. Shirazi F, Singal AK, Wong RJ. Alcohol-associated Cirrhosis and Alcoholic Hepatitis Hospitalization Trends in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(2):174–9.
14. Hirode G, Saab S, Wong RJ. Trends in the Burden of Chronic Liver Disease Among Hospitalized US Adults. *JAMA Netw Open* 2020;3(4):e201997.
15. Liangpunsakul S. Clinical Characteristics and Mortality of Hospitalized Alcoholic Hepatitis Patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):714–9.
16. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(03):217–32.
17. Doycheva I, Watt KD, Rifai G, et al. Increasing Burden of Chronic Liver Disease Among Adolescents and Young Adults in the USA: A Silent Epidemic. *Dig Dis Sci* 2017;62(5):1373–80.
18. Marlowe N, Lam D, Krebs W, et al. Prevalence, co-morbidities, and in-hospital mortality of patients hospitalized with alcohol-associated hepatitis in the United States from 2015 to 2019. *Alcohol Clin Exp Res* 2022;46(8):1472–81.
19. Arab JP, Dı´az LA, Baeza N, et al. Identification of optimal therapeutic window for steroid use in severe alcohol-associated hepatitis: A worldwide study. *J Hepatol* 2021;75(5):1026–33.
20. Rahimi E, Pan JJ. Prognostic models for alcoholic hepatitis. *Biomark Res* 2015; 3:20.
21. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva, Switzerland. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/97892_40692763_eng.pdf.

22. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dirección General de Evaluación del Desempeño. Informe sobre la salud de los mexicanos 2015: Diagnóstico general de la salud poblacional 2015 Disponible en: s://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/ le/64176/ INFORME LA SALUD DE LOS MEXICANOS 2015_S.pdf.
23. Pateria P, de Boer B, MacQuillan G. Liver abnormalities in drug and substance abusers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:577---96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2013.08.001>.
24. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, BarriOva N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of brosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49:97---105. DOI: 10.1002/hep.22576.
25. Orman ES, Odena G, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:77---84. DOI: 10.1111/jgh. 12030.
26. Szabo G. Women and alcoholic liver disease - warning of a silent danger. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:253---4, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2018.8>.
27. Askgaard G, Grønbæk M, Kjær MS, Tjønneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol*. 2015;62:1061---7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.005>.
28. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Glud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of brosis in people with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:575---85, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13524>.

29. Moreno C, Deltenre P, Senterre C, Louvet A, Gustot T, Bastens B, et al. Intensive enteral nutrition is ineffective for patients with severe alcoholic hepatitis treated with corticosteroids. *Gastroenterology*. 2016;150:903---10, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.038>.
30. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:1619---28, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412278>.

7. ANEXOS

Anexo 1: Carta de presentación de proyecto de investigación.

02 de Octubre 2024

HOSPITAL GENERAL DE SALTILLO.

CARTA DE PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. SERGIO EMMANUEL GONZALEZ PEREZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN HOSPITAL
GENERAL DE SALTILLO.

PRESENTE:

A través de este conducto estoy presentando a Ud. el protocolo titulado “N-acetil cisteína en combinación con esteroide vs esteroide monoterapia para pacientes con datos de hepatitis alcohólica en el Hospital General de Saltillo” y la relación de documentos respectivos (carta de información y consentimiento, enmiendas, eventos adversos, etc.) para ser sometidos a evaluación por los Comités de Investigación, Ética y en caso necesario Bioseguridad. Tanto el protocolo y la carta de consentimiento se encuentran apegados a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, y a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP). El protocolo ahora presentado resulta de la iniciativa de:

De un servidor (en referencia al investigador) y su grupo de colaboradores. y será llevado al cabo en este centro hospitalario.

Finalmente, ratifico a Ud. mi conocimiento e intención de apegarme a los reglamentos y normas científicas, éticas y administrativas vigentes en nuestra institución.

Atte. Dr. Eduardo Huerta Salinas.

Anexo 2: Dictamen aprobatorio de comité de ética e investigación.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: “Uso de N-Acetil cisteína en combinación con esteroide vs esteroide monoterapia en pacientes con datos de Hepatitis Alcohólica en el hospital general de Saltillo”

Se realizará esta investigación clínica: Hospital General de Saltillo

Nombre del paciente: _____

El servicio de Medicina Interna del hospital general de saltillo lo invita a participar en el estudio de investigación clínica, con el fin de evidenciar beneficio a largo plazo de tratamiento con N-Acetil cisteína en combinación con esteroide en el tratamiento de hepatitis alcohólica así mismo pudiendo obtener mas datos y así poder realizar la recomendación con base científica para apoyar al uso de este tratamiento.

Se informa que su participación es voluntaria por lo cual se solicita su autorización, siendo esta de libre participación, para lo cual hago de su conocimiento los siguientes puntos concernientes a dicho estudio;

DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

Se realiza un estudio clínico comparativo, prospectivo, longitudinal, en paciente hospitalizado con diagnóstico de hepatitis alcohólica. Realizándose toma de muestra para biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación, así como se decidirá en base a escala Maddrey, Meld y Lille para definir pacientes que se benefician de tratamiento con esteroide en combinación con N acetil cisteína así como con vigilancia diaria y toma de laboratorios hasta el día 4, posteriormente cita de control a consulta externa con pruebas de laboratorio y realización de escala FIB-4, Child Pugh y Meld.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En México el alcoholismo es un problema muy común y que se ha hecho mas frecuente hoy en día sin distinción de genero, por lo que la hepatitis alcohólica y sus complicaciones han ido apareciendo mas frecuentemente y a edades mas tempranas, con una mortalidad muy elevada oscilando entre 30-70% y con la complicación frecuente de progresión de fibrosis acelerada en este entidad.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Identificar si la combinación de esteroide con metilprednisolona tiene mayor beneficio en cuanto a sobrevida y progresión de fibrosis a los 3 meses.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Se administra tratamiento específico para entidad de hepatitis alcohólica con beneficio de mejoría clínica y sintomatológica, así como con probabilidad de mejoría de sobrevida a corto plazo.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Acontecimientos no deseados como reacción anafiláctica a componentes de medicamentos.

ACLARACIONES

- o Su participación es voluntaria.
- o No implica algún costo, o pago por su participación.
- o Toda la información que usted proporcione es confidencial.
- o Si existiera alguna duda sobre dicho estudio, el investigador tiene la obligación de explicar dicho procedimiento.
- o Se requiere firma de consentimiento informado para formar parte del estudio de investigación médica.

CONSIENTO EN LA PARTICIPACIÓN EN EL PRESENTE ESTUDIO

SÍ **NO**

Para dejar constancia de todo ello, firmo a continuación:

Fecha _____

Nombre y firma del paciente _____

Nombre y firma de testigo _____

Nombre y firma de investigador _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE HOSPITALIZACIÓN

Nombre del paciente: _____ **Fecha:** ___/___/___

Edad: _____

Hora:

___: ___ hr

Sexo: _____

Estado Civil: _____

Religión: _____

Servicio: _____

Por medio de la presente hago constar que:

1. Declaro que he sido informado/a de la naturaleza de mi (la) enfermedad (de mi familiar) y de sus eventuales complicaciones.

2. Me han explicado que se deberán tomar muestras de sangre a través de una punción venosa (extraer sangre de una vena con una aguja) para su análisis en el laboratorio, los cuales a pesar de considerarse de bajo riesgo pueden presentar efectos secundarios/complicaciones como sangrados en áreas de punción, dolor en el sitio de punción, hematomas (moretones) en el sitio de punción, infecciones asociadas al sitio de punción, infecciones sistémicas (de todo el organismo) asociadas a las punciones repetidas. Además, de ser necesario se podrán tomar estudios de imagen (como radiografías, tomografías computadas, resonancias magnéticas, ultrasonidos, mastografías etc..) las cuales como principal complicación sería caídas al momento del traslado hacia y desde las áreas donde se realiza el estudio.

3. Se me ha informado que la evolución de un cuadro clínico (síntomas y signos que presente), es rápidamente cambiante por lo que puede ser necesario actuar en forma veloz, aún en ausencia de algún familiar que autorice, realizando procedimientos necesarios para mí (la) recuperación (de mi familiar), incluyendo tratamientos o traslados a otra unidad clínica, incluida la Unidad de Cuidados Intensivos u otro centro asistencial, para asegurar la oportunidad del tratamiento. También que se me informará tan pronto sea posible.

4. Me han explicado que aún el mejor estudio y tratamiento no pueden asegurar la ausencia de complicaciones y/o la recuperación integral de mi (la) salud (de mi familiar). La evolución dependerá de las circunstancias específicas de cada caso clínico.

5. Que yo (mi familiar) recibiré (recibirá) la atención necesaria según la patología, proporcional a su condición y disponible en el país, por normativa y Guías de Práctica Clínica.

6. Me han explicado que esta es una Institución Asistencial – Docente, por lo cual hay alumnos de distintas carreras de la Salud, como médicos en proceso de especialización; por lo que puedo ser (mi familiar podrá) atendido por profesionales y técnicos en formación, supervisados por sus docentes responsables y personal del hospital. Así mismo que los datos contenidos en el expediente clínico, pueden ser usados con fines de estudios estadísticos y/o epidemiológicos; los estudios como radiografías, TAC's,

Resonancias Magnéticas, resultados de laboratorios están disponibles para la presentación de mi caso en sesiones, congresos, artículos de revistas médicas SIEMPRE guardando la confidencialidad de mi identidad. En caso de requerir toma de fotografías y videos de procedimientos se me solicitará por escrito la autorización.

7. Me han explicado que esta unidad tiene un horario de visitas el cual estoy dispuesto/a respetar; así mismo, el equipo de salud podrá solicitar a mis familiares que se retiren transitoriamente.

8. Me han informado que el hospital cuenta con un Comité de Bioética, que asesora en decisiones clínicas relacionadas con situaciones especiales de los pacientes.

9. He comprendido las explicaciones que se me han dado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido, me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado. También me ha señalado que puedo consultar al profesional a cargo de mi caso (del caso de mi familiar) ante cualquier duda relacionada con la evolución o con la institución que lo alberga.

10. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora doy.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones, autorizo la realización de los procedimientos necesarios para la atención de mi padecimiento (del padecimiento de mi familiar).

Nombre: _____

Nombre: _____

Firma: _____

Firma:

Paciente o representante legal

Médico Informante

Padre - Madre o Tutor Legal

Anexo 4: Hoja de recolección de datos.



Universidad Autónoma de México.
Hospital General Saltillo.

Instrumento de recolección de datos



Instrumento de recolección de datos para estudio clínico

“N-ACETIL CISTEÍNA EN COMBINACIÓN CON ESTEROIDE VS ESTEROIDE MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DATOS DE HEPATITIS ALCOHÓLICA EN HOSPITAL GENERAL DE SALTILLO”

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NUMERO DE CUARTO Y CAMA ASIGNADA: _____

OCUPACIÓN:

RAZA:

DIAGNÓSTICO PREVIO DE HEPATOPATÍA CRÓNICA ALCOHÓLICA:

TIEMPO DE EVOLUCIÓN:

TOXICOMANÍAS:

ALCOHOLISMO: CONSUMO PROMEDIO:

TABAQUISMO: CONSUMO PROMEDIO:

NOMBRE DEL PERSONAL QUE RECOLECTA INFORMACIÓN:

