



**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**“COMPARACIÓN ENTRE LA ESCALA MELD Y EL ÍNDICE DISCRIMINATIVO DE  
MADDREY PARA VALORAR PRONÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS CON  
HEPATITIS ALCOHÓLICA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL  
CARLOS ANDRADE MARÍN DE QUITO DURANTE EL PERIODO ENERO 2012-  
DICIEMBRE 2014”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**

**MÉDICO CIRUJANO**

**Autor:**

**EDDY JOSÉ TUBÓN TORRES.**

**Director:**

**DRA. PATRICIA VILLACÍS.**

**Asesor metodológico:**

**Dr. MARCOS SERRANO.**

**Quito, 2015**

## **DEDICATORIA**

“El que no vive para servir, no sirve para vivir. “

- Madre Teresa de Calcuta.

Cada objetivo en la vida se logra con esfuerzo, dedicación y mucha responsabilidad pero además se requiere apoyo y palabras de aliento en cada momento que uno siente no poder más, por eso dedico este trabajo y con ello la culminación de esta etapa tan importante de mi vida a mi madre **Wilma** y a mi hermana **Lis**, porque sin ellas yo no estaría aquí y no sería el profesional, pero sobre todo el ser humano que soy ahora. GRACIAS por tanto cariño.

Eddy José Tubón Torres

## AGRADECIMIENTO

“Si se siente gratitud y no se la expresa es como envolver un regalo y no darlo.”

- William Arthur Ward

Quiero agradecer a las autoridades y médicos del Hospital Carlos Andrade Marín, por su apertura y colaboración para llevar a cabo mi investigación, esperando que mi esfuerzo y dedicación proporcionen resultados beneficiosos para la institución.

Un agradecimiento enorme a la **Dra Patricia Villacís** y al **Dr. Marcos Serrano** que con su apoyo y paciencia pudieron guiarme de la mejor forma en el transcurso de este proyecto.

A mis maestros de la P.U.C.E que durante toda esta valiosa etapa de estudio me han brindado sus amplios conocimientos para hacer de mí un gran profesional.

MIL GRACIAS.

## INDICE DE CONTENIDOS.

### Tabla de contenido

CAPÍTULO I.....	13
INTRODUCCIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	16
CAPÍTULO II.....	19
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	19
CAPÍTULO III.....	48
MATERIALES Y MÉTODOS.....	48
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	48
OBJETIVOS:.....	48
Objetivos Específicos:.....	48
HIPOTESIS:.....	48
METODOLOGÍA.....	49
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	49
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	55
POBLACIÓN ESTUDIADA.....	55
TIPO DE ESTUDIO.....	60
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	60
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	61
<i>ASPECTOS BIOÉTICOS</i> .....	63

CAPÍTULO IV.....	64
<i>RESULTADOS</i> .....	64
CAPÍTULO V.....	89
<u>DISCUSIÓN</u> .....	89
<u>Limitaciones del estudio:</u> .....	88
CAPÍTULO VI.....	89
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	89
<i>BLIBLIOGRAFÍA:</i> .....	92

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

HAA: Hepatitis aguda alcohólica.

TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética.

AST: Aspartato-aminotransferasa.

TGP: Transaminasa glutámico-pirúvica.

ALT: Alanino-amino-transferasa.

MELD: Model for End Stage Liver Disease.

IDM: Índice discriminativo de Maddrey.

IDMm: Índice discriminativo de Maddrey modificada.

TP: Tiempo de protrombina.

INR: International normalized ratio.

INEC: Instituto nacional de estadística y censos.

TIPS: Shunt portosistémico intrahepático

CH: Cirrosis hepática.

HCC: Hepato carcinoma.

TH: Transplante hepático.

HPA: Hepatopatía alcohólica.

CHA: Cirrosis hepática alcohólica.

AcH: Acetaldehído

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.

VCM: Volumen corpuscular medio.

ALDH: Enzima aldehído-deshidrogenasa

MEOS: Sistema microsomal oxidativo.

SADH: Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa

NADH: Nicotinamida, adenida dinucleótido

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

**M.E.L.D:** la escala MELD (del acrónimo inglés MELD, Model for end-stage Liver Disease) es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica. Fue inicialmente desarrollado para predecir la muerte dentro de 3 meses de cirugía en pacientes que habían sido sometidos a TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt) y fue subsecuentemente hallado útil para determinar el pronóstico y para priorizar los pacientes en espera de trasplante y en procesos hepáticos agudos.

**ÍNDICE DE MADDREY:** el Índice de Maddrey fue originalmente descrito por Maddrey y Boinott como predictor pronóstico en la hepatitis alcohólica. Estudios prospectivos han mostrado que el índice resulta muy útil especialmente en el pronóstico de mortalidad a corto plazo (30 días). Un valor superior a 32 implica una peor respuesta con un rango de mortalidad entre 35% y 45% a los 30 días de evaluación.

**ESTEATOSIS HEPÁTICA:** también conocida como hígado graso, es la forma más frecuente de esteatosis, no siempre se acompaña de lesión hepática debido a la gran capacidad funcional del hígado.

**CHILD-TURCOTTE-PUGH:** es un sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, principalmente la cirrosis. Aunque originalmente se usó para predecir la probable mortalidad asociada a la cirugía, se usa ahora para determinar el pronóstico, así como la fuerza requerida por el paciente en su tratamiento y la necesidad de un trasplante de hígado.

**HEPATITIS AGUDA ALCOHÓLICA:** inflamación hepática debido al consumo excesivo de alcohol. Mientras la cirrosis es una etapa tardía de la hepatopatía alcohólica la hepatitis alcohólica es una etapa temprana de la enfermedad. Síntomas como ascitis, edema, fatiga, ictericia, y encefalopatía hepática pueden variar según la respuesta del propio organismo. Muchos casos son autolimitados, mientras que aquellos casos más severos incluso ponen en riesgo la vida del paciente.

## **RESUMEN**

**TÍTULO:** “COMPARACIÓN ENTRE LA ESCALA MELD Y EL ÍNDICE DISCRIMINATIVO DE MADDREY PARA VALORAR PRONÓSTICO EN PACIENTES ADULTOS CON HEPATITIS ALCOHÓLICA EN EL SERVICIO DE EMERGENCIAS DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE QUITO DURANTE EL PERIODO ENERO 2012- DICIEMBRE 2014”

**AUTOR:** Eddy Tubón

**RESUMEN:** La hepatitis alcohólica es la manifestación aguda más común del paciente con enfermedad hepática causada por alcohol. Históricamente el índice de función discriminatoria (IFDm) > 32 se ha asociado con una mortalidad de hasta 50% en estos pacientes. MELD es una escala reciente que se ha validado como factor independiente de mortalidad en pacientes candidatos a trasplante hepático y su uso en el pronóstico de pacientes con hepatitis aguda alcohólica aún no está ampliamente bien definida ni difundida. Actualmente a nivel mundial se emplea ambas escalas en las salas de emergencias.

### **Palabras clave:**

MELD, Maddrey, Hepatitis aguda alcohólica, hepatitis alcohólica.

**OBJETIVO:** Comparar la utilidad la escala MELD vs. Índice de discriminación de Maddrey modificado en pacientes con hepatitis alcohólica para valorar mortalidad a su ingreso a emergencias y a corto plazo del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito durante el periodo enero 2012-diciembre 2014.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se evaluó la utilidad de MELD, comparándolo con el índice de discriminación de Maddrey de manera retrospectiva en 130 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito en un periodo de 3 años.

Además se evaluaron diferentes variables socio-demográficas para darle más peso al artículo científico. Del total de la muestra, 109 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y en ellos

se analizaron los datos en las aplicaciones estadísticas correspondientes.

**RESULTADOS:** Del total de 109 pacientes incluidos, 28 fallecieron directamente como consecuencia de la hepatitis aguda alcohólica. 81 permanecieron vivos hasta la conclusión de este estudio. Al realizar el estadístico Kaplan Meier en ambas escalas, no se demostró significancia estadística entre las mismas ( $p < 0.05$ ) cuando los resultados son tomados a su ingreso y a corto plazo lo que demostraba que el valor pronóstico para valorar mortalidad de ambas escalas no es diferente. Al realizar una tabla de contingencia con los pacientes censurados (muertos) 28 y no censurados 81, tampoco se encontró significancia estadística entre las escalas propuestas ( $p < 0.05$ ) por lo que ambas escalas poseen una estrecha similitud al momento de pronosticar sobrevida. Al final se realizó una prueba t para muestra relacionadas en cada una de las escalas, la misma que demuestra que no existe diferencia entre una y la otra ( $p < 0.05$ ), y que la diferencia entre el valor pronosticado y el valor real no es estadísticamente significativo, lo que confirma lo anteriormente dicho.

**CONCLUSIONES:** La hipótesis nula no se rechaza y la hipótesis alternativa no se acepta.

MELD calculado al ingreso, es igual de útil que el Índice de Maddrey para predecir mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica al ingreso y en las 4 semanas posteriores, no existe diferencia entre las mismas y cualquiera podría ser calculada en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica, dependiendo de la facilidad y rapidez en su realización.

## **ABSTRACT**

**TITLE:** “COMPARISON BETWEEN MELD AND MADDREY SCALE TO PREDICT PROGNOSIS IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS AT CARLOS ANDRADE MARÍN HOSPITAL’S EMERGENCY ROOM DURING THE PERIOD OF JANUARY 2012-DECEMBER 2014.”

**AUTHOR:** Eddy Tubón

**BACKGROUND:** The alcoholic hepatitis is the most common acute manifestation in patients with liver disease by alcohol. In these patients the modified discriminatory function index (mDFI) > 32, has been associated with a mortality rate up to 50%. MELD is a scale that has been recently validated as independent risk factor for death in patients who are candidates for liver transplantation. Currently world-wide emergency rooms use both scales.

### **Key words:**

Alcoholic liver disease; Alcoholic hepatitis; Maddrey Discriminant function score; Model for end-stage (MELD).

**OBJECTIVE:** To compare the usefulness to evaluate mortality of the MELD score vs Maddrey index of discrimination in patients with alcoholic hepatitis who entered to the emergency room at the Carlos Andrade Marin Hospital of Quito during the period of 2012-2014.

**MATERIALS AND METHODS:** We evaluated the usefulness of MELD score, compared with the Maddrey index of discrimination in a retrospective evaluation in hospitalized patients with alcoholic hepatitis at Carlos Andrade Marin Hospital in a 3 years period of follow up.

**OUTCOMES:** Kaplan Meier on both scales, showed no statistical significance between them ( $p < 0.05$ ). When making a contingency table with patients censored (dead patients), no statistical

significance was found between the scales either ( $p < 0.05$ ).

Finally a t test was performed to show related to each of the scales, it shows that there is no difference between one and another ( $p < 0.05$ ), and the difference between the predicted value and the actual value is no statistically significant, which confirms the above said.

**CONCLUSIONS:** The null hypothesis is rejected and the alternative hypothesis is not accepted.

MELD calculated on admission, is equally useful as the Maddrey Index for predicting mortality in patients with alcoholic hepatitis in the first week and the next 4 weeks on. There is no difference between them and both should be calculated in all patients with HAA, depending on the ease and speed of implementation.

## CAPITULO I

### INTRODUCCIÓN

El consumo de alcohol y la enfermedad hepática alcohólica es una asociación que ha sido bien documentada, esto pese a que la cirrosis hepática se desarrolla sólo en una pequeña proporción de pacientes que consumen altas cantidades de alcohol. El riesgo de cirrosis aumenta proporcionalmente con el consumo de más de 30 gramos de alcohol por día; el riesgo más alto se asocia con el consumo de más de 120 gramos de alcohol por día.<sup>1</sup>

La prevalencia de cirrosis es 1% en personas que toman 30 a 60 gramos de alcohol por día, y hasta 5,7% en aquellos que consumen más de 120 gramos por día.<sup>2</sup>

Se piensa que existen otros factores como el sexo, características genéticas e incluso influencias ambientales (que incluyen infecciones virales crónicas), que juegan algún papel en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. El exceso de consumo de alcohol se asocia a daño hepático tanto a corto como a largo plazo, varios tipos de cáncer, accidentes laborales y accidentes automovilísticos, violencia social y doméstica, rupturas matrimoniales, y daño social y de las relaciones familiares.<sup>3</sup>

Dentro de hepatopatía alcohólica hay tres entidades clínicas que son; la esteatosis hepática, la hepatitis alcohólica aguda (HAA) y cirrosis alcohólica, que representa un estadio final.

La hepatitis aguda alcohólica (HAA), resulta a causa del abuso agudo de alcohol y afecta a un gran porcentaje de pacientes que tienen este hábito en una considerable frecuencia (20%), de los cuales un gran número ya tienen una hepatopatía crónica de base.

La HAA se encuentra dentro de las diez primeras causas de muerte en países en vías de desarrollo como nuestro país. Y pese a que es muy frecuente, aún sigue siendo tema de discusión su patogénesis, factores que pronostican su sobrevida y el tratamiento actual. Su mortalidad varía en los diferentes estudios (15 a 55%) de los cuales las formas graves se

asocian directamente a un desenlace fatal.<sup>4</sup>

Actualmente la HAA es una entidad clínica que ha aumentado su incidencia en los servicios de emergencias; y esto probablemente a causa de la ingesta aumentada de alcohol y que en el pasado pudo no ser diagnosticada de una forma adecuada debido a que pacientes con alcoholismo crónico activo presentaban alteraciones hepáticas bioquímicas y clínicas que eran atribuidas erróneamente a su hepatopatía crónica ya establecida o presunta cuando en realidad correspondía a una HAA,<sup>5</sup> la cual aparece clínicamente después de un tiempo de ingesta de alcohol mayor a lo habitual con síntomas como náuseas, vómitos, hepatalgia, anorexia, pérdida de peso y signos como fiebre, ictericia e incluso cuadros de insuficiencia hepática grave con encefalopatía hepática asociada y alteraciones consistentes en la analítica, con aumento de transaminasas (rara vez mayor a 500), con predominio de la TGO (AST) sobre la TGP (ALT), aumento de la gamma glutamiltranspeptidasa y la fosfatasa alcalina, siendo la anemia frecuente en estos pacientes así como plaquetopenia y leucocitosis con neutrofilia. Cuando la HAA es grave, el aumento de la bilirrubina total es mayor y se acompaña de hipoalbuminemia y descenso de la tasa de protrombina.<sup>6</sup>

Ante una HAA es importante un diagnóstico rápido, no sólo para su tratamiento sino también para generar estudios clínicos que evalúen terapias novedosas para esta entidad clínica. Hasta hace algunos años, la única escala pronóstica utilizada para evaluar la gravedad de esta enfermedad era la llamada “función discriminante”, publicado en 1978 y modificado luego de algunos años para ser conocida como el “Índice de Maddrey”, considerando una HAA grave cuando dicho índice es mayor a 32, corte numérico que identifica de manera más precisa a los pacientes con mortalidad mayor al 50% a un mes y era en estos casos cuando se empezaba la terapia con corticoides (prednisolona 40 mg día por 4 semanas para luego continuar con pautas descendentes),<sup>7</sup> excepto en contraindicaciones para la misma terapia como por ejemplo ante la presencia concomitante de una infección severa entre otras que se comentará luego en esta tesis.

Hay que señalar que para calcular este índice se necesita el valor del tiempo de protrombina (TP), el cual actualmente se ha venido reemplazando por INR (International Normalized Ratio) en los laboratorios debido a su mayor objetividad y precisión en la medición.

Últimamente se han publicado algunas escalas pronósticas, lastimosamente sin que ninguna de ellas haya conseguido superar al Índice Maddrey en los diferentes estudios presentados.<sup>8-9</sup>

Una de estas escalas pronósticas es MELD (Model for End Stage Liver Disease), la misma que en un principio fue creada para valorar pronóstico en pacientes con shunt porto sistémico, pero que en los últimos años ha sido validada como predictor independiente de supervivencia en candidatos a trasplante hepático (que no se dispone actualmente en el HCAM y son pocos los realizados en el país, con poco éxito) y en Estados Unidos es la escala que se utiliza en la actualidad para dar prioridad a los pacientes en lista de esperar para trasplante hepático, también ha sido validado como predictor de mortalidad en síndrome hepato-renal y en hepatitis aguda alcohólica, pero solo hay pocos estudios significativos que sugieren que un MELD mayor a 21 tiene una mortalidad elevada a 30 días si se la compara con un valor inferior al mismo. Además, ha demostrado ser útil en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, siendo igual de eficaz que la escala Child Turcotte Pugh para pronosticar la supervivencia de estos pacientes. Ha mostrado también utilidad como escala pronóstica para predecir gravedad e incluso estimar mortalidad al ingreso y a 30 días en HAA, por lo que es de interés poder compararla con el método que se utiliza actualmente en las salas de emergencias del país, que es el Índice Maddrey y considerar su uso generalizado en estos pacientes en el caso de llegar a ser útil. La puntuación de la escala MELD se ha utilizado para predecir mortalidad en enfermedades hepáticas terminales y ha demostrado ser útil en la predicción de muerte en pacientes con HAA en estudios aislados, pero no hay un estudio grande que asegure tal aseveración. Las variables que componen la escala MELD se han descrito adicionalmente como predictores individuales de mortalidad en hepatitis alcohólica. En Ecuador no hay un estudio que aclare la utilidad de MELD en hepatitis alcohólica para que sea reproducible al igual que el IFDm utilizado rutinariamente en las salas de emergencias.<sup>10-12</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La ingesta excesiva de alcohol es la tercera causa prevenible de muerte en nuestro país. La mortalidad que se asocia directamente al alcohol es desproporcionadamente elevada; y se calcula que se pierden 30 potenciales años de vida por este consumo exagerado.

La hepatitis alcohólica aguda (HAA) es una entidad clínica con altas tasas de mortalidad al ingreso en emergencias y también a corto plazo durante su hospitalización (7 y 30 días respectivamente). Además vuelve ominosa la supervivencia en pacientes compensados cuando agudiza una falla hepática crónica u otra complicación.

También cabe señalar que el enolismo crónico es frecuente en nuestro medio y por tal motivo la hepatitis alcohólica también lo es. Este síndrome clínico se caracteriza por una evolución que depende de la gravedad de la insuficiencia hepática.

En la actualidad no existe una escala que supere al índice de Maddrey para valorar pronóstico en HAA y con ello poder detectar el grado de insuficiencia hepática, en base a esto me he propuesto conocer el pronóstico para estos pacientes de acuerdo valores de laboratorio objetivos y de esa forma lograr una justa comparación de dos escalas pronósticas de la HAA que son el Índice de Maddrey y la escala MELD (Model for End Stage Liver Disease) y concluir cuál de las dos es más útil, accesible y práctica en el servicio de emergencias. Tengo que destacar la importancia que tiene el laboratorio en el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica a través de valores bioquímicos objetivos. Por tanto cabe esperar que se disponga de un laboratorio para poder confirmar, descartar y valorar la gravedad y evolución de la hepatitis alcohólica aguda. La reserva funcional hepática puede estimarse por medio de pruebas que valoran de forma cuantitativa la función hepática por parámetros sencillos de realizar. Las pruebas cuantitativas de la función hepática son por lo general complejas y no se realizan en la práctica clínica; sin embargo, existen numerosos parámetros de fácil obtención que permiten valorar convenientemente la función hepática por laboratorio.

La labor del servicio de emergencias en relación con esta enfermedad es identificar precozmente a los pacientes con una hepatitis aguda alcohólica grave, que es la que se asocia con una mortalidad elevada, no menor al 50% y los costos que genera por el manejo de las complicaciones potenciales que le acompañan implicadas en la misma falla hepática son altísimos. Esto es necesario para iniciar con la mayor rapidez un tratamiento potencialmente beneficioso, teniendo en cuenta que una proporción significativa de estos pacientes se deteriorarán después de la presentación inicial, por lo que es de suma importancia identificarlos antes de que sus condiciones clínicas empeoren e incluso les impidan recibir tratamiento.

La magnitud del problema radica en que el 40% de los pacientes con H.A.A muere dentro de los 6 meses de iniciado el síndrome clínico, lo que pone de relieve la importancia de un diagnóstico y tratamiento apropiados para influir en este pronóstico tan desalentador.

Sin embargo la hepatitis alcohólica aguda constituye una causa de ingreso relativamente frecuente en los servicios de emergencia y su asociación como factor precipitante para complicaciones incluyendo alto porcentaje de causa de mortalidad a corto y mediano plazo; de acuerdo a algunas publicaciones, hace más interesante su investigación. La realización del estudio toma importancia para esclarecer qué escala es de uso más fácil y útil en la sala de urgencias para detectar estos pacientes potencialmente a complicarse “per se”.

Del total de ingresos a la sala de emergencias con HAA, el 40% se hospitalizan, y es ahí cuando la importancia se traslada a documentar un estudio sobre escalas que evalúen la gravedad de esta enfermedad para mejorar el pronóstico de estos pacientes. El estudio es factible y viable, sobre todo si tomamos en cuenta que están documentadas altos porcentajes de mortalidad por esta causa y con esto se pretende encontrar un modelo pronóstico que sea práctico, eficaz y oportuno para determinar qué pacientes son potencialmente candidatos a complicarse desde su ingreso; por lo que es necesario saber si alguna de las alteraciones está ligada y puede ser la desencadenante. Además los datos que se requiere son de fácil acceso y se calcula de una forma muy sencilla.

Además cabe recalcar que no se ha reportado estudio similar en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito ni en otro hospital del país y los estudios existentes de otros países son reportes de casos aislados o de series muy pequeñas. En los numerosos estudios clínicos publicados, la mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica es muy variable y oscila entre el 0 y el 60%. Actualmente el Gold estándar para valorar pronóstico en H.A.A es el Índice de Maddrey, es por eso que este estudio va encaminado a compararlo con la escala MELD y concluir cuál de las dos es mejor y más practica en el servicio de emergencias.

## CAPÍTULO II

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### RESEÑA HISTÓRICA.

El alcohol etílico representa un producto extraño para el organismo humano, capaz de generar toxicidad y muerte cuando se lo ingiere en cantidades excesivas. Múltiples evidencias relacionan el abuso del alcohol con un número mayor de sesenta enfermedades, algunas consideradas “benignas” como pancreatitis, cirrosis hepática (CH) o el síndrome de dependencia alcohólica, y otras que son evidentemente malignas como los tumores de la cabeza y del cuello, el hepatocarcinoma (HCC), y cáncer de esófago, páncreas, mama y colorrectal.<sup>13</sup>

Además, este tóxico está presente en la mitad de los accidentes laborales y de tráfico, acciones violentas (robos, asesinatos, suicidios), y genera otros problemas sociales y familiares graves. El impacto socio-económico que estos hechos conllevan convierte al alcoholismo en un problema sanitario de primer orden. En Estados Unidos el excesivo consumo de etanol es la principal causa de muerte evitable (200.000 individuos fallecidos/año) y en Colombia se relacionan con este tóxico 8.000 muertes al año.<sup>14-16</sup>

Estudios recientes han revelado que la mortalidad asociada al alcohol en la población ecuatoriana ha aumentado en la última década, por un descenso de los procesos agudos (accidentes de tráfico y laborales), pero no de las enfermedades crónicas.

La enfermedad hepática, representa un problema de gran impacto en nuestro país ya que según el INEC 2014 ésta se ubica séptima como causa de mortalidad en general con 2.005 muertes de las 63.104 (1.161 hombres, 844 mujeres), dicha cifra representa el 3,18% del total con una tasa 12,71.<sup>17</sup>

Abarca et al<sup>1</sup> en su estudio “Carlos Andrade Marín” Hospital, 15 years of retrospective evaluation, 1989-2003” realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito señala que el promedio de edad al diagnóstico de cirrosis hepática es de 64,1 años +/- 12,7 años.

La etiología de la misma es causada por: **alcohol 48,31%**, no determinada 44,16%, viral 2,86% y otras en el 4,67% (incluye autoinmune, tóxica, cardíaca, biliar). El mismo estudio señala que las causas de muerte son: hemorragia variceal 37,7%, síndrome hepatorenal 30,1%, insuficiencia hepática 24,6%, sangrado digestivo alto no variceal 2,2%, carcinoma hepatocelular 2,7% y causas extrahepáticas en un 2,7%.<sup>1-2</sup>

La causalidad entre el consumo excesivo de alcohol y el desarrollo de lesiones hepáticas es conocida desde hace muchos siglos. El alcohol etílico es considerado, hoy en día, una de las causas más frecuentes de CH y la segunda de trasplante hepático (TH) en el mundo. Estudios observacionales longitudinales de la población en distintos países han demostrado que los cambios en los hábitos de consumo de alcohol (abstención en EE.UU. tras la denominada “Ley Seca” o durante las guerras mundiales en Europa) se asocian con modificaciones paralelas en la mortalidad por CH. Además, el desarrollo de modelos experimentales, en animales a los que se les administraba alcohol intragástrico, ha permitido reproducir las lesiones hepáticas causadas por este tóxico y conocer los posibles mecanismos implicados en su patogenia.<sup>20-22</sup>

En la actualidad se denomina “hepatopatía alcohólica” (HPA) al espectro de lesiones provocadas en el hígado por el etanol. En este concepto se incluyen tres síndromes evolutivos: la esteatosis hepática alcohólica (EHA), la hepatitis alcohólica (HA) y la cirrosis hepática alcohólica (CHA).

Se trata de tres entidades anatomoclínicas de las que la EHA representa la fase inicial, mientras que la HA y la CHA constituyen etapas más graves de la misma enfermedad. Hoy en día se sabe que la EHA aparece en el 90% de los individuos que abusan del alcohol, que un 10-35% de alcohólicos desarrollan HA y que solo el 8-20% llegan a desarrollar una CHA.

Aunque la cantidad de alcohol consumido y el tiempo de abuso parecen ser determinantes en el desarrollo de la HPA, no disponemos de estudios epidemiológicos aleatorizados y a largo plazo que evalúen estas variables de forma fiable. A pesar de que algunos organismos internacionales han intentado definir qué es un consumo de alcohol “peligroso para la salud”, la terminología sobre el abuso de este tóxico (consumo estándar, moderado, fuerte, alcoholismo, dependencia, etc.) y su repercusión sobre la salud son confusos.

A criterio de la mayoría de los autores, para tener un riesgo significativo de desarrollar una HPA se precisa un consumo diario de al menos 40-80 g/día de alcohol en los varones (promedio de 60 g/d) y de 20-40 g/día en las mujeres (promedio de 30 gr/d), y durante al menos 10 años. Sin embargo, parece que, además de la cantidad y el tiempo de abuso alcohólico, algunos factores condicionantes son necesarios como los ambientales y/o genéticos, que expliquen por qué solo aparecen lesiones hepáticas en algunos alcohólicos, por qué la HPA no es progresiva en todos los casos y el motivo de que la lesión no revierta a pesar de abandonar este hábito en todos los casos.<sup>23-25</sup>

Actualmente se acepta que el mecanismo por el cual el etanol produce daño hepático es multifactorial, y en él participan los efectos dañinos del alcohol y de su metabolismo junto con factores de susceptibilidad individual.

Una vez que se ingiere, el alcohol es rápidamente absorbido por el estómago y el intestino delgado, desde donde se distribuye por el agua corporal. El 10% del alcohol absorbido es eliminado por los riñones, la piel y los pulmones. El resto es metabolizado en el hígado, donde sufre dos procesos oxidativos que lo transforman primero en acetaldehído (AcH) y después en acetato. En el interior del hepatocito existen tres sistemas enzimáticos capaces de oxidar el etanol a AcH:

**1. Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa (SADH):** es la principal vía de oxidación del alcohol y se localiza en el citosol. La ADH es una enzima que utiliza la nicotinamida (NAD) como cofactor y, aunque el hígado es su principal localización, también está presente en el estómago, intestino delgado, riñón y cerebro. Se han identificado 5 clases de isoenzimas de la ADH hepática (I a V),

con distinta afinidad por el etanol y codificadas en 7 locus genéticos diferentes. La actividad de la ADH en la mucosa gástrica se encuentra disminuida en los gastrectomizados y en los individuos que toman salicilatos o antihistamínicos H2 (ranitidina, cimetidina), por lo que en estas situaciones la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de toxicidad hepática. <sup>26-29</sup>

**2. Sistema microsomal oxidativo (MEOS):** está localizado en el retículo endoplásmico del hepatocito y es el mecanismo principal de adaptación en el alcoholismo crónico, cuando se encuentra saturada la capacidad de la ADH. El citocromo CYP2E1 es la fracción de este complejo inducible por el alcohol y su hipertrofia produce un exceso de radicales libres (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidróxilo) y subsiguiente estrés oxidativo con daño hepatocitario.

**3. Vía de la catalasa:** se localiza en los peroxisomas y mitocondrias de los hepatocitos y su papel en la oxidación del etanol es mínimo, limitado por la cantidad de peróxido de hidrógeno que genera esta reacción.

El AcH, producto de la oxidación del etanol, presenta una segunda oxidación hepatocitaria cuyo producto final es el acetato, el cual se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A. Dicha reacción es catalizada por la enzima aldehído-deshidrogenasa (ALDH), de la cual se conocen dos isoenzimas: una se localiza en el citosol y se activa cuando la concentración de AcH es elevada (ALDH-1); la otra en las mitocondrias y actúa en condiciones fisiológicas (ALDH-2). <sup>30-32</sup>

Las alteraciones funcionales y morfológicas que provoca el alcohol en los hepatocitos se explican por las consecuencias de su metabolismo:

**-Formación de acetaldehído (AcH):** el AcH es considerado el principal responsable de los efectos nocivos del alcohol en el hígado, páncreas, estómago, corazón y cerebro. Este metabolito es capaz de reproducir las lesiones de la HPA en animales de experimentación, y en humanos se ha encontrado una correlación positiva entre la concentración de AcH y la gravedad del daño celular. Entre los mecanismos tóxicos atribuidos al AcH se encuentran sus efectos sobre la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, así como su capacidad para formar aductos con proteínas

intracelulares, como AcH-tubulina o AcH-actina. Ambos efectos activan el sistema inmunitario y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Además, la unión del AcH a la tubulina altera el sistema de secreción celular de proteínas, cuyo exceso retiene agua en el citosol, dando lugar al hinchamiento y degeneración hídrica de la célula hepática, característicos de la HPA. El AcH también es tóxico para las mitocondrias, alterando la fosforilación oxidativa y la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Dicha alteración se corresponde con la imagen al microscopio óptico de “megamitocondrias”.

Por último, se ha demostrado que el AcH es capaz de estimular la fibrogénesis y la carcinogénesis, a través de la regulación del gen del colágeno y del daño que produce en la síntesis y reparación de ADN celular, respectivamente. <sup>33</sup>

**-Desequilibrio redox (NAD/NADH):** la oxidación del etanol libera un hidrogenión ( $H^+$ ), que es captado por la NAD, la cual se transforma en NADH. Cuando existe una sobrecarga de alcohol, se produce un exceso de NADH y un déficit de NAD. Este desequilibrio altera algunos procesos metabólicos:

- a) El ácido pirúvico deriva a ácido láctico, en lugar de ingresar en el ciclo de Krebs. Esta hiperlactacidemia disminuye la capacidad renal para excretar ácido úrico, siendo ésta una de las causas de la hiperuricemia frecuentemente observada en el alcohólico;
- b) Disminuye la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, aumentando su síntesis y la de  $\alpha$ -glicerofosfato. Como consecuencia de ello, se sintetizan triglicéridos en exceso y se produce un hígado graso;
- c) Puede aparecer hipoglucemia por inhibición de la gluconeogénesis y consumo de los depósitos de glucógeno;
- d) El aumento de NADH activa la xantino-oxidasa, la cual oxida la hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico. La hiperuricemia alcohólica, que es reversible y desaparece con la abstinencia, puede precipitar o agravar un ataque de gota. <sup>34-35</sup>

- **Estrés oxidativo y lipoperoxidación lipídica.** Durante el metabolismo hepatocitario del alcohol se produce un exceso de radicales libres de oxígeno y una disminución de los agentes antioxidantes fisiológicos. La consecuencia es un desequilibrio o estrés oxidativo. Los radicales libres de oxígeno en exceso dañan el ADN y las proteínas esenciales para las células. Además, inician una reacción en cadena de peroxidación de los lípidos, que lleva al daño mitocondrial y a la muerte celular. Durante el proceso de lipoperoxidación se forman aldehídos como el malonildialdehído y el 4-hidroxinonal que, al igual que el AcH, activan al sistema inmunitario y estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer (macrófagos hepáticos). Entre estas citoquinas hay que destacar al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el cual desempeña un papel fundamental en la patogenia de la HPA al inducir apoptosis y necrosis celular. Por otro lado, el alcohol produce una disminución de sustancias antioxidantes, como el glutatión, al deprimir la actividad de la S-adenosilmetionina, enzima clave del metabolismo de la metionina cuyo producto final es el glutatión. A pesar del abuso del alcohol, solo alrededor del 13% de los alcohólicos desarrollan enfermedad hepática. Además, la EHA no progresa a una HA o a una CHA en todos los casos. No se conoce la causa ni el mecanismo por el que se producen estas diferencias entre los individuos alcohólicos, pero se han identificado algunos factores que pueden aumentar esta susceptibilidad.

-Edad: la edad típica de presentación se encuentra entre 40 y 50 años.

-Sexo: la mujer es más susceptible al alcohol y desarrolla CHA a una edad más temprana y con un consumo menor, incluso aunque suprima la ingesta. No se conoce el motivo, pero se especula que las diferencias en el tamaño y composición corporales entre ambos sexos, la menor actividad de la ADH gástrica en las mujeres, y los distintos estímulos hormonales, podrían intervenir en esta susceptibilidad. A pesar de este mayor riesgo, la mayoría de pacientes con HPA son varones, probablemente porque el riesgo de dependencia y abuso de alcohol es significativamente mayor en ellos. <sup>36</sup>

-Etnia: las tasas de desarrollo de CHA y de mortalidad son mayores en africanos e hispanos y menor en los caucásicos.

-Estado de nutrición: actualmente se sabe que tanto la desnutrición como la obesidad del alcohólico se asocian a lesiones hepáticas más graves. Algunos estudios han identificado que un IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> en el hombre y > 25 kg/m<sup>2</sup> en la mujer son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hepatopatía, incluyendo la alcohólica. La obesidad potencia la severidad de la HPA y favorece la progresión a CHA.

La carencia de vitaminas, antioxidantes o el consumo de grasas poli-insaturadas en exceso favorecen el estrés oxidativo y el daño hepatocitario. Además, el alcohol favorece la absorción intestinal de hierro y este metal es capaz de catalizar la producción de radicales libres de oxígeno y contribuir al desequilibrio oxidativo producido durante el metabolismo del propio etanol.<sup>37</sup>

-Tabaquismo: el consumo de cigarrillos también acelera la progresión de la fibrosis en sujetos con HPA. Esta acción es particularmente evidente en los bebedores infectados por el virus de la hepatitis C (VHC).

-Patrón de consumo y tipo de bebida: además de los gramos de alcohol diarios, algunos estudios demuestran que el riesgo de HPA es mayor con la toma de cerveza y licores y menor con la de vino. Parece que beber fuera de las comidas e ingerir más de 5 bebidas de una vez, también aumentan el riesgo.

- Factores genéticos: existe mayor prevalencia de alcoholismo en niños de padres biológicos alcohólicos y en gemelos monocigotos. Se han encontrado asociaciones de la HPA con algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA y con diferentes polimorfismos o mutaciones de los genes que codifican algunas enzimas del metabolismo del alcohol, como la ADH y la ALDH. También se han encontrado algunos polimorfismos del citocromo CYP2E1, de algunas citoquinas y de genes promotores de fibrosis.<sup>32</sup>

-Infecciones por virus hepatotropos: en alrededor del 14% de pacientes coexisten alcoholismo e infección por el VHC. Parece que ambos factores actúan de forma sinérgica ya que dicha asociación empeora el pronóstico de la hepatopatía, aumenta la mortalidad, y favorece la aparición de CH y de HCC. Se ha propuesto que el alcohol puede aumentar la viremia, alterar la respuesta inmunitaria al virus y disminuir la eficacia del tratamiento antiviral, y que el VHC puede potenciar el estrés oxidativo causado por el metabolismo del etanol. Se ha propuesto una asociación similar con el virus de la hepatitis B, aunque esta relación no es tan evidente.<sup>38-39-40</sup>

-Exposición a hepatotoxinas: algunas sustancias como la vitamina A o el acetaminofén (paracetamol) actúan de forma sinérgica con el alcohol y aumentan el riesgo de daño hepático, incluso a dosis terapéuticas.

El alcohol es capaz de producir un espectro de lesiones hepáticas y una serie de manifestaciones clínicas secundarias que tradicionalmente se han agrupado en tres síndromes anatomoclínicos: Esteatosis hepática alcohólica (EHA), hepatitis alcohólica (HA) y cirrosis hepática alcohólica (CHA). En las tres entidades mencionadas, las alteraciones histológicas predominan en la zona 3 del lobulillo (área centrolobulillar o perivenular) donde existe una mayor concentración de las enzimas que intervienen en el metabolismo hepático del alcohol y también más hipoxia.

A continuación se describirá brevemente cada una de ellas para luego enfocarnos en la HAA que es la entidad clínica de nuestro interés en esta tesina de grado.<sup>41</sup>

### **Esteatosis hepática alcohólica (EHA).**

Forma más frecuente y benigna de HPA y está caracterizada por presentar depósito de triglicéridos en forma de vacuolas en el citoplasma de los hepatocitos. Su forma más frecuente es la esteatosis macrovacuolar que consiste en pequeñas vacuolas llenas de grasa que confluyen en grandes vacuolas, las cuales pueden desplazar el núcleo y resto de organelas celulares. En su patogenia pueden intervenir el aumento en la síntesis hepática de ácidos grasos, el descenso en su metabolismo y un bloqueo en su transporte desde el hígado a la sangre en forma de lipoproteínas, así

como un aumento en la movilización de triglicéridos desde el tejido adiposo al hígado. En ocasiones la esteatosis hepática adopta un patrón microvesicular, en el que las microvacuolas no se unen para formar las grandes vacuolas. Esta degeneración grasa es similar a la del síndrome de Reye o a la del embarazo y está relacionada con un fallo en la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Por último, raras veces la esteatosis es mixta, macro o microvesicular, y masiva comprometiendo al 100% de los hepatocitos. Cuando el depósito de grasa ocupa toda la célula, ésta puede romper la membrana celular y producir una reacción inflamatoria granulomatosa, dando lugar a los típicos “lipogranulomas”. Ocasionalmente es posible hallar, junto a la esteatosis, depósito de colágeno alrededor de las venas centrolobulillares (fibrosis perivenular o pericentral), en ausencia de inflamación o de otros signos de HA.<sup>42</sup>

La EHA suele ser asintomática y manifestarse solo por una hepatomegalia blanda e indolora. En ocasiones aparecen síntomas inespecíficos como náuseas o vómitos, astenia y molestia en el hipocondrio derecho. Las pruebas de laboratorio suelen ser normales, aunque no es raro encontrar un aumento ligero en el valor de la aspartato-amino-transferasa (AST<100 U/l). Además es frecuente encontrar niveles elevados de gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT), del volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM), del colesterol-HDL y del ácido úrico, pero estos parámetros se relacionan con el abuso de alcohol y no con la lesión hepática.

En esta fase de la HPA las pruebas de función hepatocelular (albúmina, bilirrubina, protrombina) generalmente no se alteran y tampoco suelen encontrarse déficits nutricionales.

Una técnica de imagen muy útil para el diagnóstico de la EHA es la ecografía abdominal, ya que permite observar un hígado hiperecogénico “brillante”, que traduce un depósito grasa moderado o intenso. No es posible diferenciar mediante la ecografía aquellos pacientes que tienen, además de grasa, inflamación o fibrosis. Es importante comentar que no existen datos clínicos ni parámetros biológicos que permitan identificar a los individuos con EHA y mayor riesgo de progresión a CH.<sup>43</sup>

## **Hepatitis alcohólica (HA).**

En esta entidad clínica las lesiones morfológicas y las manifestaciones clínicas son mucho más graves que en la EHA. Es difícil conocer su prevalencia real sin efectuar una biopsia hepática, pero se calcula que aparece en alrededor del 20% de los alcohólicos (10-35%), generalmente tras periodos de consumo excesivo y prolongados.

El diagnóstico histopatológico de la HA exige la coexistencia de degeneración y necrosis celular, infiltrado inflamatorio de leucocitos (predominio polimorfo nuclear) alrededor de las zonas de necrosis y fibrosis pericelular. Como ya se ha mencionado, estos hallazgos son más frecuentes alrededor de la zona centrolobulillar. En la denominada “degeneración hidrópica” los hepatocitos aparecen hinchados o balonzados y con el citoplasma claro. Se acepta que es debido a una alteración de la bomba Na-K de la membrana celular que impide que se elimine el agua, o a una disfunción del sistema de microtúbulos que no permite que se secreten las proteínas. La consecuencia es la necrosis y muerte celular. En estadios iniciales, la fibrosis hepática de la HA se localiza en el espacio de Disse (“colagenización o capilarización sinusoidal”) y envuelve de forma característica a los hepatocitos (fibrosis pericelular). Además, es frecuente, aunque no necesario, encontrar esteatosis, proliferación de conductos biliares, megamitocondrias, cuerpos acidófilos, y cuerpos (o hialina) de Mallory (agregados perinucleares de material proteínico y eosinófilo, consecuencia de una alteración de la vía ubiquitina-proteasomas). Además de en la HPA, es posible observar también hialina de Mallory en la enfermedad de Wilson, colestasis crónicas, diabetes, hepatopatía grasa no alcohólica, enfermedad de Weber-Christian y tras la toma de maleato de perhexelina.<sup>44-46</sup> La HA puede ser asintomática, o cursar con una clínica inespecífica: náuseas, vómitos, anorexia, debilidad muscular, pérdida de peso y diarrea. La forma más característica es la presentación aguda que es la asociación de ictericia, dolor abdominal, hepatomegalia, fiebre y leucocitosis. La ictericia aparece en el 25% de las HA, asociada a un aumento de la bilirrubina (BR) y a veces a un deterioro de la función hepática.

El dolor suele localizarse en epigastrio o en el hipocondrio derecho, simulando en ocasiones un cólico biliar. La hepatomegalia se detecta en el 75% de las HA y suele ser sensible a la palpación. La temperatura puede aumentar hasta 38,5-40 °C y se relaciona con el grado de inflamación hepática aunque cuando se asocia a leucocitosis, resulta obligado descartar una complicación infecciosa e implica mayor gravedad.

En algunas ocasiones es posible escuchar un soplo sistólico sobre la superficie del hígado, consecuencia de un aumento del flujo en la arteria hepática. Un 5-10% de casos son graves y se añaden manifestaciones de insuficiencia hepática como encefalopatía hepática, insuficiencia renal, coagulopatía o ascitis. En la exploración física es frecuente encontrar signos de malnutrición, ictericia cutáneo-mucosa y estigmas de alcoholismo como eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares, hipertrofia parotídea, atrofia de eminencias tenar e hipotenar, y contracturas de Dupuytren. También puede observarse atrofia testicular e hipogonadismo, insuficiencia cardiaca por miocardiopatía dilatada, neuropatía periférica, atrofia muscular y demencia.<sup>47-48</sup>

Es típico en las pruebas de laboratorio encontrar valores elevados de AST, con frecuencia inferior a 400 U/l, y un cociente con la alanino-amino-transferasa (ALT)  $AST/ALT > 2$ . La fosfatasa alcalina puede estar aumentada pero no es específica ni sensible; la bilirrubina total suele ser superior a 2 mg/dl y con frecuencia por encima de 10 mg/dl que denota un HAA grave. La GGT, el VCM y otros marcadores de alcoholismo también aparecen elevados. También es frecuente encontrar cierto grado de anemia y trombocitopenia por toxicidad directa del propio alcohol o por el desarrollo de hipertensión portal. La hipoalbuminemia, la alteración del tiempo de protrombina o alargamiento del INR son signos de insuficiencia hepática y comportan mayor gravedad del episodio de HA. La ecografía abdominal no es capaz de detectar fibrosis incipiente ni la inflamación característica de la HA. Ecográficamente se ha descrito el signo de los “canales paralelos”, que traduce el aumento del diámetro de la arteria hepática típico de la HA, observándose en estos casos paralela a la vena porta.<sup>49</sup>

Se han utilizado una variedad de sistemas de puntuación para evaluar la gravedad de la hepatitis alcohólica aguda y para guiar el tratamiento. Los componentes de los sistemas de puntuación utilizada para evaluar el pronóstico en la hepatitis alcohólica. Dentro de las cuales tenemos la índice discriminante de Maddrey, la escala de Glasgow, y la puntuación obtenida en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD), que ayudan al galeno a decidir si los corticosteroides deben iniciarse, mientras que la puntuación de Lille (o modelo) está diseñado para ayudar al médico decidir si dejar de corticosteroides después de 1 semana de administración. <sup>50-52</sup>

Estos sistemas de puntuación comparten elementos comunes, tales como el nivel de bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina (o INR). La función discriminante de Maddrey tiene la ventaja de ser la prueba en uso más largo, pero puede ser difícil de marcar cuando solamente el INR, y no el tiempo de protrombina (real y control), está disponible. La puntuación de Glasgow, al menos en un estudio, mostró que los pacientes con un alto valor para la función discriminante de Maddrey eran susceptibles de beneficiarse de corticosteroides.<sup>53</sup>

La puntuación de la **escala MELD** es fácil de determinar; un valor de MELD más alto indica un peor pronóstico y su utilidad en la evaluación de la severidad de la hepatitis alcohólica aguda se ha sugerido en estudios retrospectivos.

**La función discriminante de Maddrey** se calcula como el nivel de  $[4,6 \times (\text{protrombina control de tiempo del tiempo de protrombina del paciente, en segundos})] + \text{bilirrubina sérica, en miligramos por decilitro}$ .

Un valor de más de 32 indica la hepatitis alcohólica grave y es el punto de corte para iniciar tratamiento con corticoides. En el 2005, los investigadores de Glasgow informaron los resultados de un análisis de regresión logística por pasos que identifican las variables relacionadas con la supervivencia 28 días y 84 días después de su ingreso en una gran cohorte de pacientes con hepatitis alcohólica; sobre la base de estos resultados, se desarrolló una nueva herramienta de evaluación, denominado grado hepatitis alcohólica Glasgow (que no debe confundirse con la escala de coma de

Glasgow). Con esta herramienta, la edad, el recuento de glóbulos blancos en sangre periférica, nitrógeno de urea y las concentraciones de bilirrubina y tiempo de protrombina o INR se utilizan para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte en ausencia de tratamiento con el fin de seleccionar a los que pueden beneficiarse de la administración de corticosteroides.

Un estudio demostró que los pacientes con función discriminante de un Maddrey de 32 o más y una puntuación hepatitis alcohólica Glasgow de 9 o más que fueron tratados con corticosteroides tuvieron una tasa de supervivencia de 84 días del 59%, en comparación con una tasa de supervivencia del 38% entre los pacientes no tratados.<sup>54</sup>

Algunos pacientes con hepatitis alcohólica se convertirán en candidatos a trasplante hepático. La puntuación MELD, que se basa en una escala numérica, predice el riesgo de muerte de un paciente a la espera de un trasplante de hígado; la puntuación se basa en los niveles séricos de creatinina y bilirrubina y el INR. En dos estudios retrospectivos, la puntuación MELD predijo mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis alcohólica, al igual o mejor que la función discriminante de Maddrey. Una puntuación MELD de 21 o más se asoció con una mortalidad a los 90 días del 20%; Dunn et al.<sup>43</sup> sugiere que una puntuación igual o mayor a 21 es un umbral adecuado para la colocación de un paciente en los ensayos experimentales que aborden el uso de "agentes terapéuticos potenciales." <sup>43</sup>

La puntuación Lille, que se basa en los datos de pretratamiento más la respuesta de los niveles séricos de bilirrubina a un tratamiento de 7 días de tratamiento con corticosteroides, se puede utilizar para determinar si los corticosteroides deben suspenderse por falta de respuesta.

La validez de la puntuación de Glasgow y de la puntuación Lille aún no se ha establecido en las poblaciones fuera de sus países de origen.<sup>55</sup>

### **Cirrosis hepática alcohólica (CHA)**

Esta enfermedad constituye el estadio evolutivo final de la HPA. Generalmente la HA es la lesión

precursora, pero se han documentado casos en los que la CHA apareció tras una EHA con fibrosis perivenular central, una fibrosis hepática o una hepatitis crónica activa alcohólica.

La arquitectura normal del lobulillo es sustituida por puentes de fibrosis que rodean a nódulos de regeneración hepatocitaria, de forma similar a lo que sucede en las CH de otras etiologías.

La CHA suele reconocerse porque estos nódulos son menores de 3 mm (cirrosis micronodular o de Laennec), aunque cuando coexisten otras agresiones, como la infección por el VHC, o se suprime el alcohol durante varios años, puede transformarse en macronodular o en mixta. La CHA puede asociarse a lesiones de HA, que suelen ser más intensas en la periferia de los nódulos de regeneración. En estos casos, es posible ver infiltración grasa, hialina de Mallory, necrosis hialina esclerosante u otras lesiones típicas de la HPA, rasgos que permiten diferenciarla de otras CH no alcohólicas.

La CHA puede ser asintomática y diagnosticarse en la autopsia o de forma accidental, o bien manifestarse con síntomas inespecíficos (náuseas, astenia, molestias abdominales, etc.) o por cualquiera de sus descompensaciones (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices). Aunque la exploración física puede ser normal, habitualmente son evidentes algunos signos característicos como eritema palmar, arañas vasculares, ginecomastia, falta de vello, ictericia o malnutrición. Algunos signos más específicos de etiología alcohólica incluyen la hipertrofia parotídea, retracción palmar e hipogonadismo. Puede palparse un hígado de borde nodular y presentar circulación colateral abdominal, semiología de ascitis y esplenomegalia.

Las pruebas de laboratorio pueden ser normales cuando la CH está compensada o el paciente cumple la abstinencia. La BR, albúmina, protrombina, INR y factores de coagulación son útiles para conocer el grado de deterioro de la función hepática. La hipergammaglobulinemia es común con otras causas de CH, pero el aumento de la inmunoglobulina A es específico de la CHA. No existen datos diagnósticos de CHA en la ecografía abdominal, ya que el cambio en el tamaño del hígado, la heteroecogenicidad de su parénquima o la presencia de ascitis son hallazgos comunes a la CH de

cualquier etiología.<sup>56-60</sup>

Otras formas de hepatopatía alcohólica

### **Colestasis alcohólica.**

Se ha descrito la colestasis simple atribuible al efecto tóxico del alcohol sobre la secreción biliar. Pero lo más habitual es una colestasis grave asociada a esteatosis masiva, esteatosis microvesicular o lesiones de HA severas. Esta colestasis es de instauración brusca, simulando una obstrucción de la vía biliar, y suele cursar con insuficiencia hepática grave. Debe sospecharse en aquellos alcohólicos crónicos que han aumentado la cantidad de alcohol ingerido y descuidado su nutrición y que presentan un aumento de la BR y de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina.

### **Síndrome de Zieve.**

Es un tipo de HA en el que las lesiones histológicas típicas de HA se asocian a esteatosis masiva, anemia hemolítica e hiperlipidemia.

### **Hepatitis crónica alcohólica.**

En algunos alcohólicos aparecen lesiones idénticas a las hepatitis virales, pero que se recuperan con la abstinencia. No se asocia a manifestaciones clínicas típicas y en la analítica destacan los marcadores de alcoholismo.

### **Fibrosis hepática.**

Es una entidad infrecuente en la que existe un aumento del colágeno hepático sin esteatosis ni lesiones de HA. Puede existir una hepatomegalia y trastornos generales inespecíficos, junto a un aumento discreto de las transaminasas. En ocasiones se detectan signos de hipertensión portal como esplenomegalia y ascitis. Su diagnóstico es un indicador morfológico de progresión a cirrosis.

### **Hepatocarcinoma.**

Aparece en el 5-15% de pacientes con CHA. Su mecanismo patogénico no se conoce, aunque se ha

relacionado con la coinfección viral, con los fenómenos de inflamación crónica, necrosis y regeneración, y también con la inducción enzimática del citocromo CYP2E, el cual podría favorecer la formación de carcinogénicos contenidos en el tabaco, nitrosaminas, etc.

### **Diagnóstico de la hepatopatía alcohólica.**

Para poder establecer el diagnóstico de HPA es necesario confirmar el consumo excesivo de alcohol, documentar la existencia de enfermedad hepática relacionada con este tóxico y descartar otras causas de enfermedad hepática.

### **Confirmación del alcoholismo**

Antes que nada se basa en la sospecha clínica y el interrogatorio al paciente sobre el patrón, tipo y cantidad de alcohol que consume. Además, el médico debe ayudarse de la información obtenida de familiares y/o personas que convivan con el individuo, de cuestionarios específicos y de algunos marcadores biológicos de alcoholismo.

#### **- Cálculo de la cantidad de alcohol ingerido.**

Debe tomarse nota del tipo y número de bebidas alcohólicas diarias o semanales para calcular los gramos de alcohol y el riesgo de toxicidad.

#### **- Detección de alcoholismo.**

- Interrogatorio: cálculo de cantidad de alcohol ingerido y cuestionarios específicos de alcoholismo.
- Marcadores biológicos: VCM > 95-100 fl; GGT > 2,5 valor normal.

#### **- Diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.**

- Exploración física: estigmas de hepatopatía, hepatomegalia, ictericia, ascitis, encefalopatía.
- Laboratorio: ↑ AST, AST/ALT >2, ↑ BR, ↓albúmina, ↑ tº protrombina, dislipemia, ↑ácido úrico, anemia y trombocitopenia.<sup>45</sup>

- Pruebas de imagen: ecografía abdominal.
- Biopsia hepática: percutánea/transyugular en pacientes con coagulopatía.
- Métodos de diagnóstico no invasivos: citoqueratina en plasma, test de Forns, fórmula Apri, FibroScan (elastografía transitoria).

**- Descartar otras causas de hepatopatía.**

- Enfermedad hepática grasa no alcohólica.
- Hemocromatosis genética.

**- Cuestionarios sobre el consumo de alcohol.**

Consisten en una serie de preguntas destinadas a obtener información sobre la cantidad y la frecuencia con la que el paciente bebe alcohol, así como sobre las consecuencias sociales o psicológicas de dicho consumo. Cada respuesta recibe una puntuación y el resultado global determina si el test es positivo para alcoholismo. Entre los cuestionarios más utilizados se encuentran el CAGE, el MAST (Michigan Alcoholism Screening Test) y el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test). Dichos cuestionarios han demostrado una alta sensibilidad (85-98%) y especificidad (76-89%). Sin embargo, en muchas ocasiones se debe ser escéptico con las respuestas y tener en cuenta que el enfermo tiende a minimizar la cantidad de alcohol que bebe, y que el consumo en las mujeres frecuentemente es oculto.<sup>61-65</sup>

**- Marcadores biológicos de alcoholismo.**

Algunos tienen alta sensibilidad, pero la mayoría son poco específicos para detectar el abuso de alcohol y pueden alterarse también en otros procesos. Entre ellos se encuentran la GGT, el VCM de los hematíes y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). La combinación de una GGT superior a 2,5 veces su valor normal con un VCM por encima de 95-100 fl, o la tendencia a la normalización en sus valores durante la abstinencia alcohólica, mejoran la sensibilidad de estos marcadores. Aunque inicialmente hubo gran entusiasmo con el valor de la CDT en el diagnóstico

del alcoholismo, su baja sensibilidad y especificidad han limitado su uso.<sup>66</sup>

### **- Diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.**

No se conoce con exactitud la cantidad de alcohol que se requiere para situar a un individuo en riesgo de desarrollar una hepatopatía, aunque en los últimos años la mayoría de autores la fijan en una cantidad igual o superior a 20 g/día en las mujeres y a 40 g/día en los hombres, durante 5 a 10 años.

En el caso de la HA, lo habitual es que se trate de un bebedor crónico de más de 100 g/día de alcohol y durante más de 1 o 2 décadas. No es infrecuente la abstinencia varias semanas antes de la hospitalización por una HA, aunque cuando el cuadro aparece después de 3 meses de abstinencia debería sospecharse una CHA o bien otras causas de enfermedad hepática.<sup>67</sup>

Al examen físico puede ser normal o mostrar signos de HPA (hipertrofia parotídea, eritrosis palmar, contractura de Dupuytren, signos de feminización) y/o de CH (encefalopatía hepática, circulación colateral en la pared abdominal, ascitis, edemas, arañas vasculares). Puede palparse una hepatomegalia y en la HA escucharse un soplo en el hipocondrio derecho. El clínico debe ser cauto a la hora de interpretar estos signos ya que, en general, tienen poca sensibilidad y especificidad.

Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en la EHA e incluso en la CHA compensada, pero es característico de la HPA el aumento de la AST y del cociente AST/ALT. Valores de AST superiores a 500 U/l o de ALT superiores a 200 U/l son excepcionales en la HA y se han descrito en la esteatosis aguda masiva, pero obligan a descartar otras etiologías como sobredosis concomitante de paracetamol. Es frecuente encontrar alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia, leucocitosis/leucopenia), metabólicas (hiperuricemia, hipertrigliceridemia y aumento de HDL-colesterol) y de los parámetros nutricionales.

En la hepatopatía avanzada se alteran los parámetros de función hepática (BR, protrombina, INR, albúmina).<sup>68</sup>

Tanto la ecografía abdominal como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son capaces de detectar que existe enfermedad hepática, aunque no discriminan si existe inflamación o fibrosis ni sirven para establecer la etiología. Con una simple ecografía abdominal es posible diagnosticar un hígado graso, una CH, o un HCC. Además, permite descartar otras causas de alteración de las pruebas hepáticas como patología obstructiva biliar o procesos neoplásicos que infiltran el parénquima hepático.

Aunque no es imprescindible para el manejo de esta enfermedad, la biopsia hepática es útil para establecer el diagnóstico definitivo, conocer la gravedad de las lesiones y orientar sobre el pronóstico de la enfermedad. Hoy en día sigue siendo el Gold standard para clasificar a los enfermos, valorar el estadio de fibrosis y detectar lesiones hepáticas de otra etiología.

Durante años, la laparoscopia permitió obtener una visión macroscópica del hígado y la toma de biopsias dirigidas, un procedimiento de indudable menor riesgo que las biopsias percutáneas realizadas a ciegas.

El advenimiento de la ecografía proporcionó la oportunidad de realizar biopsias percutáneas con control ecográfico y la técnica fue desplazando de un modo progresivo a la laparoscopia.

Hoy en día, el procedimiento se realiza habitualmente mediante una punción percutánea dirigida por ecografía. De acuerdo con las guías americanas, la biopsia hepática está indicada en aquellos pacientes con un diagnóstico clínico de HA grave en quienes se valora la posibilidad de tratamiento farmacológico, o en aquellos con un diagnóstico dudoso.<sup>69-70</sup>

Recientemente se ha comunicado la utilidad de la citoqueratina 18 en el diagnóstico de la HA y como predictor de fibrosis hepática. Es un biomarcador plasmático de muerte celular y es probable que en el futuro sirva también para valorar la respuesta al tratamiento con corticoides de los pacientes con HA grave. En los últimos años también se han desarrollado algoritmos matemáticos (APRI, Forns) y se ha difundido el uso de la “elastografía transitoria” (FibroScan) para predecir el estadio de fibrosis. Estos métodos no invasivos han demostrado su utilidad en la hepatitis crónica C,

pero su valor en la HPA está aún por determinar.<sup>71</sup>

Entre las enfermedades del hígado que pueden presentar características clínicas y/o histológicas parecidas a las de la HPA se encuentran la enfermedad del hígado graso no alcohólica y la hemocromatosis hereditaria. El diagnóstico diferencial con la primera es especialmente difícil, ya que las lesiones histológicas son indistinguibles y en ocasiones no es fácil asegurar que el paciente no consume alcohol en exceso.

La asociación de un síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, dislipemia) o la toma de algunos fármacos (amiodarona, tamoxifeno) apoyan el diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico. También puede resultar difícil distinguir la hiperferritinemia y la siderosis hepática que aparecen con frecuencia en la HPA de las que se producen en la hemocromatosis hereditaria. La determinación de las mutaciones de esta enfermedad de transmisión genética y el índice hepático de hierro permiten diferenciarlas. La distinción de la HA grave con un síndrome de Budd-Chiari puede ser difícil y hacer necesaria la realización de una biopsia hepática.

El pronóstico de la HPA es muy variable pues depende de diversos factores, siendo los más importantes la persistencia o no del alcoholismo, la severidad de la lesión hepática y la intensidad de las manifestaciones clínicas.<sup>72</sup>

### **Supresión del consumo de alcohol.**

La abstinencia alcohólica es el principal indicador del pronóstico de la enfermedad. En la EHA el hígado puede llegar a normalizarse en menos de 6 semanas. En la HA el pronóstico es muy variable, aunque la abstinencia suele provocar una curación de las lesiones. En las mujeres, no obstante, el riesgo de evolución a CH puede mantenerse a pesar de la supresión del hábito enólico. En el caso de la CHA compensada, la supervivencia a los 5 años varía del 90% en el grupo de abstemios menos del 70% en el de bebedores activos. En el caso de la CHA descompensada, la supervivencia aumenta en un 30% en el grupo de abstemios.<sup>73-75</sup>

## **Tipo de lesión hepática**

La venopatía alcohólica (fibrosis perivenular central), colagenización sinusoidal, inflamación, necrosis focal o colestasis son indicadores de progresión, máxima si el paciente continúa con el hábito alcohólico o está infectado por el VHC. Por el contrario, las megamitocondrias parecen ser indicadores de buen pronóstico.

## **Marcadores clínicos y de laboratorio: índices pronósticos.**

Los enfermos con mayor riesgo de progresión de la HPA y menor supervivencia son aquellos con encefalopatía hepática, ascitis, ictericia, o infección bacteriana añadida. Los pacientes con hiperbilirrubinemia intensa (superior a 12 mg/dl), tiempo de protrombina alargado, insuficiencia renal o hipoalbuminemia también tienen mal pronóstico. Para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, se han desarrollado índices pronósticos que permiten calcular de forma objetiva la gravedad del episodio de HA y ayudar a identificar a los enfermos con peor pronóstico y con necesidad de tratamiento específico. Los más utilizados son el índice de Maddrey (IM), el sistema MELD (Mayo End-Stage Liver Disease), la escala de Glasgow y el tradicional Child-Turcotte-Pugh. Un IM superior o igual a 32 se corresponde con una HA grave y una mortalidad del 30-50% durante el primer mes del episodio; por el contrario, un IM inferior a 32 se asocia con una HA leve-moderada y una mortalidad del 17% en los primeros 30 días. Diferentes autores han encontrado que una puntuación MELD superior a 20 presenta una sensibilidad y especificidad similar a la del IM para seleccionar a los pacientes con peor pronóstico. Además, el cambio en 2 o más puntos de cualquiera de estos dos índices durante la primera semana de hospitalización predice un cambio en la mortalidad del episodio.<sup>76</sup>

## **Otros marcadores**

La existencia de hipertensión portal o cofactores como hepatitis crónica viral, obesidad, malnutrición o sobrecarga de hierro ensombrecen el pronóstico de la HPA.

La HA es considerada una lesión pre cirrótica, especialmente tras episodios repetidos de necro inflamación, cuando persiste el consumo de alcohol, y cuando se trata del sexo femenino. El pronóstico de la HA es muy variable: a corto plazo depende de la gravedad del episodio (mortalidad a los 30 días del 20% en las formas leves y del 30-60% en las graves). A largo plazo, el factor pronóstico más importante es la abstinencia alcohólica. Si la lesión inicial es leve, solo el 30% desarrollan CH en un periodo aproximado de 10 años; pero si es grave, el 70% acaban siendo cirróticos. La mortalidad se relaciona con el grado de insuficiencia hepática y con complicaciones como infecciones, delirium trémens o síndrome hepatorenal. El pronóstico de la CHA depende del grado funcional, del sexo y de la presencia de varices esofágicas.

Observaciones clínicas han asociado los valores de colesterol bajos (por debajo de 100 mg/dl) y el des-censo progresivo de la GGT (GGT inferior a 100 o ratio BR/GGT mayor que 1) con mayor mortalidad al año y peor pronóstico de la CHA. En general, el desarrollo de una CHA significa un acortamiento en la supervivencia. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva y el HCC. No se deben olvidar las causas extrahepáticas de muerte relacionadas con el alcohol como suicidios, accidentes o tumores diferentes al HCC. Los pacientes con CHA compensada y buena función hepática tienen una supervivencia del 50-60% a los 5 años y del 30-40% a los 10 años. Por el contrario, cuando la CHA está descompensada, solo viven el 15-20% a los 5 años y el 10% si ha aparecido ascitis. <sup>77</sup>

#### **- Índice de función discriminativa de Maddrey IDM**

$4,6 \times \text{tiempo de protrombina (segundos)} + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$

#### **- Índice de función discriminativa de Maddrey modificada IDMm**

$4,6 \times [\text{tiempo de protrombina} - \text{tiempo protrombina control (segundos)}] + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$

#### **- MELD**

$3,8 \times \log_e(\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,2 \times \log_e(\text{INR}) + 9,6 \times \log_e(\text{creatinina mg/dl})$

## **Tratamiento**

El pilar básico del tratamiento de la HPA es la abstinencia alcohólica. A ello deben añadirse unas medidas generales y otras específicas como los suplementos nutricionales y los corticoides en el caso de la HA grave. El IM y la puntuación MELD son los índices pronósticos más utilizados para decidir el inicio del tratamiento farmacológico en el primer día de hospitalización del paciente con una HA grave. El manejo de la CHA y de sus posibles complicaciones, como la ascitis, la EH o el sangrado por varices esofágicas, no difiere del indicado para la CH de otra etiología, incluyendo el TH.

### **- Abstinencia alcohólica.**

Debe ser la primera medida terapéutica en todos los casos. Los largos periodos de abstinencia consiguen mejorar la evolución del daño hepático, disminuir la presión portal, evitar la progresión a CH y aumentar la supervivencia en cualquiera de los estadios de la HPA. Esta mejoría ocurre en la mayoría de los casos tras tres meses de abstinencia, aunque es menos significativa entre las mujeres.

La dependencia alcohólica es difícil de tratar y con frecuencia es necesario un abordaje multidisciplinar que incluya medidas psicológicas y farmacológicas que ayuden a abandonar este hábito y a evitar la recaída. La determinación en sangre de la CDT, cuyo valor se normaliza tras 2 semanas sin consumir alcohol, puede ser útil para confirmar la abstinencia. Entre los medicamentos útiles para conseguir la abstinencia se encuentran los fármacos aversivos como el disulfiram o la cianamida, los anticraving que disminuyen el deseo compulsivo de alcohol y las recaídas como el acamprosato (acetilhomotaurina) o el baclofén, y los antagonistas de los opiáceos como la naltrexona. El médico no debe olvidar que el paciente alcohólico activo o que ha ingerido grandes dosis de alcohol las últimas semanas, puede desarrollar un síndrome de abstinencia durante las primeras 8-12 horas de hospitalización. La gravedad del mismo parece dosis dependiente, alcanzando una mortalidad del 15% en el caso del delirium trémens. Para prevenirlo, debe administrarse tiamina (100 mg/día) y ácido fólico (1 mg/día), además de una benzodiazepina

(diazepam, oxazepam, lorazepam) o el clometiazol. Puede añadirse un b-bloqueante (propranolol, 10 mg/6-8 horas, o atenolol, 50 mg/12 horas) cuando los síntomas neurovegetativos sean muy acentuados. En el caso de que la clínica sea muy grave, el paciente debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos. <sup>78-79</sup>

### **Nutrición.**

La malnutrición proteico-calórica, las deficiencias en vitaminas (A, D, K, B1 o tiamina, B12 o piridoxina, folato) y minerales, como el zinc, son frecuentes en el alcoholismo y ensombrecen el pronóstico de la HPA. Diferentes estudios sugieren que los suplementos nutricionales orales, enterales o parenterales, según la situación y gravedad del enfermo, mejoran la función hepática y la supervivencia del paciente con HPA, tanto en fase de HA como de CHA. La nutrición enteral total consiste en la administración de 2.000 kcal/día en infusión continua a través de una sonda nasogástrica especial y mediante una bomba peristáltica. Siempre que el paciente pueda tolerar la vía oral, los nutricionistas recomiendan una dieta de 1,2-1,5 g de proteínas/kg de peso y 35-40 kcal/kg/día en forma de comidas frecuentes, con un desayuno completo y una toma a la hora de acostarse.

### **Fármacos.**

Los corticoides y la pentoxifilina son los únicos fármacos que recomiendan las guías clínicas para el tratamiento farmacológico de la HA grave.

### **Corticoides.**

El mecanismo por el que pueden ser beneficiosos en la HA es múltiple: acción inmunomoduladora y antifibrogénica, efecto anabolizante, inhibición de la formación de aductos de AcH y bloqueo de la expresión de moléculas de adhesión intercelular. Se han publicado al menos 13 ensayos clínicos controlados, con resultados contradictorios, y 3 meta-análisis de dichos estudios, que no han podido demostrar una mejoría de la supervivencia de los pacientes tratados con corticoides. Sin

embargo, en un meta-análisis reciente se ha identificado a un subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática y/o un IM igual o superior a 32 en quienes los corticoides mejoran la supervivencia a los 28 días: del 65% en el grupo placebo al 87% en el grupo con corticoides. Este beneficio en la supervivencia se mantenía al año y era ya significativo en los primeros 7 días de tratamiento. Aunque el corticoide (prednisona o prednisolona), la dosis administrada y la duración del tratamiento varían en los distintos estudios, la evidencia sugiere utilizar 40 mg/día de prednisolona durante 4 semanas, e ir disminuyendo la dosis de forma progresiva en 2-4 semanas (20 mg/día y 10 mg/día cada semana). No se recomienda el uso de corticoides en pacientes que presenten simultáneamente una pancreatitis, una hemorragia digestiva, fallo renal o una infección activa (incluida la peritonitis bacteriana espontánea). También se ha sugerido evitar los corticoides en los enfermos con un IM superior a 54, por haberse hallado en ellos mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, aunque este límite debe ser confirmado. Recientemente se ha propuesto suspender los corticoides en aquellos pacientes con HA grave en quienes la cifra de BR no descienda al menos un 25% durante la primera semana, por falta de eficacia y por el riesgo de infecciones graves. La principal causa de muerte en los enfermos que reciben corticoides son las infecciones bacterianas, por lo que se recomienda mantener la hospitalización durante las 4 semanas de tratamiento. La evidencia también recomienda mantener al enfermo ingresado hasta que tenga valores de BR inferiores a 10 mg/dl. <sup>80</sup>

### **Anticitoquinas**

Se han estudiado varios agentes que inhiben los efectos del TNF- $\alpha$  como la pentoxifilina, el infliximab o el etanercept. La pentoxifilina administrada por vía oral, inhibe la transcripción del TNF- $\alpha$ . Es un fármaco barato, con pocos efectos adversos, que mejora la supervivencia a corto plazo y previene el síndrome hepatorenal en los pacientes con una HA grave. Aunque su utilidad debe ser confirmada en series más amplias que las publicadas hasta el momento, actualmente se recomienda en aquellos pacientes con HA grave que presenten alguna contraindicación para el uso de corticoides y/o cuando exista disfunción renal asociada al episodio de HA. La dosis

recomendada es de 400 mg/8 h, durante 2-3 meses, o al menos hasta que los niveles de BR sean inferiores a 5 mg/dl. El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal del TNF- $\alpha$  y el etanercept una proteína que bloquea el receptor soluble de esta citoquina. Ninguno de ellos ha demostrado disminuir la mortalidad de la HA grave en ensayos clínicos controlados. Además, su uso se ha asociado con efectos adversos graves y un aumento en la mortalidad, fundamentalmente relacionada con infecciones bacterianas. Estos efectos y la importancia que tiene el TNF- $\alpha$  en la regeneración hepática, hacen desaconsejable su uso en la HA. Se han evaluado también tratamientos combinados (corticoides y pentoxifilina, corticoides con nutrición enteral, etc.), pero se necesitan más estudios para tener información concluyente.

Se han ensayado antioxidantes (vitamina E, silimarina), antifibróticos (colchicina), antitiroideos (propiltiouracilo), promotores de la regeneración hepática (insulina, glucagón), calcio antagonistas (amilodipino), anabolizantes (oxandrolona, testosterona) y lecitina poliinsaturada, pero sin resultados convincentes. El sistema de soporte extracorpóreo MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) ha dado resultados iniciales satisfactorios en series cortas de HA grave con mejoría de la encefalopatía hepática, BR, disfunción renal y supervivencia a los 30 días. Se necesitan series más amplias que confirmen estos resultados.

También se han publicado ensayos clínicos para el tratamiento de la CHA con propiltiouracilo, SAME (S-adenosil-L-metionina), silimarina y colchicina, con resultados contradictorios. Según una revisión reciente del grupo Cochrane, ninguno de ellos disminuye la mortalidad global ni la relacionada con la HPA, y tampoco mejoran las pruebas hepáticas de laboratorio o las lesiones histológicas.<sup>81</sup>

### **Trasplante hepático.**

Los criterios de TH en la CHA son los mismos que los aceptados para las CH de otras etiologías (Child-Pugh B y C, puntuación MELD igual o superior a 12), aunque con tres requisitos particulares:

- a) Un periodo mínimo de 6 meses de abstinencia previa;
- b) Una evaluación psiquiátrica que establezca el grado de dependencia alcohólica, confirme la abstinencia y el compromiso de mantenerla, y descarte otros problemas psiquiátricos asociados;
- c) Descartar la posible afectación de otros órganos por el alcohol como el corazón, el sistema nervioso central y periférico, el páncreas y los riñones. <sup>82</sup>

La supervivencia a corto y medio plazo y la mejoría en la calidad de vida es similar a la conseguida en otras causas de CH. A largo plazo la supervivencia suele reducirse por un aumento de los accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares y de los tumores de orofaringe y esófago. La recidiva del alcoholismo no se asocia necesariamente a una recidiva de la CHA y, en general, la enfermedad es más leve y lentamente progresiva, salvo cuando el paciente está infectado por el VHC.

Actualmente la HA grave no se considera una indicación de TH. La imposibilidad de reconocer a aquellos enfermos que pueden recuperarse con abstinencia y tratamiento médico, sin llegar a precisar un TH, y la necesidad de un TH semiurgente, son argumentos en contra. Sin embargo, la posibilidad de reconocer a aquellos enfermos con una HA grave que tienen peor pronóstico mediante los índices pronósticos, su elevada mortalidad a corto plazo y los buenos resultados obtenidos en los pocos casos de pacientes con HA trasplantados, ponen en duda esta contraindicación, sobre todo si se cuenta con un informe psiquiátrico favorable. En los enfermos con HCC, los criterios de TH son los mismos que en las CH de otras etiologías. <sup>83</sup>

El sistema MELD fue desarrollado en la clínica Mayo (U.S.A) hace aproximadamente una década con el objetivo inicial de predecir la mortalidad a corto plazo en pacientes sometidos a shunt intrahepático portosistémico (TIPS). Posteriormente demostró su utilidad para predecir mortalidad a corto plazo en pacientes con enfermedad hepática avanzada y en pacientes en lista de espera para trasplante de hígado. La puntuación MELD se basa en una fórmula producto de una regresión de Cox que incluye tres variables analíticas objetivas, fáciles de medir de forma rutinaria (creatinina,

bilirrubina total e índice internacional normalizado [INR]), cada una de ellas con su peso específico dentro de la fórmula que se muestra a continuación:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \text{Log (Cr)} + 3,78 \times \text{Log (BtT)} + 11,2 \times \text{Log (INR)} + 6,43$$

El cálculo rápido de este se encuentra disponible vía online en la página web de la clínica Mayo ([www.mayoclinic.org](http://www.mayoclinic.org)) y actualmente se encuentra disponible en las calculadoras médicas en aplicaciones para celular de fácil acceso en nuestro medio. Sin embargo, el sistema MELD presenta limitaciones, algunas de ellas importantes; así como ventajas sobre el índice de Maddrey que hay que recalcar.

#### **Ventajas del sistema MELD:**

- Fundamentación sobre un modelo estadístico.
- Validado prospectivamente tanto de forma externa como interna en múltiples poblaciones, incluyendo pacientes en lista de espera para trasplante hepático y en HAA.
- Incluye sólo variables objetivas y fácilmente disponibles, ninguna sujeta a subjetividad del clínico.
- Presenta amplio rango de valores posibles, lo que le otorga gran capacidad discriminativa.

#### **Inconvenientes del sistema MELD:**

- Afecciones transitorias como deshidratación o infecciones pueden modificar su puntuación a pesar de ser condiciones reversibles. Lo mismo ocurre con ciertos tratamientos como diuréticos o anticoagulantes. A la hora de interpretar estas variaciones en la puntuación, hay que tener en cuenta que tanto la creación como la validación del sistema se realizaron sobre una cohorte seleccionada de pacientes en la que se habían excluido estos procesos. <sup>84-86</sup>
- Las variables analíticas incluidas en el modelo MELD dependen de la metodología utilizada para medirlas. Por ejemplo, el método colorimétrico de Jaffe, utilizado habitualmente en la medición de la concentración de creatinina, es menos preciso que el método enzimático (usado en el laboratorio del H.C.A.M), especialmente cuando los valores de estos parámetros son muy altos. Lo mismo

ocurre con el tiempo de protrombina (TP), que depende de la sensibilidad de la tromboplastina utilizada para su cuantificación.

- Algunas descompensaciones de la cirrosis y que podrían presentarse concomitantemente con HAA se han mostrado como variables predictoras de mortalidad independientes. Es el caso de peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía o hemorragia digestiva. Estas variables aportan información al modelo pero el beneficio que otorgan es mínimo. Por lo cual se toma estos parámetros como criterios de exclusión en este estudio. <sup>87</sup>

Algunos estudios aislados colocan a la escala MELD como altamente eficaz en la predicción de mortalidad a corto plazo en pacientes en pacientes con HAA. El peso específico de cada parámetro de la puntuación MELD ha sido un frente de crítica importante. Algunos autores sostienen que existe una importancia excesiva de la concentración de creatinina en el modelo en comparación con el nivel de bilirrubina y el INR (parámetros directamente relacionados con la función hepática). <sup>88</sup>

El modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD) está basado en 3 variables bioquímicas que son fácilmente disponibles, reproducibles y objetivas: la bilirrubina sérica, la creatinina sérica y el radio internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). La escala MELD ha sido encontrada como un excelente predictor de la mortalidad a 3 meses entre los pacientes cirróticos; y al ingreso y 30 días en pacientes con HAA. Desde febrero de 2002, la asignación de pacientes para trasplante de hígado en los Estados Unidos ha sido sobre la base de la puntuación MELD. Con la excepción de pacientes con insuficiencia hepática fulminante. A pesar de la utilidad de MELD en hepatopatías en general, una pregunta apropiada para ser planteada es si la eficiencia de la puntuación puede igualar e incluso superar si se la compara con el Índice de Maddrey en lo que a hepatitis alcohólica aguda se refiere. <sup>89-90</sup>

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es la escala MELD (Model for End Stage Liver Disease) más útil que el índice discriminativo de Maddrey, como escala pronóstica de pacientes con hepatitis alcohólica?

#### **OBJETIVOS:**

##### **Objetivo General:**

- Comparar la escala M.E.L.D (Model for End Stage Liver Disease) frente al Índice discriminativo de Maddrey en los pacientes con hepatitis alcohólica del servicio de Emergencia del H.C.A.M durante enero 2012-diciembre 2014

##### **Objetivos Específicos:**

- Conocer qué modelo pronóstico de hepatitis alcohólica de las dos propuestas (MELD y Maddrey) es más útil para predecir mortalidad al momento del ingreso a emergencias y a corto plazo.

#### **HIPOTESIS:**

- La escala MELD es más útil que el Índice Maddrey para valorar la mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica.

## METODOLOGÍA

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa	Años cumplidos	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	Cualitativa	Masculino Femenino	Proporción
Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Cuantitativa	Kg/m <sup>2</sup>	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Bilirrubina total	Examen que mide el nivel de	Cuantitativa	Mg/dL	Mediana, media, desviación estándar,

	bilirrubina total en sangre venosa del paciente.			rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Creatinina	Examen que mide el nivel de creatinina en la sangre venosa del paciente para valorar función renal	Cuantitativa	Mg/dL	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Tiempo de protrombina (TP)	Examen en sangre venosa que determina el tiempo de protrombina y valora la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Cuantitativa	Segundos	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
INR	Índice Internacional normalizado. Valora la vía	Cuantitativa	Segundos	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de

	extrínseca de la coagulación sanguínea.			asimetría, coeficiente de correlación.
GGT	Gamma glutamil transpeptidasa en sangre venosa	Cuantitativa	UI	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Albúmina	Examen en sangre venosa que mide el nivel de albúmina.	Cuantitativa	g/dL	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Urea	Examen en sangre venosa que mide el nivel de urea.	Cuantitativa	Mg/dL	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
AST (TGO)	Transaminasa glutámico	Cuantitativa	UI	Mediana, media, desviación estándar,

	oxalacética			rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
ALT (TGP)	Transaminasa glutámico pirúvica	Cuantitativa	UI	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Leucocitos	Glóbulos blancos en sangre venosa que participan en la defensa contra infecciones y cuerpos extraños	Cuantitativa	Mm <sup>3</sup>	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Hemoglobina	Proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno.	Cuantitativa	g/dL	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
VCM	Volumen	Cuantitativa	fL	Mediana, media,

	corpuscular medio en glóbulo rojo			desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
Na	Examen que valora cantidad de sodio en sangre venosa.	Cuantitativa	mEq/L	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
M.E.L.D	Mod for End-Stage Liver Disease	Cuantitativa	MELD Score = $9,57 \text{ Ln(Creat)} + 3,78 \text{ Ln(Bili)} + 11,2 \text{ Ln(INR)} + 6,43$	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.
MADDREY	Escala pronóstica que valora severidad de hepatitis alcohólica	Cuantitativa	$4,6 \times (\text{TP} - \text{TP control (Segundos)}) + \text{Bilirrubina sérica}$	Mediana, media, desviación estándar, rango intercuartílico, coeficiente de asimetría, coeficiente de correlación.

## **MELD**

MELD = 9.57 log (Creatinina sérica mg/dL)+ 3.78 log (Bilirrubina sérica mg/dL)+11.20 log (INR)  
+ 6.43.

Se puede calcular directamente en la página: <http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model>

## **ÍNDICE DISCRIMINATIVO DE MADDREY MODIFICADO (IDMm).**

IDM = 4.6 X (Tiempo de protrombina–Tiempo de protrombina control) + Bilirrubina total (mg/dL).

## **POBLACIÓN Y MUESTRA**

### **POBLACIÓN ESTUDIADA.**

El estudio fue llevado a cabo en un período de 36 meses, (desde el 1 de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre del 2014) teniendo como población, los pacientes del servicio de emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín, que fueron diagnosticados y hospitalizados con hepatitis alcohólica aguda.

Un total de 130 pacientes fueron incluidos en el estudio [Hombres (n=110), Mujeres (n=20) tras adquirir la autorización por el Hospital Carlos Andrade Marín y bajo normas de bioética al tratarse de un estudio con fines de investigación se procedió a revisar las historia clínicas de cada uno de los pacientes mencionados y realizar la valoración de las características de los sujetos de estudio (criterios de inclusión y exclusión.)

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Sexo masculino y femenino.
- Pacientes ingresados y diagnosticados con hepatitis alcohólica aguda en el servicio de emergencias del hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo enero 2012 a diciembre 2014.
- Consumo referido de alcohol dentro de los 2 meses previos o menor, que sobrepasara los 40 g/día para masculinos y  $\geq 20$  g/día para femeninos.
- Relación de aspartato-aminotransferasa (AST)/ alanino-aminotransferasa (ALT) superior a 2.
- Nivel de bilirrubinas totales (BT)  $\geq 2$  mg/dL.
- Laboratorio viral negativo (anticuerpos contra virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2,

antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos contra virus de la hepatitis C)

- Pacientes que contarán con las variables necesarias para el cálculo de MELD y de IDM

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Datos incompletos en historia clínica para valorar MELD o IDM.
- Falla renal crónica previamente diagnosticada, pacientes en hemodiálisis, enfermedades oncológicas (incluyendo hepatocarcinoma), consumo reciente de drogas intravenosas, diabetes descompensada, uso crónico en los 2 meses previos de medicamentos potencialmente hepatotóxicos, diagnóstico previo de hepatopatías autoinmunes, presencia de hemorragia intestinal aguda dentro de hospitalización o 24 horas previas a la internación.
- Pacientes que causaran alta hospitalaria por otro motivo.

Dentro de los criterios de exclusión se define a continuación:

- Falla renal previa se define por una creatinina  $1.35 \text{ mg/dL}$  en cualquiera de las analíticas previas de un paciente atendido previamente y con hepatopatía crónica estudiada. El corte de creatinina en paciente de nuevo ingreso se establecerá en  $1.4 \text{ mg/dL}$  (valor máximo normal del laboratorio del H.C.A.M).
- Descompensación diabética, a todo cuadro que cumpliera con los criterios de la A.D.A (American Diabetes Association) para cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico.
- Hemorragia intestinal aguda que se definirá como la presencia de hematemesis, melena o hematoquezia causada por cualquier etiología, dentro del hospital.

- Criterios para infección bacteriana que incluyen:  $T \geq 37.5^{\circ}\text{C}$  por más de 12 horas, peritonitis bacteriana espontánea (líquido ascitis con  $\geq 250/\text{mm}^3$  polimorfo nucleares y/o cultivo de ascitis positivo a las 48 horas), hemocultivos positivos, infección de vías urinarias demostrada por examen general de orina o urocultivo, y neumonía sospechada clínicamente y por radiografía de tórax.
- Otras infecciones diagnosticadas por medio de datos clínicos, radiológicos y bacteriológicos.
- La presencia de choque séptico que se definirá por los criterios del consenso de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.

## TIPO DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tras muestreo probabilístico, de universo finito, con un total de 130 pacientes; pertenecientes al servicio de emergencias del hospital Carlos Andrade Marín, que ingresaron con el diagnóstico de hepatitis aguda alcohólica durante enero 2012 a diciembre 2014, se realiza el cálculo con un nivel de significancia del 95% y un error máximo de estimación de 5.0%, en el programa StatCalc de Epi Info 7 a través de la aplicación de la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{N \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Dónde:

n: tamaño de la muestra

Z: nivel de confianza (1.96 en la tabla de distribución normal para el 95% de confiabilidad)

p: probabilidad a favor, probabilidad de que ocurra el evento (p+q será invariablemente siempre igual a 1)

q: probabilidad en contra, probabilidad que no ocurra el evento (p+q será invariablemente siempre igual a 1 por ende q: 1-p)

N: universo (en este caso los 130 que ingresaron a emergencias con el diagnóstico señalado y durante el periodo descrito)

e: error de estimación: (5% (0.05) en la tabla de distribución normal para el 95% de confiabilidad )

n: (1.96) (0.5) (1-0.05) (130)

$$\frac{(1.96)^2 \cdot 0.5 \cdot (1-0.05) \cdot 130}{130 \cdot (0.05)^2 + (1.96)^2 \cdot 0.5 \cdot (1-0.05)}$$

$$n: 3.8416 (0.5) (0.5) (130)$$

---

$$130 (0.0025) + 3.8416 (0.50) (0.50)$$

$$n: 3.8416 (0.25) (130)$$

---

$$0.325 + 3.8416 (0.25)$$

$$n: 124.852$$

---

$$0.325 + 0.9604$$

$$n: 124.852$$

---

$$1.2854$$

$$n: 97$$

Con lo que al remplazar los datos en la fórmula obtenemos un valor de  $n = 97$ , pero para disminuir el margen de error se decide tomar la muestra entera, motivo por el cual, se obtuvo para el estudio una muestra total de 130 pacientes.

Luego del proceso de criterios de inclusión y exclusión se llega a un número total de 109, de los cuales hubo un número de hombres ( $n=91$ ) y mujeres ( $n=18$ ) con una relación de 5 a 1 respectivamente.

## TIPO DE ESTUDIO

**Tipo de estudio:** Estudio transversal

**Alcance del diseño de estudio:** Analítico

## PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

### Fuentes de información:

Tras la autorización del manejo de las historias clínicas de los pacientes por parte de directivos del Hospital Carlos Andrade Marín y Jefe del servicio de Emergencias, se las utilizó como fuente de información única y primaria, para la obtención de los datos socio- demográficos y de laboratorio para calcular las escalas pronósticas MELD y el Índice de Maddrey, haciendo uso de documento tanto anamnesis y examen físico como datos de laboratorio durante su ingreso en el servicio de emergencias del H.C.A.M

**Instrumento:** Como objetivo de esta tesis es comparar dos instrumentos que valoran pronóstico en pacientes con hepatitis aguda alcohólica al ingreso a emergencias del H.C.A.M, los cuales son:

#### 1. MELD (Model for End Stage Liver Disease)

$MELD = 9.57 \log (\text{Creat. sérica mg/dL}) + 3.78 \log (\text{Bilirrubina sérica mg/dL}) + 11.20 \log (\text{INR}) + 6.43.$

Este instrumento se puede calcular directamente en la página:

**<http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/model-end-stage-liver-disease/meld-model>**

#### 2. ÍNDICE DISCRIMINATIVO DE MADDREY MODIFICADO (IDMm).

$IDMm = 4.6 X (\text{Tiempo de protrombina} - \text{Tiempo de protrombina control}) + \text{Bilirrubina total (mg/dL)}.$

## **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.**

### **Primera fase.**

Se generó una base de datos con las variables que se propuso identificar en las historias clínicas y a continuación se realizó el análisis y limpieza de la misma, tras lo cual, los datos fueron introducidos en el software Epi Info versión 7.1.4

Variables a identificar fueron:

1. Edad en años
2. Sexo: masculino o femenino
3. I.M.C: en kg/m<sup>2</sup>
4. Bilirrubina total: mg/dL
5. Creatinina: mg/dL
6. TP: segundos
7. INR: segundos
8. GGT: UI
9. Albúmina: g/dL
10. AST: UI
11. ALT: UI
12. Leucocitos: mm<sup>3</sup>
13. Hemoglobina: g/dL
14. VCM: fL
15. Na: mEq/L

$$16. \text{M.E.L.D:} = 9.57 \log (\text{Creat. sérica mg/dL}) + 3.78 \log (\text{Bilirrubina sérica mg/dL}) + 11.20 \log (\text{INR}) + 6.43.$$

$$17. \text{I.D.M.m} = 4.6 \times (\text{Tiempo de protrombina} - \text{Tiempo de protrombina control}) + \text{Bilirrubina total (mg/dL)}.$$

### **Segunda fase.**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas del estudio, que fueron expresadas como número, porcentaje (%), media y proporciones. Todo esto para tener una idea general de las diferencias entre los pacientes de acuerdo a las diferentes variables analizadas en el mismo. Se calculó ambas escalas pronósticas: MELD e IDMm. Los puntos de corte para la clasificación de gravedad del cuadro de H.A.A y estimación de utilidad clínica en las distintas escalas:  $\text{IDM} \geq 32$  puntos,  $\text{MELD} \geq 21$ , basado en la bibliografía mundial.<sup>91-92-93</sup>

Luego, se efectuó el estudio de Kaplan Meier en la base estadística de IBM SPSS Statistics 21, con el fin de comparar ambas escalas (MELD e IDMm) y definir su valor pronóstico para predecir mortalidad al ingreso y a corto plazo, para lo cual, se valoró  $p < 0.05$  para señalar su significancia estadística y de esta forma dar respuesta a la pregunta de investigación de este estudio. Posterior a esto se realizó una tabla de contingencia entre los pacientes censurados y no censurados (el suceso esperado fue “muerte”). Finalmente se realizó un prueba T para variables relacionadas entre cada escala. Tanto la tabla de contingencia como la prueba t no fueron estadísticamente significativas y el estudio arroja valores con los que se puede aseverar que no existe diferencias entre una escala ni la otra y ambas pueden ser utilizadas para este fin.

Todos los análisis se realizaron utilizando Epi Info<sup>TM</sup> versión 7.1.4 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA) e IBM SPSS Statistics 21.

## ***ASPECTOS BIOÉTICOS***

Todas las revisiones de las historias clínicas se realizaron de manera anónima con el fin de proteger la identidad de los pacientes y asegurar su derecho de privacidad. Este mismo trabajo que fue autorizada por el servicio de investigación del H.C.A.M con ayuda de los doctores emergenciólogos y gastroenterólogos quienes facilitaron el acceso a la información. Cabe recalcar que toda la información recopilada fue única y exclusivamente con fines investigativos.

## **CAPÍTULO IV**

### ***RESULTADOS***

Durante el período de estudio se recolectó un total de 130 pacientes con diagnóstico de hepatitis aguda de origen alcohólico al ingreso en emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito. Veintiún pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión o porque no disponían de los datos necesarios para calcular las escalas del estudio.

Todos los datos fueron tomados única y exclusivamente del registro de las historias clínicas del servicio de emergencia y gastroenterología.

El tiempo de observación de los pacientes fue desde su llegada a 30 días posteriores a su ingreso al Hospital Carlos Andrade Marín. El ingreso se realizó exclusivamente por el área de emergencia, lo que hizo más fácil la recolección de datos.

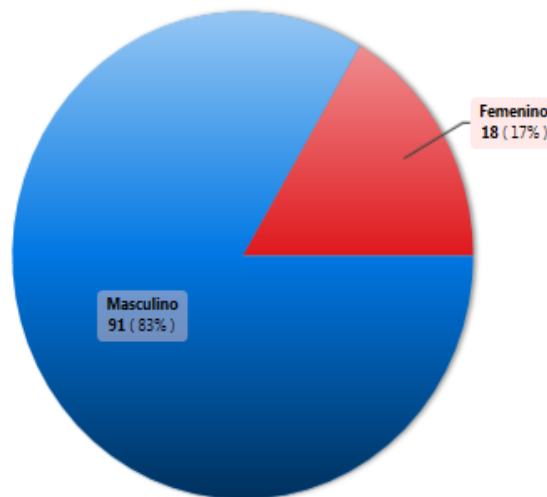
En relación al sexo, existió una muy notoria predominancia de hombres (n=91; 83%) que mujeres (n=18; 17%) con una relación de 5 a 1 respectivamente, (Gráfico 1) que denota una gran diferencia entre género, lo que no contrasta con estudios realizados en países con nivel socioeconómico parecido al nuestro como México en donde un estudio en 2008 encontró que la H.A.A se encuentra en un 85% en hombres comparado al 15% (relación 6 a 1 aproximadamente), en donde el alcohol es consumido en grandes cantidades al igual que en nuestro país.<sup>91</sup>

Otro estudio hecho en Europa en 2013 reporta H.A.A en 64.4% de hombres y 35.6% en mujeres (relación 2 a 1) en donde no es tan notoria la predominancia de hombres sobre las mujeres, esto puede ser debido a características socioeconómicas del hospital europeo en donde se realizó.<sup>92</sup>

Ambos estudios fueron hechos en hospitales públicos grandes, pero en ninguno se utilizó la variable “nivel socioeconómico” que nos hubiera respondido a un posible teoría de que “a menos nivel socioeconómico, mayor consumo de alcohol por parte de hombres” o que “las mujeres con nivel socioeconómico alto beben más que las mujeres con nivel socioeconómico bajo” todo esto debido a que se afirma que a menos nivel socioeconómico hay mayor consumo de alcohol,

independientemente del género, como está comprobado en la literatura mundial y estudios grandes que han evaluado estos parámetros. <sup>10-15-18</sup>

**Gráfico 1. Frecuencia por género**



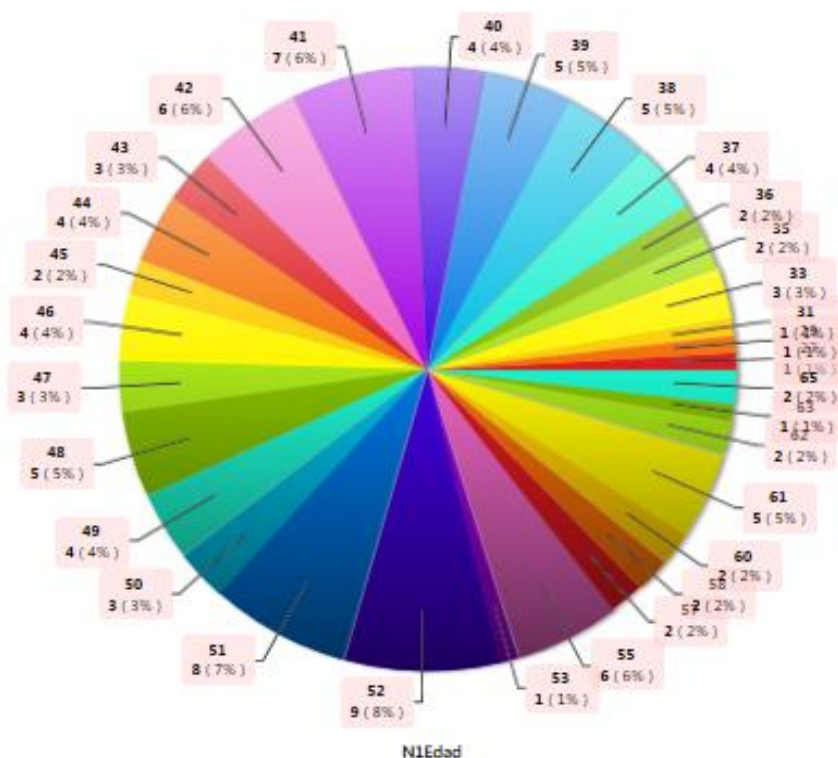
**FUENTE: Historias clínicas emergencia 2012-2014 H.C.A.M**

**ELABORADO POR: Eddy Tubón Torres.**

#### **Output Epi Info 7. 1. 4**

Las edades oscilaron entre los 27 y 65 años, la media de edad de los participantes, al igual que la mediana fue de 47 años, con una desviación estándar de 8,5 y una moda de 52, (Gráfico 2) lo que contrasta con la media de edad vista en los diferentes estudios a nivel mundial, como en el estudio hecho en 2008 por Zapata- Jurado, et al, en Servicio de Gastroenterología y Dirección de Enseñanza e Investigación, Hospital Juárez de México DF. México, donde la media fue 45 <sup>91</sup>, y en otro estudio hecho en el Servicio de Gastroenterología del hospital universitario de Coímbra- Portugal en 2013 por Monsanto, et al, donde la media fue de 46. <sup>92</sup>

**Gráfico 2. Frecuencia por edad.**



**FUENTE: Historias clínicas emergencia 2012-2014 H.C.A.M**

**ELABORADO POR: Eddy Tubón Torres.**

**Output Epi Info 7. 1. 4**

Para el análisis de datos se calculó la escala M.E.L.D y el Índice de Maddrey al ingreso a emergencias. (Tabla 1). Observándose un media de 26 para M.E.L.D en comparación a una media de 52 para el índice de Maddrey. Así mismo una mediana de 23 y 41 para M.E.L.D y Maddrey respectivamente. Con un valor máximo de 49 para M.E.L.D y un valor máximo de 206 para Maddrey. Con estos datos podemos concluir que los pacientes que ingresan a emergencias del H.C.A.M tienen un puntaje moderado de severidad según la literatura de acuerdo a su cuadro clínico-bioquímico de presentación y que son pacientes que requieren tratamiento temprano con corticoides, ya que actualmente se toma como base un valor de Maddrey mayor a 32 para iniciar el mismo y de esa forma disminuir la mortalidad a corto plazo.

Un estudio pequeño aleatorio concluye que un valor de MELD mayor a 21 también debería ser el punto de corte para empezar el tratamiento con corticoides pero no hay estudios grandes que avalen esta conclusión por lo que su recomendación no está ampliamente distribuida como la primera escala descrita. <sup>88</sup>

**Tabla 1. Estadística descriptiva de la escala M.E.L.D y el índice de Maddrey al ingreso.**

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N16MELD	109	2849	26,1376	76,9346	8,7712	14,0000	20,0000	23,0000	32,0000	49,0000	20,0000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N17MADDREY	109	5735	52,6147	1480,3316	38,4751	8,0000	25,0000	41,0000	77,0000	206,0000	17,0000

**FUENTE: Historias clínicas emergencia 2012-2014 H.C.A.M**

**ELABORADO POR: Eddy Tubón Torres.**

#### **Output Epi Info 7. 1. 4**

Las frecuencias de las características demográficas y de laboratorio de los pacientes, se presentan descritas en la tabla 2.

**Tabla 2. . Estadística descriptiva de las variables demográficas y de laboratorio.**

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N3IMC	109	3048,9	27,9716	19,9469	4,4662	18,3000	24,9000	27,9000	30,4000	40,2000	28,5000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N4BilirrubinaTotal	109	1142,4	10,4807	25,3556	5,0354	2,5000	6,9000	8,9000	14,2000	23,8000	8,4000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N5Creatinina	109	189,3	1,7367	1,0457	1,0226	0,5000	1,0000	1,3000	2,2000	4,1000	0,9000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N6TP	109	2401,4	22,0312	60,5629	7,7822	10,8000	17,1000	20,1000	26,5000	53,5000	18,2000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N7INR	109	212,51	1,9496	0,4732	0,6879	0,9600	1,5100	1,7800	2,3500	4,7000	1,6100

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N8GGT	109	75833	695,7156	112905,0943	336,0135	105,0000	490,0000	670,0000	840,0000	1800,0000	750,0000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N9ALBUMINA	109	336,3	3,0853	0,8803	0,9383	1,4000	2,4000	3,0000	3,8000	5,4000	3,1000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N10UREA	109	7265	66,6514	438,7477	20,9463	31,0000	52,0000	62,0000	82,0000	115,0000	55,0000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N11AST	109	31621	290,1009	2961,1286	54,4163	201,0000	251,0000	277,0000	315,0000	430,0000	301,0000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N12ALT	109	11700	107,3394	770,7819	27,7630	61,0000	87,0000	104,0000	121,0000	201,0000	104,0000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N13LEUCOCITOS	109	1480,9	13,5862	16,8160	4,1007	4,8000	11,2000	12,2000	14,4000	25,6000	12,1000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N14HEMOGLOBINA	109	1346,3	12,3514	2,2353	1,4951	8,0000	11,2000	12,6000	13,4000	15,2000	12,6000

	Obs	Total	Mean	Var	Std Dev	Min	25%	Median	75%	Max	Mode
N15VCM	109	11062	101,4862	66,3818	8,1475	75,0000	99,0000	102,0000	106,0000	117,0000	102,0000

**FUENTE:** Historias clínicas emergencia 2012-2014 H.C.A.M

**ELABORADO POR:** Eddy Tubón Torres.

**Output Epi Info 7. 1. 4**

En cuanto a IMC observamos que la media es de 27.9 con un desviación estándar de 4.4, con lo que se observa que la mayoría de pacientes que presenta H.A.A tiene “sobrepeso” (desde 25 a 29.9) según la Organización Mundial de la Salud, algo que llama la atención, ya que según la literatura, los pacientes alcohólicos tienden a ser personas con bajo peso, caquéticos y desnutridos debido a su poca ingesta de calorías y ayunos prolongados asociados al alcoholismo.<sup>8</sup> Según Forman LM et al, Inglaterra 2008<sup>88</sup>, el tener un IMC menor de 18.5 u obesidad mórbida son factores de mal pronóstico independientes, en pacientes con H.A.A.<sup>88</sup>. Cabe señalar que no se dispone de valoración de IMC como variable, en estudios hechos en países con niveles socio-económico-demográficos similares al nuestro.<sup>1</sup>

La bilirrubina con una media de 10.4 mg/dL y una desviación estándar de 5 mg/dL es un parámetro que denota fallo hepático agudo y en la H.A.A existe una elevación extraordinaria. Según el estudio mexicano de Zapata-Irissón et al<sup>92</sup>, la media de bilirrubina total fue de  $16.8 \pm 9.5$  mg/dl, lo que confirma que la bilirrubina total es un parámetro constantemente alterado en pacientes con H.A.A y que según el mismo estudio es un parámetro independiente de mortalidad y que se encuentra mucho más elevado en pacientes que fallecieron a 30 días de su ingreso, con un valor de  $p < 0.05$ , que lo hace estadísticamente significativo.<sup>92</sup>

En este estudio, la media de creatinina encontrada fue de 1.7 mg/dL con desviación estándar de 1 mg/dL, con lo que se asume que en los pacientes con H.A.A existe una leve insuficiencia renal aguda secundaria a un fallo hepático que empeora el pronóstico ya que es un parámetro valorado por la escala MELD, y aunque a diferencia de este estudio, Monsanto et al<sup>91</sup> al encontraron en un estudio similar un valor de  $1.0 \pm 0.6$ , que descarta problemas renales graves en estos pacientes, además no se encontró a la creatinina como un parámetro independiente de mal pronóstico<sup>91-92</sup> y que de presentar el paciente una I.R.A grave, esta puede ser manejada clínicamente y con hemodiálisis, lo que mejoraría el pronóstico de estos pacientes en caso de presentar fallo multiorgánico.

La media del TP (Tiempo de protrombina) y el I.N.R (International Normalized Ratio) encontrado en este estudio fue: 22 y 1.94 respectivamente, y una desviación estándar de 7.7 y 0.68 respectivamente. Como sabemos, el hígado es el órgano que sintetiza los factores k dependientes II, V, VII, IX y X, y el alargamiento del TP es un buen marcador de enfermedad hepática si no responde a la administración parenteral de vitamina K y es un valor de mal pronóstico tanto en hepatopatías crónicas como en agudas como la H.A.A, por lo que analizar su valor es muy importante y además es uno de los parámetros valorados en el Índice Discriminativo de Maddrey modificado. Recientemente un estudio norteamericano señala que el valor de INR (usado en la escala MELD) es un valor mucho más objetivo y que no está sujeto a errores laboratorio-dependientes por lo que su alteración es un parámetro más fidedigno que el de tiempo de protrombina.<sup>93</sup> En este estudio se corrobora similitud de resultados de estudios como el de Almeida et al<sup>90</sup> que señalan un valor de TP de  $24 \pm 2$  y de I.N.R de  $2.06 \pm 0.76$  respectivamente y además recalca que a mayor prolongación de ambos parámetros, más ominoso es el pronóstico del paciente y mayores sus complicaciones, tal como está señalado en la bibliografía médica.<sup>90</sup>

El valor de la media de la GGT (Gamma glutamil transpeptidasa) fue de 695 UI con una desviación estándar de 336 UI, aunque la GGT es una enzima susceptible de ser inducida, por lo que frecuentemente está aumentado en pacientes con alcoholismo ya que induce a los sistemas microsomales hepáticos, no es un valor independiente de mortalidad y en los diferentes estudios se muestra elevaciones muy altas sin que éstas generen mal pronóstico en estos pacientes. Lérias et al<sup>88</sup> en su estudio de 45 pacientes con diagnóstico de H.A.A señala un valor de  $756 \pm 617$  UI para la media y la desviación estándar respectivamente. <sup>88</sup>

La media de la albúmina fue de 3 gr/dL y la desviación estándar de 0.93 gr/dL, que son valores similares al que Núñez et al<sup>86</sup> refiere en su estudio, en donde encontró valores de la media de 3.2 gr/dL con desviación estándar de 0.5 gr/dL. Además es bien conocido que la hipoalbuminemia por sí sola es un parámetro independiente de mal pronóstico en pacientes con hepatitis aguda alcohólica y que hace el pronóstico de los mismos aún más ominoso. <sup>17-23</sup>

Conociendo que los parámetros normales utilizados en el laboratorio del H.C.A.M están entre 3.5 y 5.5 g/dL apreciamos una ligera hipoalbuminemia en los pacientes incluidos en este estudio.

Hay que señalar que una disminución de la albúmina sérica es un buen marcador de la gravedad de una hepatopatía crónica más que de una aguda como la H.A.A, ya que esta disminución se debe a un descenso en su síntesis hepática. <sup>85</sup>

El valor para la urea fue de 66.6 mg/dL y 20.94 mg/dl para la media y la desviación estándar respectivamente. El valor de referencia de la urea es de 10-50 mg/dL por lo que podemos observar un aumento del mismo en estos pacientes con hepatitis aguda alcohólica, la cuál es el principal compuesto de excreción del amoníaco que se forma en la desintegración de aminoácidos y proteínas y al no ser filtrada correctamente por los riñones puede desencadenar un empeoramiento del paciente al producir además del fallo hepático de base un fallo renal secundario. Zapata-Irissón et al <sup>92</sup> encontraron un valor medio de urea de 92, que difiere del de nuestro resultado, por ende en su investigación los pacientes presentan un fallo renal aún más severo que el que se encontró en este estudio. <sup>92</sup>

La media de AST fue de 290 y de ALT 107, lo que da una razón de 2.71, teniendo en cuenta que un valor mayor de 2 a 1 es un buen indicador de HAA. La desviación estándar fue de 54.4 y 27.7 respectivamente. Si lo comparamos con el estudio de Monsanto <sup>91</sup> quien encontró AST de 289+/- 140 y un valor de ALT 106+/-98 con un valor de AST/ALT de 2.72 (buen marcador de HAA), similar al encontrado en nuestro estudio. <sup>91</sup>

Si bien es sabido que AST no es un indicador específico de daño hepático (se encuentra en varios órganos y tejidos), como ALT, que es una enzima que se encuentra casi exclusivamente en el hígado cuando se determinan sus concentraciones, se obtiene una información importante sobre el funcionamiento del hígado al elevarse en un proceso inflamatorio hepático, como en la hepatitis aguda alcohólica. La media de los leucocitos fue de 13.500 con una desviación estándar de 4.100. El estudio realizado por Zapata et al <sup>92</sup> encontró una media de 21.00, los resultados de mi estudio se ase-

mejor a los encontrados por Monsanto<sup>91</sup> quien encontró una media de leucocitos de 11.000 con una desviación estándar de 5.000. La leucocitos es un parámetro que se valora en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica ya que una leucocitosis pronunciada indicaría peor pronóstico en estos pacientes aunque eso no influye en la mortalidad de los mismos, y no debe ser considerado como un valor independiente de mortalidad, como reporta Zapata et al.<sup>92</sup>

El valor de la media de la hemoglobina fue 12.3 y una desviación estándar de 1.5. En su estudio, Jurado-Núñez<sup>93</sup> encontraron como media un valor de 11 y Almeida et al.<sup>85</sup> encontró un valor de 11.2 con una desviación estándar de 2. Ambos artículos se asemejan a los valores encontrados en mi estudio y se puede decir que estos pacientes no presentan anemia que amerite un manejo agudo y no se ha encontrado que esta variable sea un valor que confiera mejor o peor pronóstico en estos pacientes. Al ser el valor de referencia de la hemoglobina de 14-18 g/dL se encuentra una anemia leve en estos pacientes que en un parámetro común en ellos, al disponer de bajas ingestas de alimentos por su patología de base.

La media del VCM fue de 101.4 con una desviación estándar de 8.1. Estudios como el de Pina Cabral et al.<sup>86</sup> encontró valores de esta variable en 105.3 con una desviación estándar de 8.6 y Altamirano-Gómez<sup>85</sup> encontró una media de 100 con desviación estándar de 8.

Ambos artículos confirman y recalcan mi estudio ya que los valores son semejantes y con esto puedo afirmar que los pacientes con HAA que ingresan a emergencia presentan una ligera macrocitosis.

El VCM es la media del volumen individual de los glóbulos rojos. Y al ser los valores de referencia del mismo 80-95 fentolitros, se puede observar que en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica de este estudio existe una anemia de tipo macrocítica (VCM mayor a 95) que es un parámetro encontrado en estos pacientes como lo refiere la bibliografía internacional.<sup>45-48-51</sup>

**¿MELD o Maddrey?:  
comparación de 2 modelos pronóstico en pacientes  
con hepatitis tóxica por alcohol**

(Promedio)	Totales n = 67
Edad (años)	43
Leucocitos	21490
Hb (g/dL)	11
Hto (%)	32
VCM (fL)	100
Plaquetas	192,059
Tp (seg)	24
Tpt (seg)	48
INR	2.4
Urea	92
Creatinina (mg/dL)	3
Sodio (mmol/L)	134
Potasio (mmol/L)	3.7
Albúmina(g/dL)	2.2
Bilirrubinas totales (mg/dL)	23
AST (U/L)	176
ALT (U/L)	72
Ascitis 1/2/3 Grado	
Child Pugh A/B/C (*)	
IFDm	82
MELD	32

**Evaluation of MELD Score and Maddrey  
Discriminant Function for  
Mortality Prediction in Patients  
with Alcoholic Hepatitis**

Variables	n (%) or mean ± SD (range)
<b>Demographic</b>	
Age (years)	45.7 ± 10.7 (23 - 72)
Male gender	29 (64.4%)
<b>Demographic</b>	
Hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 2.0 (6.5 - 16)
MCV (fL)	105.3 ± 8.6 (71.7 - 119.5)
Platelets (10 <sup>3</sup> /μL)	137.5 ± 81.6 (21 - 419)
White blood count (10 <sup>3</sup> /μL)	11.1 ± 5.4 (4.6 - 30.6)
INR	2.06 ± 0.76 (0.91 - 4.14)
AST (IU/L)	289 ± 140 (75 - 613)
ALT (IU/L)	106 ± 98 (14 - 555)
γGT (IU/L)	756 ± 617 (73 - 2605)
LDH (IU/L)	633 ± 389 (193 - 1842)
CRP (mg/dL)	5.9 ± 5.1 (0.3 - 21.8)
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.6 (0.2 - 3.0)
Albumin (g/dL)	2.7 ± 0.7 (1.3 - 4.7)
Sodium (mmol/L)	132 ± 6 (108 - 144)
Total Bilirubin (mg/dL)	16.8 ± 9.5 (2.3 - 41.9)
MELD score	22 ± 8 (1 - 47)
Maddrey DF	68 ± 42 (6 - 204)

**KAPLAN-MEIER**

**Resumen del procesamiento de los casos**

ESCALA	N° total	N° de eventos	Censurado	
			N°	Porcentaje
1	109	28	81	74,3%
2	109	28	81	74,3%
Global	218	56	162	74,3%

**Escala 1: MELD**

**Escala 2: MADDREY**

Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el programa IBM SPSS Statistics 21 y dentro del cual se calcula con Kaplan-Meier. Se hace dos grupos en una sola columna, el primero es de los 109 pacientes calculados con la escala MELD y los siguientes 109 pacientes calculados la escala MADDREY. Ambos grupos fueron evaluados al ingreso y durante un periodo de 4 semanas donde se analiza el suceso “muerte” y en caso de ocurrir, se coloca en “días”, el momento en que sucede desde su ingreso a emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito.

Ejemplo del análisis de Kaplan-Meier para Meld en SPSS21

	ESCALA	STATUS	TIEMPO
1	1	1	7
2	1	0	28
3	1	0	28
4	1	0	28
5	1	0	28
6	1	0	28
7	1	1	14
8	1	0	28
9	1	0	28
10	1	0	28
11	1	1	28
12	1	1	21
13	1	1	7
14	1	0	28

Ejemplo del análisis de Kaplan-Meier para Maddrey en SPSS21

	ESCALA	STATUS	TIEMPO
110	2	1	14
111	2	0	28
112	2	0	28
113	2	0	28
114	2	0	28
115	2	0	28
116	2	1	28
117	2	0	28
118	2	0	28
119	2	0	28
120	2	1	21
121	2	1	21
122	2	1	14
123	2	0	28
124	2	0	28
125	2	0	30

**Escala 1: MELD**

**Escala 2: Maddrey**

Status: 0 (no suceso muerte) 1 (suceso: muerte)

Tiempo: en días

Del total de 109 pacientes con HAA que cumplieron los criterios de inclusión y que ingresaron al Hospital Carlos Andrade Marín durante el período enero del 2012 hasta diciembre del 2014, 28 fallecieron directamente como consecuencia de su hepatitis aguda alcohólica, por lo tanto ocurrió el suceso “muerte” (casos censurados) que representó el 25.7% de los casos en total y en 81 pacientes no ocurrió el suceso “muerte” (casos no censurados) que representó el 74.3%.

Con estos valores podemos señalar que la mortalidad a corto plazo (4 semanas) de los pacientes con HAA que ingresan al H.C.A.M es del 25% aproximadamente. Cabe comentar que Zapata et al <sup>92</sup> encontró en su estudio una mortalidad a corto plazo (4 semanas) de 37.3% en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica. Este estudio corrobora lo encontrado en mi investigación.

Al calcular Kaplan Meier se obtuvo los siguientes resultados:

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

ESCALA	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	23,633	,773	22,119	25,147	.	.	.	.
2	27,046	,555	25,959	28,133	.	.	.	.
Global	26,083	,507	25,090	27,075	.	.	.	.

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La media global de sobrevida en días estas escalas fue de 26 con un valor mínimo de 25 y un valor máximo de 27, pero se requiere saber los valores individuales de cada escala ya que es el objetivo de este estudio.

La escala 1 (MELD) presentó una media de 23.6 días, con un límite inferior de 22.1 y un límite superior de 25.1, lo que al comparar con estudios como el de Monsanto<sup>91</sup>, quien encontró valores de 22 +/- 8 se aproxima con los valores de este estudio en cuanto a sobrevida se refiere.

Dichos valores difieren del estudio realizado por Zapata et<sup>92</sup> al quien encontró una media de 32, y

que dista de los valores de este estudio pese a que tanto en la investigación de Monsanto<sup>91</sup> como Zapata<sup>92</sup>, las poblaciones estudiadas presentaban características similares, aunque la muestra de este estudio es mayor a la de ambos estudios; ya que en el artículo publicado por Monsanto<sup>91</sup> señala que su muestra es de 45 pacientes frente a la muestra presentada por Zapata<sup>92</sup> que llegó a 67 pacientes con hepatitis aguda alcohólica.

La escala 2 (Maddrey) presentó una media de 27 días, con un límite inferior de 25.9 y un límite superior de 28.1, lo que al comparar con estudios como el de Monsanto<sup>91</sup>, quien encontró valores de 22 +/- 8 se aproxima con los valores de este estudio. Dichos valores difieren del estudio realizado por Zapata<sup>92</sup> quien encontró una media de 32 días.

#### Comparaciones globales

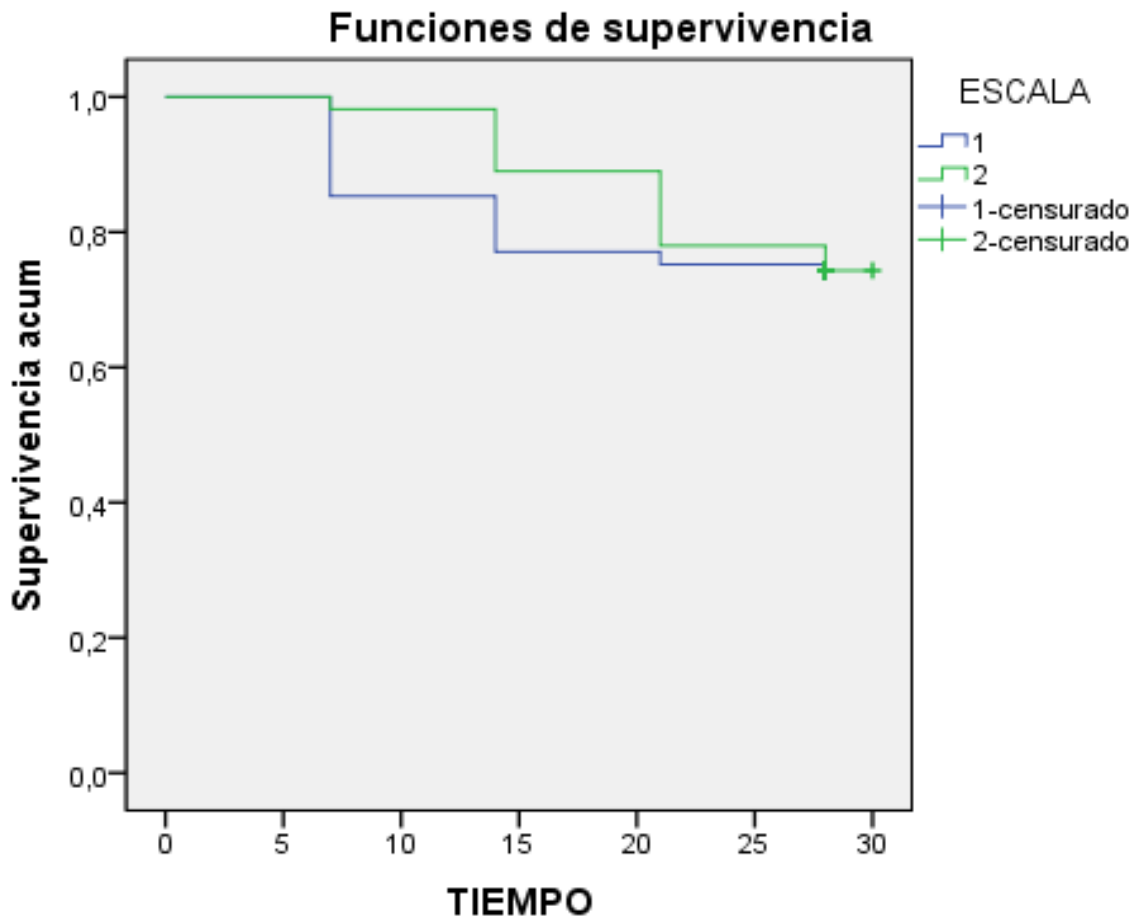
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,114	1	,736

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de ESCALA.

Para valorar igualdad de distribuciones de supervivencia entre una y otra escala se utilizó el Log-Rank, el mismo que presentó un chi-cuadrado de 0.114 con 1 grado de libertad y señala que no es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) y por tanto en este estudio se concluye que no existe diferencia entre los días pronosticados por la escala MELD y los que pronostica la escala Maddrey al aplicarla en el ingreso a emergencias de pacientes con HAA ni tampoco a corto plazo, por lo que la diferencia de la media de días de una y otra (27 para Maddrey - 23.6 para MELD: **3.4 días**) no es estadísticamente significativa y da igual que el paciente ingresado a emergencias con HAA sea valorado por una u otra escala ya que tanto la una como la otra presenta similitud al momento de pronosticar sobrevida en estos pacientes y ambas son aplicables, útiles y válidas.

Por lo tanto ambas escalas pueden ser utilizadas en estos pacientes, y de no ser así para elegir entre una y otra se debería escoger por su rapidez y facilidad al calcularla y la experiencia del clínico al

hacerlo. Aunque como se ha explicado con anterioridad, cada escala presenta ventajas y desventajas de las cuales se puede señalar que es más fácil calcular la escala Maddrey (aunque actualmente los smartphones tienen ya aplicaciones en las que sólo se necesita los valores de las variables) y MELD presenta menos margen de error dependiente de reactivo del TP, que es una variable que utiliza Maddrey.



Escala 1: MELD

Escala 2: Maddrey

Censurado: suceso (muerte)

Supervivencia acumulada en días

## TABLAS DE CONTINGENCIA

Se realizó tablas de contingencia con los resultados obtenidos previamente, en la misma que se puso como variables:

- Fila: los pacientes que murieron durante el estudio (pacientes censurados) que fueron 28 vs;
- Columna: los pacientes en los que no ocurrió el suceso “muerte” (pacientes no censurados) que en total fueron 81.
- A continuación las tablas con los valores y resultados:

**Resumen del procesamiento de los casos**

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
A * B	2	100,0%	0	0,0%	2	100,0%

A: Pacientes censurados      B: Pacientes no censurados

**Tabla de contingencia A \* B**

Recuento

		B		Total
		28	81	
A	28	1	0	1
	81	0	1	1
Total		1	1	2

28 pacientes con HAA al ingreso fallecieron durante el estudio y 81 permanecieron vivos hasta la terminación del mismo (4 semanas de observación en cada uno).

### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,000 <sup>a</sup>	1	,157		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	2,773	1	,096		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,500
Asociación lineal por lineal	1,000	1	,317		
N de casos válidos	2				

a. 4 casillas (100,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

En esta tabla de contingencia se aprecia Chi-cuadrado para una tabla de 2x2 que presenta un valor de 2.000 con 1 grado de libertad y con una significación estadística de 0.157 ( $p < 0.05$ ), por lo tanto se asevera que no estadísticamente significativa.

Lo que se puede interpretar que no existe diferencias entre la escala MELD y Maddrey al momento de pronosticar sobrevida en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica al ingreso a emergencias ni en el intrahospitalario a corto plazo (4 semanas) ya que ambas escalas pronostican sobrevida de una forma que no existe ventaja de la una sobre la otra.

Este resultado es corroborado por la literatura universal, en la cual diferentes estudios han concluido que no existe ventaja el usar una u otra en estos pacientes si de sobrevida a corto plazo hablamos. <sup>88-</sup>

90-93-95

Además se realizó la prueba T para muestras relacionadas en ambas escalas.

MELD

**Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	MELDPRON	10,25	28	4,461	,843
	MELDREAL	6,04	28	3,000	,567

**Correlaciones de muestras relacionadas**

		N	Correlación	Sig.
Par 1	MELDPRON y MELDREAL	28	-,009	,964

**Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	MELDPRON - MELDREAL	4,214	5,398	1,020	2,121	6,307	4,131	27	,000

El MELD pronosticado en los pacientes con HAA señala que la media de sobrevida en estos pacientes es de 10.25 días mientras que el MELD calculado real indica la sobrevida de 6.04 días luego de su ingreso a emergencias. La media entre ambas es de 4.2 días.

En conclusión el MELD pronosticado da al paciente con HAA más días de los que realmente el paciente con esta enfermedad sobrevive.

Al correlacionar el MELD pronosticado frente al MELD real no existe correlación ni significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Por lo tanto esa diferencia de 4.2 días no es estadísticamente significativa y no existe diferencia entre el MELD pronosticado y el MELD real.

## MADDREY

### Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	MADDREYPRON	18,50	28	5,783	1,093
	MADDREYREAL	5,71	28	2,679	,506

### Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	MADDREYPRON y MADDREYREAL	28	,186	,342

### Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	MADDREYPRON- MADDREYREAL	12,786	5,903	1,115	10,497	15,075	11,462	27	,000

El Maddrey pronosticado en los pacientes con HAA señala que la media de sobrevida en estos pacientes es de 18.5 días mientras que el MELD calculado real indica la sobrevida de 5.7 días luego de su ingreso a emergencias. La media entre ambas es de 12.7 días.

En conclusión el MELD pronosticado da al paciente con HAA más días de los que realmente el paciente con esta enfermedad sobrevive.

Al correlacionar el Maddrey pronosticado frente al Maddrey real no existe correlación ni significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Por lo tanto esa diferencia de 12.7 días no es estadísticamente significativa y no existe diferencia entre el Maddrey pronosticado y el Maddrey real.

Con los datos obtenidos en Kaplan Meier, tablas de contingencia y en la prueba T para muestras relacionadas y sabiendo que:

“Hipótesis nula”: no existe asociación entre las variables

“Hipótesis alternativa”: existe asociación entre las variables analizadas

Se llega a la conclusión:

- La hipótesis nula no se rechaza
- La hipótesis alternativa no se acepta.

## CAPÍTULO V

### DISCUSIÓN

La mortalidad a corto plazo del paciente con hepatitis aguda alcohólica es alta a pesar de los tratamientos actuales, esto da importancia al reconocimiento temprano de los cuadros graves de HA para estratificación de estos pacientes a tratamiento y realización de estudios clínicos.

En este estudio se evalúa la utilidad para predecir mortalidad intrahospitalaria de dos escalas pronósticas en una población ecuatoriana de pacientes con hepatitis aguda alcohólica. Asimismo, con los mejores puntos de corte obtenidos de cada una de las escalas según la bibliografía mundial, se evaluó la supervivencia intrahospitalaria de estos pacientes.

En un análisis de una población mexicana, se observó que la utilidad en cuanto a pronóstico a corto plazo de MELD y Maddrey no eran diferentes.<sup>91</sup>

En los datos de nuestro actual estudio, no se demostró una significancia estadística ( $<0.05$ ) en cuanto a utilidad pronóstica de sobrevivencia de MELD frente a Maddrey.

Esto se puede explicar por el grado de enfermedad y deterioro a nivel renal con el que los pacientes que se analizaron cursaban al momento del ingreso. Además, al comparar los diferentes grupos, el Índice de Maddrey no demostró ser significativamente superior en el grupo de pacientes con desenlace fatal, lo cual nos lleva a pensar, que los factores que confieren mayor objetividad a MELD, es el utilizar en su fórmula valores expresados logarítmicamente, o bien, emplear otras variables no utilizadas por el Índice de Maddrey, como INR y el deterioro renal (creatinina).

En datos preliminares de una población mexicana informados por Herrera y cols<sup>87</sup>, se mostró que la escala MELD se correlaciona significativamente con muerte y no así el índice de Maddrey.<sup>87</sup>

Dato que no pudo ser corroborado en este estudio.

Cabe recalcar que en estos datos los puntos de corte de cada una de las escalas para la correlación aplicada fueron los definidos habitualmente dentro de la literatura. En nuestro estudio, se muestra

que en la comparación de análisis, MELD y el Índice de Maddrey fueron más elevadas entre los pacientes muertos. No obstante, ninguna de las 2 escalas mostró significancia estadística ( $p \leq 0.05$ ) en el estudio de supervivencia intrahospitalaria. La explicación de esto se puede dar por la utilización de las escalas ajustadas a su mejor punto de corte, de acuerdo a sensibilidad y especificidad en nuestra cohorte de estudio.

Aunque debemos de comentar que las escalas no fueron modificadas con el punto de corte original según reporta la literatura, lo cual indica su buena sensibilidad y especificidad en nuestro grupo de pacientes. Forrest y cols<sup>70</sup>., en la justificación para la validación de MELD menciona cómo en su cohorte de pacientes, la escala tradicionalmente aplicada (índice de Maddrey) no mostró una eficacia adecuada para predecir mortalidad y esto se explicaba probablemente por el grado de deterioro hepático que estos pacientes tenían al momento de su ingreso.

En este estudio, el grupo de pacientes analizados es similar al presentado por estos investigadores, con niveles elevados de bilirrubina total sérica al ingreso y pruebas de coagulación alteradas de manera importante. Sin embargo, este estudio tiene ciertas limitantes:

- 1) Ser un análisis retrospectivo y de un solo centro hospitalario de la ciudad en donde se llevó a cabo;
- 2) En este estudio se excluyeron más de 20 de los pacientes por no contar con los datos necesarios para análisis en el expediente clínico y por consecuencia, la muestra analizada no es tan grande;
- 3) No fue posible la realización de biopsia hepática para comprobación diagnóstica de hepatitis aguda alcohólica en ninguno de los pacientes, y esto; principalmente por las alteraciones de coagulación. Habría sido interesante contar con la confirmación histológica de HA para estratificar los diferentes factores de riesgo en pacientes con y sin cirrosis hepática y comparar la utilidad de las escalas pronósticas propuestas entre este grupo.

Respecto a este último punto, Domínguez y cols.,<sup>79</sup> encontraron en un análisis prospectivo a la edad, MELD como factor independiente de mortalidad a 90 días en el grupo de pacientes con HAA sin

cirrosis en la biopsia hepática.

Finalmente, en Ecuador hacen falta estudios de índole prospectiva, multicéntricos y con seguimiento a largo plazo en pacientes con hepatitis aguda alcohólica.

Se han estudiado diversos parámetros, como el gradiente de presión portal que ha demostrado tener impacto en el pronóstico de pacientes con hepatitis aguda alcohólica, por lo tanto, sería interesante, la evaluación del mismo en nuestra población.

En conclusión, en nuestro estudio la escala MELD no demostró ser superior al Índice de Maddrey, en su utilidad para predecir mortalidad al ingreso y a corto plazo, cuando se utilizaron puntos de corte tradicionales.

Sin embargo, este mismo punto de corte de las dos diferentes escalas en la población estudiada, nos muestra que las dos son buenas para la evaluación de la sobrevida intrahospitalaria del paciente con hepatitis aguda alcohólica. En cuanto a las variables asociadas a muerte en estos pacientes; ninguna presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes estudiados en función de sobrevida.

Este estudio fue realizado para valorar la escala MELD como escala predictiva de mortalidad, comparada con el ya tradicional índice de Maddrey en pacientes con hepatitis aguda alcohólica. Ambos modelos pronósticos fueron calculados al ingreso a emergencias del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito durante el periodo enero 2012- diciembre 2014, con el fin de predecir la severidad de la presentación del cuadro clínico de la hepatitis aguda alcohólica y con ello poder identificar el grupo de pacientes con mayor riesgo.

La literatura nos dice que al comparar ambas escalas en cuanto a su capacidad de predecir mortalidad a corto plazo, se encontró que ambas escalas son útiles y que no existe una ventaja llamativa de MELD sobre el índice de Maddrey,<sup>12,16,23,56-60</sup> aunque la misma literatura señala como ventaja que MELD utiliza el INR que actualmente se ha convertido en un parámetro estandarizado y con aplicación mundial si lo comparamos con el TP que usa el índice de Maddrey y que está

expresado en segundos y que es altamente dependiente de la sensibilidad del reactivo de tromboplastina, utilizado en los diferentes laboratorios. <sup>55-57-59</sup>

La escala MELD ha sido ampliamente validada en cohortes con patologías hepáticas heterogéneas, de manera tanto retrospectiva como prospectiva, lo cual la convierte en una escala moderna y con mucha aplicabilidad, aunque su utilidad en algunas patologías hepáticas aún no está totalmente clara.

16-29-45-80-82

Sin embargo cabe mencionar que una limitante de la escala MELD para el médico en cuanto a la aplicabilidad es la disponibilidad para el cálculo de la misma, esto debido al tipo de cálculo logarítmico utilizado en la obtención del puntaje de esta escala. Pero afortunadamente la mayoría de los clínicos disponen de teléfonos inteligentes (smartphones) con aplicaciones como el MEDSCAPE que solamente requiere los valores de las variables y calcula la escala de una forma sencilla y rápida, lo que la hace aplicable en las salas de emergencias de las diferentes casa de salud.

En cambio el índice de Maddrey utiliza operaciones logarítmicas sencillas que pueden incluso llegar a ser más sencillas de aplicar y obtener dentro del trabajo diario del médico clínico y que no requiere de teléfonos inteligentes (smartphones) para su obtención.

Es ampliamente conocido según la literatura que los valores de corte aceptados para predecir mortalidad del índice de Maddrey es de mayor o igual a 32; en la población en la que se realizó mi estudio se tomó dicha corte para reproducir la predicción de mortalidad de tal escala. Así mismo el corte utilizado para la escala MELD fue de mayor o igual a 21, obteniéndose así en cada paciente un resultado de cada escala que luego serían comparadas entre sí.

Además muchos estudios señalan que la media de pacientes que ingresan a la sala de emergencias con hepatitis aguda alcohólica, tienen un puntaje moderado de severidad según la literatura de acuerdo a su cuadro clínico-bioquímico de presentación, lo que se pudo corroborar en este estudio y en esta población. <sup>55-63-74</sup>

Se cree que al elevar los puntos de corte explicados anteriormente (Maddrey >32 y MELD >21) aumentaría la especificidad pero a costa de la sensibilidad de ambas escalas pronósticas. Aunque dentro del medio hospitalario, y por las características de estos pacientes en nuestro medio, se pudieran utilizar niveles más elevados de corte para estimación de mortalidad.

En este estudio se encontró una significativa mayoría de hombres sobre mujeres con una proporción de 5 a 1, lo cual puede ser fácilmente explicado, ya que si bien las mujeres son las que se afectan más de las lesiones tóxicas del alcohol, los hombres son por mucho, los que más lo ingieren y en grandes cantidades, así como en frecuencia.

Además aquí interviene la cultura de nuestro medio, ya que no es socialmente aprobada la ingesta excesiva de alcohol por parte de mujeres, lo que podría cohibirlas y por ende demostrar unos resultados tan dispares como los señalados.

Un tema de debate actual acerca de los pacientes con diagnóstico de hepatitis aguda alcohólica y, que probablemente es la causa de más peso para la mortalidad de este grupo de pacientes, es la estimación de su “función residual” previa al desarrollo de hepatitis aguda, razón por la cual probablemente el llevar una cuantificación minuciosa en seguimiento de la clase funcional mediante escalas como “Child-Pugh” (no valorada en este estudio) y/o la escala MELD previo al evento agudo pueden ser trascendentales como factores de riesgo en pacientes que ingieren grandes cantidades de alcohol y por periodos largos. <sup>69-70-73</sup>

Además, a pesar que este estudio tiene la gran limitante de ser de tipo retrospectivo, nos da una perspectiva y una visión amplia de cómo ingresa la población ecuatoriana a hospitales de tercer nivel y de las pocas diferencias en cuanto a presentación bioquímica de estos pacientes si son comparados con la literatura mundial. Es por esta razón que se requiera la realización de estudio prospectivos y multicéntricos en este grupo de pacientes, probablemente considerando incluso otros nuevos parámetros y escalas de pronóstico novedosas como el GAHS (Glasgow Alcoholic hepatitis scoring system) que no fue valorada en este estudio y que no está ampliamente difundida en las

salas de emergencia debido a su reciente ingreso como escala pronóstica.<sup>52</sup>

**Limitaciones del estudio:**

La limitación más importante para la investigación fue que al tratarse de un estudio retrospectivo podemos encontrar la posibilidad de un menor grado de fidelidad de datos para ser aplicables en toda la población ecuatoriana ya que la muestra no fue lo suficientemente grande para ser significativa y aplicable como resultado general y el estudio se realizó en un solo centro hospitalario.

Otra limitación, constituye el no haber encontrado un estudio en Ecuador que utilice el mismo objetivo que el propuesto en nuestra investigación, lo que puede abrir las puertas a otros investigadores para la aplicación de estudios similares con el mismo objetivo, y con una cantidad mayor de pacientes y de ser posible multicéntricos.

Para finalizar, debido al diseño y características del estudio nos resulta difícil establecer relaciones de causalidad entre las variables estudiadas, habiendo sólo establecido su relación.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES:

- 1) MELD al ingreso, es un modelo útil y reproducible en la práctica clínica para predecir severidad y con ello la mortalidad a corto plazo en pacientes ecuatorianos con hepatitis alcohólica aguda y a su vez es equivalente al tradicional índice de Maddrey.
- 2) Como se informa en la literatura, al compararse las dos escalas en cuanto a mortalidad, se encontró que ambas son útiles aunque la ventaja de utilizar la escala MELD sobre el Índice de Maddrey es que la primera utiliza INR que actualmente es un parámetro aún más estandarizado y con aplicación universal, comparado con el T<sub>p</sub> que usa el índice de Maddrey que es expresado en segundos y que es “altamente dependiente” de la sensibilidad del reactivo de tromboplastina utilizado en la prueba.<sup>94-95</sup>
- 3) Se encontró que la utilidad en cuanto al pronóstico al ingreso de MELD e índice de Maddrey no eran diferentes en la población estudiada. Esto se puede explicar por el grado de enfermedad y deterioro a nivel renal con el que los pacientes que se analizaron cursaban al momento del ingreso. Además, al comparar los diferentes resultados, el índice de Maddrey no demostró ser significativamente superior en el grupo de pacientes con desenlace fatal, lo cual nos lleva a pensar que los factores que confieren mayor objetividad es el utilizar en su fórmula valores expresados logarítmicamente, o bien, emplear otras variables no utilizadas por el MELD como edad y deterioro renal.
- 4) Ambos modelos pronósticos calculados al ingreso son importantes para predecir severidad del cuadro clínico al ingreso a emergencias; identificar el grupo de pacientes con mayor

riesgo y que son candidatos a intervención terapéutica, mediante corticoesteroides, para tratar de modificar su sobrevida, como lo estipula la literatura. <sup>70-76-78</sup>

- 5) Finalmente, al compararse las dos escalas en cuanto a mortalidad, se encontró que ambas son útiles, y que no existe una ventaja sustancial de MELD sobre el índice de Maddrey, aunque la escala MELD en cuanto a su utilidad en algunas patologías hepáticas aún no está totalmente esclarecido.

En respuesta a la pregunta de investigación se concluye:

- La hipótesis nula no se rechaza
- La hipótesis alternativa no se acepta

## RECOMENDACIONES:

En Ecuador hacen falta estudios de carácter prospectivo, multicéntricos y con seguimiento a largo plazo en pacientes con hepatitis alcohólica aguda. Actualmente la bibliografía mundial reporta que en este tipo de pacientes se han estudiado varios parámetros, como por ejemplo el gradiente de presión portal que ha demostrado tener impacto en el pronóstico de pacientes con hepatitis aguda alcohólica, por lo tanto sería interesante la evaluación de parámetros como este en la población ecuatoriana.

Además cabe reconocer que mi estudio tiene ciertas limitantes como:

- Es un análisis retrospectivo y de un solo centro (Hospital Carlos Andrade Marín de Quito)
- En este estudio se tomó toda la muestra pero hubo una buena cantidad de pacientes con criterios de exclusión como datos incompletos, por ende la muestra es relativamente pequeña.
- No fue posible la realización de la biopsia hepática en ningún paciente para de esa forma llegar a la comprobación diagnóstica de hepatitis aguda alcohólica.

Habría sido interesante contar con la confirmación histopatológica para poder estratificar los diferentes factores de riesgo en pacientes que presentaron o no cirrosis hepática y de esa forma comparar la utilidad de las escalas pronósticas propuestas entre el grupo de estudio.

En relación a este último punto, se ha encontrado un análisis prospectivo a la edad, MELD y el gradiente de presión de vena hepática como factores independientes de mortalidad a 90 días en el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica sin cirrosis en la biopsia hepática. <sup>93</sup>

Sin embargo, el ajuste al mejor punto de corte de las diferentes escalas en la población estudiada nos muestra que no hay diferencias entre las dos escalas y que al igual como reporta la bibliografía mundial, ambas son buenas para la evaluación de la sobrevida al ingreso e intrahospitalaria posterior y a corto plazo del paciente con hepatitis aguda alcohólica.

## **BLIBLIOGRAFÍA:**

1. Abarca, Ruiz, Peñaherrera O. Etiology, complications and mortality in cirrhosis at the “Carlos Andrade Marin” Hospital, 15 years of retrospective evaluation, 1989-2003. 110-38 2004
2. Menon K, Gores G, Shah V. Pathogenesis, diagnosis and treatment of alcoholic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2011;76:1021-1029.
3. Morgan MY, The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol* 2006;31:117-34.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 2008,75;193-99.
5. Carithers RJ, Herlong H, Diehl A et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 2009;110:685-90.
6. Kamat PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2011;33:464-70.
7. Seth M, Riggs M, Patel T et al. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.
8. Dunn W, Jamil LH, Brown L et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-58.
9. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function Score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
10. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A. Predicting utility of a model for end-stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:4020-5.
11. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. Hepatic encephalopathy-Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of

*Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology*2012;*35:716-721.*

**12.** Moore K, Wong F, Gines P, Bernardi M et al. *The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the international ascites club, Hepatology* 2008;*38:258-266.*

**13.** Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr.:*Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology* 2008; *75:193-199.*

**14.** Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al.:*Methylpred-nisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Ann Intern Med* 2009; *110:685-690.*

**15.** Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ:*MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. J Hepatol* 2005; *42:700-706.*

**16.** Sheth M, Riggs M, Patel T:*Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. BMC Gastroenterol* 2002; *2:2.*

**17.** Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Vasilieva L, Archimandritis AJ:*Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol* 2006; *12:4020-4025.*

**18.** Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al.:*MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology* 2005; *41:353-358.*

**19.** Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al.:*Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut* 2005; *54:1174-1179.*

**20.** Louwet A, Naveau S, Abdelnour M, et al.:*The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology* 2007; *45:1348-1354.*

**21.** Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al.:*MELD and PELD: application of survival*

*models to liver allocation. Liver Transpl 2011; 7:567-580.*

22. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al.:A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2009; 33:464-470.

23. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC:A model to predict poor survival in patients undergo-ing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2010; 31:864-871.

24. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al.:Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 2006; 110:1847-1853.

25. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R:The role of the discriminant factor in the assessment and treat-ment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 38:453-459.

26.. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wet-terslev J, Gluud C:Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis - a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1167-1178.

27. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, et al.:Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe al-coholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2013; 38:1363-1369.

28. Mendenhall C, Anderson S, Garcia-Pont P, et al.:Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 2004; 311:1464-1470.

29. Mathurin P, Mendenhall C, Carithers Jr R, et al.:Corticoste-roids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of cortico-steroids in severe AH. *J Hepatol* 2008; 36:547-548.

30. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L: Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 86:210-216.
31. Kumashiro R, Sata M, Ishii K, et al.: Prognostic factors for short-term survival in alcoholic hepatitis in Japan: analysis by logistic regression. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 20:383A-338A.
32. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al.: Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 33:41-48.
33. Lowet A, Wartel F, Castel H, et al.: Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137:541-548.
34. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C: Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD007339.
35. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, et al.: Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138:1755-1762.
36. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ: Practice guideline committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51:307-328.
37. Maher JJ: Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9:39-46.
38. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C: Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1167-1178.
39. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al.: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60:255-

40. G. P. Aithal, "Defining "acute on chronic liver failure": an identity crisis!," *Indian Journal of Gastroenterology*, vol. 29, no.5, pp. 177–180, 2010.
41. R.N.M. MacSween and A.D. Burt, "Histologic spectrum of alcoholic liver disease," *Seminars in Liver Disease*, vol. 6, no. 3, pp. 221–232, 2006.
42. T. D. Sandahl, P. Jepsen, K. L. Thomsen, and H. Vilstrup, "Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study," *Journal of Hepatology*, vol. 54, no. 4, pp. 760–764, 2011.
43. C. H. Yu, C. F. Xu, H. Ye, L. Li, and Y. M. Li, "Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no.19, pp. 2435–2439, 2010.
44. K. M. Fleming, G. P. Aithal, T. R. Card, and J. West, "The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 32, no. 11-12, pp. 1343–1350, 2010.
45. P. Mathurin, J. O'Grady, R. L. Carithers et al., "Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data," *Gut*, vol. 60, no. 2, pp. 255–260, 2011.
46. P. Mathurin, C. Moreno, D. Samuel et al., "Early liver trans-plantation for severe alcoholic hepatitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 19, pp. 1790–1800, 2011.
47. E. Nguyen-Khac, T. Thevenot, M.-A. Piquet et al., "Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis," *The New England Journal of Medicine*, vol. 365, no. 19, pp. 1781–1789, 2011.
48. W. C. Maddrey, J. K. Boitnott, and M. S. Bedine, "Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis," *Gastroenterology*, vol. 75, no. 2, pp. 193–199, 2008.

49. R. L. Carithers, F. Herlong, A. M. Diehl et al., "Methylpred-nisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial," *Annals of Internal Medicine*, vol. 110, no. 9, pp. 685–690, 2009.
50. P. S.Kamath,R.H.Wiesner,M.Malinchocetal., "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease," *Hepatology*, vol. 33, no. 2, pp. 464–470, 2001.
51. E. H. Forrest, C. D. J. Evans, S. Stewart et al., "Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score," *Gut*, vol. 54, no. 8, pp. 1174–1179, 2005.
52. M. Dominguez, D. Rinc' on, J. G. Abraldes et al., "A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 103, no. 11, pp. 2747–2756, 2008.
53. A. Louvet, S. Naveau, M. Abdelnour et al., "The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids," *Hepatology*, vol. 45, no. 6, pp. 1348–1354, 2007.
54. J. Bosch and J. C. Garc'ia-Pag' an, "Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension," *Journal of Hepatology*, vol. 32, supplement 1, pp. 141–156, 2008.
55. C.Ripoll,R.Ba~nares, D. Rinc' on et al., "Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD era," *Hepatology*, vol. 42, no. 4, pp. 793–801, 2005.
56. D. A.Elphick, A.K.Dube,E.McFarlane,J.Jones,andD. Glee-son, "Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 102, no. 4, pp. 780–788, 2007.
57. R. P. Mookerjee, C. Lackner, R. Stauber et al., "The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis," *Journal of Hepatology*, vol.

55, no. 5, pp. 1103–1111, 2011.

58. R. N. H. Pugh, I. M. Murray Lyon, and J. L. Dawson, “Tran-section of the oesophagus for bleeding oesophageal varices,” *British Journal of Surgery*, vol. 60, no. 8, pp. 646–649, 2003.

59. M. Malinchoc, P. S. Kamath, F. D. Gordon, C. J. Peine, J. Rank, and P.C.J.TerBorg, “A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts,” *Hepatology*, vol. 31, no. 4, pp. 864–871, 2010.

60. M. Sheth, M. Riggs, and T. Patel, “Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis,” *BMC Gastroenterology*, vol. 2, article 2, 2002.

61. W. Srikureja, N. L. Kyulo, B. A. Runyon, and K. Q. Hu, “MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis,” *Journal of Hepatology*, vol. 42, no. 5, pp. 700–706, 2005.

62. A. S. Soultati, S. P. Dourakis, A. Alexopoulou, M. Deutsch, L. Vasilieva, and A. J. Archimandritis, “Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 12, no. 25, pp. 4020–4025, 2006.

63. W. Dunn, L. H. Jamil, L. S. Brown et al., “MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis,” *Hepatology*, vol. 41, no. 2, pp. 353–358, 2005. *International Journal of Hepatology* 5

64. D. Rincon, O. Lo Iacono, C. Ripoll et al., “Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 25, no. 7, pp. 841–848, 2007.

65. B. J. Veldt, F. Lain' e, A. Guillygomarc'h et al., “Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing,” *Journal of Hepatology*, vol. 36, no. 1, pp. 93–98, 2002.

66. Carithers JL Jr. Liver transplantation. American Association for the study of liver diseases. *Liver Transpl* 2008;6:122–35.
67. Freeman R, Edwards E. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2005;6:543–52.
68. Rufat P, Fourquet F, Conti F, et al. Costs and outcomes of liver transplantation in adults. *Transplantation* 2009;68:76–83.
69. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Assessment of pre-transplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 2011;51:801–6.
70. Testa R, Valente U, Risso D, et al. Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;11:559–63.
71. Shrescha R, McKinley C, Showalter R, et al. Quantitative liver function tests define the functional severity of liver disease in early-stage cirrhosis. *Liver Transpl Surg* 2007;3:166–73.
72. Keeffe EB. Summary of guidelines on organ allocation and patient listing for liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 2008;4:S108–14.
73. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, et al. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2011;14:1029–34.
74. Arrigoni A, Gindro T, Aimo G, et al. Monoethylglycinexlydide test: a prognostic indicator of survival in cirrhosis. *Hepatology* 2004;20:383–7.
75. Adler M, Verset D, Bouhdid H, et al. Prognostic evaluation of patients with parenchymal cirrhosis. *J Hepatol* 2007;26:642–9.
76. Jalan R, Hayes PC. Review article: quantitative tests of liver function. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;9:263–70.

77. Gindro T, Arrigoni A, Martinasso G, et al. Monoethyl glycine xylidide (MEGX) test evaluation in primary biliary cirrhosis: comparison with Mayo score. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;12:1155-9.
78. Testa R, Caglieris S, Risso D, et al. Monoethylglycinexylidide formation measurement as a hepatic function test to assess severity of chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2007;92:2268-73.
79. Shiffman ML, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Hepatic lidocaine metabolism and liver histology in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 2004;19:933-40.
80. Oellerich M, Hartmann H, Ringe B, et al. Assessment of prognosis transplant candidates by use of the Pugh-MEGX score. *Transpl Proc* 2003;25:1116-19.
81. Shiffman ML, Luketic VA, Sanyal AJ, et al. Use of hepatic lidocaine metabolism to monitor patients with chronic liver disease. *Ther Drug Monit* 2006;18:372-7.
82. Shiffman ML, Fisher RA, Sanyal AI, et al. Hepatic lidocaine metabolism and complications of cirrhosis. Implications for assessing patient priority for hepatic transplantation. *Transplantation* 2003;55:830-5.
83. Ercolani G, Grazi G, Callivà R, et al. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery. *Surgery* 2000;127:464-71.
84. Fabbris L, Jemmolo RM, Toffolo G, et al. The monoethylglycinexylidide test for grading of liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;13:67-75.
85. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2006;31:864-71.
86. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2006;33:464-70.
87. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from

*Child to MELD. Hepatology 2004;33:473–5.*

88. *McCaughan GW, Strasser SI. To MELD or not to MELD? Hepatology 2007;34:215–16.*

89. *Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. Liver Transpl 2011;7:567–80.*

90. *Oellerich M, Raude E, Burdelski M, et al. Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. J Clin Chem Biochem 2007;25:845–53*

91. *Zapata-Irissón L, Jurado-Núñez JJ, Altamirano-Gómez JT; ¿MELD o Maddrey?: comparación de 2 modelos pronóstico en pacientes con hepatitis tóxica por alcohol, Servicio de Gastroenterología y Dirección de Enseñanza e Investigación, Hospital Juárez de México. México, Distrito Federal. México, 2008.*

92. *Pedro Monsanto, Nuno Almeida, Clotilde Lérias, José Eduardo Pina Cabral and Carlos Sofia, Evaluation of MELD Score and Maddrey Discriminant Function for Mortality Prediction in Patients with Alcoholic Hepatitis, Gastroenterology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal, 2013*

93. *Michael R. Lucey, M.D., Philippe Mathurin, M.D., Ph.D., and Timothy R. Morgan, M.D. Alcoholic Hepatitis. The New England Journal of Medicine 2005; 360: 2758-2769*

94. *Dunn W. Jamil L.H, Brown L, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology 2005; 41 353-58*

95. *Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A. Predicting utility of a model for end-stage liver disease in alcoholic liver disease. World J Gastroenterol 2006; 12: 4020-5*