

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDE EN PACIENTES CON HEPATITIS  
ALCOHOLICA GRAVE**

**ANGÉLICA MARÍA SALGADO RAMÍREZ**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la Escuela de  
Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Gastroenterología y Endoscopía Digestiva

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Gastroenterología y Endoscopía Digestiva

Enero 2018



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.472.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Angelica Maria Salgado Ramirez

Registro Académico No.: 201590537

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**, el trabajo de TESIS RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDE EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE

Que fue asesorado: Dr. Carlos Iván García Martínez

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 24 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 1 de agosto de 2017.

Doctor  
Carlos Iván García Martínez  
Docente Responsable  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad  
en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva  
Hospital Roosevelt  
Presente

Respetable Dr. García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Dra. Angélica María Salgado Ramírez, carné 201590537, de la carrera en Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula "**RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDE EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**".

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Angélica María Salgado Ramírez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
Dr. IVÁN GARCÍA M.  
Medicina Interna  
Gastroenterología  
Colegiado 11,964  
Dr. Carlos Iván García Martínez  
Asesor de Tesis

Guatemala 31 de julio de 2017

Doctor(a)

**Carlos Iván García Martínez**

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología

Hospital Roosevelt

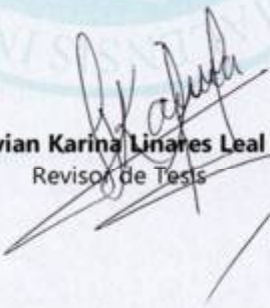
Presente

Respetable Doctor **García**:

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **Angélica María Salgado Ramírez** carné 201590537, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología, el cual se titula "**RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDE EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHOLICA GRAVE EN EL HOSPITAL ROOSEVELT**".

Luego de la **revisión**, hago constar que la Dra. Salgado Ramírez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

  
**Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.**  
Revisor de Tesis





**USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



A: Dr. Carlos Iván García Martínez, MSc.  
Docente responsable Maestría en Gastroenterología.

De: Dr. Mynor Iván Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 3 de Agosto 2017

Fecha de dictamen: 9 de Agosto de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

ANGELICA MARIA SALGADO RAMIREZ

Título:

RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDES EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHOLICA GRAVE EN  
EL HOSPITAL ROOSEVELTH

Sugerencias de la revisión:

- Solicitar examen privado.

Dr. Mynor Iván Gudiel Morales  
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



## ÍNDICE DE CONTENIDO

	PÁGINA
I-INTRODUCCIÓN.....	1-3
II-ANTECEDENTES.....	4-16
III-OBJETIVOS.....	17
IV-MATERIALES Y METODOS.....	18-26
V-RESULTADOS.....	27-33
VI-DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	34-39
VII-REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS.....	40-43
VIII-ANEXOS.....	44-46

## ÍNDICE DE TABLAS

PÁGINA

Tabla No 1.....	29
Tabla No 2.....	30
Tabla No 3.....	31
Tabla No 4.....	32

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

PÁGINA

Gráfica No 1.....32

Gráfica No 2.....33



## RESUMEN

**Introducción:** La Incidencia de hepatitis alcohólica es desconocida, pero la prevalencia es de aproximadamente 20% a nivel mundial. La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Se ha descrito un índice de función discriminatoria (Puntuación Maddrey)  $\geq 32$  puntos para predecir mortalidad  $>50\%$  y así poder identificar al grupo que se beneficia del tratamiento con corticoesteroides. **Objetivo:** Determinar la respuesta al uso de esteroide en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave ingresados en el Hospital Roosevelt de enero de 2,016 a enero de 2,017. **Materiales y métodos:** Estudio tipo descriptivo, longitudinal y prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis alcohólica grave ingresados en Hospital Roosevelt de enero de 2,016 a enero de 2,017. **Resultados:** El promedio de edad de los pacientes con hepatitis alcohólica fue de 41.5 años. La mayoría del sexo masculino (88%). Entre las características clínicas se encontró: Ictericia (100%), ascitis (40%), encefalopatía (28%), hepatoesplenomegalia (60 %). La respuesta a esteroides se encontró en el 48% de los pacientes. Pacientes no respondedores tenían más leucocitosis, TP más prolongados, albúmina más baja y Maddrey más elevados ( $p = <0.005$ ); pacientes que fallecieron tenían mayor presencia de ascitis, TP prolongados, Maddrey más altos y mayor presencia de infecciones en comparación con los sobrevivientes ( $p = <0.005$ ). Predictores de mortalidad fueron ascitis,  $TP > 21.6$  segundos,  $INR > 2.1$ , Maddrey  $> 46.5$  y Lille  $> 0.54$ . La mortalidad global fue del 32 %. **Conclusiones:** La respuesta al uso de esteroide se evidenció en el 48% de los pacientes, de los cuales el 81.1 % sobrevivieron a los 90 días del diagnóstico; a diferencia de los que no respondieron adecuadamente a la terapia con esteroide que sólo sobrevivieron el 50 %. El uso de esteroides demostró disminución de la mortalidad a corto plazo en el grupo respondedor. Predictores de mortalidad fueron ascitis, TP, INR, puntuación Maddrey y Lille.

**Palabras clave:** Hepatitis alcohólica, Maddrey, esteroides.

## I. INTRODUCCIÓN

El alcohol es una toxina hepática directa y la investigación sobre la enfermedad hepática alcohólica ha estado creciendo rápidamente desde principios de 1,960. La hepatitis por alcohol es la manifestación aguda más frecuente en estos pacientes, siendo una enfermedad hepática colestásica; cuya mortalidad a los 160 días del diagnóstico es de 34.19%.<sup>(1)</sup>

La insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la infección son las tres principales causas de muerte con 55.47%, 21.17% y 7.30%, respectivamente. La incidencia de hepatitis alcohólica es desconocida, pero la prevalencia es de aproximadamente 20% a nivel mundial.<sup>(2)</sup>

La verdadera prevalencia es difícil de valorar debido a que puede ser completamente asintomática y con frecuencia permanece sin diagnosticar.<sup>(2)</sup>

En Guatemala, la prevalencia de uso y abuso del alcohol es de 5,2% y el 12,0% según una encuesta entre personas de 18 a 25 años.

Aproximadamente 10 a 20% de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad.; se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general, esta última con elevado índice de mortalidad.<sup>(10)</sup>

La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Para estimar el pronóstico disponemos del índice de función discriminatoria o Maddrey, MELD y el modelo de Lille.<sup>(20)</sup>

Históricamente se ha descrito un índice de función discriminatoria  $\geq 32$  puntos para predecir mortalidad  $>50\%$  en estos pacientes y así poder identificar al grupo que se beneficia del tratamiento con corticoesteroides.<sup>(20)</sup>

En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia. <sup>(21)</sup>

Aún existe controversia acerca de cuál es el tratamiento más eficaz; pero se ha observado, en varios estudios clínicos que el uso de corticoesteroides en pacientes con hepatitis alcohólica severa promueve mayor supervivencia comparado con placebo:  $84.6 \pm 3.4$  vs.  $65.1\% \pm 4.8\%$ , respectivamente. <sup>(21)</sup>

Un meta análisis en 2,011 con 5 estudios controlados aleatorizados, mostró que los corticosteroides mejoran significativamente la supervivencia a los 28 días en pacientes con hepatitis alcohólica grave. El beneficio de supervivencia se observa principalmente en pacientes clasificados como respondedores por el modelo de Lille. <sup>(21)</sup>

La mortalidad después de un episodio de hepatitis aguda varía en función de su gravedad, y es de alrededor de 50% en los casos que requieren ingreso en el hospital y no reciben un tratamiento específico.

Las estrategias terapéuticas que se utilizan para reducir la mortalidad a corto plazo son la abstinencia del alcohol, apoyo nutricional y, en casos graves, la administración de esteroides o pentoxifilina. <sup>(21)</sup>

Además, la enfermedad alcohólica conlleva una carga económica significativa para los servicios de salud y aunque la abstinencia del alcohol es crucial, la morbilidad y la mortalidad que se producen en estas personas son elevadas; aunado a esto la falta de modalidades de tratamiento específicas para la gestión de hepatitis alcohólica. <sup>(2)</sup>

Se ha considerado el presente estudio debido a la necesidad de una correcta clasificación de la gravedad de la enfermedad que nos permitan predecir su mortalidad e identificar por medio de puntuaciones establecidas, a los pacientes con daño hepático grave que requieren un tratamiento específico. Asimismo, es importante identificar las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con hepatitis alcohólica grave según la respuesta al uso de esteroide y según pronóstico. Además, por medio de esta investigación se determinó la respuesta al uso de la prednisona oral en cuanto a la supervivencia a 90 días en este tipo de pacientes, tanto los respondedores a la terapia como los que no tuvieron respuesta, lo que servirá para establecer y elaborar guías adecuadas de tratamiento. De esta manera podría tener beneficios al paciente y a los servicios de salud a nivel hospitalario. En el Hospital Roosevelt no existen estudios que evalúen el efecto de los esteroides en la supervivencia a corto plazo en hepatitis alcohólica grave; por lo tanto, conocer la respuesta a esta terapia servirá para establecer el manejo de estos pacientes.

Este estudio encontró que el promedio de edad de los pacientes con hepatitis alcohólica fue de 41.5 años. La mayoría del sexo masculino (88%).

La presentación clínica fue: Ictericia (100%), ascitis (40%), encefalopatía (28%), hepatoesplenomegalia (60 %). La respuesta a esteroides se encontró en el 48% de los pacientes; de los cuales el 81.1 % sobrevivieron a los 90 días del diagnóstico. Pacientes no respondedores tenían más leucocitosis, tiempo de protrombina (TP) más prolongados, albúmina más baja y Maddrey más elevados. Los pacientes que fallecieron tenían mayor presencia de ascitis, TP prolongados, Maddrey más altos y mayor presencia de infecciones en comparación con los sobrevivientes. Se evidenció que predictores de mortalidad fueron ascitis, TP > 21.6 segundos, INR > 2.1, Maddrey > 46.5 y score Lille > 0.54. La mortalidad global fue del 32 %.

## II. ANTECEDENTES

El consumo de alcohol es de las principales causas de enfermedad hepática crónica en los países occidentales. <sup>(1)</sup> La mortalidad relacionada con el consumo de alcohol representa hasta el 48% de las muertes por cirrosis asociada en Estados Unidos y también son los principales contribuyentes a la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática en otros países, sobre todo en occidente. <sup>(2)</sup> La investigación sobre la enfermedad hepática alcohólica ha estado creciendo rápidamente desde principios de 1960; desde que se demostró que el alcohol es un verdadera hepatotoxina, que causa daño hepatocelular. <sup>(3)</sup> La enfermedad hepática se presenta como un amplio espectro de trastornos, que van desde el hígado graso a formas más graves de lesión hepática, incluyendo hepatitis alcohólica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Sólo el 30% de los bebedores empedernidos desarrollan formas más severas, como la fibrosis avanzada y cirrosis. Pero también pueden ocurrir episodios de hepatitis alcohólica superpuesta. En los casos graves y en pacientes con cirrosis hepática, hepatitis alcohólica conduce a complicaciones graves relacionadas con la insuficiencia hepática e hipertensión portal y tiene una alta mortalidad a corto plazo. <sup>(4)</sup>

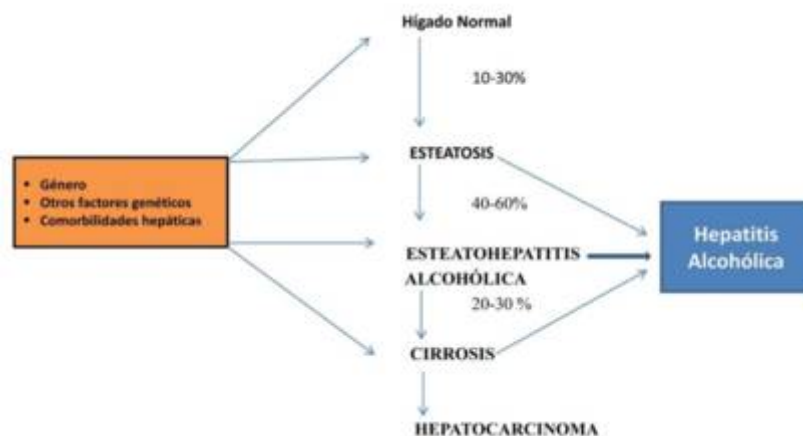


Figura 1. Efectos del consumo excesivo de alcohol en el hígado. Alcoholic liver disease. Hepatology 2010; 51:307-28

## **Hepatitis alcohólica**

La hepatitis alcohólica (HA) es una forma aguda de la lesión hepática inducida por alcohol que se ve en los pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol durante un período prolongado de tiempo. Incluye un espectro de severidad que van desde trastorno asintomático a la insuficiencia hepática aguda grave e incluso la muerte. Aunque es más probable que se presente en personas que beben en exceso durante muchos años, la relación entre el consumo y hepatitis alcohólica es compleja. No todos los grandes bebedores la desarrollan y la enfermedad se ha visto en las personas que beben moderadamente.<sup>(5)</sup> Esta forma de hepatitis es un síndrome clínico de insuficiencia hepática acompañado de ictericia y que, por lo general, se produce después de décadas de consumo excesivo de alcohol. No es raro que el paciente haya dejado de beber varias semanas antes de la aparición de los síntomas.<sup>(6)</sup> Basado en un estudio de series de autopsias, un umbral de consumo de alcohol diario de 40 g es necesaria para producir cambios patológicos consistentes con hepatitis alcohólica. Un aumento en la gravedad de la enfermedad está asociado con el consumo de más de 80 g / d. Una ingesta diaria de más de 60 gramos de alcohol en hombres y 20 gramos en mujeres aumenta significativamente el riesgo de cirrosis. Además, las mujeres están en mayor riesgo de desarrollar hepatitis alcohólica, esto es atribuido al efecto de los estrógenos sobre el estrés oxidativo y la inflamación, los niveles inferiores de alcohol deshidrogenasa, haciendo más lento el metabolismo del primer paso del alcohol, y un mayor contenido de grasa en el cuerpo causando un menor volumen de distribución para el alcohol que en los hombres.<sup>(7,8)</sup> La incidencia de la hepatitis alcohólica también está influenciada por una serie de factores demográficos y genéticos, así como el estado nutricional y la coexistencia de otras enfermedades del hígado. La mayoría de los pacientes diagnosticados con hepatitis alcohólica son bebedores activos, pero se puede desarrollar incluso después de reducir o detener el consumo de alcohol de manera significativa.<sup>(7)</sup>

Además, beber diariamente persistente, en comparación con el consumo excesivo de alcohol, se ha demostrado que es más perjudicial. Otro factor que se ha reconocido es el patrón de consumo de alcohol. Se ha informado de que el consumo de alcohol fuera de las comidas aumenta el riesgo por 2,7 veces en comparación con los que consumían alcohol sólo en las comidas. <sup>(7,8)</sup>

## **Prevalencia**

La incidencia es desconocida, pero la prevalencia fue de aproximadamente 20% en una cohorte de 1,604 pacientes con alcoholismo que se sometieron a una biopsia hepática. <sup>(9)</sup> La verdadera prevalencia de hepatitis es difícil de valorar debido a que puede ser completamente asintomática y con frecuencia permanece sin diagnosticar. <sup>(9)</sup> Sin embargo, puede ser estimada a partir de la prevalencia del alcoholismo, el cual afecta al 8% de la población general en los Estados Unidos (unos 16 millones de personas). En Italia el número estimado de alcohólicos es de 1.5 millones, con 3.5 millones de bebedores en riesgo. <sup>(9)</sup> En Guatemala, la prevalencia de uso y abuso del alcohol es de 5,2% y el 12,0% según una encuesta en personas de 18 a 25 años y 27,8% de los adolescentes entrevistados iniciaron el consumo de alcohol a los 13 años o antes de esta edad. <sup>(10)</sup> Aproximadamente del 10% al 35% de los alcohólicos tienen cambios consistentes con hepatitis alcohólica. <sup>(9)</sup>

## **Factores de riesgo**

La hepatitis alcohólica está influenciada por muchos factores, incluyendo factores genéticos (por ejemplo, la tendencia del abuso del alcohol, el sexo) y factores ambientales (por ejemplo, la disponibilidad de alcohol, la aceptabilidad social del consumo de alcohol, insultos hepatotóxicos concomitantes). <sup>(11)</sup> En general, el riesgo de enfermedad hepática aumenta con la cantidad y la duración de la ingesta de alcohol.

Posibles factores que afectan el desarrollo de la lesión hepática incluyen: la dosis, la duración y el tipo de consumo de alcohol; los patrones de consumo; género; y el origen étnico. Otros factores de riesgo asociados son la obesidad, la sobrecarga de hierro, la infección concomitante con hepatitis viral, y factores genéticos. <sup>(11,12)</sup>

## **Fisiopatología**

Dentro de la fisiopatología de la hepatitis alcohólica se sabe que el TNF-alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol. <sup>(13)</sup> El etanol promueve este daño al alterar la transducción de señales, ocasionando predominancia de las señales de muerte celular (apoptosis y necrosis). <sup>(13)</sup> El estrés oxidativo, que favorece la peroxidación de lípidos, también se ha implicado en el daño hepático necrótico por etanol. <sup>(13)</sup>

Además, el etanol induce al citocromo P450 en los microsomas, así como a la xantina oxidasa molibdo-flavo enzima en el citosol. El P450 metaboliza al acetaldehído derivado del metabolismo del etanol; durante este paso se generan radicales libres tóxicos. <sup>(13)</sup> La activación de células de Kupffer y la liberación de sus citocinas proinflamatorias, incluyendo al TNF-alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático. <sup>(13)</sup> La respuesta inmune innata, a través de la liberación de macrófagos, la liberación de quimiocinas y citocinas, TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, así como la respuesta inmune adaptativa a la formación de acetaldehído y radicales hidroxietilo, también son responsables de la patogénesis del daño inducido por etanol en esta enfermedad. <sup>(13)</sup> Diversas intervenciones terapéuticas han sido empleadas, centrándose en bloquear uno o más de los mecanismos implicados en la patogénesis del daño hepático inducido por el etanol. <sup>(13)</sup>



## **Presentación clínica**

La ictericia y aumento del perímetro abdominal son los síntomas más comunes que llevan al paciente a consultar. También pueden tener molestias inespecíficas, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso. La desnutrición se ve en aproximadamente el 90% de los pacientes. <sup>(14)</sup> La presentación clínica es un reflejo de las características inflamatorias características de este trastorno. <sup>(15)</sup> Clásicamente, se presenta con fiebre, ictericia, hepatomegalia, y, en ocasiones, los signos de enfermedad hepática descompensada, como ascitis y encefalopatía hepática. <sup>(15)</sup>

## **Pruebas de laboratorio**

De manera característica la relación de aspartato aminotransferasa de alanina aminotransferasa (AST / ALT) es aproximadamente 2: 1. Los niveles de ALT de más de 200 UI / L o de AST de más de 500 UI / L se ven con menos frecuencia y deben sugerir una causa alternativa. En aproximadamente el 70% de los pacientes, la relación AST / ALT es mayor que 2, pero esto puede ser de mayor valor en pacientes sin cirrosis. Si la relación es mayor que 3, es altamente sugerente de enfermedad hepática aguda. <sup>(16)</sup> La anemia y leucocitosis son otras anormalidades comunes y no específicas de laboratorio. La leucocitosis es causada por la hepatitis y generalmente paralela a la infiltración neutrofílica en el tejido hepático. Incluso si se interrumpe el consumo de alcohol, 10% a 20% de los pacientes con leucocitosis persistente progresan a insuficiencia hepática. <sup>(16)</sup> La utilidad de la GGT elevada está limitada por su baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de abuso de alcohol. Los niveles de GGT pueden fluctuar en extensa lesión hepática. <sup>(16)</sup> El nivel de bilirrubina sérica total, y la relación normalizada internacional (INR), están elevados.

Nivel de creatinina sérica elevada, es una mala señal, ya que presagia con frecuencia la aparición de síndrome hepatorenal y de muerte.<sup>(17)</sup>

### **Hallazgos histopatológicos**

La microscopía de pacientes con hepatitis alcohólica revela lesión hepatocelular caracterizada por hepatocitos que a menudo contienen cuerpos de inclusión eosinofílicos amorfos denominados cuerpos de Mallory rodeados por neutrófilos.<sup>(18)</sup> La presencia en los hepatocitos de grandes glóbulos de grasa, también conocido como esteatosis, es común en la hepatitis alcohólica.<sup>(18)</sup> Fibrosis intrasinusoidales, es decir, fibrosis evidente en el espacio entre la célula endotelial y el hepatocito es una lesión característica de la hepatitis alcohólica. Fibrosis perivenular, fibrosis periportal y la cirrosis, que son características típicas de la fibrosis alcohólica, a menudo coexisten con los hallazgos de la hepatitis alcohólica.<sup>(18)</sup> Hallazgos histológicos adicionales asociados con la hepatitis alcohólica pueden incluir degeneración en balón de los hepatocitos y necrosis hialina esclerosante aguda.<sup>(18)</sup> El diagnóstico se establece con la historia médica, el examen físico y la revisión de las pruebas de laboratorio.<sup>(19)</sup> El diagnóstico diferencial de hepatitis alcohólica incluye la esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis viral aguda o crónica, lesión hepática inducida por fármacos, enfermedad fulminante de Wilson, enfermedad hepática autoinmune, deficiencia de alfa-1 antitripsina, absceso hepático piógeno, colangitis ascendente, y descompensación asociada con carcinoma hepatocelular.<sup>(19)</sup>

## Pronóstico

Una variedad de sistemas de puntuación se han utilizado para evaluar la gravedad de la hepatitis alcohólica y para guiar el tratamiento. <sup>(20)</sup> Función de Maddrey discriminante, la escala de Glasgow, y la puntuación obtenida en el modelo para enfermedades terminales del hígado (MELD) nos ayudan a decidir si los corticosteroides deben iniciarse, mientras que la puntuación de Lille está diseñada para ayudar a decidir si suspender los corticosteroides después de 1 semana de la administración. <sup>(20)</sup> Estos sistemas de puntuación comparten elementos comunes, tales como el nivel de bilirrubina sérica y el tiempo de protrombina (o INR). <sup>(20,21)</sup> 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 hepatitis alcohólica grave y es el umbral para iniciar el tratamiento con corticosteroides. <sup>(21)</sup> En 2005, los investigadores de Glasgow reportaron los resultados de un análisis de regresión logística por pasos que identifican las variables relacionadas con la supervivencia a 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 de hepatitis alcohólica de Glasgow. Con esta herramienta, la edad, el recuento de glóbulos blancos, nitrógeno ureico 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. <sup>(21)</sup> Un estudio demostró que los pacientes con función discriminante de Maddrey de 32 o más y una puntuación de 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 no tratados pacientes. <sup>(21)</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, bilirrubina y el INR. En dos estudios retrospectivos, la puntuación MELD predijo mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis alcohólica, así como la función discriminante de Maddrey. Una puntuación MELD de 21 o más se asoció con una mortalidad a los 90 días del 20%.<sup>(21)</sup> La puntuación Lille, 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.<sup>(21)</sup>

Índice de Maddrey.			
Índice de Maddrey (4.6 x TP en segundos) + bilirrubina sérica en mg/dL			
Índice de Maddrey modificado 4.6 (TP paciente en segundos – TP control en segundos) + bilirrubina sérica en mg/dL			
Escala de Glasgow pronóstica para hepatitis alcohólica.			
Glasgow (puntuación)	1	2	3
Edad	< 50	> 50	–
Leucocitos (1,000 millones/L)	< 15	> 15	–
Urea (mmol/L)	< 5	> 5	–
INR	< 1.5	1.5-2.0	> 2
Bilirrubina (µmol/L)	< 125	125-250	> 250
MELD (Mayo Endstage Liver Disease).			
MELD = 3.8 X log (bilirrubina (mg/dL)) + 1.2 X log (INR) + 9.6 X log (creatinina (mg/dL))			

Figura 2. Puntuaciones pronósticas en hepatitis alcohólica. Modificado de: Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la hepatitis alcohólica incluye medidas generales para los pacientes con enfermedad hepática descompensada, así como medidas específicas dirigidas a la lesión hepática subyacente. <sup>(21)</sup> Enfoques generales incluyen el tratamiento de la ascitis (restricción de sal y diuréticos) y el tratamiento de la encefalopatía hepática (lactulosa). <sup>(21)</sup> Las infecciones deben ser tratadas con antibióticos apropiados, elegidos en función de la sensibilidad de los microorganismos aislados. El delirium tremens y el síndrome de abstinencia alcohólica aguda deben ser tratados con benzodiazepinas de acción corta, a pesar de su potencial para desencadenar una encefalopatía. <sup>(21)</sup>

## **Abstinencia**

El paso más importante y primero en la intervención terapéutica para estos pacientes es la abstinencia. Abstinencia ha demostrado que mejora las características de los resultados e histología de la lesión hepática, reduce la presión portal, y disminuye la progresión a cirrosis. <sup>(34)</sup>

## **Terapia nutricional**

La desnutrición es bastante común en los pacientes con hepatitis alcohólica. Los pacientes con desnutrición leve tienen una tasa de mortalidad del 14%, en comparación con una tasa de mortalidad del 76% en pacientes con desnutrición severa al final de 1 año desde el momento del diagnóstico. <sup>(22)</sup> Se recomienda que todos los pacientes con hepatitis alcohólica avanzada se evalúen las deficiencias nutricionales (desnutrición proteico-calórica) y las deficiencias de vitaminas y minerales. <sup>(23)</sup>

Las personas con enfermedad severa deberían ser tratados agresivamente con terapia nutricional enteral. Estas directrices sugieren múltiples alimentaciones, haciendo hincapié en el desayuno y un refrigerio nocturno, con una dieta oral regular en la ingesta dietética más alto de lo habitual (1.2 a 1.5 g / kg de proteína y 35 a 40 kcal / kg para la energía). <sup>(24)</sup>

### **Tratamiento farmacológico**

Varias terapias han sido evaluadas en hepatitis alcohólica, pero sólo dos medicamentos; corticoesteroides y pentoxifilina, se han incorporado en las guías de tratamiento publicadas por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y la Asociación Americana para el Estudio de la enfermedad hepática. <sup>(25)</sup> Sin embargo, sigue habiendo controversia con respecto a su uso.

La farmacoterapia más ampliamente estudiada en hepatitis alcohólica es el uso de corticoesteroides. <sup>(27,28)</sup>

Debido a que la autoinmunidad no es una característica importante de esta enfermedad, la razón detrás del uso de glucocorticosteroides es bloquear la vía citotóxica y las vías inflamatorias. <sup>(27)</sup>

Los corticoesteroides poseen efectos antiinflamatorios, antiinmunológicos y antifibróticos; que permiten mejorar las condiciones clínicas de algunos pacientes con hepatitis alcohólica, en especial de los que tienen encefalopatía hepática. <sup>(27)</sup> El tratamiento con corticosteroides más común para la hepatitis alcohólica es prednisolona a una dosis de 40 mg por día durante 28 días.

La prednisolona se prefiere a la prednisona ya que este último requiere la conversión a la prednisolona en el hígado, un proceso que puede ser afectada en hepatitis alcohólica; sin embargo, se puede utilizar prednisona. <sup>(28)</sup>

Al final del curso del tratamiento, la prednisolona o prednisona se puede detener, o puede disminuirse gradualmente durante un período de 3 semanas. <sup>(28)</sup> Indicaciones para el tratamiento incluyen la función discriminante o puntuación Maddrey de > 32 (o una puntuación MELD de  $\geq 21$ ), ausencia de sepsis, síndrome hepatorenal, infección por virus de hepatitis B crónica, y el sangrado gastrointestinal. Cinco pacientes necesitan ser tratados con corticosteroides para prevenir una muerte. <sup>(28)</sup> Los esteroides también han demostrado mejorar los niveles séricos de bilirrubina con descensos de hasta 25% en la primera semana de tratamiento hasta en la mitad de los pacientes, lo cual parece asociarse a disminución en la mortalidad. <sup>(29,30)</sup> El uso de corticoesteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica ha sido motivo de controversia, debido a los resultados divergentes de los estudios individuales y meta análisis. <sup>(27)</sup> Un meta análisis de cinco ensayos clínicos de hepatitis alcohólica mostraron significativamente mejor supervivencia a 28 días en pacientes tratados con esteroides que en los tratados con placebo. <sup>(26)</sup> En contraste, una revisión sistemática de 15 estudios clínicos no mostró evidencia clara para el uso de esteroides. <sup>(27)</sup> La justificación para el uso de pentoxifilina proviene de un único ensayo que mostró menores tasas de mortalidad a corto plazo en pacientes tratados con pentoxifilina que en los tratados con placebo (24,5% frente a 46,1%). <sup>(28)</sup> El principal beneficio parecía estar relacionado con una reducción en el número de muertes atribuidas a síndrome hepatorenal: 6 (50%) vs 22 (91,7%) ( $p = 0,009$ ). Sin embargo, otro estudio que compara la pentoxifilina con corticosteroides no mostró diferencias en la tasa de síndrome hepatorenal. <sup>(29)</sup> En dos metas análisis no se pudo demostrar ningún beneficio convincente asociado con pentoxifilina a pesar de que sí reportaron reducción de síndrome hepatorenal con el uso de la pentoxifilina. <sup>(30,31)</sup> Un estudio doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, con diseño factorial 2 x 2, con esteroides o pentoxifilina en hepatitis alcohólica (STOPAH), tuvo el objetivo de abordar las incertidumbres descritas anteriormente. <sup>(32)</sup>

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de cuatro grupos de tratamiento: Prednisolona y pentoxifilina, prednisolona y placebo, pentoxifilina y placebo, o doble placebo. Más de mil pacientes fueron reclutados para este estudio en el Reino Unido. El informe inicial de este importante estudio destaca tres aspectos de la hepatitis alcohólica relevantes para la práctica clínica. La primera es la reducción de la mortalidad a corto plazo (28 días) entre los pacientes tratados con prednisolona (13,9% frente a 18%), sobre una base de intención de tratar de 4 semanas. Aunque esto no alcanzó el umbral convencional de significancia estadística (OR: 0,72;  $p= 0,056$ ), el análisis multivariado muestra que el tratamiento con prednisolona se asoció significativamente con una reducción de mortalidad a los 28 días (OR: 0,61;  $p= 0,02$ ). Aparte de la ventaja a corto plazo, tanto el estudio STOPAH y otros metaanálisis observan diferencias significativas en la supervivencia a los 90 días. <sup>(32,33)</sup> Las razones del fracaso de una mejora sostenida más allá de 28 días es probable que sea multifactorial. Sin embargo, un elemento importante puede haber sido la incapacidad de mantener la abstinencia después del alta hospitalaria. Ciertamente, la supervivencia a los 12 meses fue significativamente influenciado por la continua ingesta de alcohol a los 90 días. Otro factor sugerido ha sido un síndrome de reconstitución inflamatoria con la interrupción brusca de los corticosteroides a los 28 días, dando lugar a una acentuación de la respuesta inflamatoria y deterioro “rebote” en la función hepática. <sup>(34)</sup> En la práctica, muchos médicos están a favor de reducir la dosis de prednisolona después del curso inicial de 4 semanas, aunque los ensayos clínicos no lo incluyen de esta manera. La segunda observación es que la pentoxifilina no tiene efecto sobre los resultados en la hepatitis alcohólica. Esto está de acuerdo con otros estudios recientes, que no mostraron ningún efecto de la pentoxifilina, ya sea sola o en combinación con prednisolona en comparación con prednisolona sola, o como tratamiento de rescate para pacientes que no muestran mejora con corticosteroides, incluyendo los datos del estudio STOPAH.



En un metaanálisis adicional se mostró sólo un efecto débil sobre la mortalidad, sin embargo, esto se basa en pruebas de baja calidad. <sup>(34-35)</sup> La recomendación emitida por el Colegio Americano de Gastroenterología sugiere el uso de pentoxifilina (400 mg por vía oral 3 veces al día durante 4 semanas) como una alternativa a los glucocorticosteroides en pacientes con hepatitis alcohólica severa (puntuación Maddrey  $\geq 32$ ), sobre todo si hay contraindicaciones para el uso de glucocorticosteroides. <sup>(26)</sup>

### **Otros tratamientos**

Estudios de combinaciones de antioxidantes (incluyendo N-acetilcisteína) han sido decepcionantes sin evidencia de beneficio en la supervivencia ya sea combinado con, o comparación con corticosteroides. <sup>(36)</sup> Un amplio estudio sugirió beneficio con una reducción de infecciones cuando N-acetilcisteína fue añadido a la prednisolona, <sup>(37)</sup> la variable principal de este estudio fue, sin embargo, el resultado del paciente después de 6 meses y no hubo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento (27% de mortalidad para el grupo de combinación en comparación con el 38% en el grupo de prednisolona sola ;  $p = 0,07$ ); pero en 1 mes la diferencia fue significativa (8% frente al 24%  $p = 0,006$ ).

### **Trasplante hepático**

Se requiere un intervalo de 6 meses de abstinencia de alcohol observado antes que los pacientes con hepatitis alcohólica se consideren para el trasplante de hígado. Sólo aquellos que todavía están en insuficiencia hepática a pesar abstinencia son considerados para el trasplante. <sup>(31)</sup>

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1-GENERAL**

-Determinar la respuesta al uso de esteroide en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave ingresados en el Hospital Roosevelt de enero de 2,016 a enero de 2,017.

#### **3.2-ESPECÍFICOS**

3.2.1-Presentar las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con hepatitis alcohólica grave.

3.2.2-Describir las características de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, según la respuesta al esteroide.

3.2.3-Describir las características de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, según pronóstico.

3.2.4-Evaluar la mortalidad a 90 días en pacientes con hepatitis alcohólica respondedores y no respondedores a la terapia con esteroide.

3.2.5-Describir predictores de mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica grave.

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1-Tipo y Diseño de investigación

Descriptivo, longitudinal y prospectivo.

### 4.2-Población

Pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave ingresados en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

### 4.3-Selección y tamaño de muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. De esta manera, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica ingresados en el Hospital Roosevelt con puntuación de Maddrey  $\geq 32$  puntos o encefalopatía hepática en el periodo de enero de 2,016 a enero de 2,017.

### 4.4-Unidad de análisis

**-Unidad primaria de muestreo:** Pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica ingresados en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

**-Unidad de Análisis:** Datos clínicos, bioquímicos y puntuaciones pronósticas.

**-Unidad de Información:** Pacientes ingresados con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave y sus registros clínicos ingresados en Hospital Roosevelt de enero de 2,016 a enero de 2,017.

## **4.5-Criterios de inclusión y exclusión**

### **4.5.1-Criterios de Inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con antecedente de consumo excesivo alcohol (>80 gr / día en hombres y > 60 gr/día en mujeres).
- Pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de hepatitis alcohólica ingresados en servicios de medicina interna de Hospital Roosevelt con Función Discriminativa de Maddrey  $\geq 32$ .

### **4.5.2-Criterios de Exclusión:**

- Otras causas de hepatopatía que no sea alcohólica
- Diagnóstico de neoplasias
- Infección activa no controlada
- Paciente VIH positivo
- Embarazo
- Diabetes descompensada

## **4.6- Variables estudiadas**

**Independientes:** Edad y Sexo

**Dependientes:** Resultados de laboratorio, escalas pronósticas y respuesta al uso de esteroide.

#### 4.7-Definición y operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Unidad de Medida</b>
Edad	Tiempo que un individuo vive desde su nacimiento	Dato de edad anotado en el expediente del paciente	Cuantitativa discreta	De razón	Años
Sexo	Característica biológica y fisiológica que define a hombres y mujeres.	Sexo anotado en el expediente del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Hepatitis alcohólica	Es una forma aguda de lesión hepática inducida por alcohol.	Obtenido de entrevista al paciente, examen físico, parámetros bioquímicos establecidos en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Ingesta reciente de alcohol, biopsia hepática, datos clínicos y bioquímicos

Examen físico	Maniobras que realiza un médico para evaluar la salud de la persona	Dato obtenido del expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Signos Vitales, inspección, palpación, percusión y auscultación
Exámenes bioquímicos de coagulación	Muestra sérica para determinar si los resultados están dentro de los límites normales según rango de valores de referencia del laboratorio.	Dato obtenido del expediente clínico del paciente	Cuantitativa	De Razón	Valores normales TP: 9.3-12 segundos TPT: 20-37 segundos INR: 0.80-1.20
Exámenes bioquímicos de función hepática	Muestra sérica para determinar si los resultados están dentro de los límites normales de referencia del laboratorio.	Dato obtenido del expediente clínico del paciente	Cuantitativa	De Razón	AST: 0-32 U/L ALT: 0-31 U/L Bilirrubinas: 0.1-1 mg/dl FA: 0-240 UI/L GGT: 7-32 UI/L

MELD	Sistema de puntuación para medir la severidad de enfermedad hepática crónica.	Datos obtenidos del expediente clínico del paciente	Cuantitativa	De Razón	Mortalidad según puntaje: >40: 71% 30-39: 52% 20-29: 19% 10-19: 6% <9: 1.9%
Puntuación Maddrey	Mide la severidad de enfermedad hepática crónica. Se calcula $4,6 \times$ (tiempo de protrombina del paciente – tiempo de protrombina control, en segundos) + nivel de bilirrubina en mg/dl.	Datos obtenidos del expediente clínico del paciente.	Cuantitativa	De Razón	$\geq 32$ establece mal pronóstico con mortalidad mayor del 50%.

Puntuación Lille.	Evalúa la respuesta al esteroide. Útil en la decisión de suspender el esteroide.	Datos obtenidos del expediente clínico del paciente	Cuantitativa	De razón	>0,45 indica falta de respuesta al esteroide y $\leq 0,45$ indica respuesta adecuada al esteroide.
Respuesta al uso de esteroide	Se evalúa por medio del puntaje de Lille.	Datos obtenidos del expediente clínico del paciente	Cuantitativa	De razón	<0.45: respuesta adecuada  >0.45: no respuesta



#### **4.8-Instrumentos y técnicas para la recolección**

Se elaboró una hoja de recolección de datos para cada uno de los pacientes del estudio. Esta hoja se encuentra en anexos.

#### **4.9-Procedimientos utilizados para la recolección de información**

Se realizaron puntuaciones pronósticas estandarizados internacionalmente para pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica. Estas son: Índice o función discriminante de Maddrey, Meld y Lille. Se le realizó en el día siete de tratamiento con esteroide, el modelo Lille, el cual tiene los siguientes parámetros a evaluar:  $Lille = 3,19 - 0,101 \times edad(años) + 0,147 \times albúmina \text{ en el día } 0(g/L) + 0,0165 \times \text{ el cambio de la bilirrubina } (\mu\text{mol/L}) - 0.206 \times \text{ insuficiencia renal, clasificado como } 0 \text{ si está ausente y } 1 \text{ si está presente,} - 0,0065 \times \text{ nivel de bilirrubina en el día } 0 (\mu\text{mol/L}) - 0,0096 \text{ veces el tiempo de protrombina (en segundos) o } - 0.0096 * (INR)$ . Una puntuación superior a 0,45 indica falta de respuesta a los corticosteroides y predice una tasa de supervivencia a los 6 meses menor del 25%.<sup>(32)</sup> Los 25 pacientes ingresaron en servicio de medicina interna con cuadro de hepatitis alcohólica grave y se les inició terapia con prednisona 40 mg vía oral. Pacientes con criterio de inclusión se administró como parte del tratamiento médico de hepatitis alcohólica severa 40 mg de prednisona o prednisolona vía oral por 7 días. Pacientes con puntaje <0.45 lo cual predice una respuesta adecuada, por lo tanto, continuaron con el esteroide, de la siguiente manera: prednisona o prednisolona 40 mg al día por 4 semanas, luego 20 mg al día por 2 semanas, hasta finalizar con 10 mg al día por 1 semana. A todos los pacientes se les realizó historia clínica en la cual se entrevistó al paciente y exámen físico, en algunos casos con entrevista a la familia.

También se documentó la presencia de infecciones. La hoja de recolección de datos incluyó la fecha de ingreso del paciente, egreso o fecha de fallecimiento. Los pacientes que fueron egresados se siguieron por medio de la consulta externa de Gastroenterología y por llamadas telefónicas hasta los 90 días posterior al diagnóstico.

#### **4.10- Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación**

El presente estudio se basa en los tres principios éticos fundamentales. Se utilizó prednisona como tratamiento en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave el cual representa riesgo mínimo al paciente. La dosis y duración del tratamiento con esteroides en esta patología han variado en múltiples estudios clínicos ( prednisolona, prednisona y metilprednisolona ), aunque se sugiere la prednisolona para evitar el metabolismo hepático, dicha recomendación no se basa en evidencia clínica, sino en consideraciones farmacológicas y no existe contraindicación para el uso de otro tipo de esteroide como prednisona a dosis diaria de 40 mg durante 4 semanas, seguidas de dosis decreciente durante otras dos semanas o la suspensión basada en la falta de respuesta clínica del paciente medido por el score Lille detallado previamente.

#### **4.11- Procedimientos de análisis de la información**

Los datos de la hoja de recolección de datos se ordenaron y agruparon para ser procesados mediante el uso de hojas electrónicas en Excel y la creación de bases de datos para su posterior análisis. Tabulación de los datos se efectuó a través de hoja Excel y el análisis de los datos en el paquete estadístico SPSS 23.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Resumen de variables a través de recuentos y cálculos de porcentajes.

Resumen de variables cuantitativas con medianas y cuartiles. Se evaluó asociación entre variables con tablas de contingencia y prueba de Chi cuadrado de Pearson; considerando asociación significativa cuando el valor p es  $< 0.05$ . El tamaño del efecto se estimó a través de riesgo relativo y su correspondiente intervalo de confianza del 95 %. Se compararon parámetros bioquímicas y escalas entre los pacientes respondedores y no respondedores, así como en los vivos y fallecidos con la prueba de Mann Whitney. Con las variables que resultaron significativas, se realizó un modelo de regresión logística binomial bivariante para estimar riesgo de muerte, por medio de riesgos relativos con intervalo de confianza del 95%. Se encontró punto de corte por medio de curva ROC, para TP, INR, Maddrey y score de Lille.

#### **4.12-Alcances:**

Existe una gran cantidad de pacientes con hepatopatía alcohólica que consultan en el Hospital Roosevelt. Estos pacientes son ingresados en servicios de emergencia y medicina interna, se les realizó análisis clínico y toma de pruebas de laboratorio disponibles en el hospital. Dentro de la institución se cuenta con prednisona oral, por lo tanto, fue factible evaluar el pronóstico de estos pacientes mediante score ya establecidos y medir de esta forma la mortalidad en este tipo de pacientes.

#### **4.13-Limitaciones:**

El presente estudio requirió de la realización de los siguientes estudios de laboratorio: Bilirrubinas, albúmina, tiempos de coagulación, AST, ALT, FA, GGT, albúmina. Además, se necesitó la disponibilidad de prednisona oral durante al menos siete días.

## V. RESULTADOS

El total de pacientes incluidos en el estudio diagnosticados con hepatitis alcohólica grave desde enero de 2,016 a enero de 2,017 en el Hospital Roosevelt de Guatemala fue de 25 pacientes, 23 pacientes completaron el seguimiento a los 90 días posterior al diagnóstico. Todas las características clínicas y bioquímicas se resumen en la tabla 1. El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave fue de 41.5 años. La mayoría de pacientes fueron del sexo masculino con 22 pacientes (88%). Entre las características clínicas se encontró: Ictericia (100 %), ascitis (40 %), encefalopatía (28%), hepatoesplenomegalia (60 %) y fiebre (8 %) como manifestaciones predominantes. En general en cuanto a los parámetros bioquímicos, las medianas encontradas fueron: GB: 11.6, Hb: 11 gr/dl, plaquetas: 110,000, creatinina: 0.48 mg/dl, albúmina: 2.4 g/dl, TGO:98 U/l, TGP: 54 U/l, GGT: 386 U/l, FA: 178 U/l, TP:22 segundos, TPT:48 segundos, INR:2.1. Se observó un Maddrey que varió en el rango de 32-110 puntos (mediana de 46), puntuación Meld de 12 a 31 puntos (mediana 24) y Lille de 0.1 a 0.92 (mediana de 0.47). De los 25 pacientes, 12 pacientes respondieron a la terapia con esteroides, es decir un 48 %. Al comparar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes que sí tuvieron respuesta a esteroide versus los que no tuvieron respuesta, podemos observar que todas las pacientes del sexo femenino fueron no respondedoras, mientras que los pacientes del sexo masculino 54.4 % fueron respondedores y el 45.5 % no respondedores ( $p=0.22$ ). En cuanto a características clínicas como presencia de ascitis, encefalopatía, hepatoesplenomegalia, fiebre e infecciones no hubo diferencias entre ambos grupos, según respuesta. Parámetros bioquímicos como glóbulos blancos, TP, TGO, TGP, FA y albúmina se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.005$ ), entre ambos grupos, ver tabla 2. También las puntuaciones de Maddrey fueron mayores en los pacientes no respondedores con una mediana de 52 puntos versus 37 puntos en los respondedores ( $p = <0.001$ ).

Al evaluar las características de cada grupo, según pronóstico, es decir los que sobrevivieron a los 90 días versus fallecidos, se encontró que los ocho pacientes que fallecieron fueron del sexo masculino, correspondiendo al 34.7 %. Los pacientes que fallecieron tenían más ascitis que los que sobrevivieron a 90 días 78% versus 22% respectivamente ( $p = <0.001$ ). Asimismo, el hallazgo de hepatomegalia se evidenció en mayor porcentaje en los pacientes que sobrevivieron con un 84.60 % y un 15.4 % en los pacientes que no sobrevivieron ( $p = 0.04$ ). Parámetros de laboratorio que difirieron entre ambos grupos de pronóstico sólo se encontró al tiempo de protombina, el cual fue más prolongado en el grupo de los fallecidos ( $p = 0.005$ ). La presencia de infecciones fue una de las variables estudiadas entre ambos grupos, encontrándose que los 4 pacientes en los que se documentó infección fallecieron, a diferencia de los 15 pacientes que sobrevivieron, en quienes no presentaron infecciones ( $p = <0.001$ ). No se encontró diferencias entre los grupos de pronóstico respecto a los pacientes respondedores y no respondedores, sin embargo, el 81.8% de los sobrevivientes eran respondedores, mientras que sólo el 18.2 % de los sobrevivientes fallecieron ( $p = 0.19$ ) y en cuanto a los pacientes que no respondieron al uso de esteroide el 50% fallecieron y el otro 50% sobrevivieron a los 90 días (Gráfico 1). El Maddrey se encontró con mayores puntuaciones en los pacientes que fallecieron comparado con los sobrevivientes ( $p = <0.001$ ) y en cuanto a Meld, aunque no hubo diferencias entre ambos grupos, se observó que los fallecidos tenían mayores puntuaciones ( $p = 0.19$ ). También se analizaron por medio de curvas ROC puntos de corte, en donde esta aumentado el riesgo de muerte en estos pacientes; encontrando que para el TP fue de 21.6 segundos, INR de 2.1, Maddrey de 46.5 y score Lille de 0.54. En el modelo de regresión logística binomial univariante, encontró que la presencia de ascitis,  $TP > 21.6$  segundos,  $INR > 2.1$ ,  $Maddrey > 46.5$  y  $score\ Lille > 0.54$ , como predictores de mortalidad ( $p < 0.005$ ). Por último, en forma general, de los 23 pacientes que completaron el estudio, 32 % fallecieron y el 60 % permanecían vivos en el seguimiento a los 90 días (Gráfico 2).

Tabla 1: Características de los pacientes con hepatitis alcohólica.

Característica	n, mediana	%, Q1,Q3
SEXO MASCULINO	22	88%
EDAD	41.5	28-64
ICTERICIA	25	100%
ASCITIS	10	40%
ENCEFALOPATIA	7	28%
HEPATOESPLENOMEGALIA	15	60%
FIEBRE	2	8%
GLÓBULOS BLANCOS	11.6	8.12, 14.0
HEMOGLOBINA	11	9.0, 11.9
PLAQUETAS	110000	76000, 134000
INR	2.1	1.74, 2.88
TP (segundos)	22	20,23
TPT (segundos)	48	38, 54
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	11.3	4.8, 16.2
TGO (U/l)	98	74, 153
TGP (U/l)	54	39, 96
GGT (U/l)	386	201, 631
FOSFATASA ALCALINA (U/l)	178	156, 210
ALBÚMINA (g/dl)	2.4	2.1, 2.9
MADDREY	46	37, 52
MELD	24	21, 26
LILLE 7 D	0.47	0.20, 0.53
RESPUESTA	12	48%
INFECCIONES	4	16%
MORTALIDAD 90 DIAS	8	34.7%

Tabla 2. Resumen de variables cuantitativas, según respuesta a esteroide.

VARIABLE	RESPONDEDORES		NO RESPONDEDORES		Valor p
	f, mediana	%, Q1, Q3	f, mediana	%, Q1, Q3	
MASCULINOS	12	54.5%	10	45.50%	
FEMENINOS	0	0%	3	100%	0.22
ASCITIS	4	40%	6	60%	0.69
ENCEFALOPATIA	3	42.90%	4	57.10%	1.00
HEPATOMEGALIA	7	46.70%	8	53.30%	1.00
ESPLENOMEGALIA	7	46.70%	8	53.30%	1.00
FIEBRE	0	0%	2	100%	0.48
GLOBULOS BLANCOS (K/ul)	8.4	3.8,11.6	13.6	11.6,14.2	<b>0.02</b>
HEMOGLOBINA (g/dl)	10.9	7.6,11.6	11	9.4,11.9	0.48
PLAQUETAS (K/ul)	127000	70500,158500	96000	76000, 123000	0.18
INR	1.85	1.67,2.8	2.2	2.0,2.8	0.32
TP (segundos)	20	19.2,21	23	22,24	<b>&lt;0.001</b>
TPT (segundos)	43.5	35,54.5	50	40.2,54	0.34
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	5.03	2.8,15.6	14	10,18	0.13
TGO (U/l)	152	94, 428	75	64, 105	<b>0.01</b>
TGP (U/l)	82	59, 402	45	34,54	<b>0.01</b>
GGT (U/l)	330	230, 482	419	201, 697	0.51
FA (U/l)	157	133, 181.5	208	178, 290	<b>&lt;0.001</b>
ALBUMINA (g/dl)	2.9	2.7, 3.4	2.1	2, 2.2	<b>&lt;0.001</b>
CREATININA (mg/dl)	0.68	0.56, 0.95	0.8	0.60, 0.99	0.70
MADDREY	37	34.5, 42	52	47, 57	<b>&lt;0.001</b>
MELD	23	17, 24.5	25	22, 26	0.11
INFECCIONES	1	4%	3	12%	0.59

Tabla 3. Resumen de variables cuantitativas de los 23 pacientes que completaron el estudio, según pronóstico.

VARIABLE	VIVOS		FALLECIDOS		valor p
	f	%, Q1, Q3	f	%, Q1, Q3	
MASCULINOS	13	61.90%	8	34.7%	
FEMENINOS	2	100%	0	0%	0.53
ASCITIS	2	22%	7	78%	<b>&lt;0.001</b>
ICTERICIA	15	65%	8	35%	
ENCEFALOPATIA	4	57.10%	3	42.90%	0.66
HEPATOMEGALIA	11	84.60%	2	15.40%	<b>0.04</b>
FIEBRE	0	0%	2	100%	0.11
GLOBULOS BLANCOS (K/ul)	10.3	4.3, 14	13.3	10.8, 14.6	0.35
HEMOGLOBINA (g/dl)	11	8.9, 11.6	10.2	8.6, 11.9	0.75
PLAQUETAS (K/ul)	123000	64500, 142000	87500	76000, 122000	0.50
INR	2	1.71, 2.60	2.64	2.1, 3.05	0.76
TP (segundos)	21	19.7, 22	23.5	22, 28	<b>0.05</b>
TPT (segundos)	40.2	36.5, 50.5	53	43, 56	0.16
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	7.20	3.38, 15	14.85	8.1, 18	0.16
TGO (U/l)	105	81.5, 170	94	76, 124	0.56
TGP (U/l)	65	45.5, 98	39	31, 72	0.11
GGT (U/l)	386	230, 665	276	144.5, 478.5	0.42
FA (U/l)	174	149, 214	178	164, 232	0.56
ALBUMINA (g/dl)	2.80	2.2, 3.5	2.25	1.9, 2.8	0.17
CREATININA (mg/dl)	0.62	0.57, 0.84	0.94	0.63, 1	0.15
MADDREY	42	36, 46.5	55	47.5, 75	<b>&lt;0.001</b>
MADDREY <46.5 segundos	11	91.70%	1	8.30%	<b>0.005</b>
MADDREY >46.5 segundos	4	36.40%	7	63.60%	<b>0.005</b>
MELD	24	18, 25	28	22, 30	0.06
RESPUESTA	9	81.80%	2	18.20%	0.19
INFECCIONES	0	0%	4	100%	<b>&lt;0.001</b>

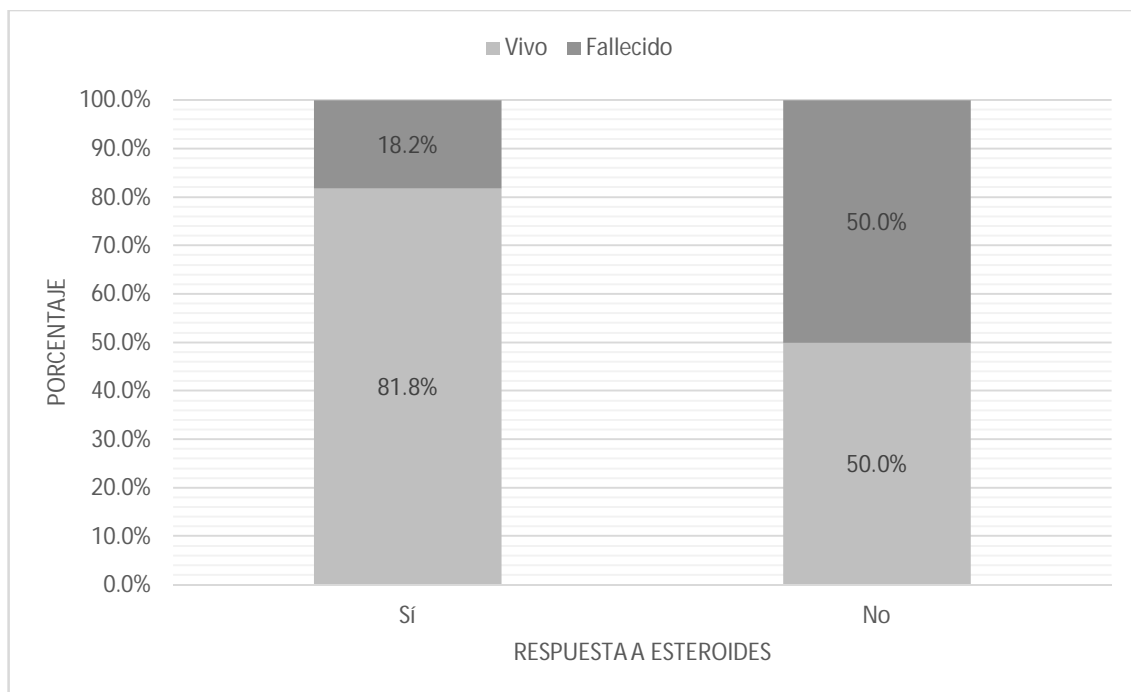


Tabla 4. Regresión binomial univariante.

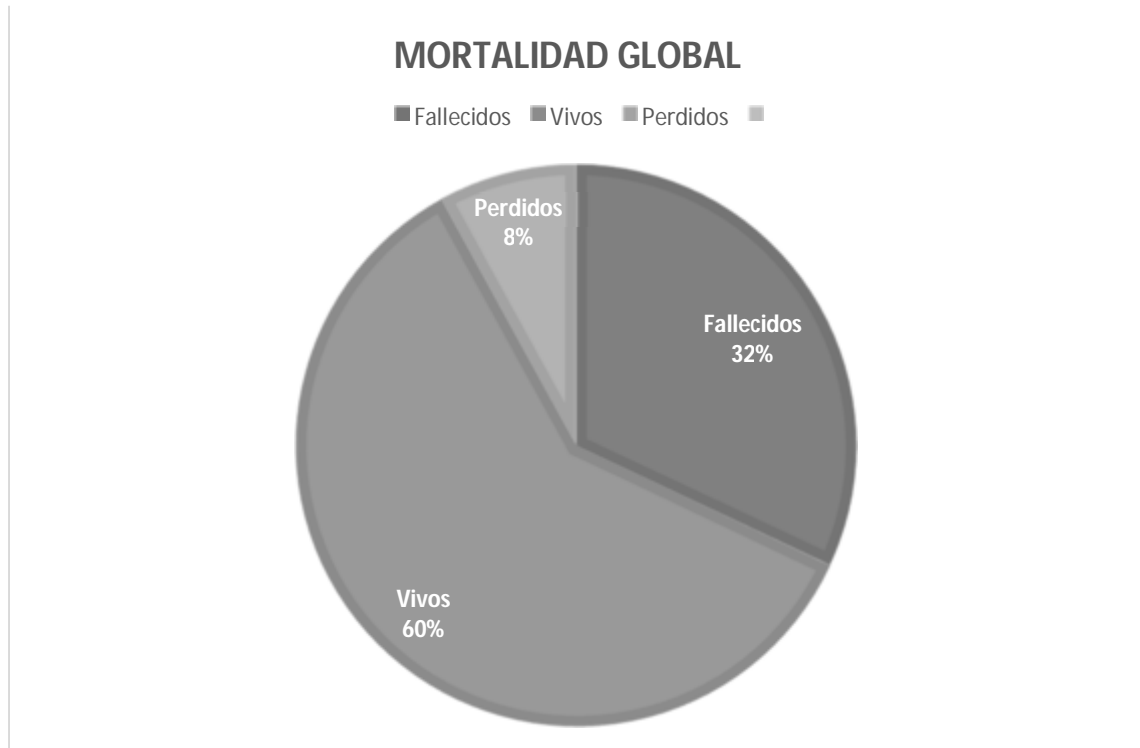
Variable	Valor p	RR	IC 95%
ASCITIS	0.015	10.88	2.56-186.9
TP > 21.5 segundos*	0.059	6.42	1.43-110
INR > 2.1*	0.088	5.38	1.23-92.56
MADDREY >46.5*	0.039	7.34	1.75-131.5
SCORE LILLE > 0.54*	0.059	4.72	1.74-18.24

\*Según curva ROC, puntos de corte para TP: 21.5 segundos, INR: 2.1, Maddrey: 46.5 puntos, score Lille 0.54.

Gráfica 1. Pronóstico según respuesta o no al esteroide



Gráfica 2: Mortalidad global de los 25 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica a los 90 días.



La mortalidad global encontrada fue de  $8 / 25 = 32\%$  [ IC 95 %11.7 a 52.3 ].

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La hepatitis alcohólica es una de las manifestaciones en los pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y supone no solo una carga al sistema de salud; si no que la importancia radica en cuanto al aumento de la mortalidad en estos pacientes, sobre todo aquellos con cuadros graves. Es por esto la importancia de detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de muerte que pueden ser tratados con terapias ya establecidas; ya que esta entidad puede ser potencialmente reversible. <sup>(40)</sup> El Colegio Americano de Gastroenterología recomienda la utilización de la puntuación Maddrey  $\geq 32$  puntos para evaluar la gravedad en estos pacientes y de esta manera ser considerados para terapia con esteroide. <sup>(25)</sup>

Los esteroides mejoran la función hepática, por medio de su efecto de inhibición en los procesos proinflamatorios como citoquinas y activación de neutrófilos polimorfonucleares. Varios estudios han demostrado que el uso de esteroides ha mejorado la supervivencia a corto plazo, sin embargo, la mortalidad a 6 meses es de aproximadamente 40%. <sup>(38)</sup> Cinco de 13 ensayos controlados aleatorios y cuatro de seis metaanálisis han demostrado un beneficio de supervivencia con el uso de esteroides.

Mathurin et al. mostraron que la supervivencia a los 28 días fue significativamente mayor en el grupo con esteroides que el grupo placebo ( $79,97 \pm 2,8\%$  vs.  $65,7 \pm 3,4\%$ ,  $p = 0,0005$ ). Por lo tanto; aunque controversial, la evidencia parece apoyar el uso de esta terapia en hepatitis alcohólica severa. <sup>(26)</sup> Sin embargo, la decisión de tratar a estos pacientes con corticosteroides sigue siendo una preocupación por los riesgos de infecciones y el agravamiento de hemorragia gastrointestinal, por lo que la identificación temprana de los pacientes que no se benefician de este tratamiento, es vital a la hora de elegir nuevas estrategias de tratamiento y aquellos pacientes candidatos a trasplante hepático. <sup>(39)</sup>

Este estudio encontró que todos los pacientes cursaron con ictericia, la mayoría con hepatoesplenomegalia, un tercio de ellos con encefalopatía además presencia de hipoalbuminemia y tiempos de coagulación prolongados; todo esto por la gravedad del cuadro demostrado por Maddrey, con una media de 46 puntos. La respuesta adecuada al uso de esteroide se demostró por medio de la puntuación de Lille al séptimo día de tratamiento con prednisona en 12 pacientes, representado el 48 %, todos del sexo masculino, esto podría ser explicado por la mayor gravedad con que cursan las mujeres, sin embargo, estos datos son limitados por la poca cantidad de pacientes. Casi la mitad de pacientes respondieron adecuadamente al uso de esteroide, esto es importante ya que pacientes respondedores presentan mejoría en la función hepática y mayores posibilidades de sobrevivir. Pacientes que no respondieron tenían mayor leucocitosis, tiempo de protrombina más prolongados, niveles más bajos de albúmina y puntuaciones Maddrey más altas en comparación con los pacientes que respondieron a la terapia esteroide ( $p < 0.005$ ). Aunque las puntuaciones de MELD fueron más elevadas en los pacientes que no respondieron al uso de esteroide, no mostraron diferencias entre ambos grupos. En cuanto a la presencia de infecciones, tres pacientes del grupo que no respondieron las presentó versus 1 paciente en el grupo respondedor a la terapia, que; aunque no hubo diferencias podría deberse a que los pacientes no respondedores presentaban mayor deterioro y más riesgo de adquirir infecciones. Como se ha descrito en estudios previos, la mortalidad es alta, siendo hasta de un 30-40 % a los 28 días en pacientes con hepatitis alcohólica. 23 pacientes completaron el seguimiento, 8 pacientes masculinos fallecieron a los 90 días del diagnóstico, correspondiendo al 34.7 %. De los 8 pacientes que fallecieron, 6 fueron pacientes no respondedores a la terapia con esteroide, mientras que sólo 2 pacientes de los que respondieron fallecieron. Esto nos indica que pacientes respondedores tienen mejor pronóstico y podría ser explicado no sólo por el hecho que pacientes no respondedores cursan con mayor gravedad del cuadro clínico, sino también por los efectos en la supervivencia que podría desempeñar el uso de esteroides en esta patología, sin embargo, por la poca cantidad de pacientes es difícil saberlo.

Es importante mencionar que, al evaluar las características de los pacientes en cuanto a pronóstico, los pacientes que fallecieron presentaron mayor cuadro de ascitis, tiempo de protrombina más prolongados, puntuaciones de Maddrey más altas y mayor presencia de infecciones que el grupo que sobrevivió a los 90 días ( $p = <0.005$ ). Los 4 pacientes en que se evidenció infección fallecieron, esto probablemente no solo por el cuadro de hepatitis alcohólica severa que ya presentaban, sino también por la sepsis.

Puntos de corte según curva ROC encontrados fueron para TP: 21.6 segundos, INR: 2.1, Maddrey: 46.5 puntos y para Lille 0.54 en donde se considera que existe aumento de riesgo de fallecer en estos pacientes con hepatitis alcohólica. Por lo tanto, estos parámetros se deben considerar al evaluar un paciente con hepatitis alcohólica grave, ya que según estos valores podremos predecir que estos pacientes tienen mayores posibilidades de fallecer y por lo tanto tomar las medidas necesarias con una estrecha vigilancia y monitoreo de estos pacientes. Las variables predictoras de muerte fueron presencia de ascitis, TP > 21.6, INR > 2.1, Maddrey 46.5 y puntuación de Lille >0.54. Para finalizar, la mortalidad global fue de 32 % a los 90 días de diagnóstico; sin embargo, esta mortalidad fue menor en pacientes respondedores con un 8.6 % versus un 26 % de los pacientes que no respondieron a la terapia esteroide; es decir que el uso de esteroides mejoró la supervivencia a corto plazo en pacientes respondedores; por lo que identificar a los pacientes que se beneficiaran tempranamente del uso de esta terapia es de importancia en cuanto al pronóstico de los mismos. No se observaron efectos adversos graves del tratamiento con corticosteroides. Este estudio tiene limitaciones, la primera es la poca cantidad de pacientes que fueron incluidos ya que sólo 23 pacientes completaron el seguimiento. Además, el seguimiento que se realizó fue a 90 días del diagnóstico, cabe decir que será útil realizar estudios posteriores con mayor cantidad de pacientes y un seguimiento más largo para evaluar si el uso de esteroides en esta patología conlleva a una mayor supervivencia a largo plazo.

## 6.1-CONCLUSIONES

6.1.1-La respuesta al uso de esteroide se evidenció en el 48 % de los pacientes, de los cuales el 81.1 % sobrevivieron a los 90 días del diagnóstico; a diferencia de los que no respondieron que sólo sobrevivieron el 50 %.

6.1.2-En los pacientes con hepatitis alcohólica grave predominó el sexo masculino, con un promedio de edad de 41 años, caracterizándose el cuadro por ictericia, hepatoesplenomegalia, leucocitosis, elevación de transaminasas y coagulopatía.

6.1.3-Se encontró que pacientes que no respondieron a los esteroides tenían mayor leucocitosis, tiempo de protrombina más prolongados, niveles más bajos de albúmina y puntuaciones Maddrey más elevadas.

6.1.4-Pacientes que fallecieron tenían mayor cuadro de ascitis, tiempo de protrombina prolongados, infecciones y Maddrey más elevados en comparación con los pacientes que sobrevivieron a los 90 días de diagnóstico.

6.1.5-Predictores de mortalidad fueron presencia de ascitis, TP > 21.6, INR > 2.1, Maddrey > 46.5 y puntuación Lille > 0.54; en donde existe aumento de riesgo de fallecer en estos pacientes con hepatitis alcohólica grave.

6.1.6-La mortalidad global fue del 32%; siendo de 8.6% en pacientes respondedores versus 26% en pacientes no respondedores al esteroide; es decir que el uso de esteroides demostró disminución de la mortalidad a corto plazo en el grupo respondedor.

## 6.2-RECOMENDACIONES

6.2.1-Se debe realizar una adecuada historia clínica y examen físico en pacientes con cuadro de ictericia y consumo reciente de alcohol para realizar adecuado diagnóstico de pacientes que cursan con hepatitis alcohólica.

6.2.2-Identificar de forma temprana cuadros graves de hepatitis alcohólica con puntuaciones pronósticas como: Maddrey, Meld o por la presencia de encefalopatía.

6.2.3-Evaluar según cuadro clínico y Maddrey a los pacientes que se beneficiarán de tratamiento farmacológico específico como la instauración de esteroides.

6.2.4-Pacientes con presencia ascitis, TP > 21.6, INR > 2.1, puntuaciones de Maddrey > 46.5 y puntuaciones de Lille al séptimo día >0.54 deberán tener una vigilancia estrecha, ya que tienen mayor riesgo de fallecer.

6.2.5-Se debe realizar score de Lille al séptimo día de instaurado el tratamiento con esteroides, para así catalogar los pacientes como respondedores o no y decidir si continuarán con la terapia con esteroide.

6.2.6-Se deben considerar otras terapias como el uso de pentoxifilina oral en pacientes con cuadro de hepatitis alcohólica grave con contraindicaciones para el uso de esteroides.

## **6.3-APORTES**

6.3.1-Se ha logrado caracterizar a los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica ingresados en el hospital Roosevelt de Guatemala.

6.3.2-Con el presente trabajo se ha descrito un antecedente de esta enfermedad para aportar conocimientos actuales sobre la misma.

6.3.3-Se describió en qué forma se deben incluir a los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica para inicio de tratamiento con esteroides y de esta manera disminuir la mortalidad a corto plazo.

6.3.4-Mejorar las decisiones sobre el tratamiento de hepatitis alcohólica grave.

6.3.5-Se han identificado a los pacientes que tendrán un mal pronóstico por medio de parámetros clínicos y bioquímicos para establecer una mejor vigilancia.

6.3.6-Se ha mostrado la importancia de clasificar a los pacientes que no respondieron a la terapia con esteroides, ya que tienen una alta mortalidad.



## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. J. Rehm, C. Mathers, S. Popova, et a Carga Mundial de diseases y Lesiones y el coste Económico Atribuible al Consumo de alcohol y los trastornos Por Consumo de alcohol Lancet, 373 (2009), pp. 2223-2233.
2. Y. Yoon, H. Yi . Mortalidad Por cirrosis hepática en los Estados Unidos, 19702007 Vigilancia Informe # 88: NIAAA Página de inicio 2010.
3. CS Lieber, DP Jones, LM Decarli. Efectos de la ingesta prolongada de etanol: la producción del hígado graso a pesar de dietas adecuadas J Clin Invest, 44 (1965), pp. 1009-21.
4. RS O'Shea, S. Dasarathy, AJ McCullough. Enfermedad hepática alcohólica. Hepatología, 51 (2010), pp. 307-328.
5. Clínicas en Enfermedades Hepáticas Volumen 16, Número 4, páginas 659890 (noviembre de 2012) Un enfoque práctico de la Espectro de la enfermedad hepática alcohólica Editado por David Bernstein.
6. Junio, XuXiao, Liubin, GaoMichael, KarinHidekazu, TsukamotoDavid, BrennerTatiana, Kisseleva. (2014) Nuevos enfoques para el estudio de la enfermedad hepática alcohólica. Informes actual Biopatología 2 , 171-183.
7. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009; 360:2758e69.
8. XL Lu, JY Luo, M. Tao, et al. Los factores de riesgo para la enfermedad hepática alcohólica en China Mundial J Gastroenterol, 10 (2004), pp. 24232426.
9. BF Grant, MC Dufour, TC Harford Epidemiología de la enfermedad hepática alcohólica Semin Liver Dis, 8 (1988), pp. 12-25.
10. Guatemala, Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Encuesta Mundial de Salud Escolar: Guatemala 2009. Ciudad de Guatemala: MSPAS; 2011.

- 11.VT Savolainen, K. Liesto, A. Männikkö, et al. El consumo de alcohol y la enfermedad hepática alcohólica: evidencia de un nivel de umbral de efectos del etanol. *Alcohol Clin Exp Res*, 17 (1993), pp. 1112-17.
- 12.WK Leibel La cirrosis en el alcohólico y su relación con el volumen de abuso de alcohol *Ann NY Acad Sci*, 252 (1975), pp. 85-105.
- 13.Gregory DH, Levi DF. The clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis.*Am J Dig Dis* 1972; 17: 479-489.
- 14.DA Sass, OS Shaikh La hepatitis alcohólica *Clin Liver Dis*, 10 (2) (2006), pp. 219-237 vii.
- 15.Ray K. Alcoholic liver disease: Alcoholic hepatitis: a warning for prednisolone and infection risk? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;14(2):68.
- 16.J. Levitsky, ME Mailliard Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica *Semin Liver Dis*, 24 (3) (2004), pp. 233-247.
- 17.O. Niemela Biomarcadores en el alcoholismo *Clin Chim Acta*, 377 (2007), pp. 39-49.
- 18.Erin KJ, SpenglerJeffrey, DunkelbergRon, Schey. (2014) La hepatitis alcohólica: Gestión actual *Digestive Diseases and Sciences* 59.
- 19.Carmen, García-RuizJose M., MatoDennis, VanceNeil, KaplowitzJosé C., Fernández-Checa. (2014) sistema de esfingomielinasa ceramida ácido en la esteatohepatitis: Un nuevo objetivo la regulación de múltiples vías. *Diario de Hepatología*.
- 20.J. Levitsky, ME Mailliar. Diagnóstico y Tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica *Semin Liver Dis*, 24 (2004), pp. 233-247.
- 21.Vassilios, PapastergiouAndrew K, BurroughsEmmanuel A, Tsochatzis. (2014) El pronóstico y el tratamiento de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda. *Expert Review of Gastroenterología y Hepatología* 8 , 471-486.

22. AJ McCullough, JF O'Connor Enfermedad hepática alcohólica: Recomendaciones Propuestas POR EL Colegio Americano de Gastroenterología Am J Gastroenterol, 93 (1998), pp. 2022-2036.
23. F. Pessione, MJ Ramond, L. Peters, 22. et al. La Supervivencia de cinco años los factors predictivos en Pacientes con Consumo excesivo de alcohol y la cirrosis. Efecto de la hepatitis alcohólica, el fumar y la abstinencia Liver Int, 23 (2003), pp. 45-53.
24. SR DiCecco, N. Francisco-Ziller La Nutrición en la enfermedad hepática alcohólica Nutr Clin Pract, 21 (2006), pp. 245-254
25. RS O'Shea. Enfermedad hepática alcohólica . Hepatología . 2010 ; 51 : 307328 .
26. Mathurin P, et al. Los corticosteroides mejoran la supervivencia a corto plazo en pacientes con hepatitis alcohólica grave: meta-análisis de datos de pacientes individuales .Gut . 2011 ; 60 : 255 - 260
27. Rambaldi A, et al. Revisión sistemática: los glucocorticosteroides en la hepatitis alcohólica - una revisión sistemática Cochrane Hepatobiliar Grupo con meta-análisis y análisis de las pruebas secuenciales de ensayos clínicos aleatorios . Aliment Pharmacol Ther . 2008 ; 27 : 1167 - 1178 .
28. Akriviadis E , botla R , Briggs W , et al. Pentoxifilina mejora la supervivencia a corto plazo en la hepatitis alcohólica aguda severa: un ensayo doble ciego, controlado con placebo . Gastroenterología . 2000 ; 119 : 1637 - 1648 .
29. Parque SH , Kim DJ , Kim YS , et al. Pentoxifilina versus corticosteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave: un estudio aleatorizado, de no inferioridad, ensayo abierto . J Hepatol . 2014 ; 61 : 792 - 798 .

30. Whitfield K , Rambaldi A , Wetterslev J , et al. La pentoxifilina para la hepatitis alcohólica . Base de Datos Cochrane Syst Rev 2009.
31. Parker R, et al. Revisión sistemática: pentoxifilina para el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave . Aliment Pharmacol Ther . 2013 ; 37 : 845 - 854
32. Forrest EH , Mellor J , Stanton L , et al. Los esteroides o pentoxifilina para la hepatitis alcohólica (STOPAH): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado . Ensayos . 2013 ; 14 : 262
33. Singh S ,Efectividad comparativa de las intervenciones farmacológicas para la hepatitis alcohólica grave: una revisión y una red de meta-análisis sistemático . Gastroenterología . 2015 ; 149 : 958 - 970 .
34. DiNubile MJ . Prednisolona o pentoxifilina para la hepatitis alcohólica (correspondencia) . NEJM . 2015 ; 373 : 282 .
35. Louvet A ,et al. Cambio temprano a la pentoxifilina en pacientes con hepatitis alcohólica grave es ineficaz en pacientes que no responden a los corticosteroides . J Hepatol . 2008 ; 48 : 465 - 470 .
36. Stewart SF , Prince M , Bassendine MF , et al. Un ensayo de la terapia antioxidante solo o con corticosteroides en la hepatitis alcohólica aguda . J Hepatol . 2007 ; 47 : 277 - 283
37. Nguyen-Khac E , Thevenot T , Piquet MA , et al. Glucocorticoides más N acetilcisteína en la hepatitis alcohólica grave . N Engl J , Med . 2011 ; 365 : 1781 - 1789 .
38. Morris, Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score, Gut 2005;54:1174–1179. doi: 10.1136/gut.2004.050781
39. Alexandre Louvet, A New Tool for Therapeutic Strategy in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis, HEPATOLOGY, Vol. 45, No. 6, 2007.
40. PDJ Dunne, Review article: recent insights into clinical decision-making in severe alcoholic hepatitis, Aliment Pharmacol Ther. 2017;1–8

## VIII. ANEXOS

### 8.1- Anexo 1: Instrumento para la recolección de información.

N° \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

LUGAR DE RESIDENCIA: \_\_\_\_\_ TELÉFONO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INGRESO \_\_\_\_\_ FECHA EGRESO: \_\_\_\_\_

FALLECIÓ: SI: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ CAUSA: \_\_\_\_\_

ALCOHOLISMO: \_\_\_ CANTIDAD EN GRAMOS: \_\_\_\_\_ AÑOS: \_\_\_\_\_

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: \_\_\_\_\_

ENCEFALOPATÍA: AUSENTE: \_\_\_\_\_ PRESENTE: \_\_\_\_\_ GRADO: \_\_\_\_\_

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO:

	INGRESO	7 DIAS	EGRESO
GB			
HB/HT			
PLAQ			
TP			
TPT			
INR			
CREATININA			
BUN			
BT			
BD			
BI			
TGO			
TGP			
GGT			
FA			
ALBÚMINA			

VIVO A LOS 3 MESES DEL DIAGNÓSTICO: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

## 8.2- Anexo 2: Escalas pronósticas de hepatitis alcohólica

FORMULA ESCALA PRONÓSTICA	INGRESO	7 DIAS
<p>MADDREY</p> <p><math>4,6 \times [TP - TP \text{ control}] + \text{bilirrubina total (mg/dl)}</math></p>		
<p>LILLE</p> <p><math>3,19 - 0,101 \times \text{edad (años)} + 0,147 \times \text{albumina al día 0 (g/L)} + 0,0165 \times \text{Evolución en nivel de bilirrubina } (\mu\text{mol/L}) - 0,206 \times \text{Insuficiencia Renal (si: 1, no: 0)} - 0,0065 \times \text{Bilirrubina al día 0 } (\mu\text{mol/L}) - 0,0096 \times \text{TP}</math></p>		
<p>MELD</p> <p><math>3,8 \times \text{loge (bilirrubina mg/dl)} + 1,2 \times \text{loge (INR)} + 9,6 \times \text{loge (creatinina mg/dl)}</math></p>		

## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "RESPUESTA AL USO DE ESTEROIDE EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.