



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL DR. DOMINGO LUCIANI

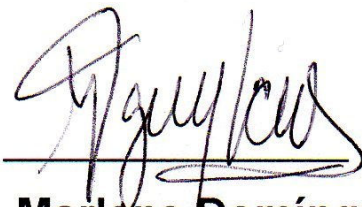
HEPATITIS ALCOHÓLICA: FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Gastroenterología

Edmundo José Martínez Escalona
Yleana Carolina Márquez Russián

Tutor: Marlene Domínguez

Caracas, Julio 2015

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marlene Domínguez', written over a horizontal line.

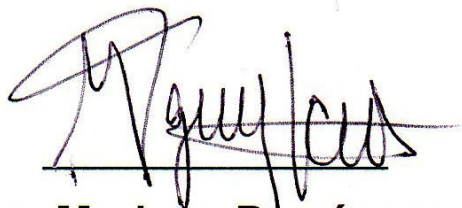
Dra. Marlene Domínguez

Tutor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Carreiro', written over a horizontal line.

Dr. Manuel Carreiro

Director del curso

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Marlene Domínguez', written over a horizontal line.

Dra. Marlene Domínguez

Coordinador del curso

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN	6
MÉTODOS	28
RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	36
REFERENCIAS	39
ANEXOS	45

HEPATITIS ALCOHÓLICA: FACTORES PREDICTIVOS DE MORTALIDAD

Yleana Márquez Russián, C.I 16. 226. 517. Sexo: Femenino. E-mail: ylecaro@hotmail.com. Telf: 0412-2836493. Dirección: Av. Buena Vista, Colinas de la California, Caracas. Curso de Especialización en Gastroenterología;

Edmundo Martínez Escalona, C.I 15.112.393. Sexo: Masculino. E-mail: dredmundom@hotmail.com. Telf: 0414-2866747. Dirección: Colinas de Quinta Altamira, El Marqués. Curso de Especialización en Gastroenterología;

Tutor: Marlene Domínguez, C.I 10. 528.747. Sexo: Femenino. E-mail: dominguezgarcia1@hotmail.com. Telf: 0212-5551265. Dirección: Instituto Diagnostico San Bernardino, Caracas. Especialista Gastroenterología;

RESUMEN

Introducción: La hepatitis alcohólica es una complicación derivada de la ingesta prolongada y permanente de alcohol que afecta aproximadamente al 20% de los consumidores habituales. Un 40% de estos pacientes mueren dentro de los 6 meses. **Objetivo:** Evaluar el valor combinado de parámetros epidemiológicos, clínicos y paraclínicos en la estratificación de riesgo de muerte a los 90 días. **Métodos:** Estudio retrospectivo, unicéntrico, desarrollado en los pacientes que ingresaron al Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani con diagnóstico de hepatitis alcohólica en el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre 2011, se recolectaron a partir de la historia clínica los datos clínicos y analíticos al ingreso o durante las primeras 48 horas. **Resultados:** 39 pacientes, edad promedio $50,70 \pm 11,16$ años, 87,17% género masculino. Presentaron ictericia 87,2% y ascitis: 76,9%. El 46,2% presentaron infección, la más prevalente fue la infección urinaria baja. Según el Índice de Maddrey 74,4% tenían hepatitis alcohólica grave, Índice Glasgow 21 (53,8%) e Índice ABIC 5 (12,8%). Fallecidos a los 30, 60 y 90 días fueron, 6, 13 y 16 (15,4%, 33,3% y 41%). Se construyeron curvas ROC para glicemia obteniendo un área bajo la curva de 0,655 (sensibilidad 0,875 y especificidad 0,727). 3 muertes (23,07%) con glicemia <75 mg/dl y 10 muertes (52,63%) con glicemia >75 mg/dl, se aplicó test log Rank obteniendo una p de 0,036. Se construyó una curva ROC para ALT obteniendo un área bajo la curva de 0,676. 10 pacientes con niveles de ALT <40 U/L fallecieron a los 90 días comparado con aquellos con ALT >40 U/L, donde sólo fallecieron 3 ($p=0,024$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes índices para evaluar supervivencia a los 90 días. **Conclusiones:** La hepatitis alcohólica es una patología con una alta mortalidad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ascitis, ictericia y dolor abdominal, la mitad de los pacientes presentaron un proceso infeccioso asociado, siendo la más frecuente la infección del tracto urinario. La glicemia y los niveles de ALT son predictores independientes de mortalidad a los 90 días. El índice ABIC tiende a estratificar mejor a los pacientes con hepatitis alcohólica.

Palabras claves: Hepatitis Alcohólica, Estratificación, Riesgo de muerte.

ABSTRACT

Introduction: Alcoholic hepatitis is a complication of prolonged and continuous intake of alcohol affects approximately 20% of ordinary consumers. 40% of these patients die within 6 months. **Objectives:** To evaluate the combined value of epidemiological, clinical and laboratory parameters in the stratification of risk of death at 90 days. **Methods:** A retrospective, single-center study, conducted in patients admitted to the Gastroenterology Dr. Domingo Luciani Hospital diagnosed with alcoholic hepatitis in the period from January 1, 2010 and December 31, 2011, were collected from medical history clinical and laboratory at admission or during the first 48 hours data. **Results:** 39 patients mean age 50.70 ± 11.16 years, 87.17% male. They developed jaundice (87.2%) and ascites (76.9%). 46.2% had infection, the most prevalent lower urinary tract infection. According Maddrey Index 74.4% had severe alcoholic hepatitis, Glasgow Index 21 (53.8%) and Index ABIC five (12.8%). They died at 30, 60 and 90 days were, 6, 13 and 16 (15.4%, 33.3% and 41%). ROC curves were constructed to obtain a blood glucose area under the curve of 0.655 (0.875 sensitivity and specificity 0.727). 3 deaths (23.07%) with blood glucose <75 mg/dl and 10 deaths (52.63%) with glucose >75 mg/dl, log rank test was applied to obtain a p 0.036 an ROC curve for ALT was built obtaining an area under the curve of 0.676. 10 patients with ALT levels <40 U / L died within 90 days compared to those with ALT >40 U / L, where one died 3 (p = 0.024). No statistically significant differences between the different indices to assess survival at 90 days were found. **Conclusions:** Alcoholic hepatitis is a disease with high mortality. The most common clinical manifestations are ascites, jaundice and abdominal pain; half of patients have an associated infectious process, the most frequent urinary tract infection. Glycemia and ALT levels are independent predictors of mortality at 90 days. The ABIC index tends to better stratify patients with alcoholic hepatitis.

Keywords: Alcoholic hepatitis, Stratification, Risk of death.

INTRODUCCIÓN

Con este trabajo de investigación se intenta determinar cuáles son los factores relacionados con la mortalidad en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica, con la finalidad de emprender acciones que disminuyan su impacto y de esta manera mejorar la calidad de vida en cada uno de nuestros pacientes.

Planteamiento y delimitación del problema

La Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) es una entidad clínico patológica que se produce por el abuso crónico de alcohol. En el mundo occidental existe una prevalencia elevada del abuso crónico de alcohol, constituyendo un problema de salud pública. De hecho, se estima que aproximadamente el 20% a 30% de la población de Europa y EEUU, consume cantidades excesivas de alcohol. El espectro clínico de la enfermedad incluye esteatosis simple, hepatitis alcohólica (HA) y cirrosis hepática alcohólica, esta última pudiendo llevar al desarrollo de carcinoma hepatocelular y muerte.⁽¹⁾

La hepatitis alcohólica se caracteriza por deterioro de la función hepática en pacientes con EHA que tienen un incremento reciente de la ingesta de alcohol. El pronóstico de estos pacientes es variable, se estima que aproximadamente más de la mitad de los pacientes con formas graves de la enfermedad fallecen en los primeros 3 meses del diagnóstico ⁽¹⁾. Por tal motivo el presente estudio pretende identificar factores predictores de mortalidad en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica, con la finalidad de lograr una estratificación óptima de los mismos que permita la toma de decisiones terapéuticas que mejoren su pronóstico. Por esto es importante determinar ¿Cuáles factores epidemiológicos, clínicos y paraclínicos están relacionados con el incremento de la mortalidad en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica ingresados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani en el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2011.

Justificación e importancia

La hepatitis alcohólica es una complicación derivada de la ingesta prolongada y permanente de alcohol que afecta aproximadamente al 20% de los consumidores habituales, muchos de los cuales ya tienen una hepatopatía crónica establecida.

Es necesario identificar precozmente a los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave, tomando en consideración que hasta un 40% de estos pacientes mueren dentro de los 6 meses después del inicio del cuadro clínico. Existen pocos estudios a nivel nacional que logren conjugar parámetros epidemiológicos, clínicos, y paraclínicos para estimar el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica. Por tanto, existe una clara necesidad de identificar parámetros predictivos de mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica en nuestra población, para establecer una exacta estratificación pronóstica, de manera de poder tomar decisiones terapéuticas que puedan mejorar la sobrevida a corto y mediano plazo.

Antecedentes

Estudios previos han identificado factores clínicos y paraclínicos asociados a mayor supervivencia a corto y a mediano plazo en pacientes con HA. En 1978, *Maddrey et al* ⁽²⁾ evaluaron la respuesta al tratamiento con prednisolona en 55 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica comparado con placebo. De los 31 pacientes tratados con placebo, 4 fallecieron durante el intervalo del estudio (28 días) y 2 murieron a los 5 días de la finalización del mismo, en comparación con sólo uno de los 24 pacientes tratados con prednisolona. Los factores asociados a aumento de la mortalidad fueron la prolongación del tiempo de protrombina y la bilirrubina sérica al inicio del estudio. Cuando el tratamiento se incluyó como una variable en el análisis discriminante, se encontró que la terapia con corticosteroides redujo significativamente la mortalidad.

En el estudio realizado por *Chedid et al* ⁽³⁾ evaluaron el pronóstico de 281 pacientes alcohólicos, incluyeron pacientes con hígado graso, hepatitis alcohólica, cirrosis hepática y cirrosis con hepatitis alcohólica superpuesta, observando que a los 48 meses del seguimiento, el 70%, 58%, 49% y 35% de los pacientes pertenecientes a cada uno de los grupos descritos se encontraban vivos. En el grupo de hepatitis alcohólica, los factores que se correlacionaron con la supervivencia fueron la presencia de ascitis, los niveles de AST (aspartato aminotransferasa), la ingesta de alcohol (gr), la continuación de la ingesta de alcohol y la severidad clínica de la enfermedad.

En 1999, *Fujimoto et al* ⁽⁴⁾ evaluaron en forma retrospectiva las características clínicas y los factores pronósticos de 105 pacientes con daño hepático secundario a consumo de alcohol. En el análisis multivariado encontraron que la proteína C reactiva (PCR) y la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) fueron factores pronósticos importantes. Cuando los factores relacionados con la falla de múltiples órganos, como la insuficiencia renal y la CID, fueron excluidos, la bilirrubina total y la PCR fueron factores pronósticos independientes.

En otro estudio retrospectivo, *Jeong et al* ⁽⁵⁾ evaluaron 74 pacientes con hepatitis alcohólica encontrando una tasa de mortalidad a los 90 días de 16,21%. En el análisis univariado demostraron que la presencia de ascitis, encefalopatía hepática, esplenomegalia, la razón internacional normalizada del tiempo de protrombina (INR), la clasificación de Child-Pugh, y la función discriminante de Maddrey, correlacionó significativamente con un incremento de la mortalidad a los 90 días.

En el estudio mexicano publicado por *Zapata et al* ⁽⁶⁾ compararon la escala de MELD y la Función discriminante de Maddrey como predictores de mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica y observaron que la función discriminante de Maddrey mayor de 32 tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad de 7,1% para predecir mortalidad a los 7 días, mientras que una escala de MELD mayor de 21 puntos, tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 95%. De igual forma

evidenciaron que la encefalopatía hepática mayor a grado 2 y una creatinina mayor a 1,5 mg/dl representaban predictores claros de mortalidad.

En el 2007, *Liangpunsakul et al* ⁽⁷⁾ examinaron las características clínicas y los factores de riesgo asociados a mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica en los Estados Unidos, concluyendo que la edad avanzada, la presencia de sepsis, peritonitis bacteriana espontánea, neumonías, infecciones urinarias, la falla renal aguda, la encefalopatía hepática y la coagulopatía están asociados independientemente con un incremento de la mortalidad de estos pacientes.

Recientemente, el grupo español de *Altamirano et al* ⁽⁸⁾ estudiaron los efectos de la falla renal aguda en la sobrevida de los pacientes con hepatitis alcohólica, para lo cual analizaron retrospectivamente los datos de 103 pacientes con hepatitis alcohólica confirmada histológicamente, concluyendo que el desarrollo de falla renal aguda redujo la sobrevida de los pacientes con hepatitis alcohólica a corto plazo y que las estrategias dirigidas a prevenir esta injuria puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Marco Teórico

Concepto y epidemiología de hepatitis alcohólica

La Enfermedad Hepática Alcohólica (EHA) es una entidad clínico patológica que se produce por el consumo y abuso crónico de alcohol. En Australia es responsable de 1.000 muertes y 64.000 hospitalizaciones al año ⁽⁹⁾. Constituye una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en el mundo occidental. Incluye un espectro de condiciones clínicas que van desde la esteatosis simple, la esteatohepatitis y la cirrosis hepática que incluso pueden estar presentes simultáneamente. La hepatitis alcohólica (HA) es una enfermedad hepática severa y colestásica que se produce en el contexto de la ingesta crónica de alcohol ⁽¹⁰⁾. Forma parte del espectro de la EHA y se caracteriza por un empeoramiento de la función hepática en estos pacientes. Histológicamente se caracteriza por la presencia de

esteatosis hepática, daño hepatocelular, infiltrado inflamatorio predominantemente de polimorfonucleares y fibrosis pericelular. ⁽¹⁾

La prevalencia real de la HA es desconocida ya que frecuentemente es subdiagnosticada. Sin embargo, basado en la prevalencia del alcoholismo, se estima que aproximadamente el 10 a 35% de los alcohólicos tienen cambios de HA en la biopsia hepática ^(1,11). La HA puede llevar al desarrollo de complicaciones fatales e incrementa el riesgo de desarrollar cirrosis hepática, detectándose en el 40% de estos pacientes en el transcurso de 5 a 10 años. En un pequeño porcentaje de casos con HA, el daño hepático y la función hepática puede revertir tras la abstinencia alcohólica sostenida. ⁽¹⁾

Patogenia.

La HA no está bien caracterizada debido a la ausencia de un modelo experimental y a que los resultados obtenidos de estudios en humanos son escasos. La HA implica diferentes procesos inflamatorios y hepatocelulares, incluyendo la afectación potencial de respuestas inmunológicas y adaptativas ⁽¹²⁾. La patogénesis de la HA es multifactorial, el metabolismo del etanol ocurre principalmente en el hígado y eso explica la toxicidad del alcohol sobre este órgano. El alcohol lleva a la producción de metabolitos tóxicos, la estimulación de las células de Kupffer por endotoxinas y el deterioro nutricional conduciendo a lesión hepática, inflamación y fibrosis ⁽⁹⁾. La interacción entre citocinas e infiltrado inflamatorio, así como la presencia de factores que regulan el reclutamiento de leucocitos en el hígado pueden ser cruciales en el desarrollo de la HA. ^(13,14)

Una proporción variable de etanol sufre metabolismo de primer paso principalmente por las isoenzimas de la alcohol deshidrogenasa gástrica (ADH), la cual es la principal enzima. En la primera etapa de oxidación, el etanol se convierte en acetaldehído. El sistema microsomal etanol-oxidativo (MEOS) involucra a varias isoenzimas citocromo P450, de los cuales el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) es el componente principal. Esta vía genera especies reactivas del oxígeno (ROS) que

contribuyen a la lesión tisular, contribuyendo significativamente a la lesión hepática.
(10)

Los metabolitos del alcohol pueden producir daño hepático por diferentes vías: aumento de la permeabilidad intestinal, estrés oxidativo (empeoramiento de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos, depleción de glutatión, peroxidación lipídica y formación de radicales libres de oxígeno) e incremento de la fibrogenesis [Figura 2]
(11)

Por otra parte; el metabolismo oxidativo del etanol genera un exceso de equivalentes reducidos, principalmente en forma de dinucleótido de nicotinamida adenina reducida (NADH). Además, promueve el metabolismo de lípidos a través de la inhibición de receptor activado por proliferador de peroxisomas ($\text{PPAR-}\alpha$). En conjunto, estos efectos resultan en un almacenamiento de la grasa y remodelación metabólica del hígado [Figura 1].⁽¹⁵⁾

La actividad biológica de los lipopolisacáridos (LPS), un componente de la pared exterior de bacterias gram-negativas, es la clave del proceso inflamatorio en el modelo experimental de enfermedad hepática alcohólica. La permeabilidad del intestino, que es la suma de los factores que favorecen o restringen la translocación o transferencia de LPS de la luz intestinal a la sangre portal, se altera con la exposición prolongada al alcohol [Figura 1A] ⁽¹⁵⁾. Cuando el LPS entra en la sangre portal, se une a una proteína de unión, un paso importante de la respuesta inflamatoria. Este complejo LPS -proteína de unión, se une con el receptor CD14 en la membrana celular de las células de Kupffer en el hígado [Figura 1B]. La activación de las células de Kupffer por el LPS requiere tres proteínas celulares: CD14 (también conocido como antígeno diferenciador de monocitos), *Toll-like* receptor 4 (TLR4), y una proteína llamada MD2, que se asocia con TLR4 para enlazar LPS -proteína de unión. Esta activación de las células de Kupffer lleva a un incremento en la producción de citocinas inflamatorias y finalmente al reclutamiento de células polimorfonucleares que ejerce un efecto citotóxico sobre los hepatocitos. ⁽¹⁵⁾

La apoptosis es la vía por la cual los organismos multicelulares mantienen un equilibrio entre la replicación y la muerte a través de la muerte celular programada. Este fenómeno puede ocurrir sin que le preceda inflamación. Las células apoptóticas se disocian de las células vecinas, condensan su cromatina y fragmentan su ADN. Finalmente, la célula divide el citoplasma y el núcleo en pequeños cuerpos apoptóticos. Estos cuerpos expresan fosfatidilserina en la superficie de la membrana plasmática y son fagocitadas y digeridas principalmente por macrófagos y células parenquimatosas circundantes. Los hepatocitos son susceptibles a la apoptosis principalmente inducida por Fas, la cual es una proteína de superficie que participa en los procesos de muerte celular ⁽¹⁶⁾. En pacientes con HA se ha encontrado que la apoptosis de hepatocitos es una característica prominente y que el número de células apoptóticas se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Además, la apoptosis en estos pacientes está asociada al incremento en la expresión de Fas ⁽¹⁷⁾. Estos datos sugieren que la apoptosis podría jugar un papel importante en la fisiopatología de la HA. Por otra parte, en estudios experimentales se ha encontrado que los cuerpos apoptóticos acumulados localmente estimulan las células de Kupffer para la producción de citocinas proinflamatorias, perpetuando así la cascada inflamatoria ⁽¹⁸⁾. *Ziol et al* demostraron que en pacientes con HA la apoptosis de hepatocitos se localiza en los nódulos cirróticos y principalmente en áreas con marcada infiltración inflamatoria. ⁽¹⁹⁾

La ingestión de alcohol aumenta la excreción de marcadores de estrés oxidativo y en los seres humanos, los niveles más altos se observan en las personas con HA. Estudios experimentales sugieren que las células de Kupffer activadas y los hepatocitos son la fuente de radicales libres que se producen en respuesta a corto y a largo plazo con la exposición al alcohol ⁽¹⁵⁾. Estos resultados pueden apoyar la hipótesis que la trans migración de neutrófilos puede ser dependiente de apoptosis. En este mismo estudio demostraron que el índice de hepatocitos apoptóticos se correlaciona con la gravedad de la HA, con la presencia de ascitis y con el nivel de bilirrubina sérica. ⁽¹⁹⁾

Una de las principales características de la HA es la infiltración hepática por neutrófilos, habitualmente asociado a neutrofilia, que no suele encontrarse en otras enfermedades hepáticas como la hepatitis crónica C ⁽²⁰⁾. Como se comentó previamente, el alcohol produce un aumento de la permeabilidad intestinal a las endotoxinas que lleva a un incremento en la producción de citocinas por los macrófagos y células de Kupffer.

Estas citocinas pueden atraer células inflamatorias principalmente neutrófilos al tejido hepático y por el otro lado ejercer un papel citotóxico sobre el hígado ⁽¹¹⁾. Los neutrófilos se acumulan en los sinusoides, en las vénulas post-sinusoidales o en las vénulas portales hepáticas. La acumulación de neutrófilos es principalmente dependiente de moléculas de adhesión celular en los sinusoides hepáticos. Estas células inicialmente son atrapadas en los sinusoides debido a razones mecánicas que incluye el edema de células endoteliales y de Kupffer y a las propiedades reológicas de los neutrófilos que luego migran fuera de los sinusoides hepáticos. Existen varios mediadores que promueven la acumulación de neutrófilos en los sinusoides hepáticos, incluyendo el TNF- α , la IL-1, factores activados del complemento, factor activador de plaquetas y las quimiocinas CXC. ⁽²¹⁾

El TNF- α , producido por las células de Kupffer, parece desempeñar un papel fundamental en la génesis de la HA. La citotoxicidad inducida por TNF- α está mediada a través del TNF-R1 [Figura 1C]. La capacidad de peroxidación del TNF- α en los hepatocitos se limita a la mitocondria y se ve agravada por el agotamiento del glutatión mitocondrial inducida por el alcohol, lo que sugiere que las mitocondrias son el objetivo del TNF- α . A largo plazo se altera el equilibrio intracelular entre los niveles de S-adenosylmethionina y S-adenosylhomocisteina resultando en una disminución en su proporción induciendo lesión hepática. ⁽¹⁵⁾

La extravasación es un pre-requisito para que los neutrófilos produzcan toxicidad. En la extravasación participan moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1), moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y su contra-receptor (β -1 integrinas) localizadas en las células endoteliales y β -2 integrinas (CD11/CD18) localizadas en los neutrófilos. Los neutrófilos extravasados se adhieren a los hepatocitos a través

del antígeno 1 asociado a la función de leucocitos (LFA-1), que se une a su contra-receptor en los hepatocitos (ICAM-1). Esta interacción produce daño de los hepatocitos mediado por liberación de ROS y proteasas, dando como resultado varios grados de degeneración y necrosis hepatocelular. En la transmigración de neutrófilos participan señales que disparan la extravasación, una de ellas son la familia de las quimiocinas CXC, las cuales son potentes quimiotácticos de neutrófilos. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual esto ocurre se desconoce. ⁽²²⁾

Existen evidencias que diversas quimiocinas (citocinas quimiotácticas) juegan un papel en la HA. Las quimiocinas son una familia de citocinas que estimulan la migración celular ^(23,24). El principal papel de las quimiocinas es el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación [Figura 3] ^(25,26). Se ha identificado múltiples quimiocinas, pero principalmente se encuentran agrupadas en 4 subfamilias basadas en los residuos de cisteína que conservan: quimiocinas CC, CXC, C y CX3C. El MCP-1 (proteína 1 quimioatrayente de monocitos) es la principal quimiocina del subgrupo CC. Es una citocina atrayente de monocitos y basófilos, pero también estimula a un subgrupo de linfocitos CD4+, CD8+ y linfocitos T de memoria ⁽²⁷⁾. Otra quimiocina de este grupo es el MIP-1a (proteína 1a inflamatoria de macrófagos) e igualmente es quimioatrayente de monocitos y linfocitos. *Fisher et al* ⁽²⁵⁾ demostraron que pacientes con HA tienen niveles séricos elevados de MCP-1 en comparación con controles sanos, pero estos niveles no se asocian con el pronóstico de la enfermedad. Además, la secreción de MCP-1 y de MIP-1a por los monocitos está elevada en pacientes con HA grave. Aunque la relevancia de estos hallazgos se desconoce, es probable que jueguen un papel en la patogénesis de la HA. Otra citocina perteneciente al grupo de quimiocinas CC es RANTES (CCL5), que es principalmente atrayente de linfocitos T. RANTES es producida por fibroblastos, linfocitos T, células endoteliales y monocitos. Estudios experimentales in vitro en daño hepático inducido por alcohol han encontrado que RANTES es transcripcionalmente inducida por TNF- α , a través de la activación de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) ⁽²⁸⁾. Sin embargo, en pacientes con HA, no hay datos que sugieran que esta quimiocina juegue un papel en la patogénesis de la enfermedad. ⁽²⁹⁾

Las quimiocinas CXC se caracterizan por ser atrayentes de neutrófilos. Estas quimiocinas pueden ser subclasificadas en dos grupos ELR+ y ELR- basado en la presencia o ausencia del tripéptido ELR (Glu-Leu-Arg) en el extremo aminoterminal.
(30)

Las quimiocinas ELR+ tienen la capacidad de atraer neutrófilos a los tejidos inflamados, a través de múltiples procesos (enrolamiento, adhesión y trans migración), permitiendo que los neutrófilos pasen de la circulación a los tejidos periféricos. Este proceso ocurre como resultado de cambios moleculares en la superficie del endotelio en respuesta a estímulos inflamatorios ⁽³⁰⁾. Dentro del grupo de las quimiocinas CXC se encuentra como prototipo principal la IL-8, pero también pertenecen a este grupo Gro- α (CXCL1), Gro- β (CXCL2), Gro- γ (CXCL 3), proteína epitelial activadora de neutrófilos (ENA-78 o CXCL5), proteína 2 quimiotáctica de granulocitos (GCP-2 o CXCL6). Este grupo de quimiocinas pertenecen al subgrupo ELR+. Mientras que quimiocinas como el factor plaquetario 4 (PF4 o CXCL4) y la proteína inducida por interferón gamma (γ IP10 o CXCL10) entre otras, pertenecen al grupo de quimiocinas CXC ELR-. La IL-8 es la quimiocina CXC ELR+ más ampliamente estudiada y es producida por varios tipos celulares como monocitos, macrófagos alveolares, neutrófilos, queratinocitos, células mesangiales, hepatocitos, células epiteliales, fibroblastos y células endoteliales, generalmente en respuesta a la acción del TNF y de la IL-1. ⁽³¹⁾

Los receptores de quimiocinas son receptores transmembrana acoplados a proteína G. Se expresan principalmente en neutrófilos, monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos ⁽³¹⁾. Se agrupan según la subfamilia de quimiocinas y de acuerdo a la habilidad que tienen para unirse a ellas. Todos los receptores se unen a uno o más ligandos del mismo subgrupo ⁽²⁸⁾. Se han identificado 6 receptores que se unen a las quimiocinas CXC: CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 y CXCR6. Las quimiocinas CXC ELR+ se unen a los receptores CXCR1 y CXCR2, mientras que las ELR- se unen al receptor CXCR3. ⁽³⁰⁾

Quimiocinas CXC y sus receptores. Extraído de Bizzarri C. et al (30).

Receptores	Ligandos
CXCR1	IL-8, CXCL 6 (GCP-2)
CXCR2	IL-8, CXCL1 (Gro- α), CXCL2 (Gro- β), CXCL3 (Gro- γ), CXCL 5 (ENA-78), CXCL6
CXCR3A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP10), CXCL11 (I-TAC)
CXCR3B	CXCL4 (PF4), CXCL9, CXCL10, CXCL11
CXCR4	CXCL12
CXCR5	CXCL13
CXCR6	CXCL16

Los receptores específicos de las quimiocinas CXC ELR+, CXCR1 y CXCR2, se localizan en la superficie celular. Ambos tienen alta afinidad tanto por la IL-8 como por CXCL6, mientras que el CXCR2 se une con alta afinidad a las otras quimiocinas CXC ELR+. Hay evidencias que CXCR1 tiene un papel dominante en la quimiotaxis de neutrófilos por acción de la IL-8 y que CXCR2 interviene principalmente en la angiogénesis y proliferación celular ⁽³⁰⁾. Estos hallazgos pueden tener implicaciones terapéuticas, ya que el bloqueo de receptores CXCR1 y R2 disminuye la excesiva infiltración de neutrófilos durante el proceso inflamatorio agudo ⁽²³⁾. Las quimiocinas CC se unen a los receptores CCR1 hasta el CCR10, el receptor XCR1 se une a la quimiocina C (linfotactina) y el receptor CX3CR1 se une a la quimiocina fractalkina (CX3C). ^(23, 32)

En pacientes con HA se ha encontrado que los niveles hepáticos de Gro- α e IL-8 se encuentran elevados y relacionados entre sí. Estos hallazgos sugieren que la infiltración hepática de neutrófilos puede estar relacionada con el incremento de la expresión hepática de estas quimiocinas CXC ⁽²⁹⁾. Estos datos han sido corroborados por un estudio realizado en un estudio previo donde se demostró que pacientes con HA tienen un aumento de la expresión hepática de Gro- α , esta expresión se asocia con la gravedad y con la mortalidad a corto plazo [Figura 4]. ⁽³³⁾

Diagnóstico

La hepatitis alcohólica es una entidad clínica que generalmente se acompaña de manifestaciones constitucionales como fiebre, hiporexia, astenia, pérdida de peso, dolor abdominal, náuseas y emesis. Sin embargo, su signo cardinal es el inicio

rápido de la ictericia. Los pacientes con hepatitis alcohólica se acompañan de enfermedad hepática avanzada en el 50% de los casos y de las complicaciones asociadas al síndrome de hipertensión portal ⁽¹⁵⁾. Por lo que pueden cursar con ascitis, edema en extremidades, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva por várices y síndrome hepatorenal.

Los estudios paraclínicos, característicamente revelan elevación de los niveles séricos de la aspartato aminotransferasa (AST) más de dos veces su límite superior normal, aunque rara vez se eleva por encima de 300 IU por mililitro. La razón entre los niveles de aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa (ALT) es usualmente mayor de 2, aunque estos hallazgos no son sensibles, ni específicos. ⁽¹⁵⁾

El conteo total de glóbulos blancos en sangre periférica, el conteo de neutrófilos, la bilirrubina total sérica, y el valor de la razón internacional normalizada, se encuentran elevados en un porcentaje importante de estos pacientes. Los datos clínicos y bioquímicos pueden ser suficientes para el diagnóstico de la HA, pero a menudo la biopsia hepática es necesaria si el diagnóstico es dudoso o para evaluar el grado de daño hepático. ⁽³⁴⁾

Desde el punto de vista hemodinámico, los pacientes con hepatitis alcohólica, presentan un mayor grado de hipertensión portal, con respecto a los pacientes que solo presentan cirrosis por alcohol por etiología viral, esto probablemente se encuentre en relación a diferentes mediadores vasoactivos y a la presencia de fibrosis. ⁽³⁵⁾

Histología

La biopsia hepática puede confirmar el diagnóstico de hepatitis alcohólica, además de permitir descartar otras causas de enfermedad hepática, sin embargo por lo general esta no es requerida para realizar el diagnóstico. Los hallazgos histológicos típicamente se caracterizan por la presencia de esteatosis, daño hepatocelular caracterizado por balonamiento de los hepatocitos, que típicamente contienen cuerpos de inclusión eosinófilos amorfos, llamados cuerpos de Mallory,

infiltrado inflamatorio predominantemente de neutrófilos y fibrosis pericelular. La presencia de glóbulos de grasa grandes en los hepatocitos es común en esta entidad; así como también la fibrosis en el espacio entre estas células y las células endoteliales. La presencia de fibrosis perivenular, fibrosis periportal y cirrosis, frecuentemente coexisten con los hallazgos de hepatitis alcohólica. Entre los hallazgos adicionales asociados con esta patología se encuentran la degeneración de los hepatocitos y la necrosis hialina esclerosante. ⁽¹⁵⁾

Dentro del espectro histológico de la HA puede observarse tres patrones: hepatitis alcohólica mínima, hepatitis alcohólica desarrollada, y hepatitis alcohólica avanzada, todo esto en base al grado de balonamiento, necrosis pericelular, infiltrado de neutrófilos y presencia de cuerpos de Mallory. ⁽³⁶⁾

Índices de severidad en hepatitis alcohólica

El pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica es variable y está directamente relacionado con la severidad de la enfermedad, por tanto la estratificación pronóstica de estos pacientes es necesaria para la toma de decisiones terapéuticas. Tradicionalmente, el pronóstico de estos pacientes ha sido evaluado utilizando **La función discriminante** (FD) la cual fue inicialmente descrita por Maddrey y colaboradores, basado en un estudio placebo controlado para evaluar los beneficios de la terapia con corticosteroides en 55 pacientes con hepatitis alcohólica ⁽²⁾. En ese estudio se identificó a la bilirrubina sérica y al tiempo de protrombina como factores pronósticos. El cálculo de la FD de Maddrey incluye: $4,6 \times \text{tiempo de protrombina del paciente} + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}$. Ellos encontraron que pacientes con una función discriminante por encima de 93 y tratados con placebo tenían una sobrevivencia a los 28 días de 25%, mientras que pacientes tratados con prednisolona y con un índice menor de 93 tenían una supervivencia de 100%.

En 1989, este índice fue modificado, usando la diferencia del tiempo de protrombina del paciente menos el control (en segundos), evidenciando que aquellos pacientes sin tratamiento y una función discriminante de Maddrey igual o mayor a 32, acompañado de encefalopatía hepática tenían una sobrevivencia a los 28 días de

aproximadamente 50%. De manera que este valor de corte (32) identifica pacientes con hepatitis alcohólica grave que requieren tratamiento farmacológico para mejorar la supervivencia. La Asociación Americana para el estudio del Hígado (AASLD) recomienda que aquellos pacientes que tengan una función discriminante de Maddrey modificada igual o mayor de 32 deban ser considerados para tratamiento con corticosteroides.⁽³⁷⁾

En un estudio retrospectivo que evaluó pacientes con HA sin tratamiento con corticosteroides (n= 89), demostró que pacientes con una FD de Maddrey ≥ 32 tenían una mortalidad significativamente más elevada que pacientes con un índice < 32 (39% vs. 16,7%, $p=0,039$). Sin embargo, este índice mostró una baja exactitud para predecir el pronóstico a corto plazo de estos pacientes. Además, el punto de corte de 32 mostró una baja sensibilidad (S) y especificidad (E) (66,7% y 61,7%, respectivamente) para predecir mortalidad a corto plazo.⁽³⁸⁾

Otro índice utilizado para la estratificación pronóstica de los pacientes con HA es el MELD (Modelo de Enfermedad Hepática de Estadio Final). Este índice ha sido ampliamente usado para predecir la mortalidad en enfermedad hepática en estadio terminal y es universalmente usado para priorizar los pacientes que van a trasplante hepático. Este modelo incluye 3 parámetros: bilirrubina sérica, creatinina sérica y tiempo de protrombina expresado como razón normalizada internacional (INR). En un estudio de 34 pacientes con hepatitis alcohólica, el área bajo la curva del índice MELD para predecir mortalidad a los 30 días fue de 0,82, usando un valor de corte mayor de 11 demostró que este índice tiene una sensibilidad y especificidad para la predicción de mortalidad a los 30 días de 86% y 81% respectivamente.⁽³⁹⁾

La escala de Glasgow de hepatitis alcohólica fue introducida en el 2005 para evaluar la severidad de la hepatitis alcohólica, Este índice incluye 5 variables: edad, bilirrubina sérica, urea, tiempo de protrombina y conteo de leucocitos en sangre periférica. El rango del índice se encuentra entre 5 y 12; un valor igual o mayor a nueve al día 1 y 7 fue más exacto que la función discriminante modificada en predecir mortalidad a los 28 y 84 días⁽⁴⁰⁾. En otro estudio, el índice de Glasgow además permitió identificar a los pacientes con HA grave que parecen beneficiarse

de tratamiento con corticoides. Pacientes con HA grave con un índice de Glasgow < 9 no tuvieron diferencias en la supervivencia independientemente si recibieron o no tratamiento con corticosteroides. En contraste, pacientes con HA grave y un índice de Glasgow ≥ 9 , los corticosteroides mejora la supervivencia. ⁽⁴¹⁾

El índice ABIC, es un nuevo sistema utilizado para la estratificación de pacientes con hepatitis alcohólica. El mismo se basa en la utilización de la edad del paciente, el valor de la bilirrubina total en suero, la razón internacional normalizada y la creatinina sérica. Usando los valores de corte de 6.71 y 9, los autores identificaron los pacientes con bajo, moderado y alto de riesgo de mortalidad a los 90 días (con una tasa de sobrevida de 100%, 70% y 25% respectivamente). ⁽⁴²⁾

Estudios recientes han tratado de identificar en forma temprana a pacientes con HA grave que respondan a tratamiento con corticosteroides. *Mathurin et al.* demostraron que pacientes con HA grave (FD de Maddrey ≥ 32) tratados con corticosteroides con una disminución de los niveles séricos de bilirrubina al 7º día de tratamiento, tienen una supervivencia significativamente mayor que los pacientes sin mejoría en los niveles de bilirrubina al 7º día (82,8% vs. 23%, $p < 0,0001$, respectivamente). Pacientes con un cambio precoz en los niveles de bilirrubina a los 7 días de tratamiento son respondedores a tratamiento y por el contrario, pacientes sin esta respuesta son no-respondedores a corticoides, probablemente estos últimos no se benefician de continuar el tratamiento por más tiempo. ⁽⁴³⁾

Cerca del 40% de los pacientes con hepatitis alcohólica severa no responden al tratamiento con corticoesteroides. En el 2007, se generó **el modelo pronóstico de Lille**, el cual se calcula incluyendo parámetros como la edad, la bilirrubina sérica, albúmina y el tiempo de protrombina al día 0, y el cambio de la bilirrubina total al día 7. Este es un modelo predictivo de supervivencia en pacientes con HA grave (FD de Maddrey mayor o igual a 32) tratados con corticosteroides. Este modelo es altamente predictivo de mortalidad a 6 meses e intenta mejorar el manejo de pacientes con HA grave. Pacientes con un índice > 0,45 tienen una probabilidad de muerte a los 6 meses de 75%. Los autores lograron identificar que aquellos pacientes con un valor

de corte mayor de 0.45, eran catalogados como no respondedores a los esteroides.
(44)

Tratamiento

El tratamiento de la HA depende de la gravedad de la enfermedad. Tradicionalmente, se ha utilizado la FD de Maddrey para identificar las formas graves de la enfermedad (FD de Maddrey ≥ 32), las cuales requieren tratamiento farmacológico debido a la elevada mortalidad en ausencia de tratamiento ⁽²⁾. El tratamiento de la hepatitis alcohólica incluye medidas generales para los pacientes con enfermedad hepática descompensada, así como también de medidas específicas dirigidas hacia la injuria hepática subyacente.

Las piedras angulares del tratamiento de la hepatitis alcohólica son la abstinencia y el soporte nutricional, los cuales son esenciales para prevenir la progresión de dicha entidad. Los pacientes con formas leves de la enfermedad, se benefician de abstinencia alcohólica sostenida y soporte nutricional, sin requerir tratamiento farmacológico. ⁽²¹⁾

La presencia de desnutrición proteica calórica es un hallazgo común en los pacientes alcohólicos, así como también las deficiencias de vitaminas y minerales como: vitamina A, vitamina D, tiamina, folatos, piridoxina y zinc ⁽⁴⁵⁾. Lo anterior resulta de la combinación de una escasa ingesta de nutrientes, disminución de la absorción intestinal y del depósito hepático de nutrientes.

Las guías internacionales recomiendan un aporte de 30 Kcal/Kg y 1 gr de proteína/kilo diariamente por vía enteral, a menos que esto sea imposible y se tenga que recurrir a la vía parenteral, preferiblemente periférica. ⁽⁴⁶⁾

Corticoesteroides.

El tratamiento de elección para los pacientes con hepatitis alcohólica grave son los corticoesteroides. En los últimos 40 años se han publicado doce estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes con hepatitis alcohólica, de los cuales solo cinco han demostrado su beneficio en la supervivencia ⁽⁴⁵⁾. Por otro lado,

los resultados de los meta-análisis realizados al respecto también son controvertidos. El último meta-análisis publicado en 2008 incluyó 15 investigaciones clínicas, de las que 12 tuvieron algún error de sesgo, con un total de 721 pacientes incluidos. Este estudio encontró que los corticosteroides no reducen la mortalidad en comparación con el placebo. Sin embargo, en el grupo de pacientes con HA grave (FD de Maddrey ≥ 32) y encefalopatía hepática, los corticosteroides mejoraron la supervivencia, pero estos estudios tenían una heterogeneidad significativa. En base a esto, los autores concluyen que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de corticosteroides en cualquier subgrupo de pacientes con HA. ⁽⁴⁷⁾

La inflamación es el mayor componente en la patogénesis de la hepatitis alcohólica; Los corticoides actúan reduciendo citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM), interleucina (IL) 6 y 8. De hecho en un estudio realizado por *Ashwani K S et al.* demostraron que la presencia de un conteo de glóbulos blancos mayor a 5500/cc y la presencia de infiltrado por células polimorfonucleares en la muestra de la biopsia hepática fueron predictores independientes de respuesta y sobrevida en los pacientes tratados con esteroides. ⁽⁴⁵⁾

Muchos agentes se han utilizado en diferentes estudios para el tratamiento de la hepatitis alcohólica, sin embargo la prednisolona es la preferida porque no requiere la conversión intrahepática a su forma activa, a diferencia de la prednisona. La droga se administra a dosis de 40 mg al día por 4 semanas y luego la dosis se descende en forma piramidal durante dos semanas hasta la suspensión. Las contraindicaciones para este tratamiento son la presencia de infecciones graves, sangrado gastrointestinal, falla renal, pancreatitis aguda, tuberculosis y psicosis.

Pentoxifilina.

Otro fármaco utilizado en el tratamiento de la HA grave es la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa y modulador de la transcripción del gen del TNF- α , inhibiendo así la producción de esta citocina. *Akriviades et al.* publicaron un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo que comparó el tratamiento con

pentoxifilina (400 mg., c/8 horas) durante 4 semanas en pacientes con HA grave (FD de Maddrey ≥ 32). Este estudio demostró que la pentoxifilina mejora la supervivencia a corto plazo (28 días) de los pacientes con HA grave. Este beneficio parece estar relacionado con una disminución significativa del riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal. ⁽⁴⁸⁾

Pacientes no-respondedores a corticosteroides pueden beneficiarse de otras alternativas terapéuticas como la pentoxifilina u otros antioxidantes. En un estudio piloto que incluyó pacientes con HA grave que no respondían a tratamiento con corticoides, basado en el cambio de la bilirrubina al 7º día, se reemplazó el tratamiento con corticosteroides por pentoxifilina hasta completar 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia de estos pacientes en comparación con controles históricos que continuaban tratamiento con corticosteroides. ⁽⁴⁹⁾

En la India entre Enero del 2010 y Agosto del 2012, se evaluó la eficacia de la pentoxifilina más prednisolona versus pentoxifilina en pacientes con hepatitis alcohólica en relación a los resultados a corto y mediano plazo. De los 30 pacientes del grupo de pentoxifilina sola, 6 pacientes murieron al año (5 en los primeros 3 meses, y otro después), mientras en el grupo que recibió pentoxifilina más prednisolona, 10 pacientes murieron al año (9 en los primeros 3 meses, y otro luego), lo cual permite concluir que la combinación de pentoxifilina y prednisolona no añade beneficios en términos de mortalidad y morbilidad en relación a la pentoxifilina como monoterapia. ⁽⁵⁰⁾

Un estudio británico, evaluó el efecto del tratamiento con prednisolona o pentoxifilina en los pacientes con hepatitis alcohólica y enfermedad severa, teniendo como punto final primario mortalidad a los 28 días, la cual fue del 17% (45 de 269 pacientes) en el grupo placebo, 14% (38 de 266) en el grupo prednisolona, 19% (50 de 258) en el grupo pentoxifilina, y 13% (35 de 260 pacientes) en el grupo pentoxifilina más prednisolona. Esto permite concluir que la pentoxifilina no mejora la supervivencia en los pacientes con hepatitis alcohólica. Al mismo tiempo, la prednisolona fue asociada con reducción de la mortalidad a los 28 días, aunque no fue

estadísticamente significativa, y no mejoró el pronóstico de los pacientes a los 90 días y al año. ⁽⁵¹⁾

Terapia anti- TNF- α

Dos agentes anti factor de necrosis tumoral alfa han sido estudiado como terapia para la hepatitis alcohólica: el Infliximab y el Etanercept, sin embargo los estudios se han detenido debido a un exceso de infecciones severas entre los pacientes que llevaban a una mayor mortalidad en los pacientes que recibían terapia anti-TNF. ⁽¹⁵⁾

En el 2002, fue publicado un estudio piloto utilizando Infliximab en el tratamiento de 20 pacientes con HA grave (FD de Maddrey >32). Los pacientes recibieron prednisona (40 mg/d) por 28 días e Infliximab (5mg/Kg/d) o placebo en el día 0. Los pacientes que recibieron prednisona combinada con Infliximab tuvieron buena tolerancia al tratamiento y mejoraron significativamente la FD de Maddrey en comparación con el grupo placebo ⁽⁵²⁾. Basado en este estudio, se realizó una investigación clínica aleatorizada controlada con placebo, utilizando Infliximab 10 mg/Kg/día combinado con prednisolona (40mg/d por 28 días) e incluyó 36 pacientes con HA grave (FD de Maddrey $\geq$ 32). Este estudio fue suspendido por la presencia de mayor mortalidad en el grupo tratado con Infliximab (39%) en comparación con el grupo placebo (11%). Este incremento de la mortalidad estuvo asociado con el desarrollo de infecciones bacterianas graves. ⁽⁵³⁾

Otro fármaco utilizado en el tratamiento de la HA es el Etanercept, el cual es una proteína dimérica de fusión que se une al TNF bloqueando su interacción con los receptores de la superficie celular, inhibiendo así la señalización del TNF ⁽⁵²⁾. En el 2004, fue publicado un estudio piloto donde 13 pacientes con HA moderada y grave (FD de Maddrey $\geq$ 15) fueron tratados con Etanercept durante 2 semanas. La supervivencia a los 30 días de estos pacientes fue del 92%. El tratamiento fue interrumpido en el 23% de los pacientes por presencia de efectos adversos (infecciones, descompensación hepatorrenal y sangrado gastrointestinal). ⁽⁵⁴⁾

En otro estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que trataron durante 3 semanas a 48 pacientes con HA moderada o grave (MELD $\geq$ 15), 22 pacientes en el grupo placebo y 26 en el grupo Etanercept. La mortalidad al mes fue similar en los dos grupos, pero la mortalidad a los 6 meses fue mayor en el grupo tratado con Etanercept en comparación con el grupo placebo (57,7 vs. 22,7%; $p=0,017$). Este aumento de la mortalidad estuvo asociado a una mayor tasa de infecciones graves.⁽⁵⁵⁾

Otras intervenciones terapéuticas han sido estudiadas en la hepatitis alcohólica, pero no han logrado demostrar un beneficio convincente, incluyendo estudios con antioxidantes (Vitamina E, Silimarina, y combinación de antioxidantes), antifibróticos (Colchicina), drogas anti tiroideas (propiltiuracilo), promotores de la regeneración hepática (insulina y glucagón), esteroides anabolizantes (oxandrolona y testosterona), bloqueantes de los canales de calcio (amlodipina), y medicina alternativa.⁽⁵⁶⁾

Adicionalmente al tratamiento médico dirigido contra la anormalidad fisiopatológica subyacente, algunos estudios han mostrado otras intervenciones agresivas en pacientes con hepatitis alcohólica, como el Sistema de Recirculación Molecular Absorbente (MARS). Se ha utilizado principalmente en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda, especialmente en aquellos con enfermedad hepática crónica con insuficiencia hepática aguda superpuesta. Este sistema ayuda a eliminar la bilirrubina, ácidos biliares, aminoácidos aromáticos, ácidos grasos de cadena mediana y citocinas.^(57,58)

En el estudio de *Jalan R et al*, utilizando MARS en el tratamiento de pacientes con HA ($n=8$) demostró que mejora la función hepática y renal, la encefalopatía hepática, la hemodinamia cardiaca y la supervivencia a los 3 meses.⁽⁵⁸⁾ Sin embargo, en otro estudio publicado posteriormente encontraron que este sistema MARS mejoraba el GPVH (Gradiente de presión venosa hepática) de los pacientes con HA, pero asociado a una elevada mortalidad intrahospitalaria (75%) por falla multiorgánica relacionado con sepsis⁽⁵⁹⁾. Resultados recientes también sugieren que la diálisis con albúmina mejora la encefalopatía hepática en pacientes con HA grave.

^(60,61). Un estudio Frances que incluyo 174 pacientes con hepatitis alcohólica demostró que la combinación de prednisolona y N-acetil cisteína mejoro la sobrevida de los pacientes al primer mes, sin embargo no se logro el objetivo primario que era mejorar la sobrevida a los 6 meses. ⁽⁶²⁾

Objetivos.

Objetivo general

Evaluar el valor combinado de parámetros epidemiológicos, clínicos y paraclínicos en la estratificación de riesgo de muerte a los 90 días en pacientes con hepatitis alcohólica ingresados al servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011.

Objetivos específicos

1. Identificar factores predictivos de mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica, incluyendo parámetros epidemiológicos (edad y sexo), clínicos (encefalopatía hepática, varices esofágicas, infecciones, ascitis y/o edema,) y paraclínicos (contaje plaquetario, tiempo de protrombina, creatinina, BUN,sodio, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, bilirrubina, aminotransferasa), ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011.
2. Evaluar el valor de los índices predictivos de mortalidad (Función Discriminante de Maddrey, Escala de Glasgow e Índice de ABIC) como predictores de mortalidad a los 90 días en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011.

3. Determinar la tasa de mortalidad a 90 días de los pacientes con hepatitis alcohólica ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011.
4. Determinar el impacto del desarrollo de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria sobre la supervivencia a 90 días en pacientes con hepatitis alcohólica ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2011.
5. Determinar si existen diferencias en el tipo de tratamiento utilizado sobre la supervivencia a 90 días de pacientes con hepatitis alcohólica ingresados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y 31 de Diciembre de 2011.

Hipótesis

Los pacientes con hepatitis alcohólica con Función Discriminante de Maddrey mayor de 32, escala de Glasgow mayor o igual a 9, índice de ABIC mayor de 9, prolongación del tiempo de protrombina, elevación de bilirrubina, hiponatremia y desarrollo de insuficiencia renal presentarán una mayor mortalidad a los 90 días.

Aspectos éticos.

Considerando que se llevó a cabo un estudio de tipo retrospectivo, a través de la revisión de historias clínicas de aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión establecidos; se mantuvo siempre la confidencialidad de la información, sin revelar ningún dato que pudiese identificar al paciente. Los datos obtenidos solo se utilizaron con fines docentes, para llevar a cabo el trabajo de investigación. El acceso a las historias clínicas, se realizó siguiendo las normativas de acceso a la documentación clínica para los profesionales de la salud establecidas por el centro hospitalario.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Fue un estudio, retrospectivo, unicéntrico, con un grupo único auto comparable, observacional, analítico.

Población y muestra

Pacientes con diagnóstico clínico y paraclínico de hepatitis alcohólica hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2011.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años con diagnóstico clínico y paraclínico de hepatitis alcohólica ingresados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2011.
- Pacientes con abuso de alcohol e ingesta activa de alcohol >60 gr/día al menos los 3 meses previos al ingreso.
- Pacientes con aminotransferasa elevadas: aspartato aminotransferasa > alanino aminotransferasa.
- Pacientes con niveles séricos elevados de gamma-glutamiltanspeptidasa y bilirrubina.

Criterios de exclusión

- Pacientes con presencia de carcinoma hepatocelular.
- Pacientes con otra causa de enfermedad hepática asociada: hepatitis C o B, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, VIH, toxicidad por drogas, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, entre otras.
- Pacientes con malignidad extrahepática en los últimos 5 años.

Operacionalización de las variables

Nombre	Descripción	Tipo	Escala	Valores posibles
Predictor de Mortalidad de Hepatitis Alcohólica	Función Discriminante de Maddrey	Cuantitativa	De Razón	<32 ≥32
Predictor de Mortalidad de Hepatitis Alcohólica	Escala de Glasgow de Hepatitis Alcohólica	Cuantitativa	De Razón	≥9 <9
Predictor de Mortalidad de Hepatitis Alcohólica	Índice de ABIC	Cuantitativo	De Razón	<6.71 6-71-8.99 ≥9
Marcadores Bioquímicos y Hematológicos	Marcadores: Glóbulos Blancos Sodio Sérico Bilirrubina Total Creatinina Urea Tiempo de Protrombina INR Albúmina	Cuantitativo	De razón	Valores arrojados por cada marcador bioquímico y hematológico expresadas en las Unidades establecidas internacional mente.
Sexo	Genero de cada paciente con hepatitis alcohólica	Interviniente	Nominal	Masculino, y Femenino

Edad	Edad de cada paciente con hepatitis alcohólica, expresada en años	Interviniente	De Razón	Menores de 45 años, de 45 y más años.
Tratamiento de Hepatitis Alcohólica	Cada uno de los medicamentos para Hepatitis Alcohólica	Cualitativa	Nominal	Pentoxifilina Prednisona

Procedimiento

Para la realización del presente trabajo se seleccionaron a todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani con diagnóstico de hepatitis alcohólica en el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre 2011 y que cumplieran con los criterios de inclusión. Los mismos fueron identificados accediendo a la información obtenida por el informe médico suministrado al paciente al egresar del servicio en el tiempo establecido y a través del registro de los diagnósticos de egreso.

Se realizó una hoja de recolección de datos que incluyó todas las variables epidemiológicas, clínicas y paraclínicas. Los datos se recogieron a partir de la historia clínica de los pacientes.

Se recolectaron los siguientes datos en todos los pacientes: Datos clínicos: edad, sexo, historia de consumo de alcohol, complicaciones clínicas al ingreso y durante la hospitalización (ascitis, encefalopatía hepática, insuficiencia renal, infecciones bacterianas y sangrado gastrointestinal), duración del ingreso hospitalario, tratamiento recibido y causa de muerte. Datos analíticos: recogidos al ingreso o durante las primeras 48 horas de ingreso hospitalario: niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, albúmina, aminotransferasas, bilirrubina, creatinina, nitrógeno ureico, tiempo de protrombina expresado en segundos y razón

normalizada internacional (INR), conteo leucocitario y de neutrófilos, plaquetas y hematocrito. En base a los resultados de laboratorio, se calculó para cada paciente la Función discriminante de Maddrey, la Escala de Glasgow y el índice ABIC. Todos estos datos se recolectaron en un formulario desarrollado para la realización de la presente investigación.

Las fórmulas que se utilizaron para la determinación de cada índice fueron las siguientes:

- **Función discriminante de Maddrey** = $[4,6 \times (\text{tiempo protrombina} - \text{control protrombina en segundos})] + \text{bilirrubina sérica total en mg/dl}$.
- **Escala de Glasgow**

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

- **Índice de ABIC** = $(\text{edad} \times 0.1) + (\text{bilirrubina} \times 0.08) + (\text{creatinina} \times 0.3) + (\text{INR} \times 0.8)$

Para establecer la sobrevida de los pacientes a los noventa días después de realizarse el diagnóstico de hepatitis alcohólica, se utilizó la base de datos de la Consulta de Hepatología del Hospital Dr. Domingo Luciani, para complementar el seguimiento de los pacientes o en su defecto se realizó contacto vía telefónica con cada uno de ellos o con sus familiares.

Tratamiento estadístico adecuado.

Las variables numéricas fueron presentadas como promedios más ó menos desviación estándar y las variables categóricas como porcentajes. Las diferencias entre medias se evaluaron por chi cuadrado o prueba U de Mann Whitney dependiendo si la muestra seguía una distribución normal o no.

Se realizó análisis univariado y multivariado por regresión de Cox para identificar variables asociadas con mortalidad a 90 días. Se construyeron curvas ROC para identificar puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad. Se realizó análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y se comparó por la prueba de log-rank.

Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha = 0,05$, es decir, con intervalos de confianza del 95%; tomando una $p < 0,05$ para considerar una prueba estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se estudiaron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, de 39 pacientes con hepatitis alcohólica del hospital Dr. Domingo Luciani (Tabla 1), con un promedio de edad de $50,70 \pm 11,16$ años. El 87,17% de los casos correspondían a pacientes del sexo masculino y 41% de los pacientes tenían diagnóstico de Cirrosis Hepática por hallazgos ultrasonográficos.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes incluidos fueron (Tabla 2): ictericia 87,2% (34), ascitis 76,9% (30), dolor abdominal 38,5% (15), anorexia 38,5% (15) y fiebre 35,9% (14). El 46,2% de los pacientes presentaron adicionalmente algún tipo de infección, siendo las más prevalentes la infección urinaria baja, las neumonías y las infecciones de piel y partes blandas (Tabla 3).

De acuerdo al Índice de Maddrey el 74,4% de los pacientes del estudio tenían hepatitis alcohólica grave, mientras que el 25,6% tenían hepatitis alcohólica leve (Tabla 4); según el Índice Glasgow 21 pacientes presentaban hepatitis alcohólica grave, lo cual representa el 53,8% de los casos (Tabla 4).

Cuando se estratificaron a los pacientes utilizando el Índice ABIC (Tabla 4), el número de pacientes con hepatitis alcohólica leve, intermedia y grave, fueron 5 (12,8%), 22 (56,4%) y 11 (28,2%), respectivamente.

El número de pacientes fallecidos a los 30, 60 y 90 días fueron, 6, 13 y 16, los cuales representan el 15,4%, 33,3% y 41%, del total de pacientes, respectivamente (Tabla 5).

De acuerdo a la Función discriminante de Maddrey la mayoría de los pacientes tenían hepatitis grave, sin embargo, 17 pacientes tenían una sobrevida mayor de 90 días, mientras que con el índice de Glasgow 12 pacientes que tenían hepatitis grave estaban vivos a los 90 días y con el índice ABIC solo 4 pacientes con hepatitis grave estaban vivos a los 90 días.

En relación con el tratamiento, 18 pacientes recibieron tratamiento con pentoxifilina y 11 pacientes recibieron la combinación de prednisona y pentoxifilina, solo un paciente recibió prednisona. En el grupo que recibió pentoxifilina fallecieron 10 pacientes y en el grupo combinado fallecieron 4 pacientes. Sin embargo, el

tratamiento utilizado no tuvo impacto en forma significativa sobre la supervivencia a los 90 días en el análisis uni ni multivariado.

Para realizar análisis de regresión de Cox, curvas ROC y curvas de Kaplan Meier fueron excluidos 6 pacientes en vista que no se tenían el tiempo total de supervivencia. En el análisis univariado se incluyeron variables demográficas, clínicas y bioquímicas, lográndose identificar cinco variables al momento de la hospitalización asociadas en forma significativa con mortalidad a los 90 días (fiebre, neutrófilos, glicemia, ALT y GGT) (Tabla 6). Estas variables fueron incluidas en el análisis multivariado de regresión de Cox, identificando a la glicemia y ALT como factores predictivos de mortalidad a los 90 días (Tabla 7).

Se construyeron curvas ROC para glicemia (Gráfico 1), obteniendo un área bajo la curva de 0,655, con un intervalo de confianza del 95%, (límite inferior 0,469 - límite superior 0,840) e identificando como valor de corte 75 mg/dl (sensibilidad 0,875 y especificidad 0,727) a partir del cual se construyeron curvas de Kaplan Meier para evaluar supervivencia a 90 días. Se observó la ocurrencia de 3 muertes (23,07%) de un total de 13 pacientes con glicemia menor a 75 mg dl, y 10 muertes (52,63%) de 19 pacientes con glicemia > 75 mg/dl, se aplicó test log Rank (Mantel-Cox) obteniendo una p de 0,036 (Gráfico 2).

Igualmente, se construyó una curva ROC para ALT (Gráfico 3), obteniendo un área bajo la curva de 0,676, con un intervalo de confianza del 95%, (límite inferior 0,496 - límite superior 0,857), identificando como valor de corte 40 U/L (sensibilidad 0,813 y especificidad 0,364), Tomando en cuenta ese valor de corte se identificó que 10 pacientes con niveles de ALT <40 U/L fallecieron a los 90 días comparado con los pacientes con ALT >40 U/L, donde solo fallecieron 3 pacientes ($p=0,024$) (Gráfico 4)

Se construyeron curvas ROC para los diferentes Índices, Maddrey, Glasgow y ABIC, obteniendo áreas bajo la curva de: 0,648, 0,597 y 0,616 respectivamente (Gráfico 8), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes índices para evaluar supervivencia a los 90 días. Se obtuvieron curvas de Kaplan Meier para cada uno de los grupos de las diferentes escalas utilizadas como

predictoras en pacientes con hepatitis alcohólica, sin observar diferencias estadísticamente significativas en la capacidad de predicción de mortalidad a 90 días (Gráficos 5, 6,7).

DISCUSIÓN

La mortalidad de los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica es muy elevada, tanto es así que dicha entidad es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, por lo tanto es muy importante la identificación de factores pronósticos para la toma de decisiones clínicas que permitan mejorar la sobrevida de estos pacientes.

Desde 1979 se han desarrollado diferentes índices como: Índice de Maddrey, Índice ABIC, Índice Glasgow, las cuales son herramientas clínicas para predecir la mortalidad en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica y además para la identificación de aquellos pacientes que se beneficiarían de tratamiento con corticoides.

Tal como se observó en los estudios realizados por *Jeong et al*⁽⁵⁾, y *Liangpunsakul et al*⁽⁷⁾, en nuestra investigación se observó que la mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica pertenecen al sexo masculino (87.17%) y se encuentran en la sexta década de la vida. Tal como se ha observado en otras investigaciones la ascitis fue la manifestación clínica más frecuente en dichos pacientes y la infección urinaria el tipo de infección más prevalente^(7,42). Las infecciones estuvieron presentes en casi la mitad de nuestros pacientes, lo cual coincide con los resultados publicados previamente, esto se asocia con la condición de inmunosupresión que tienen los pacientes con hepatitis alcohólica.⁽⁴²⁾

En relación con las manifestaciones clínicas nuestros resultados coinciden con los publicados en la literatura⁽¹⁵⁾, dado que encontramos que la mayoría de los pacientes presentaban ictericia, ascitis, dolor abdominal, anorexia y fiebre.

Aproximadamente el 40% de nuestros pacientes tenían cirrosis hepática subyacente según criterios clínicos y paraclínicos, estudios previos han reportado tasas alrededor de 60%, sin embargo, estos estudios incluían diagnóstico histológico de cirrosis hepática.⁽⁴²⁾

La mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían hepatitis alcohólica grave, sin embargo, encontramos que los diferentes índices como Maddrey, Glasgow y ABIC estratifican la gravedad de la enfermedad en forma

diferente, de tal manera, que más de la mitad de los pacientes que según la Función discriminante de Maddrey tenían hepatitis grave, estaban vivos a los 90 días, lo cual nos indica que no es un buen predictor de mortalidad a corto plazo, en comparación con el índice de ABIC y Glasgow, esto coincide con lo publicado previamente^(40,42).

La mortalidad a los 90 días, fue 41,02%, superior a la reportada por otros autores como *Jeong et al*⁽⁵⁾, la cual fue de 16,1%. Esto podría estar asociado a que nuestros pacientes tardaron más para consultar al hospital y esto probablemente retrasó el inicio de terapia específica como corticoides, antibioticoterapia y coloides.

En nuestro estudio encontramos que los predictores independientes de mortalidad a 90 días fueron la glicemia y la ALT, sin embargo en estudios previos^(2,3,4,5,6,7), se han descrito principalmente el INR, la clasificación de ChildPugh, la Función discriminante de Maddrey, las pruebas de funcionalismo renal, el desarrollo de encefalopatía hepática y de ascitis como predictores independiente de mortalidad a corto y mediano plazo.

Nosotros observamos que aquellos pacientes con hepatitis alcohólica que tenían un valor de glicemia al momento de su ingreso menor de 75 mg/dl, tenían una tasa de supervivencia mayor en comparación al grupo que tenía una glicemia mayor de 75 mg/dl, esta diferencia se mantiene en el tiempo, siendo más claramente observada en los primeros 90 días.

Al igual que en el estudio de *Chedid et al*⁽³⁾, identificamos como factor de sobrevida los niveles de ALT, observando que aquellos pacientes con valores menores a 40 U/L, presentaron una menor supervivencia a los 90 días en relación a sus iguales con niveles de ALT mayores de 40. Esto puede estar en relación con la menor reserva hepatocitaria que tienen estos pacientes con hepatitis alcohólica.

Al comparar las diferentes escalas pronósticas como los Índices de Maddrey, ABIC y Glasgow^(37,38,39,40,41,42), no hubo diferencias significativas entre ellas como predictores de mortalidad a los 90 días, ni tampoco entre las diferentes categorías de cada uno de los índices. Sin embargo, observamos que el índice ABIC tiene una tendencia a una mejor estratificación pronóstica de nuestros pacientes lo que tendría implicaciones desde el punto de vista terapéutico.

En conclusión podemos decir que:

1. La hepatitis alcohólica es una patología con una alta mortalidad a corto y mediano plazo después de realizar el diagnóstico.
2. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ascitis, ictericia, dolor abdominal, anorexia y fiebre.
3. Aproximadamente la mitad de los pacientes con hepatitis alcohólica presentan un proceso infeccioso asociado, siendo la más frecuente en nuestro medio la infección del tracto urinario.
4. La glicemia y los niveles de ALT son predictores independientes de mortalidad a los 90 días en los pacientes con hepatitis alcohólica.
5. La presencia de insuficiencia renal aguda no tuvo impacto en la mortalidad a los 90 días en los pacientes con hepatitis alcohólica.
6. No existió diferencia entre los diferentes índices (Glasgow, ABIC, Maddrey) como predictores de mortalidad a los 90 días en los pacientes con hepatitis alcohólica del Hospital Dr. Domingo Luciani.
7. El índice ABIC tiende a estratificar mejor a los pacientes con hepatitis alcohólica, lo cual tiene una gran importancia desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

En base a estos resultados recomendamos realizar estudios prospectivos que incluyan un mayor número de pacientes con hepatitis alcohólica comprobada histológicamente con la finalidad de validar los diferentes índices pronósticos publicados previamente e identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad a corto y mediano plazo en nuestros pacientes, lo cual repercuten la toma de decisiones terapéuticas disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Sougioultzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevris JN. Alcoholic hepatitis: from pathogenesis to treatment. *CurrMed Res Opin* 2005; 21(9):1337-46.
2. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White R. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-9.
3. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(2):210-6.
4. Fujimoto M, Uemura M, Kojima H, Ishii Y, Ann T, Sakurai S, et al. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. Nara Liver Study Group. *Alcohol ClinExp Res* 1999;23(4 Suppl):33S-8S.
5. Jeong JY, Sohn JH, Son BK, Paik CH, Kim SH, Han DS, et al. Comparison of model for end-stage liver disease score with discriminant function and child-Turcotte-Pugh scores for predicting short-term mortality in Korean patients with alcoholic hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 2007; 49(2):93-9.
6. Zapata-Irrisón L, Jurado-Núñez J, Altamirano-Gómez J. [do MELD or Maddrey? : comparison of 2 forecasting models in patients with hepatitis toxic alcohol.]. *RevGastroenterolMex* 2008; 73(2):57-62.
7. Liangpunsakul S, Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterology* 2011; 45(8):714-9.
8. Altamirano J, Fagundes C, Domínguez M, Garcia E, Michelena J, Cardenas A, et al. Acute Kidney Injury is an Early Predictor of Mortality for Patients With Alcoholic Hepatitis. *ClinGastroenterolHepatol* 2012;10(1):65-71.
9. Haber PS, Warner R, Seth D, Gorrel MD, McCaughan GW. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18: 1332-44.
10. Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2009; 30(1): 3-13.
11. Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rotondo C, et al. Acute alcoholic hepatitis. *J ClinGastroenterol* 2006; 40(9):833-41.

12. Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(43):6909-21.
13. Afford SC, Fisher NC, Neil DA, Fear J, Brun P, Hubscher SG, et al. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol* 1998; 186:82-9.
14. Taieb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000; 32(4):579-86.
15. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2758-69.
16. Neuman MG, Katz GG, Malkiewicz IM, Mathurin P, Tsukamoto H, Adachi M, et al. Alcoholic liver injury and apoptosis synopsis of the symposium held at ESBRA 2001: 8th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Paris, September 16, 2001. *Alcohol* 2002; 28(2):117-28.
17. Natori S, Rust C, Stadheim LM, Srinivasan A, Burgart LJ, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34(2):248-53.
18. Casey CA, Lee SM, Ziz-Seible R, McVicker BL. Impaired receptor-mediated endocytosis: its role in alcohol-induced apoptosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(1):46-9.
19. Ziol M, Tepper M, Lohez M, Arcangeli G, Ganne N, Christidis C, et al. Clinical and biological relevance of hepatocyte apoptosis in alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2001; 34(2):254-60.
20. Leevy CB, Elbeshbeshy HA. Immunology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9(1):55-66.
21. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int* 2006; 26(8):912-19.
22. Jaeschke H. Neutrophil-mediated tissue injury in alcoholic hepatitis. *Alcohol* 2002; 27(1):23-27.
23. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptor in inflammation. *N Engl J Med* 2006; 354(6):610-21.
24. Marra F. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Front Biosci* 2002; 7:1899-914.

25. Fisher NC, Neil DA, Williams A, Adams DH. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1 alpha in alcoholic liver disease. *Gut* 1999; 45(3):416-20.
26. Houshmand P, Zlotnik A. Therapeutic applications in the chemokine superfamily. *Curr Opin Chem Biol* 2003; 7(4):457-60.
27. Graves DT, Jiang Y. Chemokines, a family of chemotactic cytokines. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995; 6(2):109-18.
28. Hirano F, Komura K, Fukawa E, Makino I. Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha)-induced RANTES chemokine expression via activation of NFkappaB and p38 MAP kinase: roles of TNF-alpha in alcoholic liver diseases. *J Hepatol* 2003; 38(4):483-89.
29. Maltby J, Wright S, Bird G, Sheron N. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1996; 24(5):1156-60.
30. Bizzarri C, Beccari AR, Bertini R, Cavicchia MR, Giorgini S, Allegretti M. ELR CXC chemokines and their receptors (CXC chemokine receptor 1 and CXC chemokine receptor 2) as new therapeutic targets. *Pharmacol Ther* 2006; 112(1):139-49.
31. Belperio JA, Keane MP, Arenberg DA, Addison CL, Ehlert JE, Burdick MD, et al. CXC chemokines in angiogenesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68(1):1-8.
32. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18:217- 42: 217-42.
33. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, Bellot P, Miquel R, Moreno M, et al. Hepatic expression of candidate genes in patients with alcoholic hepatitis: correlation with disease severity. *Gastroenterology* 2007; 132(2):687-97.
34. Hasin D. Classification of alcohol use disorders. *Alcohol Res Health* 2003; 27(1):5-17.
35. Rincón D, Lo IO, Ripoll C, Gómez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(7):841-48.
36. Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, Jones J, Gleeson D. Spectrum of Liver Histology in Presumed Decompensated Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterology* 2007; 102(4):780-8.

37. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–90.
38. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterology* 2004; 38(5):453-59.
39. 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 Gastroenterology* 2002;2:2.
40. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–9.
41. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56(12):1743-6.
42. Domínguez M, Rincón D, Abalde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2747–56.
43. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–9.
44. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–54.
45. Ashwani K S, Ishmeet W, Anjna S, Roger D. Corticosteroids and pentoxifylline for the treatment of alcoholic hepatitis: Current status. *World J Hepatol* 2011; 3(8): 205-10.
46. Morgan MY. The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 1996; 31(2):117-34.
47. 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 Pharmacology Therapy* 2008; 27(12):1167-78.

48. O'Shea R, Dasarathy S, McCullough A. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology* 2010; 51(1):307-27.
49. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119(6):1637-48.
50. Mandal SK, Sau D, Mani S, Chatterjee S, Mondal SS, Bhattacharya K, et al. Pentoxifylline Plus Prednisolone versus Pentoxifylline Only for Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Annals of Medical and Health Sciences Research* 2014;4: 810-6.
51. Thursz M, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day C, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372:1619-28.
52. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatology* 2008; 48(3):465-70.
53. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatology* 2002; 37(4):448-55.
54. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39(5):1390-7.
55. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterology* 2004; 99(2):255-60.
56. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Etanercept in the Treatment of Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135(6):1953-60.
57. Madhotra R, Gilmore IT. Recent developments in the treatment of alcoholic hepatitis. *QJM* 2003; 96(6):391-400.
58. Ichai P, Samuel D. Extracorporeal liver support with MARS in liver failure: has it a role in the treatment of severe alcoholic hepatitis?. *J Hepatol* 2003; 38(1):104-6.

59. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38(1):24-31.
60. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005; 43(1):142-8.
61. Pares A, Deulofeu R, Cisneros L, Escorsell A, Salmeron JM, Caballeria J, et al. Albumin dialysis improves hepatic encephalopathy and decreases circulating phenolic aromatic amino acids in patients with alcoholic hepatitis and severe liver failure. *Crit Care* 2009; 13(1):R8.
62. Nguyen E, Thevenot T, Piquet M, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-9.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

TELFONO DEL PACIENTE:

TELEFONO DEL FAMILIAR:

NRO HISTORIA:

FECHA DEL DIAGNÓSTICO:

ENFERMEDAD HEPATICA PREVIA-CHILD:

SÍNTOMAS:

Ictericia	
Fiebre	
Hepatomegalia	
Ascitis	
Anorexia	
Vómitos	
Dolor Abdominal	

COMPLICACIONES:

Hemorragia Digestiva	
Encefalopatía	
Ascitis	
PBE	
Otra Infeccion	
Falla Renal	

LABORATORIO:

Hemoglobina	
Hematocrito	
WBC	
Ne	
Linfocitos	
Plaquetas	

Glicemia	
Creatinina	
TGO	
TGP	
BT	
GGT	
ALP	
LDH	
Sodio sérico	
Potasio	
Proteínas	
Albumina	
PT	
PTT	

CÁLCULO DE ABIC :

CÁLCULO DE MADDREY:

CÁLCULO GLASGOW:

TRATAMIENTO RECIBIDO:

TABLA 1.***Características demográficas, Clínicas y Bioquímicas de pacientes con Hepatitis Alcohólica del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.***

Variables	N	Media $\pm$ DE ó %
Edad (años)	39	50,79 $\pm$ 11,16
Masculino (%)	39	87,17
Cirrosis Hepática (%)	39	41
Índice de Maddrey	39	53,30 $\pm$ 28,64
Índice de ABIC	38	8,41 $\pm$ 1,71
Glasgow Score	38	8,65 $\pm$ 1,23
Hb (gr/dl)	38	10,42 $\pm$ 1,78
Hematocrito (%)	38	31,06 $\pm$ 5,23
Leucocitos	38	15.408,50 $\pm$ 8.598,22
Neutrofilos (%)	38	75,45 $\pm$ 11,70
Linfocitos (%)	24	17,63 $\pm$ 14,77
Plaquetas	38	178.000 $\pm$ 110.068
Glicemia (mg/dl)	38	115,45 $\pm$ 54,21
Creatinina (mg/dl)	38	1,34 $\pm$ 1,44
BUN (mg/dl)	38	21,47 $\pm$ 19,86
Urea (mg/dl)	38	46,02 $\pm$ 42,59
AST (U/L)	38	127,74 $\pm$ 60,78
ALT (U/L)	38	49,37 $\pm$ 32,32
Bilirrubina Total (mg/dl)	38	16,47 $\pm$ 10,12
GGT (U/L)	34	391,24 $\pm$ 297,76
Fosfatasa Alcalina (U/L)	37	196,08 $\pm$ 116,92
LDH (U/L)	27	506,30 $\pm$ 176,58
Sodio (mEq/L)	37	133,03 $\pm$ 6,37
Potasio (mEq/L)	37	3,60 $\pm$ 0,66
Proteínas Totales (mg/dl)	36	6,80 $\pm$ 1,04
Albumina (mg/dl)	35	2,74 $\pm$ 0,63
Tiempo de Protrombina (seg)	38	21,32 $\pm$ 5,06

TABLA 2.***Manifestaciones clínicas de pacientes con Hepatitis Alcohólica
del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani***

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Ictericia	34	87,2
Fiebre	14	35,9
Ascitis	30	76,9
Hepatomegalia	14	35,9
Anorexia	15	38,5
Emesis	6	15,4
Dolor Abdominal	15	38,5
Hemorragia Digestiva	7	17,9
Encefalopatía Hepática	14	35,9
Falla Renal	16	41

TABLA 3.***Infecciones en pacientes con Hepatitis Alcohólica
del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani***

Variable	Frecuencia	Porcentaje
ITU	8	20,5
PBE	1	2,6
Neumonía	2	5,1
IPPB	3	7,7
Ninguna	21	53,8
ITU + Neumonía	2	5,1
VIH	1	2,6
Candidiasis	1	2,6

Leyenda: ITU (Infección del Tracto Urinario), PBE (Peritonitis Bacteriana Espontanea), IPPB (Infección de Piel y Partes Blandas), VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

TABLA 4.

Pacientes con Hepatitis Alcohólica de acuerdo a los Índices de Maddrey, Glasgow y ABIC, del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani

Índice	N	%
Maddrey < 32	10	25,6
Maddrey > 32	29	74,4
Glasgow < 8	17	44,7
Glasgow > 8	21	55,3
ABIC < 6,71	5	13,2
ABIC > 6,71	22	57,9
ABIC > 8,7	11	28,9

TABLA 5.

Mortalidad a los 30, 60 y 90 días de pacientes con Hepatitis Alcohólica Del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani

Días	Vivo	Muerto
30 días	33 (84,61%)	6 (15,38%)
60 días	26 (66,66%)	13 (33,33%)
90 días	23 (58,97%)	16 (41,02%)

TABLA 6.

Análisis Univariado de Factores Asociados a Mortalidad a los 90 días de pacientes con Hepatitis Alcohólica. Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.

Variable	HR	p
Fiebre	3.913	0,017
Neutrófilos	1,093	0,012
Glicemia	1,019	0,005
ALT	1,022	0,007
GGT	1,002	0,021

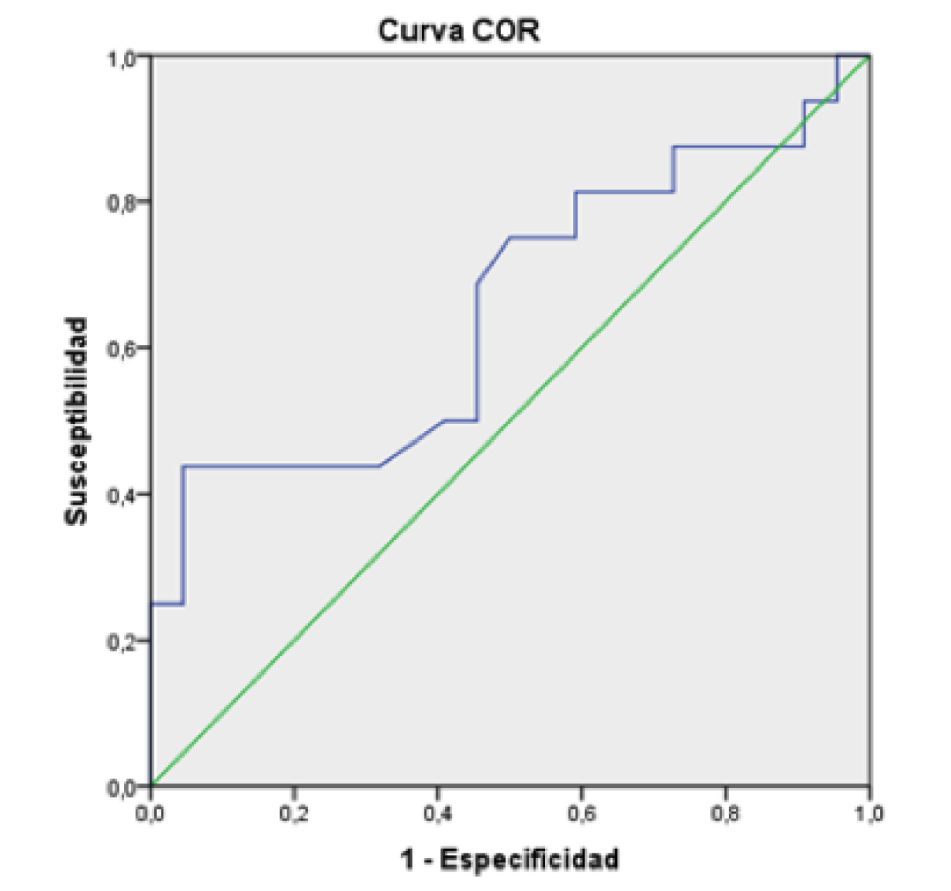
TABLA 7.

Análisis Multivariado de Factores Asociados a Mortalidad a los 90 días de pacientes con Hepatitis Alcohólica. Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.

Variable	HR	p
GGT	1,001	0,455
Fiebre	1,340	0,687
Neutrófilos	1,110	0,061
Glicemia	1,017	0,016
ALT	1,027	0,005

GRÁFICO 1.

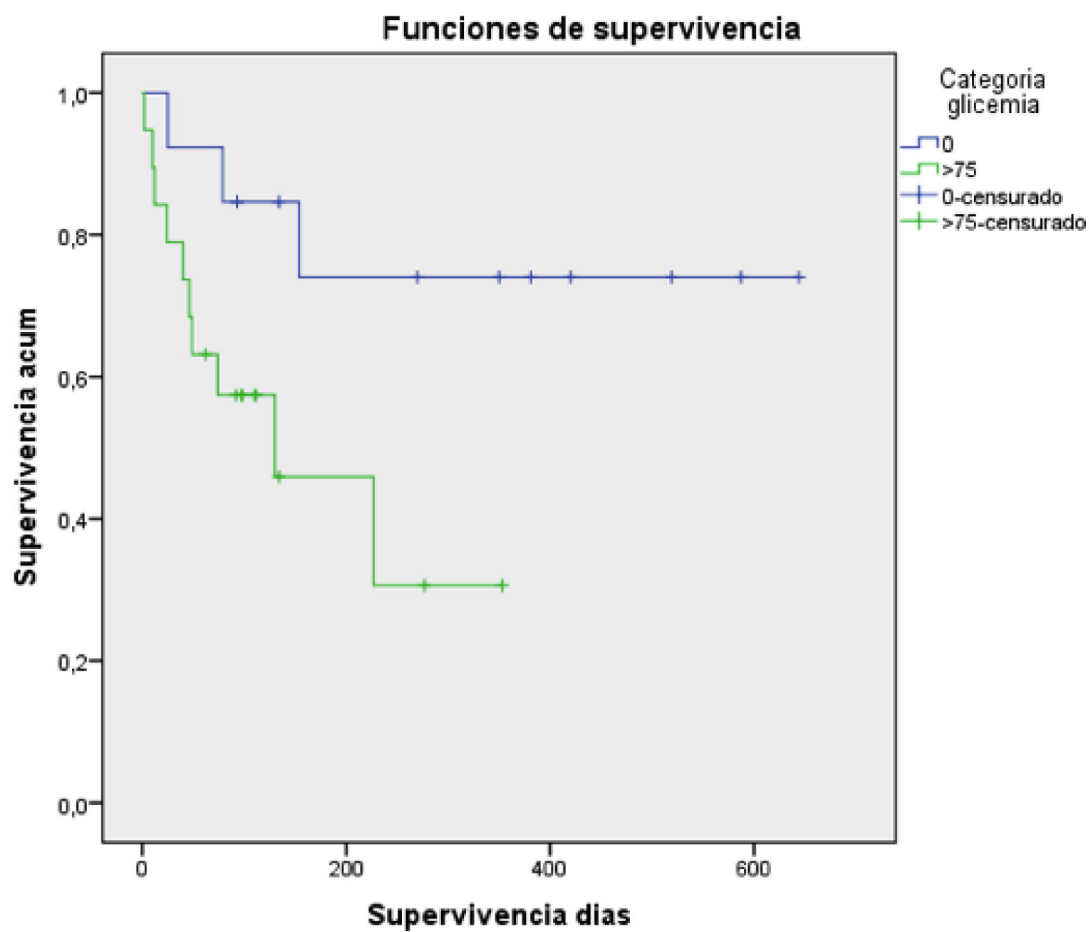
Curva ROC. Glicemia en Pacientes con Hepatitis Alcohólica del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.



Área	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
,655	,469	,840

GRÁFICO 2.

Sobrevida de Pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando valor de corte de Glicemia de 75 mg/ml.

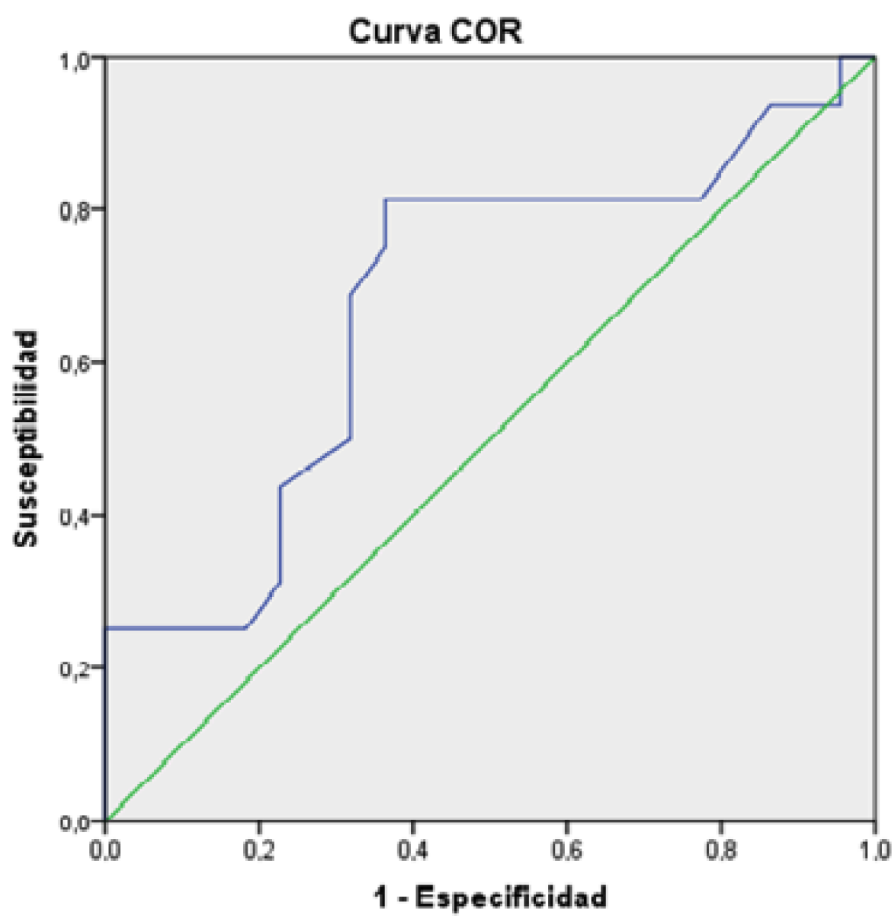


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,394	1	,036

GRÁFICO 3.

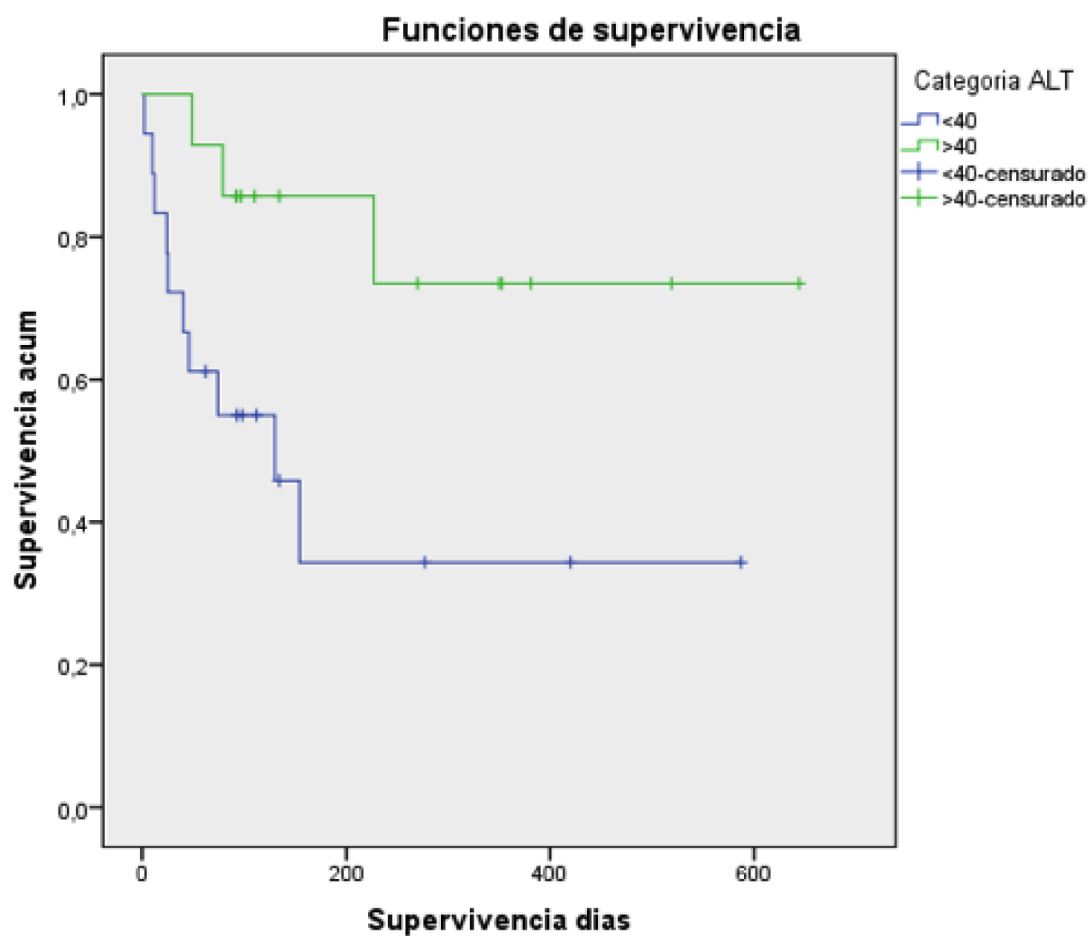
ALT en Pacientes con Hepatitis Alcohólica del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.



Área	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
	Límite inferior	Límite superior
,676	,496	,857

GRÁFICO 4.

Sobrevida de Pacientes con Hepatitis Alcohólica utilizando valor de corte de ALT de 40 U/L.

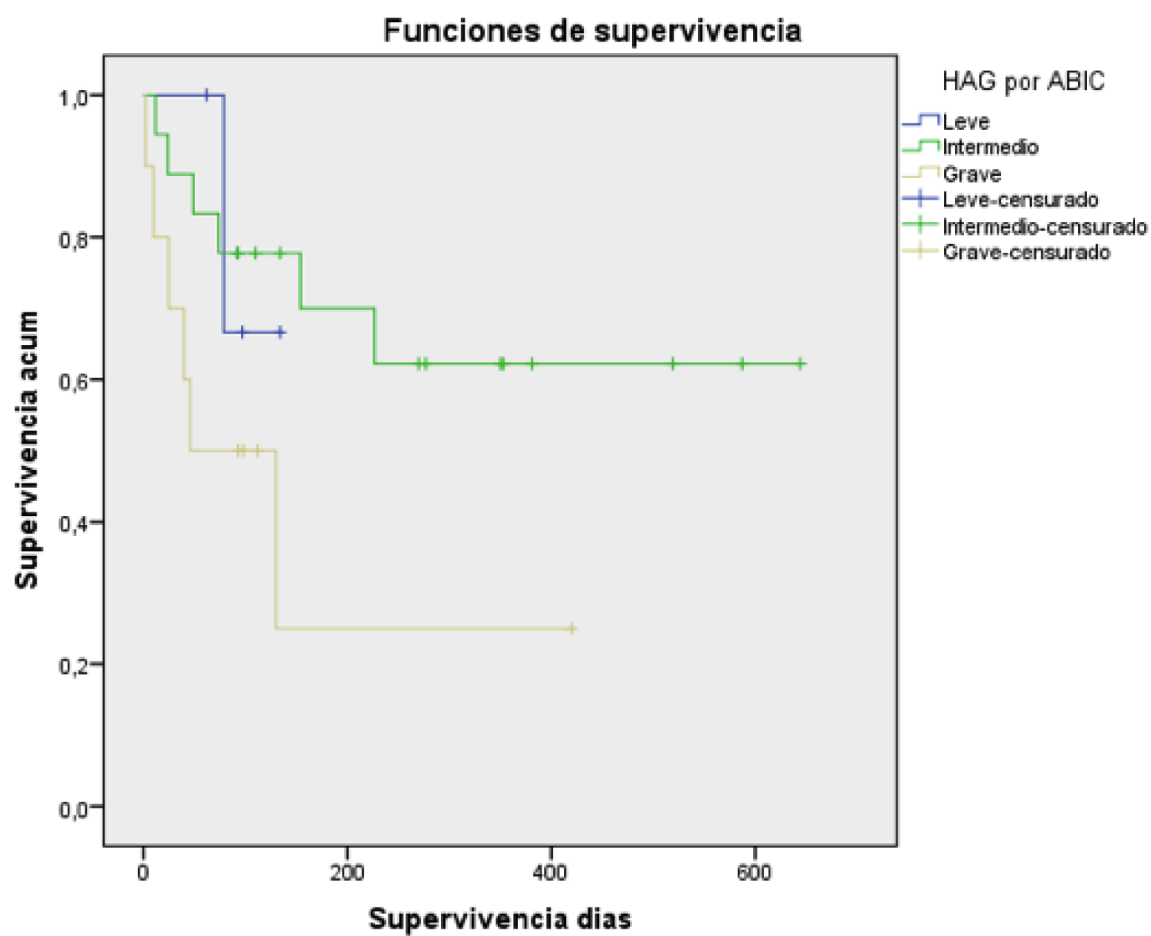


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,111	1	,024

GRÁFICO 5.

Sobrevida de Pacientes con Hepatitis Alcohólica de acuerdo al Score ABIC Estratificado.

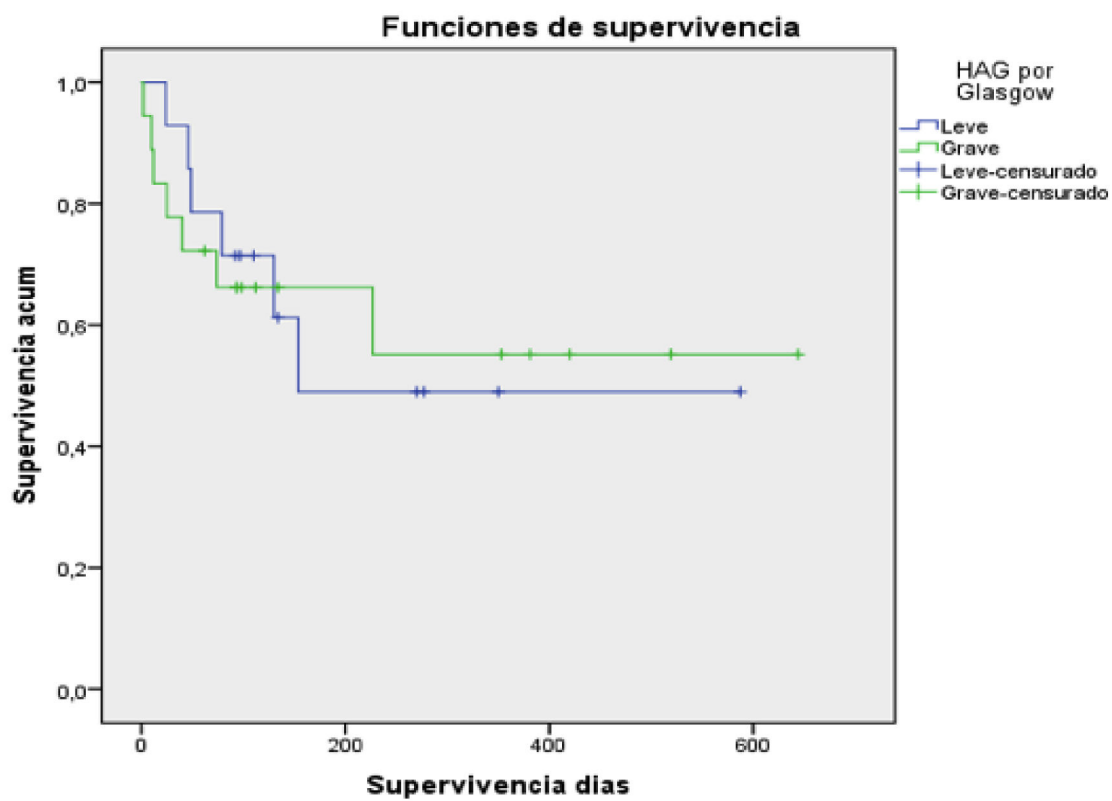


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,390	2	,111

GRÁFICO 6.

Sobrevida de Pacientes con Hepatitis Alcohólica de acuerdo al Score Glasgow.

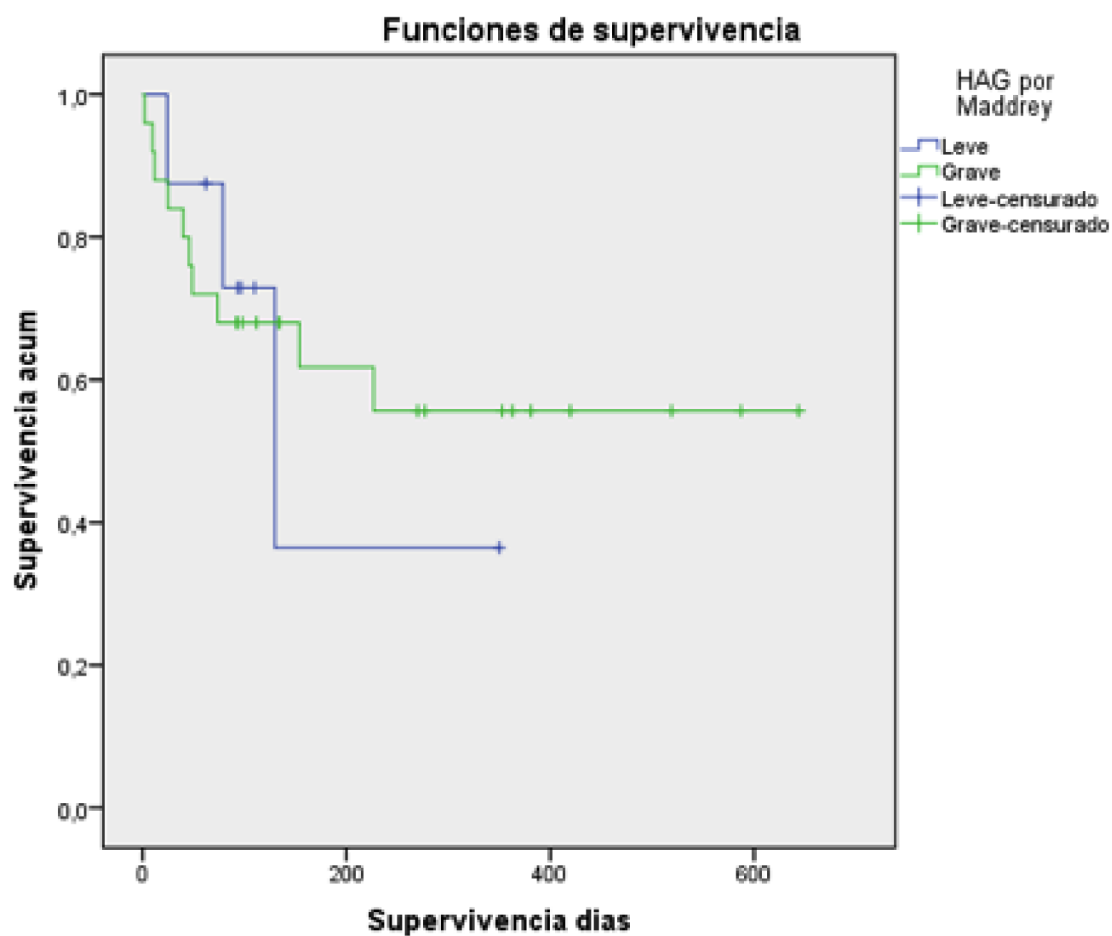


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,003	1	,957

GRÁFICO 7.

Sobrevida de Pacientes con Hepatitis Alcohólica de acuerdo al Índice de Maddrey.

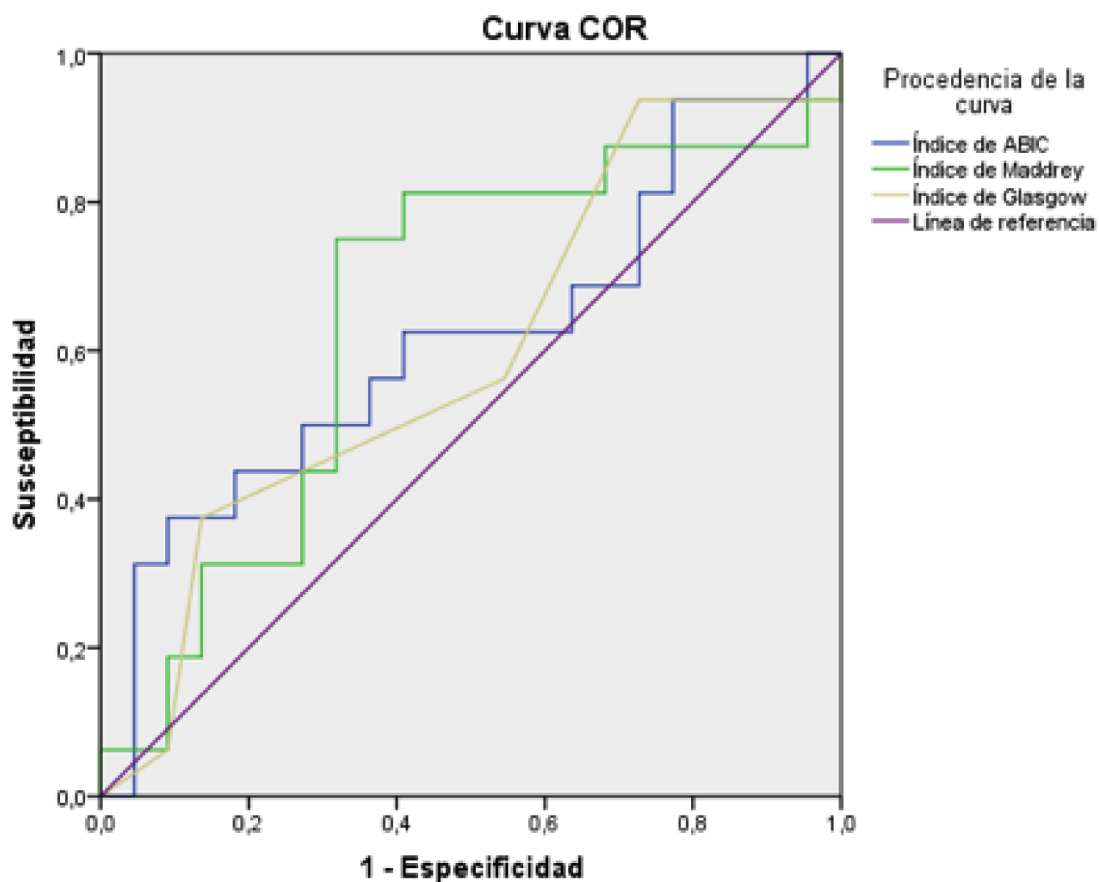


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,010	1	,922

GRÁFICO 8.

Score ABIC, Índice de Maddrey, y Score Glasgow en Pacientes con Hepatitis Alcohólica del Servicio de Gastroenterología del Hospital Dr. Domingo Luciani.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Variables resultado de contraste	Área	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Índice de ABIC	,616	,428	,805
Índice de Maddrey	,648	,462	,833
Índice de Glasgow	,597	,410	,783

FIGURA 1.

Patogenia de la Hepatitis Alcohólica. Extraído de Michael R. et al (15)

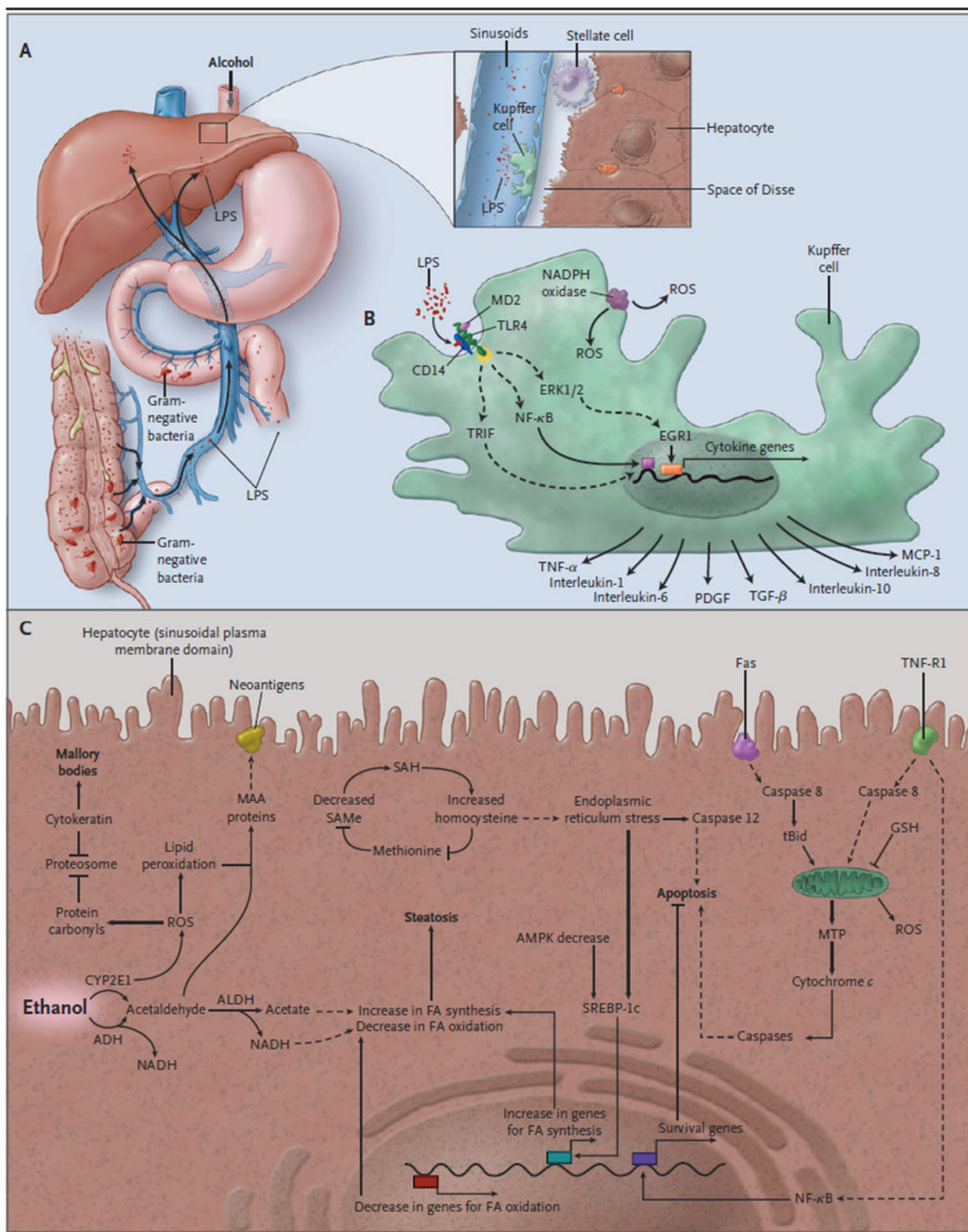


FIGURA 2.

Patogenia de la hepatitis Alcohólica. Extraído de Ceccanti M. et al (11).

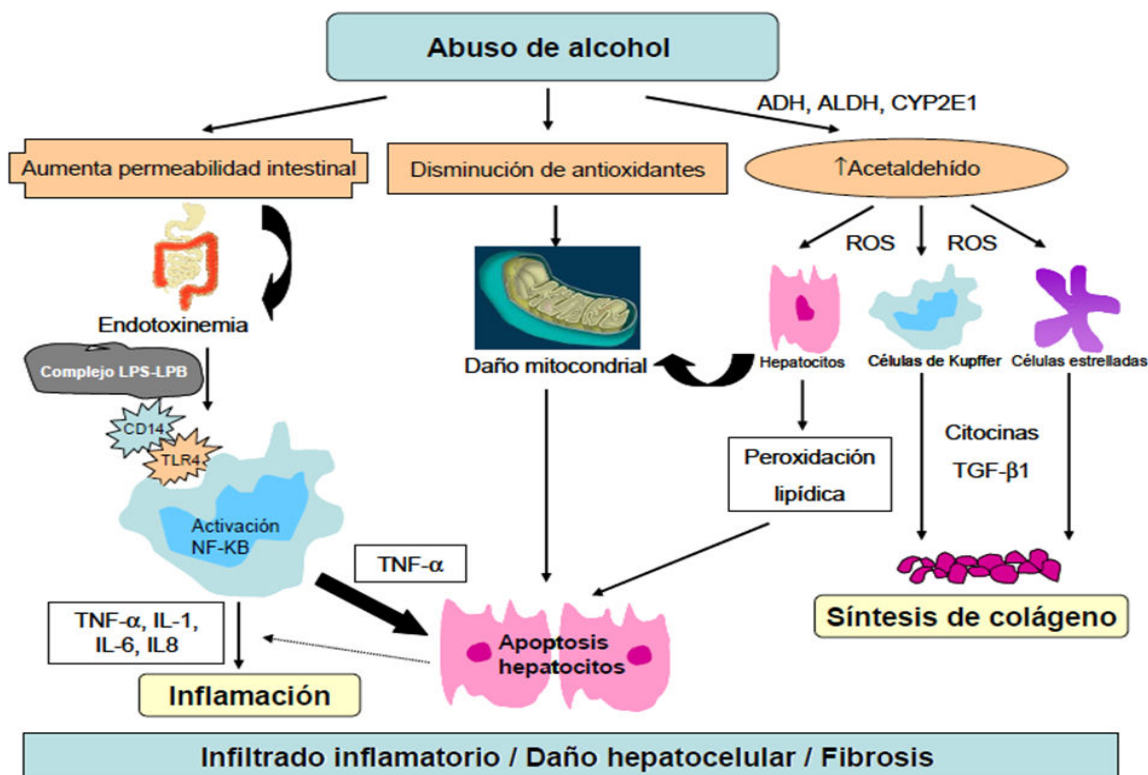


FIGURA 3.

Funciones Bioquímicas de las Quimiocinas y sus receptores. Extraído de Houshmand P. et al (26).



FIGURA 4.

Correlación de la expresión génica hepática de Gro- α en pacientes con Hepatitis alcohólica. * $p < 0,001$ (normales vs hepatitis alcohólica no grave). # $p < 0,001$ (Hepatitis alcohólica grave vs. no grave). Extraído de Colmenero et al (27).

