

Centro Regional para el Estudio de las Enfermedades Digestivas



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirección de Estudios de Posgrado

Presente .-

Por medio de la presente se le informa, que se realizó la utilización de la herramienta Turnitin y no se considera que exista evidencia de plagio en el trabajo de tesis del Dr. Martín Iván Wah Suárez, presentando un índice de similitud de 8%.

Agradeciendo de antemano su atención a la presente, me despido de usted.

Atentamente.-

Monterrey N.L., 24 de noviembre del 2021

Dr. med. Hégtor Jesús Maldonado Garza

Jede del Servicio de Gastroenterología y

Endoscopia Digestiva

Tesis MArtin Wah

INFORME DE ORIGINALIDAD

8,,

INDICE DE SIMILITUD

6%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

1%

★ www.scribd.com

Fuente de Internet

Excluir citas

Excluir bibliografía

Activo

Activo

Excluir coincidencias < 5 words

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



"VALIDACIÓN DE MODELOS DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA"

Por:

DR. MARTIN IVAN WAH SUÁREZ

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPÍA DIGESTIVA.

DICIEMBRE 2021

"VALIDACIÓN DE MODELOS DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA"

Aprobación de la tesis:

Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández Director de la tesis

Dr. Joel Omar Jaquez Quintana Coordinador de Enseñanza de Posgrado

Dr. Carlos Alejandro Cortez Hernández Coordinador de Tryestigación

Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza Jefe del Servicio de Gastroenterología

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez Subdirección de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

El camino no ha sido sencillo, el trabajo, las arduas horas de sacrificio y el esfuerzo no son producto de una sola persona. Doy gracias a mi esposa Magda por su amor, todas sus enseñanzas, tiempo y paciencia conmigo, a mi familia por estar apoyando desde mucho tiempo antes de que yo llegara a ser quien soy actualmente. A mis maestros y mentores por ser una brújula en los momentos de desorientación. A mis compañeros de generación por ser bondadosos y mostrarme su amistad. A los pacientes que sin ellos no podríamos reflexionar sobre el sentido de nuestra profesión. Doy gracias a Dios por haber coincidido con toda la gente que ha hecho posible ser lo que soy.

INDICE

CAPITULO I:
1: RESUMEN 1
CAPÍTULO II:
2: INTRODUCCIÓN
3: MARCO TEÓRICO
4: DEFINICIÓN DEL PROBLEMA11
5: JUSTIFICACIÓN12
CAPÍTULO III:
6: HIPÓTESIS
CAPÍTULO IV:
7: OBJETIVOS14
CAPÍTULO V:
8: MATERIAL Y METODOS15
CAPÍTULO VI:
9: RESULTADOS
CAPÍTULO VII:
10: DISCUSIÓN21
CAPÍTULO VIII:
11: CONCLUSIONES24
CAPÍTULO IX:
12: BIBLIOGRAFÍA
CAPÍTULO X:
13: ANEXOS
13.1 Glosario de abreviaturas

13.2 Tablas y gráficos

	PIT		

4. R	ESHMEN	AUTORIOG	RAFICO	 46

INDICE DE TABLAS

Sección ANEXOS 13.3

Tabla 1. Información demográfica	34
Tabla 2 Estadística descriptiva signos vitales	34
Tabla 3. Laboratorios	35
Tabla 4. Comparaciones	35

INDICE DE FÍGURAS

Sección ANEXOS 13.3

Figura 1. Gráfico de análisis final	36
Figura 2. Escala Maddrey	37
Figura 3. Meld/ Meld Na	38
Figura 4. ABIC	39
Figura 5. Child-Pugh	40
Figura 6. AHHS	40
Figura 7. Lactato	41
Figura 8. Creatinina	41
Figura 9. Subanálisis hispánicos	42

CAPÍTULO I:

1: RESUMEN

Introducción: La hepatitis alcohólica aguda (AAH) es un síndrome clínico de descompensación de la función hepática que se desarrolla en pacientes con antecedente de enfermedad alcohólica del hígado.

Objetivos: Validar de las escalas pronósticas existentes para hepatitis alcohólica en nuestra población para proponer y agregar variables relevantes a estas escalas pronosticas o realizar una nueva.

Material y métodos: Se realizó el análisis final con 207 pacientes dentro de los cuales haciendo análisis de las diferentes escalas pronósticas. Se utilizará la comparación del área bajo la curva (AUC) entre las diferentes escalas pronósticas. Se buscará agregar variables clínicas o de laboratorio a las distintas escalas pronósticas existentes para evaluar si estas tienen mejoría en el desempeño diagnóstico. Se evalúan la potencia y el rendimiento diagnóstico de las diferentes escalas existentes actualmente como Maddrey, Meld, ABIC, GHAS, AHHS. La evaluación analítica de la validación incluye medición de especificidad, precisión, exactitud y sensibilidad.

Resultados: Las escalas pronósticas en el presente estudio tienen rendimiento regular para la detección de mortalidad a un mes. Las poblaciones según etnicas hispánicas y no hispánicas resultan ser diferentes para las escalas pronósticas.

Conclusiones: Los puntos de corte para definir mortalidad no quedan igual que los descritos en la literatura, los modelos propuestos tienen falta de eficiencia para determinar mortalidad a corto y largo plazo.

CAPÍTULO II:

2: INTRODUCCIÓN

La enfermedad alcohólica del hígado es la primera causa de muerte relacionado con alcohol en el mundo. El alcohol contribuye a la progresión de otras causas de enfermedad del hígado que incrementan el riesgo al desarrollo de carcinoma hepatocelular. (1) Aproximadamente el 7% de la población adulta en Estados Unidos tiene como criterio de DSM-IV para diagnóstico de abuso de alcohol o dependencia de alcohol. (2)

La hepatitis alcohólica aguda (AAH) es un síndrome clínico de descompensación de la función hepática que se desarrolla en pacientes con antecedente de enfermedad alcohólica del hígado. AAH es caracterizado por el repentino inicio de ictericia, hepatomegalia dolorosa, anorexia y fiebre; además de signos de respuesta inflamatoria (SIRS) como taquicardia y leucocitosis.¹

El consumo excesivo de alcohol puede causar una variedad de daños en el hígado, desde cambios sutiles hasta hígado graso y cirrosis con el paso de los años. El abuso sostenido y excesivo de alcohol puede causar cambios inflamatorios en el hígado, llevando a cambios serios de daño conocido como esteatohepatitis alcohólica o hepatitis alcohólica. Dependiendo del grado de inflamación y daño estas condiciones pueden llevar a fibrosis y eventualmente cirrosis y falla hepática. (3)

La mayoría de los bebedores crónicas no desarrollan enfermedad avanzada del hígado. La variabilidad en los desenlaces sugiere que hay varios factores implicados, tanto hereditarios y ambientales, que pueden contribuir o determinar la susceptibilidad del paciente a estadios avanzados de la enfermedad del hígado.

3: MARCO TEÓRICO

PREVALENCIA

La incidencia de AAH es variable. En población danesa en una cohorte retrospectiva estima que hay 24-46 por millón, dependiendo del género y de la geografía. Hay estudios que reportan una prevalencia de aproximadamente 20% en pacientes con biopsia hepática y consumo de alcohol. ² La hepatitis alcohólica (HA) representa una enfermedad significativa en salud pública. En 2007, aproximadamente 56,000 pacientes fueron hospitalizados en los Estados Unidos con un costo aproximado de \$37,769 por hospitalización. (4) La edad promedio para los hospitalizados fue de 53 años, cerca del 75% de los pacientes eran hombres.

MORTALIDAD

Un estudio danés de 1999-2008 encontró que la mortalidad a 28% días para pacientes con hepatitis alcohólica era de 14-24%, con mortalidad a los 5 años de 56%. (5)

EPIDEMIOLOGÍA

Diferentes factores han sido descritos para el desarrollo de enfermedad avanzada del hígado y HA. La HA se piensa que ocurre después de ingestión excesiva que tiene lugar dentro de un periodo de al menos 20 años, manifestándose en la 4° y 5° década de la vida (6). Estudios recientes han demostrado que el riesgo de HA y cirrosis se encuentra entre individuos que

consumen más de 30 g diarios de alcohol. (7) Sin embargo, los pacientes que son ingresados al hospital con cirrosis y HA reportan una historia mayor a 120 g de alcohol por día en promedio. (6)

Existe una evidencia contundente que el consumo prolongado de alcohol está asociado a enfermedad avanzada del hígado, pero solamente el 35% de los bebedores crónicas desarrollan esteatohepatitis y HA; solamente el 10% desarrollan cirrosis. (8)

Los factores que se encuentran mayormente asociados incluyen el patrón de tomar, el tipo de bebidas de alcohol consumida y factores genéticos. Tomar fuera de horario de comida y tomar alcohol excesivamente está asociado con enfermedad hepática avanzada. (9)

El mayor factor de riesgo es el consumo de bebidas con etanol >40 g/día (Varía el consumo de 30 g/día en mujeres y hasta 50 g/día en hombres). El patrón y el tipo de bebida alcohólica que se consume es importante. En algunos estudios fumar también se identifica para el desarrollo de hepatitis alcohólica. En la cuestión de predisposición genética hay mayor incidencia en hispánicos y afro americanos. La presencia de otro tipo de causas de enfermedad hepática como hepatitis C, hemocromatosis, obesidad tienen un efecto sinérgico en el desarrollo de cirrosis.³

El género también juega un papel importante en el desarrollo de enfermedad hepática avanzada. Las mujeres tienen riesqo de desarrollar

enfermedad hepática avanzada severa con un consumo diario de 20-40 g de alcohol y en hombres es de 60-80 g. Se han propuesto varios mecanismos que involucran el metabolismo del alcohol debido a la variabilidad de deshidrogenasa alcohólica, distribución de la grasa corporal, volumen hepático y la influencia de las hormonas sexuales en la respuesta inflamatoria (10,11).

Se tienen diferencias geográficas significativas en la incidencia de enfermedad avanzada del hígado. La etnicidad se considera un factor de incremento en el riesgo de desarrollo de enfermedad del hígado avanzada comparada con blancos y mayor mortalidad por enfermedad hepática

La HA tiene un componente fuerte asociado a desnutrición. La desnutrición proteíno-calórica ha mostrado correlacionar con la severidad y desentrición proteíno-calórica, mientras que dietas altas en grasas tiene efectos protectores. (13) De la misma manera, la obesidad también se ha identificado como un factor de riesgo independiente para enfermedad hepática avanzada, se dice que se potencia con la enfermedad e higado graso en bebedores de más de 50 g/día. (14) Otro factor concomitante de enfermedades hepáticas que acelera este proceso es la hepátitis C. El consumo de altas cantidades de alcohol se cree que es sinérgico para la progresión de cantimedad hepática avanzada. (15)

Fisiopatología de hepatitis alcohólica

avanzada. (12)

La patogénesis se basa en disbiosis intestinal y cambios en la permeabilidad intestinal: La dismotilidad del intestino delgado y alteración en la reserva de bilis resultados del exceso de bacterias y reducción de niveles de flora gastrointestinal. El etanol destruye las uniones estrechas y afecta al sistema inmune. Los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) presentes en los hepatocitos dañan el ADN, proteínas y lípidos lo cual resulta en producción de citoquinas proinflamatorias, localización de células inmunes en el sitio de daño y una colección de maquinaria proteica de citosol denominado inflamosoma.⁴

En este punto se mezclan diversos factores como activación del complemento, producción de citocinas proinflamatorias, aumento de células T, parálisis inmunogénica, fallo en los sistemas de reparación hepático y disminución de la capacidad proliferativa. ⁴

Patogénesis de hepatitis alcohólica

El diagnóstico de HA es un reto porque es un diagnóstico de exclusión. Se hace con una combinación de sospecha clínica, presentación clínica, laboratorio, imagen y biopsia. Los pacientes con HA presentan frecuentemente una combinación de síntomas típicos incluyendo ictericia, dolor abdominal, distensión abdominal, fiebre, sangrado de tubo digestivo alto o alteración del estado mental. (16)

Exploración física

En la examinación física en hepatitis alcohólica incluye frecuentemente hepatomegalia, ictericia y fiebre. La presencia de estigmas de enfermedad crónica del hígado sugiere cirrosis.

Laboratorio

Los laboratorios iniciales en pacientes con enfermedad hepática alcohólica incluyen BH, INR, PFHs, GGT, deficiencia transferrina y serología para hepatitis viral. La AST y ALT están típicamente menos de 300 UI/L y rara vez arriba de 500. La AST es típicamente mayor que la ALT, y 70% de pacientes puede ser una relación AST/ALT mayor a 1.5. (17) Las anormalidades de laboratorio en HA pueden incluir bilirrubina elevada, típicamente mayor a 5 mg/dL, con una media de 13, INT y GGT elevado y albúmina y prealbúmina baja. (18) Otros hallazgos comunes incluyen anemia, macrocitosis, leucopenia, linfocitopenia y trombocitopenia. (19)

lmagen

Los estudios de imagen abdominal incluyendo ultrasonido, TAC y RMN pueden ser útiles para el diagnóstico de enfermedad hepática avanzada. Los hallazgos más importantes en estos pacientes incluyen hepatomegalia, cambios grasos en el hígado, evidencia de cirrosis o ascitis. (20) Otro posible hallazgo en la HA el flujo de la arteria hepática con flujo doppler que puede ser útil y revelar velocidad sistólica pico elevada, o puede existir aumento del diámetro del vaso. (21)

Biopsia

El diagnóstico por criterios clínicas solamente lleva un riesgo de mala clasificación de la enfermedad entre 10-50% de HA. (22) Las guías de EASL en enfermedad hepática avanzada sugiere uso de biopsia hepática en sospecha de hepatitis alcohólica severa. El Consenso de expertos en EUA recomiendan biopsia hepática en todos los pacientes donde haya duda sobre el diagnóstico clínico de enfermedad hepática avanzada o hepatitis alcohólica. (22)

Histología

Los hallazgos histológicos pueden variar basado en el estadio de la enfermedad. Las características típicamente incluyen esteatosis, necrosis parenquimatosa confluyente, colágena intrasinusoidal y pericentral, degeneración en balón, inflamación lobular afectando las regiones perivenulares, cuerpos de Mallory (Cuerpos de inclusión amorfa eosinofílica) rodeado de neutrófilos, degeneración espumosa de hepatocitos y colestasis. (23) Los hallazgos de enfermedad alcohólica del hígado, incluyendo fibrosis perivenular y pericelular, que en ocasiones coexisten con HA llevan en un futuro a cirrosis; particularmente en pacientes co-infectados con hepatitis C o que continúan tomando alcohol. (24) Las megamitocondrias pueden presentarse como formas leves de HA y estar asociadas en cirrosis en algunos casos. Asimismo, la severidad de inflamación (Grado de infiltración de PMN y cambios colestásicos) está asociado con pobre pronóstico. El grado de inflamación puede también predecir la respuesta a esteroides. (25)

Complicaciones

La mortalidad a corto plazo asociada con HA es significativa entre 30-50% a 3 meses. Los pacientes con HA severa pueden desarrollar encefalopatía y pueden requerir protección de la vía aérea. Una de las complicaciones más serias es enfermedad renal aguda, que puede ser atribuida a síndrome hepatorenal, que se asocia con un peor pronóstico. La expansión temprana de volumen con albúmina y cristaloides puede ser prioridad en pacientes con niveles elevados de creatinina. (26)

Las infecciones son muy comunes. Todos los pacientes deben ser revisados para infección, particularmente cuando consideran terapia con esteroides. Se debe descartar peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis.

Un número significativo de pacientes con hepatitis alcohólica severa falla a recuperarse a pesar del tratamiento y la abstinencia del alcohol. Si la recuperación no se alcanza antes de los 3 meses con las medidas de manejo, existe una tasa muy baja de recuperación espontánea y puede llevar a la muerte.

La presencia de hepatocarcinoma es importante reconocerlo debido a su relación con enfermedad hepática avanzada. El riesgo de este tipo de cáncer es 3.6 veces mayor comparado en pacientes que consumen alcohol. Dentro de los pacientes con cirrosis alcohólica, 1-2%, desarrollan hepatocarcinoma. (27)

Modelos de severidad de enfermedad: Tratamiento y predicción de supervivencia

Las decisiones de tratamiento de hepatitis alcohólica son dependientes del pronóstico del paciente. Existen algunos modelos para hepatitis alcohólica que han sido desarrollados para la severidad de la enfermedad, predecir mortalidad y guiar tratamiento.

Los más viejos son Child-Turcottte-Pugh y MELD, con su modificación llamada MELD-NA. El MELD-Na de 21 implica mortalidad a los 90 días de 20%, que ha sido utilizado como umbral para iniciar corticoesteroides. (28) Estos dos modelos se utilizan para revisar la gravedad de la enfermedad y mortalidad, sin embargo, son menos benéficos en guiar el pronóstico y la enfermedad de HA. Los dos modelos utilizados para definir la severidad de la enfermedad y determinar cuándo se recomienda la terapia con corticoesteroides son la escala de función discriminante de Maddrey (MDF) y Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS).

El modelo de MDF es conocido para medirse en HA. Su función guía el tratamiento, predictor de severidad de enfermedad y predictor de mortalidad. La enfermedad es clasificada como severa (DF>32) y no severa (DF<32). La mortalidad a corto plazo para DF<32 es prdecida como 10% y de 30-60% en pacientes con DF>32. Los pacientes que están en HA severa son los que se benefician más de tratamiento. (29) Este sistema es el más conocido para determinar si se debe iniciar terapia con esteroides.

La escala de HA Glasgow fue desarrollado para ser un predictor más preciso en pronóstico que la MDF. La GAHS ayuda a seleccionar pacientes con hepatitis alcohólica severa que se benefician de tratamiento. Un puntaje mayor a 9 es asociado con peor pronóstico. Pacientes con MDF >32 y GAHS >9 tratada con corticoesteroides muestra mejoría en supervivencia a 28 días y 84 días. (30)

La escala ABIC predice mortalidad a 3 meses y pacientes con HA. Pero no se ha utilizado para predecir severidad de enfermedad o para iniciar corticoesteroides. La escala ABIC estratifica la severidad de hepatitis alcohólica en baja, intermedia y alta; corresponden a mortalidad de 90 días de 0%, 30 % y 75%, respectivamente. (31)

Para medir la severidad de pacientes con HA, la escala de Lille es utilizada para la respuesta de pacientes al tratamiento con esteroides. Se realiza el cálculo a los 7 días de tratamiento. Una medición menor de 0.45 es asociado a 15% de mortalidad a 6 meses y mayor a 0.45 predice mortalidad e 75% y una ausencia de respuesta a esteroides.

Existe otra escala que incorpora información histológica. La escala histológica de hepatitis alcohólica (AHHS) incorpora 4 hallazgos histológicos de especímenes en biopsias que son asociados independientemente a supervivencia. Estos incluyen estadios de fibrosis, infiltración de neutrófilos, evidencia de colestasis y megamitocondrias. En esta escala se mide mortalidad a 90 días. (31)

Pronóstico

Existen diferentes modelos pronósticos que han sido desarrollados para identificar pacientes con AAH quien están en alto riesgo de morir dentro de 1-3 meses o en su hospitalización. Existen modelos que utilizan variables clínicas y otras histológicas. La función discriminante de Maddrey fue el primer modelo que fue desarrollado y sigue siendo ampliamente utilizado. Otras escalas pronósticas como el MELD (Model for End-Stage Liver Disease), GAHS (Glasgow ASH-Score), ABIC Score (Edad, bilirrubina, INR y creatinina sérica) y escala de Lille. Dentro del mismo rubro hay en ocasiones la combinación de varias escalas como MELD-Lille para medir el mejorar el rendimiento de estas escalas pronosticas. Asimismo, existen escalas como AHHS (Alcoholic Hepatitis Histological Score) que sirven para estratificación pronóstico en pacientes con hepatitis alcohólica en base a hallazgos histológicos.^{2,6}

Tratamiento

El tratamiento en hepatitis alcohólica está dividido dependiendo de la fisiopatología a nivel molecular. El único tratamiento que reduce la mortalidad por AAH severa es el uso de corticoesteroides. Existen diversas terapias que se están evaluando en ensayos clínicos controlados en humanos. Estas terapias incluyen 1) Malnutrición, 2) Disbiosis intestinal y su translocación portal, 3) producción de ácidos biliares, 4) Muerte de hepatocito, 5) Regeneración del hepatocito y 6) Tratamiento de las complicaciones de la enfermedad.

4: DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Existen diversas escalas pronosticas que utilizan parámetros bioquímicos e histológicos para definir el pronóstico de los pacientes con AAH. Actualmente se utiliza la función discriminante de Maddrey, MELD, GHAS, ABIC, Lille, alguna mezcla de estas escalas y la AHHS.⁶ Sin embargo la hepatitis alcohólica es muy impredecible en cuanto a mortalidad a corto y largo plazo.

5: JUSTIFICACIÓN

No se cuenta con información sobre el pronóstico de estos pacientes en nuestra población y se pretende encontrar marcadores pronósticos que puedan aportar mayor rendimiento diagnóstico a las escalas pronósticas existentes.

CAPÍTULO III:

6: HIPÓTESIS

Con base a las características recolectadas en los pacientes con hepatitis alcohólica y su pronóstico a corto y largo plazo se puede mejorar el rendimiento pronóstico de las escalas pronósticas actuales sumando características bioquímicas e histológicas relevantes

CAPÍTULO IV:

7: OBJETIVOS

Objetivo general

Validar de las escalas pronosticas existentes para hepatitis alcohólica en nuestra población para proponer y agregar variables relevantes a estas escalas pronosticas o realizar una nueva.

CAPÍTULO V:

8: MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Estudio multicéntrico observacional prospectivo

Cálculo del tamaño de la muestra para estimar proporciones

Se tuvo una muestra a conveniencia tomando en cuenta los estudios previos encontrándose un total de 207 pacientes para el análisis final.

En la figura 1 se detalla el protocolo de la muestra obtenido.

Consideraciones éticas: El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki. Fue revisado y aprobado después de una reunión de todos los investigadores. Todos los participantes del estudio dieron su consentimiento informado por escrito antes de entrar en el protocolo.

Mecanismos de confidencialidad: La información es exclusiva para el estudio.

Método

Se realiza un estudio de carácter multicéntrico y prospectivo en el cual se incluyen 8 instituciones.

Se recolectará la información con previo consentimiento informado firmado por los pacientes. En el presente estudios no hay comparación con alguna muestra control.

Para los criterios de inclusión y los criterios de exclusión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores a 18 años y menores de 70 años
- Abuso de alcohol activo definido de acuerdo con el Manual Diagnóstico y
 Estadístico DSM VI y el consumo excesivo de alcohol antes del ingreso
 (>60 g por día para los hombres y >40 g por día para las mujeres)
- Elevación moderada de las aminotransferasas (Por lo general menos de 300 U/I) con un patrón característico de la relación AST/ALT 2:1
- · Elevación de GGT y bilirrubina
- Ausencia de enfermedad hepática autoinmune previa (ANA <1:80, SMA
 <1:80, LKM1 negativo y AMA negativo)
- Ausencia de la hepatitis B y C y la infección por VIH (Anti-VHC, antígeno de superficie de VHB y anti-VIH negativos)
- Los pacientes con cirrosis alcohólica descompensada (Por ejemplo, hemorragia gastrointestinal aguda, insuficiencia renal aguda, encefalopatía hepática e infecciones bacterianas)
- Debido a que no hay herramientas que no diagnostican la hepatitis alcohólica, la confirmación histológica se requiere en todos los pacientes.
 - Será diagnostiçada con la presencia de las siguientes características histológicas: Esteatosis micro o macrovesicular, el daño hepatocelular (por ejemplo, hepatocitos en globo y

presencia de cuerpos de Mallory-Denk), infiltrado inflamatorio y

fibrosis pericelular o sinusoidal.

Criterios de exclusión:

· Enfermedad hepática terminal (por ejemplo, carcinoma hepatocelular

avanzado)

Trombosis completa de la vena porta

 Enfermedades crónicas avanzadas o terminales (Por ejemplo,

insuficiencia cardíaca. enfermedades pulmonares avanzadas.

enfermedades oncológicas avanzadas, etc.)

La falta de consentimiento para participar en el estudio

Embarazo

Participantes: Hombres y mujeres

Se recaban los datos de la historia clínica con ficha de identificación.

antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos y personales

patológicos. Se evaluará clínicamente al paciente y se realizará examen clínico;

se detallarán los datos más relevantes en la exploración física. Se medirán

diferentes laboratorios clínicos en suero.

Se tomará biopsia hepática percutánea o transyugular para la

confirmación del diagnóstico de hepatitis alcohólica, además de medición de

gradiente de presión venosa hepática y de mediciones propias de cateterismo

derecho

20

Análisis estadístico

Se realiza previo al análisis estadístico la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de las variables. La estadística para analizar la información analítica de la validación es la media, desviación estándar, intervalos de confianza y regresión linear en caso de ser variables paramétricas, en caso de ser variables no paramétricas se realizará mediana con rangos intercuartiles 25-75%. La prueba de T-student se utilizará para la comparación de variables continuas, mientras que la prueba de chi-cuadrada para variables discretas. Considerándose el valor de p significativo <0.05.

Para la validación se realizará el modelo de la curva ROC de rendimiento diagnóstico. Se utilizará la comparación del área bajo la curva (AUC) entre las diferentes escalas pronósticas. Se buscará agregar variables clínicas o de laboratorio a las distintas escalas pronósticas existentes para evaluar si estas tienen mejoría en el desempeño diagnóstico.

Validación

Se evalúan la potencia y el rendimiento diagnóstico de las diferentes escalas existentes actualmente como Maddrey, Meld, ABIC, GHAS, AHHS. La evaluación analítica de la validación incluye medición de especificidad, precisión, exactitud y sensibilidad.

Además se realiza análisis de regresión linear para evaluar si existe alguna otra variable que presente una relación linear que pueda ayudar a mejorar el rendimiento diagnóstico de dichas pruebas.

Para el análisis estadístico se utilizará el software SPSS V18.0

Base de datos

Se anexa la información de los códigos de los datos recopilados en la base de datos.

CAPÍTULO VI:

9: RESULTADOS

En el presente estudio se encontraron un total de 144 pacientes del género masculino, la raza predominante era caucásica con 82.1% de la muestra, mientras que la etnicidad predominante era no hispánica con 10.5%. Dentro de las clasificaciones convencionales de pacientes con cirrosis la mayoría de los pacientes que se revisaron en el presente estudio eran Child Pugh C representando el 62.3% de la población, mientras que el Meld tenía un promedio de 19.9±8.1 y el Meld Na 23.1±7.6.

En cuanto a signos vitales que se registraron al ingreso se puede demostrar que la presión sistólica se encontraba con una media de 117.1± 16.9 y diastólica de 71.9±11.2, la frecuencia respiratoria registrada se encuentra en 17.6±2.6, la saturación de oxígeno en 96.5±2.9 y el peso en 84.4±23.3.

En la evaluación de los laboratorios los puntos de corte para la albúmina promedio fueron de 2.5±0.5. Los pacientes acudían con niveles normales de creatinina en la gran mayoría de los casos con una media de 1.0±1.1. Los glóbulos blancos se encontraban en una media de 10.3±6.1, las plaquetas en 147.5±90.9 y la hemoglobina en 10.6±2.1.

En el análisis inicial se incluyeron originalmente 374 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica. Se excluyen 167 pacientes por pérdida de seguimiento y pérdida de datos quedando en el estudio final 207 pacientes.

La escala discriminante de Maddrey da un área debajo de la curva de 0.641 con un punto de corte de 41.5 con sensibilidad de 70.5% y especificidad de 60.1%.

La escala de Meld y Meld-Na presentan un área debajo de la curva de 0.652 y 0.637, respectivamente con un punto de corte de 18.5 y 21.7. Estos puntos de corte están asociados a una sensibilidad de 74.4% y especificidad de 56.2% en el caso de Meld y con 72.1% y 55.6% de sensibilidad y especificidad respectivamente con Meld-Na. En el caso de la escala de ABIC presenta un área debajo de la curva de 0.643 con un punto de corte óptimo en 2.5 con sensiblidad de 93.2 y especificidad de 35%.

El puntaje de AHHS tiene un área debajo de la curva de 0.49 por tal motivo no se realizó ningún análisis por el mal rendimiento de este puntaje.

El lactato con un punto de corte de 2 tiene un área debajo de la curva de 0.675 con una sensibilidad de 100% y especificidad de 42%.

La creatinina con un puntaje mayor a 2.5 tiene un área debajo de la curva de 0.663 con sensibilidad de 20.5% y especificidad de 95.7%.

En cuanto en un análisis por subgrupos en pacientes hispanos resultó que el área bajo la curva para la creatinina era de 0.65, ABIC de 0.69, escala discriminante de Maddrey de 0.66, Meld de 0.587, Meld-Na 0.55 y Child-Pugh 0.48.

CAPÍTULO VII:

10: DISCUSIÓN

En el presente estudio se habla de las diferentes escalas pronósticas en la hepatitis alcoholica. Se encontraron varias cosas relevantes: En primer lugar, las diferentes escalas no tienen muy buena sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad a un mes. Al hacer las comparaciones muchos de los pacientes presentan hepatopatía previa de base y en ocasiones esto puede ser un factor confusor que puede causar que los pacientes estén más graves de lo que aparentan. En segundo lugar, se encontró que la creatinina y el lactato pueden ser marcadores para predecir mortalidad a un mes y con diferentes puntos de corte hablar de un aumento en la mortalidad. En tercer lugar, la escala que tuvo mejor rendimiento diagnóstico fue la de ABIC, sin embargo no hay mucha diferencia en las áreas debajo de la curva en comparación con las otras. Por otro lado, se encontró que la escala de AHHS que incluye histología no tiene buen rendimiento diagnóstico como lo indican los estudios previos.

Los niveles de los puntos de corte con mejor rendimiento según la literatura previa varían de manera importante en este estudio. Nuestro estudio presenta una comparación de 9 puntos en la escala discriminatoria de Maddrey con 32 de punto de corte en la literatura y 41 en nuestro centro. Mientras tanto el corte de MELD fue de 18 y en la literatura se presenta como 21, el MELD-NA se presenta como 21 y en la literatura no existe un punto de corte establecido. La presencia de ABIC mayor a 2.5 presenta un riesgo en comparación con la literatura que es mayor de 6.4. Asimismo encontramos que la presencia de

Child Pugh B y creatinina mayor a 2.4 también tiene importante valor pronóstico.

En este estudio se definieron diferentes puntos de corte en cuanto a la escalas pronósticas de hepatitis alcohólica con mortalidad a un mes. Encontrándose algunas diferencias en comparación con la literatura previa, sería valorable hacer un estudio que específicamente estudie las variables de las escalas en una población puramente hispana para ver si se puede una comparación más precisa.

CAPÍTULO VIII:

11: CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que existe dificultad para predecir mortalidad con las escalas pronósticas existentes para hepatitis alcohólica. Se dan nuevos puntos de corte para las escalas pre-existentes para predecir mortalidad a un mes. Se encuentra a la creatinina y al lactato sérico como marcadores independientes de mortalidad.

CAPÍTULO IX:

12: BIBLIOGRAFÍA

- 1. Safdar K, Schiff ER Semin Liver Dis. 2004 Aug; 24(3):305-15.
- (SAMHSA) SAaMHSA (2014) National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Table 2.41B—Alcohol use in lifetime, past year, and past month among persons aged 18 or older, by demographic characteristics: Percentages, 2013 and 2014.
- Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF Lancet. 1995 Oct 14: 346(8981):987-90.
- Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis
 patients in the United States. Liangpunsakul SJ Clin Gastroenterol. 2011
 Sep; 45(8):714-9.
- Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H J Hepatol. 2011 Apr; 54(4):760-4.
- Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. Mezey E, Kolman CJ, Diehl AM, Mitchell MC, Herlong HF Am J Clin Nutr. 1988 Jul; 48(1):148-51.
- Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and metaanalysis. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M Drug Alcohol Rev. 2010 Jul; 29(4):437-45.
- Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Friedman SL Gastroenterology. 2008 May; 134(6):1655-69.

- Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. Barrio E, Tomé S, Rodríguez I, Gude F, Sánchez-Leira J, Pérez-Becerra E, González-Quintela A Alcohol Clin Exp Res. 2004 Jan; 28(1):131-6.
- 10. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CSN Engl J Med. 1990 Jan 11: 322(2):95-9.
- 11. Influence of sex hormonal status on alcohol-induced oxidative injury in male and female rat liver. Colantoni A, La Paglia N, De Maria N, Emanuele MA, Emanuele NV, Idilman R, Harig J, Van Thiel DH Alcohol Clin Exp Res. 2000 Sep; 24(9):1467-73.
- The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. Alcohol Clin Exp Res. 2001 Aug; 25(8):1181-7.
- 13. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JI JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1995 Jul-Aug: 19(4):258-65.
- 14. Sookoian S, Pirola CJ (2016) How safe is moderate alcohol consumption in overweight and obese individuals? Gastroenterology 150:1698–703.e2
- 15. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ (2005) Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 3:1150–9.

- 16. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. (2016) Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Gastroenterology 150:785–90.
- 17. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, et al. (2004) High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. Alcohol Alcohol 39:336–9.
- 18. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. (2008) Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. J Hepatol 48:465–70.
- 19. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr., et al.
 (2002) Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36:480–7
- 20. Borra RJ, Salo S, Dean K, et al. (2009) Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase MR imaging. Radiology 250:130–6.
- 21. Han SH, Rice S, Cohen SM, et al. (2002) Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol 34:573–7.
- 22. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. (2011) The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. J Hepatol 55:1103–11

- 23. Lefkowitch JH. (2005) Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 9:37–53.
- 24. Hall PD. (1994) Pathological spectrum of alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol Suppl 2:303–13.
- 25. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. (1996) Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. Gastroenterology 110:1847–53.
- 26. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. (2012) Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 10:65–71.e3.
- Seitz HK, Stickel F (2007) Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer 7:599

 –612.
- 28. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, et al. (2004) Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. Am J Surg 188:580–3
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. (1978) White RI, Jr.
 Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 75:193–9.
- 30. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. (2005) Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 54:1174–9
- 31. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. (2014) A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 146:1231-9.e1–6
- 32. Petrasek J, Szabo G (2016) Treatment of Alcoholic Liver Disease Including Emerging Therapies, Novel Targets, and Liver Transplantation

In Chalasani N, Szabo G (eds). *Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Switzerland: Springer International Publishing, 291–312.

33. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. (2011) Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 365:1790–800.

CAPÍTULO X:

13: ANEXOS

13.1: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAH- (Hepatitis alcohólica aguda)

ABIC- (Age, biliar, INR, Creatinine)

AHHS- (Alcoholic hepatitis histologic score)

AST- (Aspartato aminotransferasa)

ALT-(Alanina aminotransferasa)

BH- (Biometría hemática)

GAHS- (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score)

GGT- (Gamma glutamil transferasa)

HA- (Hepatitis alcohólica)

INR- (Índice internacional normalizado)

MDF- (Función discriminante de Maddrey)

MELD- (Model end stage liver disease)

MELD-NA- (Model end stage liver disease-sodio)

PFH- (Prueba de funcionamiento hepático)

RMN- (Resonancia magnética nuclear)

SIRS-(Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)

TAC- (Tomografía axial computada)

13.2 TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Información demográfica

Género	Masculino	144 (69.6%)
Raza	Caucásico	170 (82.1%)
	Otro	25 (12.0%)
	Negra	10 (4.8%)
	Asiático	2 (1%)
Etnicidad	Hispánico	61 (29.5%)
	No Hispánico	146 (70.5%)
Child-Pugh	Α	4 (1.9%)
	В	72(34.8%)
	С	129 (62.3%)
Meld		19.9±8.1
Meld Na		23.1±7.6
ABIC		3.2±1.1
Maddrey		222±36.6
Índice WBC/plt		16.8±16.1

Tabla 2 Estadística descriptiva signos vitales

Signos vitales al ingreso			
Presión sistólica	117.1± 16.9		
Presión diastólica	71.9±11.2		
FR	17.6±2.6		
Sat O2	96.5±2.9		
Peso	84.4±23.3		
Talla	171.5±10.0		

Tabla 3. Laboratorios

PFHs	Albúmina	2.5±0.5
	ALT	62.2±47.6
	AST	176.5±150.7
	BILI	12.7±7.4
	FA	211±129
QS	Cr	1.0±1.1
	Glu	111.8±37.0
ES	Na	133.3±5.5
Tiempos	INR	1.8±0.5
	TP	21.1±7.6
BH	WBC	10.3±6.1
	Pit	147.5±90.9
-	HB	10.6±2.1

Tabla 4. Comparaciones

Literatura		Estu	Estudio actual			
Marcado	r Cort	e Sensibilida	ad Especificida	ad Cort	e Sensibilid	ad Especificidad
Maddrey	32	40-62%	67-100%	41	70.5%	60.1%
Meld	21	75%	75%	18	74.4%	56.2%
Meld Na				21	72.1%	55.6%
ABIC	6.7	100%	50%	2.5	93.2%	35%
Child				В	79.5%	41.6%
Creatinin	a			2.4	20.5%	95.7%

Figura 1. Gráfico de análisis final

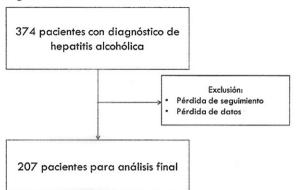
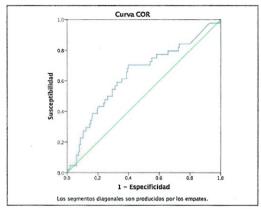


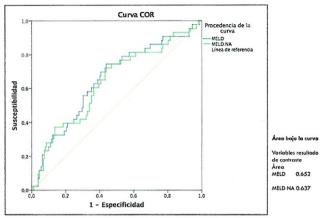
Figura 2. Escala Maddrey



Área bajo la curva Variables resultado de contraste: Maddrey Área 0.641

Positivo si es mayor o igual	1 -	
que a	Sensibilidad Especificidad	Especificidad Youden
41,525	0,705 0,3	99 0,601 0,306

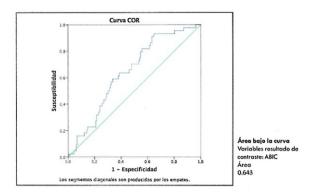
Figura 3. Meld/ Meld Na



Positivo si				
es mayor				
o igual		1 -		
quea	Sensibilidad	Especificidad	Especificidad '	Youden
18,519519	0,744	0,438	0,562	0,306

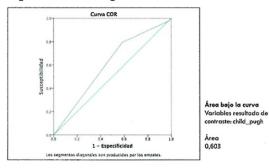
Positivo si				
es mayor				
o igual		1 -		
quea	Sensibilidae	d Especificidad	d Especificidad	Youden
21,744456	0,721	0,444	0,556	0,277

Figura 4. ABIC



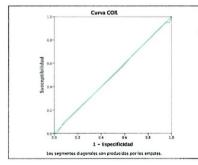
Positivo si es mayor o igual quea	1 - Sensibilidad Especificidad	Especificidad Youden
2,5218	0,932 0,6	5 0,35 0,282

Figura 5. Child-Pugh



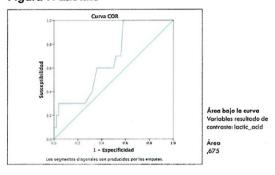
Positivo si es mayor o igual quea Sensibilidad Especificidad Especificidad Youden B 0,795 0,584 0,416 0,211

Figura 6. AHHS



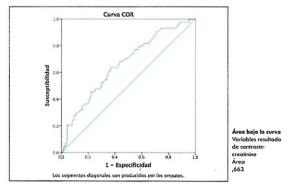
Área bajo la curva Variables resultado de controste: AHHS Área ,498

Figura 7. Lactato



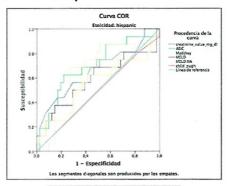
Positivo si es mayor o igual quea 1 - Sensibilidad Especificidad Sepecificidad Youden 2 1 0,58 0,42 0,42

Figura 8. Creatinina



Positivo si es mayor o igual quea Sensibilidad Especificidad Sensibilidad Especificidad Vouden 2.5 0,205 0,043 0,957 0,162

Figura 9. Subanálisis hispánicos



Área bajo la curva			
Creatinine	0,657		
ABIC	0,697		
Maddrey	0,66		
MELD	0,587		
MELD.NA	0,552		
Child-Pugh	0,486		

CAPÍTUI O XI

14: RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

MARTIN IVAN WAH SUÁREZ

Candidato a Médico Subespecialista en Gastroenterología y Endoscopía

Digestiva.

Tesis: "VALIDACIÓN DE MODELOS DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA."

Campo: Ciencias de la Salud.

Datos Personales: Nacido en Monterrey, NL, Padre Martin Wah Ling, Madre Laura M. Suárez Pérez, Hermano Martin A. Wah Suárez

Esposo de Magda Arredondo Flores

Educación: Egresado de ITESM obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2013.

Experiencia profesional: Especialidad de Medicina Interna en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2015-2019.

Residente de Gastroenterología y Endoscopia digestiva en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León 2019- a la fecha.

Distinciones: Obtención de la Mención Honorífica en la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero.

Jefe de Residentes de la Especialidad de Medicina Interna en el periodo 2018-2019.