



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

MORTALIDAD POR HEPATITIS ALCOHÓLICA Y CIRROSIS  
HEPÁTICA  
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE  
2017

PRESENTADA POR  
KORINA LILIANA VELA BARJA

ASESOR  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2018



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MORTALIDAD POR HEPATITIS ALCOHÓLICA Y CIRROSIS  
HEPÁTICA  
HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE  
2017**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
KORINA LILIANA VELA BARJA**

**ASESOR  
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	15
2.3 Definición de términos básicos	25
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>27</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	27
3.2 Variables y su operacionalización	27
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>28</b>
4.1 Diseño metodológico	28
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Procedimientos de recolección de datos	29
4.4 Procesamiento y análisis de datos	29
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>30</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Descripción del problema

El alcoholismo tiene un gran impacto socioeconómico que la convierte en un problema de salud de primer orden, ya que es capaz de generar toxicidad y muerte cuando es ingerido en cantidades excesivas.

Las tasas de alcoholismo van en aumento a nivel mundial debido a la aceptación social que esta tiene, siendo considerados en el ranking de los diez primeros países para su presentación: Hungría, Rusia, Bielorrusia, Eslovenia, Noruega, Reino Unido, Eslovaquia, Estonia, Austria y Lituania; nuestro país ocupa el decimocuarto lugar a nivel mundial, y el tercer lugar en América Latina antecedido por Paraguay y Venezuela, respectivamente; esto debido a que lamentablemente el alcohol está presente en la vida social y cultural añadido a la gran presión comercial para su consumo, convirtiéndose en un auténtico problema de salud pública.

En el mundo, el consumo excesivo de etanol es la principal causa de muerte evitable, siendo su mecanismo de acción multifactorial y de acuerdo a ciertos factores facilitadores, constituyendo una causa frecuente de enfermedad hepática. Los daños relacionados con su consumo dependerán de varios factores, dentro de ellos el volumen consumido y el patrón de consumo. Según la OMS, el consumo de alcohol contribuye con más de 200 enfermedades y lesiones, que incluyen a la cirrosis hepática y algunos tipos de cáncer <sup>(1)</sup>.

El consumo de bebidas alcohólicas constituye un factor de riesgo importante en la mortalidad y la morbilidad en todo el mundo, en los últimos años ha sido de mayor impacto en la población de América Latina donde ocupó el primer lugar entre los factores de riesgo que contribuyen a la carga total de enfermedades, además de tener consecuencias sociales como problemas en las relaciones familiares y personales, violencia, problemas laborales y económicos, maltrato y abandono de niños.

Es en estos tiempos y debido a su alta frecuencia que constituye un reto clínico al tener diferentes formas de presentación y en diferentes grados de severidad que hacen que la mortalidad varíe enormemente.

Su consumo en exceso es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática, estudios epidemiológicos previos definen que se requiere una cantidad mínima de ingesta de alcohol para el desarrollo de enfermedad hepática alcohólica, así el límite de 80g de alcohol diarios por un tiempo de 10 a 20 años la produciría. Se sabe que la enfermedad hepática, por consumo de alcohol, aparece en el 90% de los individuos que abusan de él, que un 10-35% de alcohólicos desarrollaran hepatitis alcohólica y que aproximadamente el 8-20% llegaran a desarrollar una hepatopatía crónica <sup>(2)</sup>.

La asociación de una enfermedad hepática previa con otra sobreagregada agrava la evolución de la misma y por lo tanto incrementen su mortalidad; sin embargo, existe poca información o no hay datos registrados actualizados al respecto en nuestro país; así como, en nuestra institución, pero es sabido que tienen una alta prevalencia.

A pesar de las alarmantes estimaciones acerca del consumo de alcohol y sus consecuencias, este tema sigue teniendo una baja prioridad en los programas de salud de la mayoría de países, como en el nuestro, no existiendo mayor información epidemiológica sobre el consumo de alcohol y los problemas relacionados, y más aún en la coafectación de dos enfermedades concomitantes producidas por la misma etiología, como la cirrosis hepática y la hepatitis alcohólica, y de cómo la presentación de estas incrementaría su mortalidad, siendo necesario su estudio y determinación de la misma.

La cirrosis hepática tiene un incremento de su mortalidad al estar asociado con un cuadro de descompensación aguda. Diferentes estudios latinoamericanos han mostrado alta mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos llegando al 24,2%, mientras que si estos pacientes requieren manejo en cuidados intensivos la misma se incrementa a un 86%, demostrando su pobre pronóstico. Son pocos

los estudios que aporten información de pronóstico en estos pacientes; así como, literatura relacionada con mortalidad para esta enfermedad <sup>(3)</sup>.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Qué relación existe entre el incremento de la mortalidad por hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología durante el periodo enero a octubre del 2017 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Conocer la relación entre el incremento de la mortalidad de la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Gastroenterología durante el periodo enero a octubre del 2017 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Determinar si el cuadro de hepatitis alcohólica disminuye la sobrevida de pacientes con antecedente de cirrosis hepática.

Establecer si el cuadro de hepatitis alcohólica sobre una hepatopatía crónica modifica la tasa de mortalidad en estos pacientes.

Definir las tasas de sobrevida en estos pacientes en comparación a que si solo fueran aquejados por una de las dos patologías.

## **1.4 Justificación**

Investigar acerca de este tema es de suma importancia ya que hay un elevado porcentaje de pacientes con hepatopatía crónica en nuestra nación, sobre todo de causa etílica, que a pesar del conocimiento de su enfermedad y del pronóstico de la misma mantiene el hábito de consumo de alcohol en la misma

frecuencia y cantidad, llegando muchas veces a causarles hepatitis alcohólica que de acuerdo al grado de la severidad de la misma pudiera tener repercusiones en su enfermedad de base.

El estudio es relevante en nuestra institución ya que se determinaría la prevalencia de estos cuadros en nuestra población y la repercusión de la misma como factor pronóstico de incremento o no de mortalidad, entre otros índices de supervivencia.

Poder identificar a tiempo la coafectación de estas dos enfermedades será en su totalidad beneficioso tanto para el personal médico como para el paciente, ya que en caso del primero el poder identificar esta asociación nos alertaría de las posibles consecuencias y riesgos sin una adecuada monitorización o tratamiento por lo que podríamos actuar de inmediato; en el caso de lo segundo, con la acción del primero se podrían revertir sus posibles daños a tiempo y así poder obtener una evolución favorable.

Poder establecer claramente esta asociación y actuar a tiempo permitirá de cierta manera disminuir costos en el manejo de sus complicaciones, ya que al identificarlas podrán ser tratadas y sus posibles complicaciones serán menos frecuentes.

El no considerar este tema como un problema en esta población podría muchas veces llevar a menospreciarlo y no darle la importancia que podría merecerse, agravando la condición de estos pacientes.

Los hallazgos de esta investigación y sus resultados podrían fortalecer los conocimientos que se tienen hasta el momento sobre estas enfermedades, y serán debidamente difundidos en el personal de nuestro servicio y en nuestra institución.

### **1.5 Viabilidad y Factibilidad**

Para la realización de este trabajo todos los recursos necesarios estarán disponibles para llevar a cabo los objetivos señalados, ya que al ser un trabajo retrospectivo la información deberá ser obtenida de las historias clínicas de pacientes hospitalizados durante ese período, no habiendo limitaciones en lo que respecta a recursos financieros o materiales; además, se deberá diseñar un



formato para extraer información más detallada y no perder datos de importancia, de tal manera que la información sea objetiva y fidedigna.

No existiendo limitaciones de enfoque, alcance, población, instrumento, temporalidad o bibliografía, ya que los resultados podrían ser extrapolados y con el soporte bibliográfico necesario para fundamentarlo.

Este tipo de estudio es de fácil aceptación y manejo la mayoría de veces, no existiendo problemas éticos para su investigación.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

La cirrosis hepática tiene un incremento de su mortalidad al estar asociado con un cuadro de descompensación aguda. Diferentes estudios latinoamericanos han mostrado alta mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos llegando al 24,2%, mientras que si estos pacientes requieren manejo en cuidados intensivos la misma se incrementa a un 86%, demostrando su pobre pronóstico. Son pocos los estudios que aporten información de pronóstico en estos pacientes; así como, literatura relacionada con mortalidad para esta enfermedad <sup>(3)</sup>.

Se realizó un estudio descriptivo observacional de cohorte en Colombia en el periodo 2015 – 2016 para determinar la mortalidad asociada en pacientes con cirrosis hepática, de los cuales se determinó como la etiología más frecuente de cirrosis la alcohólica (59,3%), de los cuales se identificaron las causas de descompensación siendo las que estuvieron más relacionadas a mortalidad aquellas que ingresaron por algún proceso infeccioso, los que tuvieron creatinina > 1mg/dl, bilirrubina > 2mg/dl, mayor clasificación del Child – Pugh y MELD  $\geq 18$  <sup>(2,3)</sup>.

Son limitados los datos regionales sobre mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos: 2 estudios en Perú, uno en Ecuador y uno en Brasil que describieron la mortalidad hospitalaria con resultados similares al estudio mencionado. Los resultados ponen de manifiesto la importancia de la cirrosis hepática por la gran carga económica y social con la que esta está relacionada, por lo que es necesario mejorar las medidas de salud pública para prevenir, diagnosticar temprana y oportunamente; y así, evitar y retrasar las complicaciones que obscurecen el pronóstico de estos pacientes <sup>(3)</sup>.

En 2012, un estudio en Inglaterra de diseño cohorte retrospectivo observacional determinó que las admisiones hospitalarias relacionadas al consumo de alcohol excedieron el millón de ingresos y que de estos 50 000

fueron debido a enfermedad hepática alcohólica; además, de que el pronóstico relacionado a estos últimos al ingresar a la unidad de cuidados intensivos variaba de acuerdo a la causa de descompensación <sup>(4)</sup>.

Así, la mortalidad de los pacientes con enfermedad hepática establecida y que tuvieron como causa de descompensación hemorragia variceal fue menor (68%), comparado con falla renal y sepsis, en las que la mortalidad fue mayor a 80%, considerando como factor de ingreso a la unidad de cuidados intensivos la evaluación en la admisión del score SOFA, al que considera el mejor para evaluar a paciente con enfermedad hepática alcohólica críticamente enfermo, comparándolo con el APACHE II, Child Pugh score y el MELD score <sup>(3,4)</sup>.

Un puntaje de SOFA >10 en la admisión fue asociado con un 97% de mortalidad hospitalaria, siendo más eficaz como predictor de mortalidad a las 48h de admisión en UCI. Por lo tanto, la mejor decisión a tomar dependerá de la evaluación clínica, el diagnóstico presentado y el score SOFA, siendo el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica no una contraindicación para la admisión a UCI <sup>(4)</sup>.

La cirrosis hepática está asociada a una elevada tasa de mortalidad, es una condición clínica heterogénea que incluye diferentes causas de enfermedad hepática crónica y amplios estadios de severidad, por lo que la evaluación del pronóstico en estos pacientes es requerida. Una pobre sobrevivencia ha sido reportada entre los pacientes cirróticos con enfermedad hepática alcohólica comparada con otras etiologías como las virales <sup>(2, 3, 5)</sup>.

Se realizó un estudio observacional en Alemania durante el periodo 1995–2014 para comparar el pronóstico entre tres diferentes etiologías de cirrosis hepática, entre las cuales se describía a la enfermedad hepática alcohólica, cuya población era la más joven y tenía la peor función hepática, comparada con las otras dos (HCV y enfermedad hepática no alcohólica –NAFLD-); sin embargo, la incidencia de hepatocarcinoma durante este periodo fue significativamente menor en comparación a las otras, 8,4% vs 22% vs. 23,7%.

La incidencia acumulada de mortalidad fue numéricamente alta pero no significativamente diferente en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, en comparación a HCV y NAFLD, 58,1% vs. 47,7% vs. 49,9%. El más importante hallazgo fue considerar la enfermedad hepática alcohólica como un factor independiente de peor pronóstico sobre todo en aquellos pacientes consumidores activos, pudiendo los abstinentes tener similar mortalidad a aquellos con HCV y NAFLD <sup>(5)</sup>.

La enfermedad hepática alcohólica es la causa principal de morbilidad y mortalidad hepática mundialmente, representando el uso dañino de alcohol el 5,9% de todas las muertes; su forma más severa es la hepatitis alcohólica con una mortalidad muy alta, 20–50% a los tres meses, esta es una condición aguda sobre crónica, muchas veces su presentación clínica puede ser similar a la de otros cuadros como sepsis, obstrucción biliar, intoxicación por drogas, etc.; siendo en estos casos la biopsia transyugular importante para confirmar la existencia de hepatitis alcohólica <sup>(2, 5, 6)</sup>.

La ingestión crónica de alcohol produce esteatosis, un estado asintomático reversible si se cesa en el consumo del mismo; un consumo prolongado lleva a una esteatohepatitis alcohólica y a un estado inflamatorio marcado con daño hepatocelular con signos tempranos de fibrosis pericelular y sinusoidal, la que progresa a cirrosis. Así, la muerte celular masiva del hepatocito constituye la característica prominente de la hepatitis alcohólica <sup>(6)</sup>.

Por lo tanto, constituye una urgente necesidad una intervención terapéutica efectiva por su alta tasa de mortalidad y debido a las limitaciones de sus regímenes de tratamiento actuales, como los corticosteroides y la pentoxifilina ofrecen solo un modesto beneficio en la sobrevivencia, el anti TNF no ha probado ser seguro o efectivo por sus tasas de infección asociadas y mortalidad en estudios a largo plazo, la N acetilcisteína no tiene efecto en los seis meses de sobrevivencia y el trasplante hepático sigue siendo limitado para estos pacientes, con un 95% de estos pacientes esperando ser evaluados para su realización <sup>(2, 6)</sup>.

Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar rápidamente una descompensación aguda, constituyendo un nuevo síndrome llamado falla hepática aguda sobre crónica (ACLF), y de estos los que comprometan la falla de algún órgano tendrán una elevada mortalidad intrahospitalaria; siendo la escala de SOFA utilizada también en estos pacientes para diagnosticar las mismas, demostrando ser el mejor predictor pronóstico de pacientes con cirrosis con estos cuadros que los scores hepáticos específicos <sup>(7,9)</sup>.

ACLF es observado principalmente en pacientes con cirrosis hepática, en las que dentro de los factores precipitantes se consideran: sepsis bacteriana y alcoholismo activo durante los últimos tres meses (la hepatitis alcohólica severa es una forma de ACLF) en mayor porcentaje; hepatitis viral, cirugía mayor, paracentesis de gran volumen sin reposición de albumina, en menor porcentaje. Así, este síndrome no solo está basado en la presencia de falla de órgano y la alta tasa de mortalidad asociada, sino también, en la edad joven, la cirrosis de etiología alcohólica, la alta prevalencia de algunos precipitantes como alcoholismo activo y una respuesta inflamatoria sistémica intensa <sup>(7)</sup>.

La hepatitis alcohólica es la forma más severa de disfunción hepática asociada con alcoholismo crónico, estos pacientes tienen las tasas más altas de mortalidad y experimentan la sintomatología de una falla hepática aguda sobre crónica. No habiendo indicadores de pronóstico con alta sensibilidad o especificidad debido a la naturaleza compleja de esta enfermedad <sup>(8, 9)</sup>.

Por lo que se realizó un estudio en Kansas para determinar si los niveles de plasma keratin – 18 (elevados durante la enfermedad hepática), en sus formas M65 o M30 fueron diferentes entre los pacientes con cirrosis hepática o hepatitis alcohólica, demostrando que los mismos son capaces de predecir mortalidad en un estadio temprano (30 días); así se demostró que los valores de M30 y M65 tuvieron elevaciones significantes en pacientes con cirrosis alcohólica, coincidiendo con los de hepatitis alcohólica, con la excepción que en estos últimos los valores de M656 fueron más altos.

La mortalidad es elevada en pacientes con hepatitis alcohólica con valores entre 10 y 50% dentro de los primeros 90 días; en este estudio la mortalidad

de estos pacientes fue de 40% considerando como marcador pronóstico a corto plazo (30 días) el valor del ratio M30/M65 con un 90% de sensibilidad y 86% de especificidad, el biomarcador M65 también fue de utilidad <sup>(8)</sup>.

Si el paciente con cirrosis cursa de un estadio compensado a uno descompensado se asocia con una sobrevivencia corta, de 3 a 5 años, siendo la evaluación para trasplante hepático la recomendada en ausencia de contraindicaciones. La hepatitis viral, el alcohol o la combinación de ambas son las causas predominantes de enfermedad hepática crónica en el síndrome de falla hepática aguda sobre crónica (ACLF) en el mundo, siendo sus causas de descompensación aguda divididas en factores hepáticos (alcohol y hepatitis) y extrahepáticos (infecciones), mostrando ambos grupos altas tasas de mortalidad a los 28 días (48,3% vs 50,7%), a los 90 días (58,9% vs 68,3%) y al año (63,9% vs 74,6%) <sup>(9)</sup>.

La hepatitis alcohólica severa representa aproximadamente el 25% de casos de ACLF, el consumo excesivo de alcohol está asociado con disbiosis intestinal y permeabilidad intestinal incrementada las que favorecen la translocación bacteriana produciendo peritonitis bacteriana espontánea, la misma que representa la infección más común en la admisión de pacientes con hepatitis alcohólica severa, ambas la infección y la propia enfermedad originan una respuesta inflamatoria sistémica incrementada y la subsecuente falla de órgano asociada a este cuadro <sup>(9,10)</sup>.

ACLF está asociada con una alta mortalidad, siendo el pronóstico más pobre según el grado de ACLF al momento del diagnóstico, así esta tendrá peor pronóstico si es de tercer grado en comparación con el de primer grado, 73% vs. 22%. Por lo tanto, es importante estadificar a los pacientes por el pronóstico, y así considerar la monitorización de respuesta al tratamiento, determinar el trasplante de emergencia y decidir el manejo en la unidad de UCI <sup>(9)</sup>.

La hepatitis alcohólica es la manifestación más aguda de enfermedad hepática relacionada al alcohol, particularmente severa asociada a una alta

mortalidad. Esta se encuentra sobrepuesta a un cuadro de cirrosis en un 50–75 % de pacientes, constituyendo un cuadro agudo de deterioro en quienes la presentan; así, diferentes datos estadísticos determinan a la hepatitis alcohólica como precursor de cirrosis en un 40% dentro de 5 años; sin embargo, 10% de los que dejan el hábito del alcohol revierten la enfermedad en un 10% <sup>(4, 6, 10)</sup>.

Un estudio de cohorte Danés registró el riesgo de cirrosis en pacientes con esteatohepatitis alcohólica a los 5 años, presentándose en un 16%, mientras que el riesgo de mortalidad durante el mismo periodo de tiempo fue de 25,1%, señalando que el riesgo de mortalidad en estos pacientes es altamente heterogénea y que está claramente en relación a la severidad de la enfermedad; así, en las formas leves la mortalidad es menor al 20%, pero en los casos severos el riesgo de muerte al mes es del 40 – 60% <sup>(10)</sup>.

Debido a que el cuadro clínico de esta enfermedad varía desde la forma asintomática hasta una enfermedad crítica, la identificación temprana de la misma es mandatoria para iniciar tratamiento oportuno, de esta manera, un valor  $\geq 32$  en el score de Maddrey identifica a aquellos pacientes que tienen una mortalidad mayor al 50% a los 30 días y que, por lo tanto, son tributarios de inicio de tratamiento, a pesar de su utilidad en la actualidad muchos autores mencionan que tiene inadecuada especificidad, por lo que se resalta el uso de otros modelos pronósticos para evaluar la severidad de la misma <sup>(2, 6, 10)</sup>.

La hepatitis alcohólica es un tipo de falla hepática aguda sobre crónica y representa la más severa forma de enfermedad hepática alcohólica, en su forma severa tiene un pobre pronóstico el cual es determinado por diferentes sistemas de score: Maddrey, ABIC, MELD y Glasgow y recientemente uno histológico el score histológico de hepatitis alcohólica (AHHS). Estos scores tienen una eficacia diagnóstica en predecir resultados al día 28 y al día 90 <sup>(11)</sup>.

El score de Lille es ampliamente usado para evaluar la respuesta al tratamiento, determinado así el pronóstico teniendo como base la respuesta o

no al tratamiento con corticoide al día 7. Otros factores que predicen mortalidad es el desarrollo de injuria renal aguda, definido como incremento de la creatinina sérica de 0,3mg/dl o del 50% sobre su valor basal, asociándose con una disminución de la sobrevida al día 90 <sup>(6, 10, 11)</sup>.

El cese en el consumo de alcohol es el parámetro más importante en el manejo de pacientes con hepatitis alcohólica, en pacientes que presentan su primer episodio intervenciones motivacionales deben ser reforzadas, constituyendo los cuatro parámetros que deben ser considerados en su manejo: el dejar de tomar, el apropiado soporte familiar y social, identificar los desórdenes psiquiátricos y ser visto por un terapeuta en adicciones; por lo tanto, el éxito en el tratamiento de estos pacientes depende de un equipo multidisciplinario <sup>(11)</sup>.

La hepatitis alcohólica cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, los cuadros leves y moderados pueden cursar asintomáticos, no así los severos a quienes se les encuentra leucocitosis, fiebre, hepatomegalia, ictericia e insuficiencia hepática aguda, entre otras alteraciones; diseñándose diferentes escalas para determinar su severidad el índice discriminatorio de Maddrey fue el más utilizado e indicando con un valor  $\geq 32$  mal pronóstico con mortalidad mayor a 50%, siendo así el inicio de tratamiento definitivo para controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia <sup>(2, 6, 10, 11, 12)</sup>.

Acened, *et al.* publicaron un ensayo clínico controlado en el año 2014 que incluyó a pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa con Maddrey  $\geq 32$  de dos Hospitales de la Ciudad de México, a quienes se les inició tratamiento con corticoide (prednisona 40mg/24h), evaluándoseles al día 7 con el modelo de Lille para identificar a aquellos pacientes no respondedores y así ofrecerles una segunda opción terapéutica: Pentoxifilina, estos últimos presentaron mayor supervivencia si es utilizada como terapia de rescate y no como primera línea. Se concluye con la presentación de este estudio que tras la primera evaluación de nuestro paciente es imprescindible



estadificarlo para decidir la opción terapéutica e iniciarla de inmediato en caso de ser severa y así mejorar la sobrevida del mismo; así como, en caso de no respuesta al tratamiento de primera línea optar por las opciones de rescate, que si bien no son determinantes pudieran repercutir favorablemente en la evolución <sup>(12)</sup>.

La hepatitis alcohólica es una enfermedad que va en aumento como consecuencia del incremento de la exposición a factores de riesgo, 50% de los casos presenta coexistencia con cirrosis, presentando un cuadro clínico florido en los cuadros más severos con la existencia de un compromiso importante de la función hepática traduciéndose en una alta morbimortalidad, su estadificación se realiza a partir de índices de gravedad; así, un Maddrey  $\geq 32$ , un MELD  $\geq 21$  o un Glasgow  $\geq 9$  podrían determinarlo <sup>(13)</sup>.

El proceso inflamatorio característico en estos cuadros lo hace blanco del tratamiento corticoideo, ningún otro fármaco ofrece resultados en supervivencia y reducción de morbilidad como este. Se mencionan diferentes estudios desde 1971 hasta 2011 que demuestran y concluyen que el tratamiento corticoideo en pacientes con hepatitis alcohólica severa e inicio de tratamiento corticoideo mejoran la sobrevida significativamente en un 84,6% a los 28 días <sup>(2, 6, 10, 11,13)</sup>.

El trasplante hepático es la única intervención que aumenta la supervivencia en pacientes con cirrosis hepática con un Child Pugh C y/o un MELD  $\geq 15$ , constituyendo el tratamiento de elección en estos casos, la reagudización con un cuadro de esteatohepatitis alcohólica en estos pacientes constituye también una buena indicación; sin embargo, su uso es controversial debido a la poca abstinencia al alcohol postrasplante en estos pacientes, lo cual plantea un peor pronóstico y por ende la contraíndica <sup>(13)</sup>.

La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico distintivo entre la población con abuso crónico y activo de alcohol caracterizado por descompensación hepática, para determinar el alto riesgo de su mortalidad se han desarrollado varios scores, siendo el de Maddrey el más ampliamente utilizado, el MELD

score tiene la ventaja sobre el anterior de ser capaz de predecir la supervivencia. El Lille score de  $>0,45$  después de una semana de tratamiento corticoideo se asocia con una mortalidad de 75% a los 6 meses <sup>(6, 10, 11, 14)</sup>.

Se menciona un Metaanálisis entre el uso de corticosteroides y su relación con la supervivencia, mostrándose que la supervivencia al mes de los pacientes con hepatitis alcohólica tratados fue del 85%. Es importante recalcar que cerca del 25% de los pacientes con hepatitis alcohólica severa se encuentran infectados al momento de la presentación y que con una antibioticoterapia asociada en estos pacientes se tiene una supervivencia del 71%; así como también, que la cuarta parte de los pacientes en tratamiento corticoideo desarrollan una infección tras su inicio, por lo que en los no respondedores a este (Lille  $\leq 0,45$ ) debe ser suspendido <sup>(14)</sup>.

El tratamiento corticoideo es la medida inicial considerada en los casos severos; sin embargo, existen otras medidas de rescate cuando los anteriores están contraindicados o son no respondedores, como la Pentoxifilina 400mg 3 veces por día por 28 días estuvo asociado con una supervivencia aproximada del 50%; a pesar que el trasplante hepático tiene mejor tasa de supervivencia al mes con un 96% y al año con un 73%, su indicación es controversial en estos pacientes debido a la abstinencia necesaria y a las tasas de recaídas presentadas <sup>(12, 14)</sup>.

Un cuadro hepático agudo sobre uno crónico ya instalado puede ocasionar una falla hepática irreversible con una tasa de mortalidad  $> 70\%$ , los estudios pronósticos en estos pacientes están limitados por diversos factores como muestras pequeñas y datos de mortalidad diferentes; sin embargo, los factores relacionados a su supervivencia incluyen edad, sexo, tiempo de protrombina, niveles de bilirrubina, niveles de creatinina y la presencia de ascitis o sodio bajo <sup>(7, 9, 15)</sup>.

El MELD score es un factor predictor de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática aceptado ampliamente por sus medidas objetivas, de tal manera que un paciente con enfermedad hepática terminal tiene menor sobrevida a

medida que se incrementa su MELD score. Jian-Wu Yu *et al.* realizaron un estudio en China en el 2004 con pacientes infectados por hepatitis viral como cuadro agudo de exacerbación sobre una hepatopatía crónica y usaron el score MELD para predecir su mortalidad; hallando así, que a mayor puntaje MELD mayor mortalidad: MELD 20 – 29, 30 – 39 y >40, con una mortalidad de 56%, 76,5% y 98,2% respectivamente a los tres meses. Por lo tanto, la eficacia pronóstica en estos pacientes es importante para seleccionar las medidas adecuadas y oportunas demostrándose con lo anterior que el MELD score es bastante consistente y objetivo y podría ser utilizado no solo como sistema score para pacientes que esperan trasplante hepático o para evaluar la condición de los pacientes cirróticos, sino también como predictor de pronóstico en pacientes con hepatopatía aguda sobre crónica, siendo decisivo con un score > 30 <sup>(15)</sup>.

La falla hepática aguda sobre crónica es un síndrome recientemente reconocido, caracterizado por una descompensación aguda de la cirrosis con una supervivencia muy pobre y una mortalidad al día 28 del 30–40%. Este síndrome es especialmente frecuente en alcohólicos y alcoholismo activo, su desarrollo está relacionado a una inflamación sistemática cuya severidad se correlaciona con el número de falla de órganos y su mortalidad, determinados por la escala SOFA <sup>(16)</sup>.

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición de la enfermedad hepática alcohólica**

La hepatopatía alcohólica es el espectro de lesiones provocadas en el hígado por el etanol que incluye tres síndromes evolutivos: la esteatosis hepática alcohólica, la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática alcohólica, mencionándose así las tres entidades anatomoclínicas desde la fase inicial hasta las fases más graves de la misma enfermedad, con una prevalencia correspondiente al 90%, 10 – 35% y 8 – 20%, respectivamente <sup>(17)</sup>.

## **Definición de hepatitis alcohólica**

La hepatitis alcohólica es un síndrome asociado a una inflamación aguda, asociada a una elevada mortalidad, las formas leves pueden ser asintomáticas; las severas, presentar características de descompensación hepática. Los casos de hepatitis alcohólica que están superpuestos a los de cirrosis son aproximadamente: 50–75%; por lo tanto, frecuentemente la hepatitis alcohólica es el deterioro agudo de la cirrosis hepática <sup>(10)</sup>.

La hepatitis alcohólica debería ser considerada un síndrome clínico definido por un cuadro reciente de ictericia y/o descompensación hepática (ascitis, encefalopatía o sangrado gastrointestinal) en un paciente con historia de consumo crónico de alcohol. La evaluación laboratorial podría demostrar niveles de AST con elevación de 2 a 6 veces el límite normal con un radio AST/ALT >2; sin embargo, a pesar de la sospecha alta por criterio clínico o analítico el diagnóstico definitivo requiere confirmación histológica siendo la biopsia transyugular las más frecuentemente indicada <sup>(11)</sup>.

Se debe considerar el diagnóstico diferencial en estos cuadros dentro de los que están incluidos: la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatitis viral aguda o crónica, la injuria hepática inducida por fármacos, la enfermedad fulminante de Wilson, la hepatitis autoinmune, la deficiencia de la  $\alpha$ -1 antitripsina, el absceso hepático, la colangitis y la descompensación del carcinoma hepatocelular; siendo los hallazgos en la biopsia confirmatorios del diagnóstico; sin embargo, su realización no es necesaria <sup>(13)</sup>.

## **Definición de cirrosis hepática**

La cirrosis es un diagnóstico patológico caracterizado por fibrosis difusa, disrupción severa del flujo venoso y arterial intrahepática, hipertensión portal y falla hepática. Se estima que este síndrome está presente en un 24 a 40% de pacientes con cirrosis admitidos hospitalariamente. La hepatitis viral, el alcohol o la combinación de ambas son las causas predominantes

relacionadas a la enfermedad hepática crónica en este síndrome a nivel mundial <sup>(9)</sup>.

La cirrosis alcohólica es la hepatopatía definida como la aparición de fibrosis extensa y nódulos de regeneración, su evolución depende del patrón de consumo de alcohol, reportándose las tasas de mortalidad al año y cinco años de diagnóstico de 30 y 60% respectivamente, siendo la encefalopatía hepática su descompensación asociada a mayor mortalidad <sup>(18)</sup>.

### **Definición de falla hepática aguda sobre crónica**

La falla hepática aguda sobre crónica es observada principalmente en pacientes con cirrosis alcohólica, el alcoholismo activo durante los últimos tres meses es uno de los eventos precipitantes asociados a esta entidad; así, la hepatitis alcohólica severa representa una forma de falla hepática aguda sobre crónica aproximadamente el 25% de estas, estando su severidad relacionada al desarrollo de falla de órgano.

La ausencia de falla hepática aguda sobre crónica está definida por una de estas tres opciones: no falla de órgano, falla de solo un órgano (hígado, coagulación, circulación, pulmones) en pacientes con niveles de creatinina <1,5mg/dl y no encefalopatía hepática, o falla solo cerebral en pacientes con niveles de creatinina <1,5mg/dl. La falla hepática aguda sobre crónica de primer grado está definida por una de las siguientes tres opciones: falla renal sola, falla de solo un órgano en pacientes con niveles de creatinina de 1,5mg/dl a 1,9mg/dl y/o encefalopatía de primer o segundo grado, o falla solo cerebral en pacientes con niveles de creatinina de 1,5mg/dl a 1,9mg/dl; la de segundo grado se define por la presencia de falla de dos órganos y la de tercer grado por la presencia de falla de tres a más órganos <sup>(7, 9)</sup>.

La falla hepática aguda sobre crónica es un síndrome caracterizado por la descompensación aguda de una enfermedad hepática crónica asociada con la falla de órgano y una mortalidad alta a corto plazo. Este concepto es ampliamente usado en la unidad de cuidado de pacientes críticos.

## **Clasificación de la enfermedad hepática alcohólica**

La enfermedad hepática alcohólica engloba diferentes estadios de enfermedad hepática como consecuencia de factores de susceptibilidad que incluyen sexo, obesidad, patrón de consumo, factores de la dieta, factores genéticos y hábito de fumar; y sobre todo a la duración y cantidad del consumo de alcohol, así se mencionan de menor a mayor severidad: la esteatosis, la esteatohepatitis alcohólica, la fibrosis progresiva, la cirrosis, cirrosis descompensada, y el carcinoma hepatocelular <sup>(6, 11)</sup>.

La clasificación actual de esta enfermedad, en relación a la mortalidad temprana, está basada en dos categorías: severa y no severa, cada una de estas evaluada según los modelos pronósticos, la más usada es el índice de discriminación de Maddrey <sup>(18)</sup>.

## **Diagnóstico de la enfermedad hepática alcohólica**

El diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica está basado en los siguientes criterios: historia de consumo crónico excesivo de alcohol  $\geq 210\text{g/semana}$  para hombres y  $\geq 140\text{g/semana}$  para mujeres durante muchos años en ausencia de otras causas obvias de cirrosis <sup>(5)</sup>.

La hepatitis alcohólica es una condición aguda sobre crónica diagnosticada clínicamente con una nueva aparición de ictericia y/o ascitis en el contexto de consumo activo de alcohol y enfermedad hepática alcohólica; sin embargo, los pacientes con enfermedad hepática alcohólica pueden presentar episodios agudos de ictericia y descompensación hepática por otras razones como: sepsis, obstrucción biliar, hepatocarcinoma, injuria hepática inducida por drogas y hepatitis isquémica, no habiendo marcadores específicos u otras pruebas de laboratorio para diferenciarla de estas entidades agudas, siendo en este contexto importante la biopsia hepática transyugular en pacientes hospitalizados para confirmar este diagnóstico. Sin embargo, su diagnóstico clínico de severidad e indicador para el inicio inmediato de manejo medico

esta dado principalmente por la función discriminante de Maddrey  $> 32$  o la presencia de encefalopatía hepática <sup>(6)</sup>.

El diagnóstico de hepatopatía alcohólica es establecido mediante tres formas: primero, confirmando el consumo excesivo de alcohol ya sea mediante el interrogatorio, mediante cuestionarios específicos o detección de algunos marcadores biológicos de su consumo. Segundo, la exploración física e identificación de alteraciones características relacionadas a esta hepatopatía, pruebas de laboratorio, pruebas de imagen y el definitivo de biopsia hepática; y, tercero, descartar otras causas de hepatopatía con aquellas que entrarían al diagnóstico diferencial <sup>(17)</sup>.

Los parámetros clínicos, biológicos y de ultrasonido nos ponen en sospecha de una hepatopatía alcohólica; sin embargo, se confirma el diagnóstico y grado de severidad con la confirmación histológica de la biopsia hepática. La hepatitis alcohólica es un síndrome que puede aparecer de forma abrupta y como la exacerbación de una enfermedad hepática crónica subyacente por lo general de curso prolongado, siendo la ictericia progresiva su principal característica sintomática; y, laboratorialmente, un incremento del AST de 2 a 6 veces con un índice AST/ALT  $> 2$ , entre otras alteraciones <sup>(18)</sup>.

### **Pronóstico de la enfermedad hepática alcohólica**

La cirrosis hepática constituye uno de los problemas principales de salud pública en el mundo, sus marcadores de pronóstico están en relación al desarrollo de sus complicaciones: hipertensión portal e insuficiencia hepática, presentándose ascitis, sangrado variceal, infección y encefalopatía, de tal forma que la cirrosis compensada conlleva a una mortalidad baja cercana al 1% anual, mientras que una vez ocurrida alguna descompensación aumenta de forma dramática dependiendo del tipo de descompensación presentada; por ejemplo, la mortalidad aumenta a 3,4% solo por el desarrollo de varices esofágicas, pero si estas sangran la mortalidad puede llegar a 57% <sup>(1, 2, 3, 5)</sup>.

La descompensación aguda en cirrosis se asocia a un evento precipitante; como: infecciones, cirugía, trauma, alcoholismo activo, entre otras, con tratamiento estándar muchos regresan a la compensación; sin embargo, la tercera parte desarrolla falla orgánica hepática o extrahepática, denominándose a esta condición insuficiencia hepática crónica agudizada que se asocia a una alta mortalidad a corto plazo: 30–40% en 28 días, esta ocurre principalmente en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica y ocurre en el contexto de inflamación sistémica cuya severidad se correlaciona con el grado de falla orgánica y mortalidad <sup>(7, 9)</sup>.

La mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos es alta, demostrándose así el pobre pronóstico asociado a cirrosis. Tenemos que considerar que son múltiples los factores que determinan la mortalidad hospitalaria, dentro de los que se incluyen: estadio de la enfermedad, presencia de complicaciones, comorbilidades asociadas, infecciones, disfunción orgánica, presencia de insuficiencia hepática crónica agudizada y el estado clínico al ingreso; por estos motivos, en los pacientes cirróticos que requieran manejo por la unidad de cuidados intensivos, la mortalidad puede llegar al 86% <sup>(3)</sup>.

La admisión hospitalaria de pacientes con enfermedad hepática crónica alcohólica descompensada se ha ido incrementando, así como la admisión de estos a la unidad de cuidados intensivos, en esta última el uso del SOFA score (Score de evaluación secuencial de Falla de órgano) ha sido útil para evaluar pronóstico y las decisiones a tomar en este grupo poblacional, así un SOFA  $\geq 10$  en la admisión a UCI se asocia a una mortalidad hospitalaria de 97%, este score es uno de los mejores para evaluar pacientes con enfermedad hepática alcohólica críticamente enfermos siendo más eficaz para predecir mortalidad a las 48 horas de admisión en UCI. La enfermedad hepática alcohólica descompensada no es una contraindicación para la admisión a UCI, incluso en una condición severa aunque el pronóstico sea pobre <sup>(4)</sup>.

La cirrosis hepática es una condición clínica heterogénea que tiene una alta mortalidad, esta condición incluye a pacientes con diferentes causas de



enfermedad hepática crónica; así como diferentes estadios de severidad, de estas la enfermedad hepática alcohólica tiene sobrevida más pobre comparada con los que presentan infección por virus hepatitis C o enfermedad hepática grasa no alcohólica por ejemplo; sin embargo, el pobre pronóstico de estas solo está asociada a consumidores activos, ya que los que son abstinentes tienen similar tasas de mortalidad que los pacientes infectados con VHC o enfermedad hepática grasa no alcohólica <sup>(5)</sup>.

La forma severa de hepatitis alcohólica tiene muy alta mortalidad a corto plazo, representando una de las enfermedades más mortales en la enfermedad hepática con una mortalidad del 30 al 50% a los 3 meses <sup>(6)</sup>.

Los pacientes con cirrosis hepática que están hospitalizados por una descompensación aguda y una falla de órgano tienen un alto riesgo de muerte a corto plazo, a este cuadro se denomina falla hepática aguda sobre crónica (ACLF); estos pueden ser categorizados en cuatro diferentes grupos: descompensación aguda solamente, falla hepática aguda sobre crónica grado 1, grado 2 (pacientes con falla de dos órganos) y grado 3 (con falla de tres o más órganos), contrastándose sus tasas de mortalidad a los 28 días esta fue de 5%, 20%, 32% y 80%, respectivamente <sup>(7)</sup>.

La estratificación de los pacientes, según el riesgo de mortalidad a corto plazo, es primordial para permitir la selección de los pacientes a tratar, para este objetivo varios puntajes de pronóstico han sido desarrollados y aprobados, tal cual se mencionaron. Así un paciente con hepatitis alcohólica severa sin tratamiento tiene una sobrevida en el primer mes de 50 a 65%<sup>(10, 11)</sup>.

El pronóstico de la hepatopatía alcohólica es muy variable siendo el más importante la persistencia o no del alcoholismo; otros, la severidad de la lesión hepática y la intensidad de las manifestaciones clínicas. Así, se han desarrollado diversos índices pronósticos para determinar la gravedad de la hepatitis alcohólica, los más utilizados son Maddrey, MELD, Glasgow y Child Pugh, los más usados son los dos primeros; de tal manera que un Maddrey  $\geq$

32 corresponde a un cuadro grave y una mortalidad de 30 -50% en el primer mes, pero de ser menor correspondería a una mortalidad del 17% durante el mismo tiempo <sup>(17)</sup>.

### **Manejo de la Enfermedad Hepática alcohólica**

Los pacientes que desarrollan hepatitis alcohólica severa usualmente necesitan hospitalización para su manejo inicial, así como de un equipo multidisciplinario constituido por hepatólogos, psicólogos, psiquiatras y trabajadores sociales para lograr el éxito del mismo; considerando en primer lugar el estado nutricional en estos pacientes ya que la mayoría de ellos tienen una malnutrición calórico proteica; ya que al mejorar el estado nutricional mejoraremos la función hepática y así la supervivencia. La mayoría de pacientes mejora con medidas de soporte y abstinencia, dejándose el manejo farmacológico para pacientes que presentan un cuadro clínico severo o deterioro del mismo <sup>(6, 10, 11, 12)</sup>.

Se han desarrollado varias puntuaciones para guiar el manejo terapéutico y el pronóstico en estos pacientes siendo los más utilizados: la función discriminante de Maddrey y el score Lille, la primera para indicar el inicio del tratamiento y la última para evaluar la respuesta al mismo. Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de corticosteroides, siendo la Prednisolona 40mg/día por 4 semanas considerada la primera línea de tratamiento para la hepatitis alcohólica severa, esta es considerada con una función discriminante de Maddrey >32 y el score de Lille se calcula después de siete días de iniciado el tratamiento corticoideo para evaluar si hubo respuesta o no al mismo, así un Lille  $\geq 0,45$  se considera no respondedor y el tratamiento corticoideo debe ser suspendido, prediciendo de esta forma una tasa de supervivencia  $\leq 25\%$  a los seis meses <sup>(2, 6, 10, 11, 12, 18)</sup>.

En pacientes no respondedores o en aquellos con contraindicación para el tratamiento con corticoides se considera a la Pentoxifilina como agente de segunda línea y otros tratamientos aun no concluyentes como: los agentes anti-TNF, la N- acetilcisteína y el trasplante hepático, esta última casi nunca

considerada en pacientes con enfermedad hepática terminal relacionada al consumo de alcohol a pesar de los resultados significativos que su aplicación lograría en la supervivencia de estos pacientes bien seleccionados <sup>(6,11)</sup>.

En caso de haber identificado un cuadro de falla hepática aguda sobre crónica no hay un tratamiento específico y efectivo, por lo que el manejo está basado en las medidas de soporte del órgano afectado y de las complicaciones asociadas, así es necesario identificar tempranamente el factor precipitante para tratarlo; sin embargo, una vez identificado este síndrome se debería considerar la admisión a UCI para su manejo <sup>(4, 7, 9, 15)</sup>.

El trasplante hepático representa el tratamiento definitivo para estos pacientes por lo que todos los pacientes que presentan este síndrome deberían ser evaluados para esta posibilidad, ya que el tiempo es crucial antes del desarrollo de una falla multiorgánica <sup>(9)</sup>.

Ya que la malnutrición es frecuente y teniendo en cuenta el antecedente de alcoholismo, los suplementos a considerarse son tiamina, ácido fólico, vitaminas del complejo B y vitaminas liposolubles. El tratamiento con corticosteroides en las formas severas de esteatohepatitis alcohólica reducen significativamente su mortalidad a los 28 días, por lo que se debe identificar prontamente a aquellos pacientes que no responden a estos para evitar su exposición innecesaria, así una escala de Lille > 0,45 me indicaría ser un respondedor nulo al séptimo día y se optaría por otra alternativa terapéutica <sup>(2, 6, 10, 11)</sup>.

En caso de presentarse el cuadro de cirrosis alcohólica su abordaje terapéutico está centrado también en la abstinencia alcohólica, un adecuado aporte nutricional hipercalórico e hiperproteico y en la profilaxis primaria y secundaria de sus complicaciones, constituyendo el trasplante hepático una opción de manejo bajo ciertos criterios de selección, mejorando este la supervivencia en pacientes con hepatopatía alcohólica Child Pugh C y/o MELD  $\geq 15$  <sup>(10, 12, 18)</sup>.

El pilar del tratamiento lo constituye la abstinencia alcohólica, a la que se añaden otras medidas como las nutricionales con una dieta basada en la ingesta diaria de 35 – 40 Kcal/kg/día y 1,2 – 1,5g/kg/día de proteínas, y las medidas específicas en la que el tratamiento farmacológico principalmente recomendado está centrado en los corticoides y la pentoxifilina, el primero recomendado es la Prednisolona 40mg/día/4semanas para luego ir disminuyendo a dosis de 20mg/día y 10mg/día en 2 – 4 semanas hasta suspender, esto considerando la respuesta durante la primera semana de tratamiento de acuerdo el puntaje de Lille; la Pentoxifilina constituye un tratamiento opcional si no hay respuesta al primero a dosis de 1200mg/día/2 - 3 meses hasta valores de bilirrubina < 5mg/dl <sup>(12, 14, 17)</sup>.

El tratamiento con corticosteroides disminuye y/o bloquea el proceso inflamatorio y por ende la citotoxicidad, este efecto se evidencia en las hepatitis alcohólicas en la reducción de las concentraciones circulantes de citocinas pro inflamatorias que tienen un papel importante en la fisiopatología del cuadro. Sin embargo, la prescripción del mismo ha sido motivo de controversias por resultados divergentes en diferentes estudios, siendo a pesar de esto la primera línea de tratamiento por haberse demostrado que su uso reduce significativamente la mortalidad en estos pacientes con cuadros severos, siendo la supervivencia a los 28 días del 85% <sup>(2, 6, 10, 11)</sup>.

Un 40% de pacientes no responde a los corticoides pudiendo en estos casos ofrecerse como alternativa el uso de la Pentoxifilina que al momento ha demostrado mejoría con respecto al síndrome hepatorenal; sin embargo, no hay estudios concluyentes que demuestren mayor eficacia a la brindada con la medicación de referencia <sup>(12, 13)</sup>.

El trasplante hepático es la única indicación que ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica y un Child Pugh C y/o un MELD  $\geq$ 15, constituyendo la alternativa terapéutica de elección en estos casos; sin embargo, hay una gran controversia sobre la conveniencia de trasplantar a pacientes con hepatitis alcohólica sustentada en la poca

abstinencia al alcohol postrasplante empeorando el pronóstico y contraindicando el procedimiento <sup>(13)</sup>.

Es importante recordar que el abordaje de estos pacientes es interdisciplinario: toxicología, psiquiatría y psicología, con el objetivo de trabajar todos los factores de vulnerabilidad hacia la recaída tanto para definir a quien se trasplanta como para garantizar el éxito del trasplante, mantener la adherencia terapéutica, prevenir recaídas e incrementar la calidad de vida <sup>(2, 13)</sup>.

## **2.3 Definición de términos básicos**

### **Cirrosis hepática**

Es un diagnóstico patológico que se caracteriza por presentar fibrosis difusa, disrupción severa del flujo venoso y arterial intrahepática, hipertensión portal y falla hepática <sup>(9)</sup>.

### **Hepatitis alcohólica**

Es un síndrome que se encuentra asociado a una inflamación aguda, las formas leves pueden ser asintomáticas; las severas, presentar características de descompensación hepática <sup>(10, 11, 13)</sup>.

### **Mortalidad en cirrosis hepática**

La cirrosis alcohólica es la hepatopatía definida como la aparición de fibrosis extensa y nódulos de regeneración, su evolución depende del patrón de consumo de alcohol, reportándose las tasas de mortalidad al año y cinco años de diagnóstico de 30 y 60% respectivamente, siendo la encefalopatía hepática su descompensación asociada a mayor mortalidad <sup>(18)</sup>.

## **Mortalidad en hepatitis alcohólica**

El riesgo de mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica es altamente heterogénea y está estrechamente relacionada con la severidad de la enfermedad al momento de la presentación: la mortalidad es < 20% en las formas leves, mientras que en los casos más severos muestran un rápido deterioro con una mortalidad del 40 – 60% al primer mes <sup>(10)</sup>.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

La hepatitis aguda sobreagregada a la cirrosis hepática incrementa la tasa de mortalidad en pacientes cirróticos al empeorar la función hepática y predisponerlos a las complicaciones por la misma.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de Medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Hepatitis alcohólica	Inflamación aguda del hígado con alteración de la función hepática por consumo reciente y frecuente de alcohol	Cualitativa	Índice de Maddrey: $\geq 32$	Ordinal	Leve: $< 32$	Historia clínica
					Severa: $\geq 32$	
Cirrosis hepática	Fibrosis extensa con formación de nódulos de regeneración en el hígado	Cualitativa	Child Pugh	Ordinal	A: 5 – 6	Historia clínica
					B: 7 – 9	
					C: 10 - 15	
Mortalidad	Índice que refleja el número de fallecimientos de una población durante un periodo de tiempo	Cuantitativa	Porcentaje	Razón	1 al 100%	Historia clínica

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

#### **4.1 Diseño metodológico**

Cuantitativa

- Según la intervención del investigador: Observacional
- Según el alcance que tienen de demostrar una relación causal: Analítico, de Cohorte
- Según el número de mediciones de las variables de estudio: Longitudinal
- Según la planificación de la toma de datos: Retrospectivo

#### **4.2 Diseño muestral**

##### **a) Población universo**

Pacientes hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

##### **b) Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática que ingresen con cuadro agudo de hepatitis alcohólica y que estén hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del HNHU durante el periodo Enero – Octubre 2017.

##### **c) Tamaño de la población de estudio**

El total de pacientes con los diagnósticos de cirrosis hepática y hepatitis alcohólica conjunta que estén hospitalizados durante el periodo de tiempo señalado.

##### **d) Muestreo o selección de la muestra**

Muestreo no probabilístico continuo.

##### **e) Criterios de selección**

Criterios de Inclusión: Diagnóstico de Cirrosis hepática y Hepatitis alcohólica conjunta como criterios de hospitalización durante el periodo señalado.

Criterios de exclusión: Descompensación aguda por otra etiología en pacientes con cirrosis hepática hospitalizados durante el mismo periodo en el mismo servicio.



### **4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Instrumento: Historia clínica.

### **4.4 Procesamiento y análisis de la información**

Los datos serán analizados empleando el análisis estadístico T de student y el software estadístico a usar será el SPSS versión 24.0.

## CRONOGRAMA

2017/2018	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
FASE I												
Selección de tema de investigación	x	x										
Elaboración de proyecto de investigación			x	x								
Presentación de proyecto de investigación					x							
Solicitud de historias clínicas						x						
FASE II												
Recolección de información							x	x	x			
Registro de información en ficha							x	x	x			
Redacción y revisión de información										x		
FASE III												
Tabulación de datos										x		
Análisis e interpretación de datos											x	
Mecanografía y elaboración del informe final											x	
Presentación del trabajo de investigación												x

## FUENTES DE INFORMACION

1. Organización Mundial de la Salud: Alcohol [Internet]. [citado 21 de Sep 2018]. Disponible en:  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
2. Lazarte Raúl, Pavez Claudia, Poniachik Jaime. Enfermedad hepática por alcohol. Avances en Hepatología [Internet]. 2012 [citado 20 de Nov 2017]; 2:142-162. Disponible en:  
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2986.pdf>
3. Zubieta – Rodríguez R, *et al.* Mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos en un hospital de tercer nivel. Rev Gastr Mex [Internet]. 2016 [citado 05 de Nov 2017]; 2(3):203-209. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090617300010>
4. Beck James, *et al.* Alcoholic liver disease on the intensive care unit – Outcomes and prognostication. Jour Inten Car Soc [Internet]. 2017 [citado 05 de Nov 2017]; 18(1):24-29. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606353/>
5. Marot Astrid, *et al.* Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and nonalcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study. Journ Pon [Internet]. 2017 [citado 27 de Oct 2017]; 12(10):1-16. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659599/>
6. Arsene Diana, *et al.* New Therapeutic Targets in Alcoholic Hepatitis. Hepatol Int [Internet]. 2016 [citado 02 de Jun 2017]; 10(4):538-552. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455987/>
7. Moreau Richard. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in Cirrosis. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2016 [citado 15 de Feb 2016]; 22:1-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825167/>
8. Woolbright Benjamin, *et al.* Cell Death and Prognosis of Mortality in Alcoholic Hepatitis Patients Using Plasma Keratin-18. Journ Bas Liv Res [Internet]. 2017 [citado 01 de Ene 2017]; 1:1-39. Disponible en:  
<http://www.ingentaconnect.com/contentone/cog/ge/2017/00000017/00000004/art00004?crawler=true&mimetype=application/pdf>
9. Hernaez Ruben, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: an update. Gut [Internet]. 2017 [citado 04 de Ene 2017]; 66:541-553. Disponible en:

<http://gut.bmj.com/content/early/2017/01/04/gutjnl-2016-312670>

10. Papastergiou Vassilios, *et al.* Prognosis and treatment of patients with acute alcoholic hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 05 de Nov 2017]; 8(5): 471–486. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17474124.2014.903800>
11. Casanova J, Bataller R. Alcoholic hepatitis: Prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 05 de Nov 2017]; 37(4):262-268. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656653>
12. Arredondo Silvia, *et al.* Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. *Med Int Méx* [Internet]. 2014 [citado 05 de Nov 2017]; 30:32-42. Disponible en: [http://cmim.org/boletin/pdf2014/MedIntContenido01\\_05.pdf](http://cmim.org/boletin/pdf2014/MedIntContenido01_05.pdf)
13. Ríos David, *et al.* Hepatitis alcohólica: revisión con énfasis en trasplante hepático y alternativas de tratamiento médico. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 05 de Nov 2017]; 30 (4): 420 - 430. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v30n4/v30n4a06.pdf>
14. Singal Ashwani, *et al.* Alcoholic Hepatitis: Current Challenges and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 05 de Nov 2017]; 12 (4): 555-564. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3883924/>
15. Jian-Wu Yu, *et al.* Prediction of the prognosis in patients with acute-on chronic hepatitis using the MELD scoring system. *Journ Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [citado 05 de Nov 2017]; 21: 1519–1524. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928211>
16. Arroyo Vicente, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: A new syndrome that will re-classify cirrhosis. *Journ Hepatol* [Internet]. 2015 [citado 05 de Nov 2017]; 62: 131-143. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25920082>
17. Pérez M, Castellano G. Hígado y alcohol. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ y Sleisenger. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th edn. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2006:p. 799 – 814.
18. Mathurin Philippe, *et al.* Guías de Práctica Clínica de EASL: Tratamiento de la Hepatopatía Alcohólica. *Journ Hepatol* [Internet]. 2012 [citado 05 de Nov 2017]; 57: 399–420. Disponible en: <https://www.easl.eu/medias/cpg/Alcoholic-LiverDisease/Spanish-report.pdf>

## ANEXOS

### Anexo 1: Matriz de consistencia

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPOTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
MORTALIDAD POR HEPATITIS ALCOHÓLICA Y CIRROSIS HEPÁTICA HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 2017	¿Qué relación existe entre el incremento de la mortalidad por hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática en los pacientes hospitalizados en el servicio de Gastroenterología durante el periodo Enero – Octubre del 2017 en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?	<p>-Conocer la relación entre el incremento de la mortalidad de la hepatitis alcohólica y la cirrosis hepática.</p> <p>Determinar si el cuadro de hepatitis alcohólica disminuye la sobrevida de pacientes con antecedente de cirrosis hepática.</p> <p>-Establecer si el cuadro de hepatitis alcohólica sobre una hepatopatía crónica modifica la tasa de mortalidad en estos pacientes.</p> <p>-Definir las tasas de sobrevida en estos pacientes en comparación a que si solo fueran aquejados por una de las dos patologías.</p>	La hepatitis aguda sobreagregada a la cirrosis hepática incrementa la tasa de mortalidad en pacientes cirróticos al empeorar la función hepática y predisponerlos a las complicaciones por la misma.	Estudio cuantitativo, observacional, analítico, de cohorte, transversal y retrospectivo.	<p>-Pacientes con diagnóstico previo de cirrosis hepática que ingresen con cuadro agudo de hepatitis alcohólica y que estén hospitalizados en el servicio de Gastroenterología del HNHU durante el periodo Enero – Octubre 2017.</p> <p>-Los datos serán analizados empleando el análisis estadístico T de student y el software estadístico a usar será el SPSS.</p>	Los datos serán obtenidos de las Historias clínicas, usando como instrumento una ficha de registro de datos.

## Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

### MORTALIDAD HEPATITIS ALCHÓLICA Y CIRROSIS HEPÁTICA

#### 1. Identificación del paciente:

- a. Nombre:
- b. Sexo:
- c. Edad:
- d. Historia Clínica:
- e. Fecha de ingreso hospitalario:
- f. Fecha de alta hospitalaria:

#### 2. Historia clínica:

Síntomas	Exámenes Auxiliares		Imágenes
Función hepática	Hb:	Plaquetas:	Ecografía:
	TGP:	TGO:	<b>Otros:</b>
	FA:	GGT:	Encefalopatía:
	Bil T:	Bil D:	Sodio:
	Prot T:	Alb:	Ascitis:
	Tiemp P:	INR:	
Función renal	Urea:	Cret:	

#### 3. Antecedentes patológicos:

- a. Consumo de licor, cantidad: Frecuencia:  
Última vez de consumo:
- b. Cirrosis hepática: CHILD:

#### 4. Enfermedad actual:

- a. Hepatitis alcohólica: Maddrey:

#### 5. Complicaciones:

#### 6. Causa de Muerte: