



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA

SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**Comparación de 2 modelos pronósticos de Hepatitis Alcohólica y su
utilidad clínica en urgencias**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN URGENCIAS
MEDICO QUIRÚRGICAS**

PRESENTA:

LUZ DEL SOCORRO DIAZ CRESPO

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. José Roberto Peralta Rodríguez

MÉXICO, D. F.

ENERO DE 2010.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D. F. siendo las 20:00 horas del día 04 del mes de febrero del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina para examinar la tesis titulada:

“Comparación de 2 modelos pronósticos de Hepatitis Alcohólica y su utilidad Clínica en Urgencias”

Presentada por la alumna:

<u>Díaz</u>	<u>Crespo</u>	<u>Luz Del Socorro</u>							
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)							
Con registro: <table border="1"><tr><td>A</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td><td>7</td><td>5</td><td>8</td></tr></table>			A	0	7	0	7	5	8
A	0	7	0	7	5	8			

aspirante de:

“Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas”

Después de intercambiar opiniones, los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA DEFENSA DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directo de tesis

M. en C. José Roberto Peralta Rodríguez

Esp. Sergio Cordero Reyes

Esp. Víctor Cuacuas Cano

M. en C. Evangelina Muñoz Soria

Dr. Alexandre Kormanovski Kovzova

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla





INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D. F., el día 19 del mes febrero del año 2010, la que suscribe **Luz del Socorro Díaz Crespo** alumna del Programa de Especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas con número de registro **A070758**, adscrita a la **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del **M. en C. José Roberto Peralta Rodríguez** y cede los derechos del trabajo intitulado “**Comparación de 2 modelos pronósticos de Hepatitis Alcohólica y su utilidad Clínica en Urgencias**”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección luz_esoque@hotmail.com Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.



Luz del Socorro Díaz Crespo
registro **A070758**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme existir

A mis padres y hermano quienes siempre han sido mi fuerza e inspiración para seguir adelante y ser mejor porque sin ustedes no valdría la pena el día de hoy, que son el eje de mi vida, porque han sacrificado por mi más de lo que merezco, simplemente resumo mi agradecimiento en un los amo.

A mis amigos: Alfredo, Ana Laura, Tania, Juan Manuel que más que compartir desvelos, llanto, alegrías y muchos sin sabores compartimos un sueño, amor a la medicina de urgencias y por tolerar mi forma de ser y demostrarme que los amigos se encuentran en donde menos se puede imaginar.

A Balbuena por ser mi casa durante estos tres años y formarme de un carácter; en especial a la Dra. Ruiz por su apoyo para la realización de este trabajo.

Gracias

INDICE

Glosario.....	6
Abreviaturas.....	7
Resumen/Abstract.....	8
Introducción.....	9
Antecedentes.....	14
Mecanismo de lesión Hepática por el alcohol.....	21
Clínica de la enfermedad Hepática por alcohol.....	28
Daño hepático crónico compensado.....	29
Diagnostico de la Hepatitis alcohólica.....	31
Evaluación de la gravedad de la hepatitis alcohólica.....	32
Justificación.....	36
Pregunta de investigación.....	38
Objetivos generales.....	39
Objetivos específicos.....	39
Materiales y Métodos.....	40
Operacionalizacion de las variables.....	42
Resultados.....	43
Discusión.....	48
Conclusión.....	51

Recomendaciones.....	52
Bibliografía.....	53
Anexos.....	57

GLOSARIO

INDICE DE MADDREY: Escala pronostica para determinar la severidad de la hepatitis alcohólica y con ello implementar manejo con esteroide

SCORE MELD: Model end Stage Liver Disease

HEPATITIS ALCOHOLICA: Complicación por la ingesta excesiva y crónica de alcohol, consistente en un incremento de transaminasas

CHILD TURCOTTHE PUGH: Clasificación para estratificar el grado de insuficiencia Hepática

RELACION DE TABLAS Y GRAFICAS

GRAFICA 1:	43
-------------------------	-----------

Frecuencia por género

TABLA 1:	44
-----------------------	-----------

Estadística descriptiva de índice de Maddrey y de Score MELD

TABLA 2:	44
-----------------------	-----------

Descripción de variables bioquímicas y edad

TABLA 3:	45
-----------------------	-----------

Variables de resultado de contraste: Maddrey

TABLA 4:	46
-----------------------	-----------

Correlación de Spearman y de Índice de Maddrey y Score MELD

TABLA 5:	47
-----------------------	-----------

Correlación de las variables clínicas y bioquímicas para la severidad

FIGURA 2:45

CURVA ROC para Índice de Maddrey y Score MELD

ABREVIATURAS

ALT: Alanino amino transferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

GGT: Gamma glutamil transferasa

HA: Hepatitis Alcohólica

IFDm: Funcion discriminante de Maddrey

INR: International Normalized Ratio

MCH: Muerte por cirrosis Hepatica

MELD: Model End Stage Disessease

OMS: Organizacion Mundial de la Salud

TNF ALFA: Factor de necrosis tumoral alfa

TP: Tiempo de protrombina

TPT: Tiempo parcial tromboplastina

RESUMEN

Introducción: *La hepatitis alcohólica es quizá la manifestación aguda más frecuente del paciente con enfermedad hepática por alcohol. Históricamente el índice de Maddrey > 32 se ha asociado con una mortalidad de hasta 50% en estos pacientes. MELD es una escala reciente que se ha validado como factor independiente de mortalidad en pacientes candidatos a trasplante hepático.*

Objetivo: *Comparar la utilidad del puntaje de MELD vs. Índice de discriminación de Maddrey para predecir la severidad de presentación de la hepatitis alcohólica y analizar los factores pronóstico en una cohorte mexicana.*

Material y métodos: *Se evaluó la utilidad de MELD, comparándolo con el índice de discriminación de Maddrey de manera retrospectiva en 50 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica en el Hospital General Villa de México de la SSA.*

Resultados: *La c-estadística para el Índice de Maddrey fue de 0.69 (IC 0.56-0.82) y para MELD fue de 0.73 (IC 0.61-0.86), la sensibilidad y especificidad de Índice de Maddrey > 32 en predecir la severidad fue 100 y 7.1%, respectivamente y para MELD > 21 la sensibilidad fue de 96% y especificidad de 9.5%. La presencia de encefalopatía > grado 2 y creatinina > 1.5 mg/dL fueron factores predictivos independientes de mortalidad.*

Conclusiones: *MELD > 21 calculado al ingreso, es igual de útil que el Índice de Maddrey para predecir la severidad en pacientes con hepatitis alcohólica*

ABSTRACT

Background: *The alcoholic hepatitis is the most common manifestation of acute liver disease in patient with alcohol. In these patients the Index of Maddrey > 32, has been associated with a mortality rate of up to 50%. MELD is a scale that has been recently validated as independent risk factors for death in patients who are candidates for liver transplantation.*

Objectives: *To compare the usefulness in mortality score vs. MELD. Maddrey index of discrimination in patients with alcoholic hepatitis and analyze the factors in a cohort Mexican prognosis.*

Materials and methods: *We evaluated the usefulness of MELD, compared with the index of discrimination Maddrey so retrospective in 67 hospitalized patients with alcoholic hepatitis in the Hospital General Villa de la SSA in Mexico.*

Results: *The c-statistic for Index of Maddrey was 0.69 (CI 0.56-0.82) and to MELD was 0.73 (CI 0.61-0.86), sensitivity and specificity of Index of Maddrey > 32 in 7 days to predict severity was 100 and 7.1% , Respectively, and to meld > 21 sensitivity was 96% and specificity of 9.5%. The presence of encephalopathy > grade 2 and creatinine > 1.5 mg/dL was independent predictors of mortality.*

Conclusions: *MELD > 21 calculated on admission, is equally useful for the Index of Maddrey for predicting of severity in patients with alcoholic hepatitis.*

INTRODUCCION

La hepatitis aguda alcohólica es una complicación derivada del abuso de alcohol que afecta aproximadamente al 20% de los pacientes con un hábito enólico importante, muchos de los cuales ya tienen una hepatopatía crónica establecida ¹. Así mismo la enfermedad hepática por alcohol es una de las 10 primeras causas de muerte en los países en vías de desarrollo. La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad clínica específica que forma parte del espectro de la hepatopatía alcohólica. Aunque su presentación es común, siguen siendo temas de debate su patogénesis, los factores que predicen sobrevida y el tratamiento actual. La mortalidad relacionada a la enfermedad es variable (15 a 55%), siendo las formas graves las directamente asociadas al desenlace fatal de estos pacientes ². Además de que actualmente es una afección cuya incidencia está aumentando en los servicios de urgencias; esto es debido a que en nuestra sociedad cada vez está más extendido el consumo de alcohol y a que, a su vez, podría considerarse infra diagnosticada ya que en algunas ocasiones pacientes con un enolismo crónico activo presentan alteraciones clínicas y en la bioquímica hepática que son atribuidas erróneamente a su hepatopatía crónica conocida o presunta, cuando en realidad corresponden a una hepatitis aguda alcohólica. y la forma clínica común de hepatitis alcohólica aparece generalmente después de una temporada de ingestión de alcohol superior a la habitual, y se caracteriza desde manifestaciones leves tales como fiebre, hepatalgia e ictericia astenia, anorexia, pérdida de peso; frecuentemente acompañadas de náuseas y vómitos, hasta cuadros de insuficiencia hepática grave con encefalopatía hepática asociada y unas alteraciones analíticas consistentes en un aumento moderado de transaminasas (rara vez mayor de 500), característicamente con un predominio de la AST sobre

la ALT, una elevación de gamma glutamiltranspeptidasa y de fosfatasa alcalina, siendo frecuente la anemia, trombocitopenia y leucocitosis con neutrofilia. En las formas graves el aumento de bilirrubina es mayor y también existe hipoalbuminemia y descenso de la tasa de protrombina ^{3,4}.

La detección oportuna de HA grave es trascendental, no sólo para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, sino también para el diseño de estudios clínicos que evalúen terapias novedosas para esta condición. Hasta hace poco tiempo la única escala pronóstica empleada para definir la gravedad de esta enfermedad era la llamada “función discriminante”, publicado en 1978 y modificado poco después, conocido como Índice de Maddrey, de forma que una hepatitis aguda alcohólica se considera grave cuando dicho índice es mayor que 32 y/o existe encefalopatía hepática, y es en este caso cuando está claramente recomendado – el uso de esteroides (40 mg de Prednisolona al día cuatro semanas y después una pauta descendente) salvo clara contraindicación por el estado del paciente (como en el caso de que presente una infección)⁴⁻⁶. Otras escalas pronósticas se han publicado en los cuatro últimos años sin que ninguno de ellos haya conseguido superar al Índice de Maddrey. La escala MELD (*Model for End stage Liver Disease*) ha sido validado como predictor independiente de supervivencia en candidatos a trasplante hepático y también se ha aplicado como predictor de mortalidad en hepatitis aguda alcohólica, sugiriendo, un único estudio de 34 pacientes, que un MELD mayor que 11 tiene una mortalidad a los 30 días claramente elevada comparada con la de pacientes con un valor – inferior. Ha demostrado utilidad en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, siendo equivalente a la escala de *Child Turcotte Pugh* en predecir la supervivencia de estos pacientes, pero no se ha considerado superior al Índice de Maddrey^{7,8}. Mostrando su utilidad pronóstica para establecer el diagnóstico de gravedad e incluso para estimación de mortalidad a 30 y 90 días ^{6,7}. El poder identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad es sumamente importante, no sólo para tomar decisiones en relación al tratamiento individual, sino también para poder diseñar estudios clínicos que permitan analizar los tratamientos potenciales para

esta enfermedad. Históricamente se ha descrito un índice de función discriminatoria (IFD) para predecir mortalidad en pacientes con HA e identificar al grupo que se beneficia del tratamiento con corticoesteroides ^{2,3}. El clásico Índice de Maddrey se modificó (IFDm) para obtener un ajuste de puntuación > 32, corte numérico que identificaba de manera más precisa a los pacientes con mortalidad mayor al 50% a un mes ⁴. Sin embargo, para calcular el Índice de Maddrey se requiere la utilización del Tiempo de protrombina (TP), el cual en la actualidad ha sido reemplazado por el Internacional Normalized Ratio (INR).⁵ La puntuación de *Model end Stage Liver Disease* (MELD) se ha utilizado para predecir mortalidad en enfermedades hepáticas terminales y en pacientes en lista de espera para trasplante hepático, recientemente ha demostrado ser útil en la predicción de muerte de pacientes con Hepatitis Alcohólica.^{6,7,8} Los componentes de la puntuación de MELD también se han descrito como predictores individuales de mortalidad en hepatitis alcohólica ⁹. En México, a la fecha, no queda claro si la utilidad de MELD en hepatitis alcohólica puede llegar a ser reproducible al igual que el IDM utilizado cotidianamente. Asimismo, los factores de mal pronóstico dentro del paciente con Hepatitis Alcohólica no se encuentran completamente esclarecidos en población mexicana.

Se analizaron en un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de todos los pacientes hospitalizados consecutivamente en el Servicio de Urgencias del Hospital General de la Villa de la ciudad de México, Distrito Federal, con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica; el periodo del estudio fue de Marzo del 2008 a Marzo del 2009. Los datos clínicos (ascitis, ictericia, encefalopatía, hemorragia o cualquier otra descompensación relacionada a enfermedad hepática, así como datos de infección bacteriana) y de laboratorio se obtuvieron mediante la revisión de expedientes clínicos de los pacientes identificados. El diagnóstico de Hepatitis Alcohólica se realizó en todos los casos con base en sospecha clínica y criterios bioquímicos, ningún paciente contó con biopsia hepática para la corroboración del diagnóstico.

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: 1) consumo referido de alcohol dentro de los dos meses previos a su ingreso en una cantidad ≥ 40 g/día en pacientes masculinos y ≥ 20 g/día en femeninos; 2) relación de aspartatoamino transferasa (AST)/alanino-amino transferasa (ALT) superior a dos; 3) valores de AST superiores a 37 U/L; 4) nivel de Bilirrubinas totales (BT) ≥ 2 mg/dL; 5) pacientes con edades mayores de 40 y menores de 60 años; 6) pacientes que contaran con las variables de laboratorio necesarias para el cálculo de MELD e IFDm (véase posteriormente).

Se excluyeron aquellos pacientes con: falla renal crónica establecida, pacientes en diálisis, enfermedades oncológicas, consumo reciente de drogas, diabetes descompensada, uso crónico en los dos meses previos de medicamentos potencialmente hepatotóxicos (paracetamol) y/o hepatopatías autoinmunes anteriormente documentadas. Se eliminaron de análisis todos los pacientes que no contaran con datos insuficientes (clínicos o bioquímicos) para los cálculos de MELD e/o Índice de Maddrey.

El modelo de MELD y el Índice de Maddrey se calcularon con las siguientes fórmulas:

MELD score is $3.8 \cdot \log_e(\text{bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{creatinina [mg/dL]})$

$\text{IDFm} = 4.6 \cdot (\text{Tp-paciente} - \text{Tp-testigo}) + \text{BT(mg/dL)}$

A todos los pacientes se les calculó MELD e Índice de Maddrey dentro de las primeras 24 h a su ingreso. Dentro del análisis de las variables clínicas, la nomenclatura y grado de encefalopatía hepática se realizó mediante los criterios del Consenso de Viena ¹⁰. y los grados de ascitis mediante los criterios del Club de la Ascitis ¹¹. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS para Windows (Versión 15.0).

Se realizaron curvas ROC para evaluar la utilidad pronóstico de MELD y de Índice de Maddrey determinando el Área Bajo la Curva (ABC) y expresándose como *c*-estadística. Los valores de *c*-estadística se catalogaron como de utilidad en la práctica clínica cuando fuesen superiores a 0.7 y excelentes en cuanto a predicción de severidad, cuando se encontraran superiores a 0.8. La correlación de los puntajes entre sí y con la mortalidad se evaluó mediante el Coeficiente de Correlación de Spearman. El análisis de factores pronóstico se realizó con la asociación de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio, considerando una $p < 0.05$ como significancia estadística en todos los casos.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de dos diferentes escalas pronosticas, Índice de Maddrey y MELD para determinar su utilidad clínica y predecir la severidad en el servicio de urgencias en pacientes con Hepatitis Alcohólica, no mostrando grandes diferencias entre ellas. Sin embargo, se encontró que con ajuste de los puntos de corte se podría mejorar la eficacia de las mismas para valorar la predicción de la severidad de cada una de ellas en una cohorte de pacientes con Hepatitis alcohólica (HA).

Por lo que la labor más importante que debemos desempeñar desde Urgencias en relación con esta enfermedad es identificar precozmente a los pacientes con una hepatitis aguda alcohólica grave, que es la que se asocia a una mortalidad elevada, no menor al 50% ^{1,2}. Esto es necesario para iniciar con la mayor celeridad un tratamiento potencialmente beneficioso, teniendo en cuenta que una proporción significativa de estos pacientes se deteriorarán después de la presentación inicial, por lo que es de gran importancia identificarlos antes de que sus condiciones clínicas empeoren.

ANTECEDENTES

La hepatopatía alcohólica se define por el desarrollo de tres tipos de lesiones hepáticas, tras el consumo crónico de cantidades importantes de alcohol: esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica ^{1,7,9}. En un mismo paciente es posible encontrar de forma simultánea estas tres lesiones histológicas. El espectro clínico de la lesión hepática alcohólica es muy amplio, y varía tan solo desde una hepatomegalia asintomática hasta la presencia de insuficiencia hepatocelular grave con hipertensión portal. Aunque el cuadro clínico tiende a ser mas florido en los individuos con una hepatopatía mas avanzada, la correlación entre las características clínicas, los análisis de laboratorio y la histología hepática es escasa. Por este motivo, la realización de la biopsia hepática es fundamental para obtener el diagnostico definitivo de la enfermedad hepática, al igual que para conocer su actividad y cronicidad.

Existe una relación clara entre la cantidad del alcohol consumido y desarrollo de lesiones hepáticas. Así, la cantidad y la duración de la ingestión enòlica son los principales factores para el desarrollo de la hepatitis alcohólica y cirrosis. En diversos estudios se ha observado que el daño hepático aparece cuando el consumo de alcohol es superior a 80 g/día de forma prolongada, mientras que otros autores sugieren el desarrollo de cirrosis con un consumo diario incluso menor, de 40 g/día de alcohol ^{12, 13}.

Así mismo también deben considerarse los factores individuales de susceptibilidad, que explicaría el hecho de que solo el 20% de los alcohólicos crónicos desarrolla cirrosis, así como la mayor probabilidad de las mujeres de

desarrollar lesión hepática alcohólica y, en especial, hepatitis alcohólica, con una menor cantidad de alcohol consumido que los varones ¹⁵.

En este grupo de pacientes, una ingestión de alcohol de tan solo 20 g/día resulta en un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis.

La correlación entre las manifestaciones clínicas de la hepatopatía alcohólica y los datos histológicos indicativos de la extensión de la lesión hepática es escasa. Esta ausencia de correlación es especialmente aparente en los pacientes con hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica se considera una lesión fundamental que, al menos, en parte, es parcialmente reversible ^{20,24} ,.

Sin embargo, se desconocen si es necesaria una fase de hepatitis alcohólica para el desarrollo de cirrosis. De hecho en experimentos en grandes series de cirróticos alcohólicos hay evidencia de que desarrollaron cirrosis sin haber presentado evidencias histológicas de hepatitis alcohólica.

El abuso en el consumo de alcohol es un problema importante de salud tanto personal como colectivo. El consumo inmoderado de estas sustancias contribuye al incremento de las muertes prematuras y a un aumento de la discapacidad en la población, ya sea como consecuencia de los padecimientos asociados al consumo -cirrosis hepática, cáncer de hígado, cáncer de esófago y dependencia alcohólica- como por los accidentes y violencias que se presentan bajo los efectos del alcohol. De acuerdo con la OMS, 3.2% de las muertes en el mundo y 4% de la pérdida de años de vida ajustados por la discapacidad son atribuibles al consumo de alcohol. El consumo de bebidas alcohólicas continúa predominando en los hombres, así como en los grupos de edad más jóvenes ²⁷. Sin embargo, en muchos países, incluyendo a México, se empieza a observar un consumo creciente por mujeres. En México un poco más de 32 millones de personas de 12 a 65 años consumen alcohol. El consumo anual per cápita en esta población es de 2.8 litros. Este consumo puede llegar a 7 litros en los varones de 18 a 65 años residentes en áreas urbanas. (El consumo de alcohol se definió en la Encuesta Nacional de Adicciones 2002 como el número de personas de 18 a 65 años que consumieron

bebidas con alcohol en un período de 12 meses entre el total de personas encuestadas por 100) ²⁷.

En México el abuso en el consumo de alcohol constituye un creciente y preocupante problema de salud pública. Esta situación se pone de manifiesto a partir de las estimaciones del consumo per cápita, que reflejan incrementos importantes particularmente respecto a la población joven ^{18,19}

Por otro lado, y de acuerdo con los estudios que se han hecho sobre los patrones de consumo en la población general, se sabe que: un porcentaje de la misma es abstemia; otro consume alcohol en forma moderada, y que un reducido porcentaje bebe en forma consuetudinaria. No obstante, una parte importante de la población adulta, si bien ingiere alcohol con poca frecuencia, en cada ocasión de consumo llega a la embriaguez.^{2,3} Las implicaciones o consecuencias derivadas de esa situación dependen en gran medida del patrón de consumo de alcohol. En México, en términos generales, se observan dos formas de ingestión de alcohol: la primera se caracteriza por episodios agudos de gran consumo y es la más recurrente entre la población general; la ingestión aumenta sobre todo durante los fines de semana y en periodos de fiesta. La segunda forma se define por un consumo excesivo crónico, propio de los individuos alcohólicos. El consumo episódico agudo se ha relacionado más frecuentemente con los actos de violencia y los accidentes, en tanto que los efectos del consumo crónico se asocian por lo general con las enfermedades crónicas, como es el caso de la cirrosis hepática.⁴

Entre las consecuencias sociales del consumo de alcohol destacan los delitos relacionados con la violencia, los accidentes de tránsito y de otro tipo, el suicidio y el ausentismo en el trabajo, además de diversos problemas que se presentan en el ámbito familiar y en el estado de salud del individuo.

Las fuentes de información estadística indican un incremento importante de fallecimientos debidos a accidentes en calles y carreteras, previamente a los cuales el conductor o sus víctimas habían consumido alcohol en exceso; asimismo, se observa el aumento de homicidios y de otros actos de violencia

suscitados o propiciados por el consumo excesivo de alcohol. Los costos de la improductividad laboral y de la atención médica por lesiones y trastornos relacionados con el alcohol son muy elevados.^{5,6}

Las investigaciones sobre el consumo de alcohol en Estados Unidos de América (EUA) y en México indican diferencias por sexo y grupos de edad, en relación con los patrones de consumo.⁷ Las encuestas de población en México destacan que 25% de los bebedores más fuertes consumen 78% del alcohol disponible. **4.8 millones de mexicanos** tienen síntomas de alcoholismo y que de no recibir tratamiento especializado pueden llegar a la muerte. Mientras que 5.5 % de la población tiene una dependencia al alcohol, 5.3 % lo consumen frecuentemente y 0.8% son bebedores de alto rango. El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atiende a **mil personas** por deshidratación a la semana. México ocupa el décimo lugar de entre 26 países a nivel mundial con un alto consumo del alcohol a partir de los 18 años, por encima de Italia, China e Israel. México ocupa el **tercer lugar en el consumo de alcohol en el continente Americano** con un porcentaje 85.9% de la población, lo que nos deja detrás de Colombia y EUA respectivamente. Y que lo alarmante de este problema es que además de causar problemas a la salud, tal es el caso de la hepatitis aguda alcohólica acontece tras un periodo de consumo de alcohol superior al habitual y su espectro clínico comprende desde manifestaciones leves tales como fiebre, hepatalgia e ictericia, frecuentemente acompañadas de astenia, anorexia, náuseas y vómitos, hasta cuadros de insuficiencia hepática grave con encefalopatía hepática asociada y unas alteraciones analíticas consistentes en un aumento moderado de transaminasas (rara vez mayor de 500), característicamente con AST mayor que ALT y un cociente AST/ALT mayor que 2, hiperbilirrubinemia, leucocitosis y coagulopatía^{1,2,7}. Si bien la fisiopatología de esta devastadora enfermedad se ha conocido cada vez mejor en estos últimos años (el metabolismo del alcohol a productos tóxicos, el estrés oxidativo, la acción de endotoxinas sobre las células de Kupffer) los avances terapéuticos han sido más discretos, siendo el tratamiento esteroideo iniciado hace dos décadas la única opción moderadamente eficaz de que disponemos.

Recientemente otras estrategias terapéuticas tales como la plasmaféresis, hemodiálisis, hemofiltración continua, el empleo de anticuerpos monoclonales anti factor de necrosis tumoral y la pentoxifilina ¹⁹(el empleo de esta última se ha sugerido en casos de hepatitis aguda alcohólica no grave) no han demostrado claros beneficios hasta la fecha.

Lo que está ampliamente demostrado es que el abandono del consumo de alcohol es el factor que más influye en la supervivencia a largo plazo. El tratamiento con esteroides en casos de hepatitis aguda alcohólica grave ha demostrado reducir la mortalidad y acortar la estancia media hospitalaria⁴. Existe una fuerte correlación entre el grado de malnutrición y la gravedad de la hepatitis alcohólica, estando indicadas, como parte del tratamiento, medidas de soporte nutricional hipercalórico (30 kcal/kg) e hiperproteico (1-1,5 g/kg de proteínas /día), este último en menor cantidad y compuesto sólo por ciertos aminoácidos cuando existe encefalopatía. La hepatitis alcohólica es quizá la manifestación aguda más frecuente del paciente con enfermedad hepática por alcohol ^{3,6,11}. Históricamente el índice de Maddrey > 32 se ha asociado con una mortalidad de hasta 50% en estos pacientes ¹. MELD es una escala reciente que se ha validado como factor independiente de mortalidad. Al comparar la utilidad en mortalidad del puntaje de MELD vs. Índice de discriminación de Maddrey en pacientes con hepatitis alcohólica y analizar los factores pronósticos. En un estudio que se realizó en el Hospital Juárez de México Se evaluó la utilidad de MELD, comparándolo con el índice de discriminación de Maddrey de manera retrospectiva en 67 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica los resultados: La c-estadística para el Índice de Maddrey fue de 0.64 (IC 0.46-0.72) y para MELD fue de 0.73 (IC 0.61-0.86), la sensibilidad y especificidad de Índice de Maddrey > 32 en predecir mortalidad a siete días fue 100 y 7.1%, respectivamente y para MELD > 21 la sensibilidad fue de 96% y especificidad de 9.5%. La presencia de encefalopatía > grado 2 y creatinina > 2.5 mg/dL fueron factores predictivos independientes de mortalidad. Conclusiones: MELD > 21 calculado al ingreso, es igual de útil que el Índice de Maddrey para predecir mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica en la primera semana, por lo que el realizar un estudio en la población que acude al Hospital General

Villa tiene importancia para determinar la trascendencia de la hepatitis alcohólica ya que es una enfermedad con una gravedad variable.

Hasta el momento, el único índice pronóstico que se emplea es la función discriminante de Maddrey. Ésta combina el tiempo de protrombina y la bilirrubina. Un valor superior a 32 se asocia a una mortalidad superior al 50%.

Los principales defectos de esta función discriminante son dos: que se basa en el tiempo de protrombina, una variable escasamente estandarizada entre los diferentes laboratorios y que no identifica entre un 10-20% de los pacientes que pese a tener un índice < 32 fallecerán a consecuencia de la enfermedad.

El índice pronóstico de MELD (Model for End-stage Liver Disease) está basado en tres parámetros analíticos: la bilirrubina sérica total, el INR y la creatinina. Su validación como parámetro pronóstico de supervivencia en diferentes cohortes de pacientes cirróticos ha hecho que haya sustituido al Child-Pugh como índice de estratificación y priorización de pacientes cirróticos en lista de espera de trasplante en EEUU³. Dunn y colaboradores publican en el mes de febrero en Hepatology un estudio retrospectivo que incluyó 73 pacientes con hepatitis alcohólica de diferente gravedad, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia pronóstica de la escala MELD en comparación con la función discriminante de Maddrey en estos pacientes⁴. Ambos índices fueron comparables con respecto a su capacidad para predecir la supervivencia, tanto a los 30 como a los 90 días. Sin embargo, el MELD al diagnóstico fue el único factor pronóstico independiente de mortalidad. Los autores del estudio muestran, asimismo, que un MELD al diagnóstico >21 tiene un buen valor predictivo de mortalidad y que dos parámetros clínicos de descompensación ayudan a definir el pronóstico de los pacientes. En ausencia de ascitis y encefalopatía hepática al diagnóstico, ningún paciente falleció a los 90 días de seguimiento. Los resultados del estudio, aunque tendrán que ser validados en una serie prospectiva, muestran el valor pronóstica del MELD en pacientes con hepatitis alcohólica. Su capacidad predictiva es comparable a la función discriminante de Maddrey. La utilización de ambos índices pronósticos de manera

conjunta, podría ser de utilidad en la definición más precisa de la probabilidad de supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave.

La labor más importante que debemos desempeñar desde Urgencias en relación con esta enfermedad es identificar precozmente a los pacientes con una hepatitis aguda alcohólica grave, que es la que se asocia a una mortalidad elevada, no menor al 50%.

Esto es necesario para iniciar con la mayor celeridad un tratamiento potencialmente beneficioso, teniendo en cuenta que una proporción significativa de estos pacientes se deteriorarán después de la presentación inicial, por lo que es de gran importancia identificarlos antes de que sus condiciones clínicas empeoren e incluso les impidan recibir un tratamiento. Hasta hace poco tiempo la única escala pronóstica empleada para definir la gravedad de esta enfermedad era la llamada “función discriminante”, publicado en 1978 y modificado poco después, conocido como Índice de Maddrey, de forma que una hepatitis aguda alcohólica se considera grave cuando dicho índice es mayor que 32 y/o existe encefalopatía hepática, y es en este caso cuando está claramente recomendado – el uso de esteroides (40 mg de Prednisolona al día cuatro semanas y después una pauta descendente) salvo clara contraindicación por el estado del paciente (como en el caso de que presente una infección). Otras escalas pronósticas se han publicado en los cuatro últimos años sin que ninguno de ellos haya conseguido superar al Índice de Maddrey.

La escala MELD (*Model for End stage Liver Disease*) ha sido validado como predictor independiente de supervivencia en candidatos a trasplante hepático y también se ha aplicado como predictor de mortalidad en hepatitis aguda alcohólica, sugiriendo, un único estudio de 34 pacientes, que un MELD mayor que 11 tiene una mortalidad a los 30 días claramente elevada comparada con la de pacientes con un valor – inferior. Ha demostrado utilidad en pacientes con hepatopatía crónica avanzada, siendo equivalente a la escala de *Child Turcotte Pugh* en predecir la supervivencia de estos pacientes, pero no se ha considerado superior al Índice de Maddrey⁷. La última escala publicada es la de GLASGOW, la

única que para su cálculo incluye parámetros inflamatorios. En un único trabajo publicado en el que estudian a 195 pacientes, podría concluirse que un valor de esta escala superior a 8 confiere al paciente un peor pronóstico, pero tampoco la escala de GLASGOW ha conseguido superar al Índice de Maddrey hasta la fecha.

Aunque en el ámbito nacional se ha mantenido relativamente estable a lo largo del tiempo, la mortalidad por cirrosis hepática (MCH) no refleja una distribución geográfica homogénea, sino que corresponde al promedio de variaciones extremas entre los estados del país. Con base en las evidencias internacionales, se ha establecido que la cirrosis hepática es esencialmente el resultado del abuso en el consumo de alcohol, por lo que cabe esperar que exista congruencia entre las variaciones geográficas de la Mortalidad por Cirrosis Hepática y los niveles de consumo de alcohol. Sin embargo, en algunos estudios previos no se ha identificado en nuestro país un patrón congruente de la distribución entre ambos fenómenos y de cómo se pueden estratificar las escalas pronosticas para detectar desde un servicio de urgencias la gravedad de un cuadro de una de las complicaciones de la ingesta crónica de alcohol como lo es la hepatitis alcohólica, y llama la atención, que se han realizado estudios de estas escalas pronosticas por separado, pero nunca han sido comparadas en cuanto a su utilidad en un servicio de urgencias.

Mecanismos de la lesión hepática relacionada con el alcohol

El alcohol es metabolizado en los hepatocitos a través de la oxidación, pasando a acetaldehído primero y a acetato después. El metabolismo oxidativo del alcohol genera un exceso de reducción de equivalentes, principalmente en la forma de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), es decir, de NDHA (la forma reducida de la NAD).

Los cambios potenciales en la reducción-oxidación de NAHD-NAD⁺ en el hígado inhiben la oxidación de los ácidos grasos y el ciclo del ácido tricarbóxico y pueden promover la lipogénesis.

Por otra parte, el etanol promueve el metabolismo de los lípidos a través de la inhibición del receptor activado del peroxisoma proliferador y la AMPcinasa y la estimulación de la proteína 1 fijadora del elemento regulador del esterol, un factor de transcripción unido a la membrana ¹⁷. Combinados, estos efectos provocan una remodelación metabólica del hígado con almacenamiento de grasas. Sin embargo, todavía se desconoce de qué manera el metabolismo del alcohol está relacionado con la génesis de la enfermedad hepática alcohólica.

En los modelos experimentales, la endotoxina, un componente de la pared exterior de las bacterias gram negativas, es un disparador fundamental del proceso inflamatorio ¹⁹. La permeabilidad del tubo digestivo, resultado de una suma de factores que promueven o restringen la traslocación o transferencia de la endotoxina de los lipopolisacáridos (LPS) de la luz intestinal a la sangre portal se altera por la exposición prolongada al alcohol. El tratamiento previo con antibióticos para limpiar la flora intestinal, o con lactobacilos para repoblar el intestino, puede abolir el aumento de la endotoxina-LPS que ocurre con las infusiones de alcohol y grasa y puede impedir la lesión hepática alcohólica. Asimismo, en los seres humanos, tanto la permeabilidad intestinal como los niveles de endotoxina-LPS están elevados en los pacientes con lesión hepática alcohólica ²². Cuando la endotoxina-LPS entra en la sangre portal se une a la proteína fijadora de LPS, un paso necesario de las respuestas inflamatoria e histopatológica a la exposición al alcohol en los modelos experimentales. El complejo resultante de la unión de esa proteína con los LPS se une al receptor de CD14 sobre la membrana celular de las células Kupffer del hígado.

Estas células son importantes en el desarrollo de la HA en los modelos experimentales. La activación de las células Kupffer por la endotoxina-LPS necesita de 3 proteínas celulares: CD14 (también conocida como antígeno de diferenciación de los monocitos), el receptor 4 similar Toll (TLR4) y, la proteína denominada MD2, la cual se asocia con el TLR4 para unirse con el complejo proteína fijadora de LPS-LPS.

La vía de señalización corriente abajo de TLR4 incluye la activación de la respuesta de crecimiento 1 (EGR1), un factor de transcripción precoz del gen zinc finger, el factor nuclear kB y, el adaptador TLR4 conocido como el dominio del receptor de la interleucina 1 tipo Toll conteniendo el adaptador de la inducción del interferón beta (TRIF). Intervienen en la producción de TNF- α bajo el estímulo de los LPS; su ausencia evita la lesión hepática inducida por alcohol. La señalización dependiente de TRIF contribuye al daño hepático alcohólico mediado por TLR4²². MyD88 es un adaptador de proteínas que participa en muchas vías de señalización de los receptores similar Toll. La ingestión de alcohol aumenta la excreción de marcadores del estrés oxidativo y, en los seres humanos, los niveles más elevados se observan en personas con Hepatitis Alcohólica.

El estrés oxidativo es un mediador de la lesión hepática alcohólica, al menos en parte, a través de la actividad del citocromo P 450 2E1, provocando daño en las mitocondrias, activación de la apoptosis dependiente del retículo endoplásmico y la regulación hacia arriba de la síntesis de lípidos. El TNF- α producido por las células Kupffer parece desempeñar un papel fundamental en la génesis de la HA. Los niveles de TNF- α circulante están más elevados en los pacientes con HA que en los bebedores excesivos portadores de cirrosis inactiva, los bebedores excesivos sin enfermedad hepática y las personas no bebedoras ni portadoras de hepatopatía; los niveles elevados se correlacionan con la mortalidad²⁹. En un estudio, el gen TNF- α aumentó en el tejido hepático de pacientes con HA; la capacidad peroxidante del TNF- α en los hepatocitos está restringida a las mitocondrias y exacerbada por la depleción del glutatión mitocondrial inducida por el alcohol, indicando que las mitocondrias son el blanco del TNF- α . El consumo prolongado de alcohol altera el balance intracelular entre los niveles de S-adenosilmetionina y S-adenosilhomocisteína, provocando un descenso de la relación de S-adenosilmetionina:S-adenosilhomocisteína. Un descenso de esta relación puede contribuir a la lesión hepática por alcohol, dado que la S-adenosilhomocisteína exagera la hepatotoxicidad del TNF- α mientras que la S-adenosilmetionina la disminuye.

La administración de etanol causa liberación del citocromo c mitocondrial y la expresión del ligando Fas, lo que conduce a la apoptosis hepática mediante la activación de la vía caspasa-3. Por otra parte, la acción combinada de las señales apoptóticas de TNF- α y Fas puede aumentar la sensibilidad de los hepatocitos a la lesión mediante un aumento de las células T killer activadas en el hígado³⁰.

Por tanto, si no existe cirrosis, el diagnóstico histológico de hepatitis alcohólica se obtiene a partir de la presencia de daño hepatocelular, infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares y fibrosis pericelular de distribución centrolobulillar. Los cambios inflamatorios son muy importantes para el desarrollo de hepatitis alcohólica grave y se han considerado como un indicador pronóstico en estos pacientes. Así en un estudio de seguimiento de 217 pacientes con hepatopatía alcohólica, la mortalidad al año y a los 5 años de un grupo de 98 cirróticos con hepatitis fue significativamente superior (26.6% y 47%, respectivamente) a la de un grupo de cirróticos sin lesiones histológicas de pacientes (7.1% y 31%, respectivamente; $p < 0,02$) además la presencia de hepatitis tenía un mayor valor pronóstico que la existencia de nódulos parenquimatosos y septos fibrosos^{1,19,22}. Estos hallazgos apoyan una estrategia terapéutica para la hepatitis alcohólica orientada a reducir la inflamación hepática.

El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa prevenible de muerte en Estados Unidos. La mortalidad asociada al alcohol es desproporcionadamente elevada entre los jóvenes; se calcula que se pierden 30 años de vida por el consumo de alcohol. El consumo excesivo de alcohol se asocia con daño hepático a corto y largo plazo, injurias no intencionales en el trabajo o la ruta, violencia doméstica o social, separaciones matrimoniales y alteraciones de las relaciones sociales y familiares. La asociación entre la ingesta de alcohol y la hepatopatía alcohólica ha sido bien documentada, aunque la cirrosis hepática se desarrolla solo en una pequeña proporción de grandes bebedores. El riesgo de cirrosis aumenta en forma proporcional con el consumo de >30 g de alcohol día mientras que el riesgo más elevado se asocia con el consumo de >120 g/día.

La prevalencia de cirrosis es 1% en personas que beben 30-60 g/día y hasta el 5,7% en los que consumen 120 g diarios o más. Se cree que influyen otros factores como el sexo, la genética y el ambiente (incluyendo las infecciones virales).

El consumo crónico de alcohol puede causar varios tipos de lesión hepática. El uso sistemático de alcohol, aunque sea uno pocos días, puede provocar hígado graso (esteatosis), un trastorno en el cual los hepatocitos contienen macrovesículas de triglicéridos ¹⁹. Aunque el hígado graso alcohólico desaparece con la abstinencia, la esteatosis predispone a las personas que continúan bebiendo a la fibrosis y la cirrosis hepática. Esta revisión se ocupa de la hepatitis alcohólica (HA), una forma tratable de hepatopatía alcohólica. Dado que hasta un 40% de los pacientes con HA mueren dentro de los 6 meses del inicio del síndrome clínico, es muy importante el diagnóstico y tratamiento apropiados.

Las características clínicas que se observan en los pacientes con un diagnóstico histológico de hepatitis alcohólica tienen un espectro amplio. Así estos pacientes pueden presentar solo unos cuantos síntomas o incluso permanecer asintomáticos, obteniéndose el diagnóstico de hepatitis alcohólica a partir de una biopsia hepática realizada en el contexto de una hipertransaminemia persistente o de hepatomegalia ²⁶. Otros pacientes presentan un cuadro clínico común, caracterizado por malestar general, dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre, coincidiendo con la intensificación de ingesta enólica habitual. Es muy frecuente la presencia de estigmas de hepatopatía crónica, especialmente arañas vasculares y hepatomegalia dolorosa, así como signos de malnutrición energético proteica. También pueden obtenerse un diagnóstico de hepatitis alcohólica durante la evaluación de un episodio de descompensación secundario a hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas) en un paciente con hepatopatía crónica conocida ¹.

El espectro clínico de la hepatitis alcohólica es muy amplio y va desde formas asintomáticas hasta formas fulminantes con signos de insuficiencia

hepatocelular^{13,14}. A veces la hepatitis alcohólica es totalmente silente y se diagnostica en pacientes que acuden para el tratamiento de la dependencia alcohólica o que consultan por problemas extrahepáticos y a los que se practica una biopsia hepática al detectarse alguna alteración biológica. La forma más común de hepatitis alcohólica es la que aparece en alcohólicos crónicos que en el curso de un período de intensificación de su ingesta habitual presentan astenia, anorexia, náuseas y vómitos. A los pocos días aparece dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia y fiebre. La palpación abdominal permite comprobar una hepatomegalia dolorosa. El resto de exploración muestra, a menudo, estigmas de alcoholismo e incluso estigmas de hábito cirrótico. Los exámenes biológicos muestran unas transaminasas moderadamente elevadas que rara vez sobrepasan las 300 U/l, siendo la aspartato aminotransferasa (AST) superior a la alanina aminotransferasa (ALT), con un cociente AST/ALT superior a uno. La GGT suele estar muy elevada. Es frecuente la presencia de signos de colestasis, con hiperbilirrubinemia conjugada y elevación de la fosfatasa alcalina^{5,6}. La anemia macrocítica es secundaria al alcoholismo y a carencias nutritivas.

También se observa con frecuencia trombocitopenia y leucocitosis con desviación a la izquierda, en cuyo caso hay que descartar una infección concomitante. Las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica sugieren, a veces, un abdomen agudo como una colecistitis, una colangitis o un absceso hepático. En otras ocasiones la hepatitis alcohólica se manifiesta como una colestasis muy intensa, de instauración brusca, simulando una etiología obstructiva, lo que puede dificultar el diagnóstico.

Más recientemente se han descrito casos de colestasis simple sin lesiones de hepatitis alcohólica atribuibles al efecto tóxico del alcohol sobre la secreción biliar. En ocasiones predominan las manifestaciones propias de una hepatopatía crónica, particularmente las que son consecuencia de una hipertensión portal como ascitis o hemorragia digestiva por varices esofágicas.

En estos casos es frecuente hallar un aumento de colágeno en las áreas centrolobulillares, lo que probablemente explica la hipertensión portal.

En otros casos la hepatomegalia puede tener una superficie abollonada sobre la que se ausculta un soplo debido a la presencia de fístulas arteriovenosas y de un aumento del flujo arterial. En estos casos hay que efectuar el diagnóstico diferencial con un hepatocarcinoma.

En el otro lado del espectro clínico, el curso de la hepatitis alcohólica se manifiesta con signos y síntomas de insuficiencia hepatocelular grave, con hiperbilirrubinemia importante, coagulopatía y descompensación ascítica o encefalopatía. En un 10% a 20% de los pacientes el cuadro clínico predominantemente es una hepatitis colestásica, con dolor en hipocondrio derecho y aumento significativo de la concentración de fosfatasa alcalina y de bilirrubina total ¹⁰. Estas formas graves de hepatitis alcohólicas presentan un mal pronóstico, tanto a corto como a largo plazo. Así, según los diferentes estudios que incluyen este tipo de pacientes, la mortalidad hospitalaria varía entre el 20 y el 60%. Por último, existen algunas formas clínicas de hepatitis alcohólica mucho menos frecuentes, como son la hepatitis pseudotumoral y el síndrome de Zieve. La forma pseudotumoral se caracteriza por un aspecto multinodular del hígado en las pruebas de imagen, y asociarse con aumento de la concentración de alfa fetoproteína, secundarias a una intensa hiperplasia regenerativas focal del parénquima hepático, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular. El síndrome de Zieve consiste en la presencia de esteatosis masiva, hemólisis e hipertrigliceridemia transitoria ³¹. La hepatitis alcohólica también puede asociarse a una esteatosis masiva, hemólisis e hiperlipidemia transitoria, constituyendo el síndrome de Zieve. El aumento de los lípidos sanguíneos se produce sobre todo a expensas de los triglicéridos, lo que explica que el plasma adquiera un aspecto latescente.

Finalmente la hepatitis alcohólica puede cursar con signos y síntomas de grave insuficiencia hepatocelular, falleciendo los pacientes a los pocos días con una insuficiencia renal.

CLINICA DE LA ENFERMEDAD HEPATICA POR ALCOHOL

- Las manifestaciones precoces, en las que predomina la hepatitis alcohólica tienen un rango de presentación que va del caso inaparente a aquél que progresa rápidamente a la muerte. En la mayoría de los casos los síntomas y signos son escasos e inespecíficos.
- La detección precoz depende de una adecuada sospecha y búsqueda de elementos confirmatorios en dos tipos de pacientes:
 - a. el bebedor exagerado conocido;
 - b. en el paciente que consulta por otra causa, o con síntomas vagos, en los cuales hay datos anamnésicos y/o hallazgos del examen físico y de los tests habituales de laboratorio.

En los estadios más avanzados el cuadro es florido, con la superposición de elementos propios y los que resultan del daño hepático crónico.

Detección precoz de manifestaciones inespecíficas

- Hallazgos clínicos: hipertensión arterial leve, infecciones a repetición, arritmias, dispepsia, hipertrofia parotídea, hepatomegalia.
- Hallazgos de laboratorio: aumento de volumen corpuscular medio, del ácido úrico, de los triglicéridos, del C-HDL, de las transaminasas.

Hepatitis alcohólica (clínica)

- Fatiga, anorexia, náuseas, baja de peso, molestia o dolor en HD, fiebre inexplicada. Hipotensión, circulación hiperdinámica, hepatomegalia, arañas vasculares, ictericia, leucocitosis. Frecuentes infecciones intercurrentes.
- En algunos casos hay insuficiencia hepática grave, que puede ser mortal.

Daño hepático crónico descompensado

- Aparecen manifestaciones de insuficiencia hepática descompensada y de hipertensión portal. Suelen persistir signos asociados a la hepatitis alcohólica.

El laboratorio en el daño hepático por alcohol

- El laboratorio es importante en el diagnóstico:
 1. sospecha, por alteraciones en exámenes rutinarios
 2. confirmación de la ingesta exagerada crónica
 3. comprobación de daño hepático
 4. diagnóstico diferencial con otras patologías del hígado.

Marcadores de ingesta exagerada crónica de alcohol

- Exámenes rutinarios: aumento de triglicéridos, uricemia, colesterol HDL.
- Macroцитosis
 - VCM aumentada: fácil de determinar, inespecífica.
 - otras causas: déficit vit B12 y ác. fólico enfermedad hepática, antiepilépticos, cigarrillo, menopausia.

Poco específicos, pero de uso habitual; permiten sospechar ingesta exagerada

- **GGT (gamma-glutamyl-transferasa)**
 - aumenta con consumo crónico, antes del desarrollo de daño hepático
 - no aumenta con la ingesta aguda
 - no aumenta en todos los bebedores exagerados
 - no hay correlación con cantidad de ETOH
 - vida media de descenso en abstinencia: 26 días

- también aumenta en la obstrucción biliar y otras alteraciones hepática
- puede aumentar con drogas antiepilépticas, anticoagulantes y barbitúricos

El mejor marcador disponible para el seguimiento del paciente con daño hepático por alcohol.

- Transferrina decarboxilada.
 - buena sensibilidad y excelente especificidad para ingesta exagerada (>60g).
 - aumenta con ingesta reciente (no detectable después de 3 semanas de abstinencia).
 - valor predictivo negativo muy alto en pacientes con daño hepático (para descartar origen alcohólico).
 - aún no está disponible para uso rutinario.

El mejor marcador de ingesta exagerada reciente.

Marcadores de daño hepático por alcohol

- ASAT/ALAT (TGO/TGP)
 - relación > 2 sugiere daño hepático por ETOH.
 - TGO debe ser menor de 300 mU/ml.

Marcador poco sensible, pero bastante específico de hepatitis alcohólica.

Factores pronósticos de la Hepatitis Alcohólica

El pronóstico de la hepatopatía alcohólica es muy variable y depende de múltiples factores, entre lo que destacan como mas importante el tipo de lesión hepática. Así, la hepatitis alcohólica y la cirrosis son las lesiones que se comportan con un peor pronóstico. Además, también influyen otros factores, como la persistencia de

la ingestión alcohólica, el estado nutricional, y factores de tipo inmunológico y genético ²⁹.

Diagnóstico de la Hepatitis Alcohólica (HA)

La combinación de aspartato aminotransferasa elevada (pero <300 UI/ml) y una relación aspartato aminotransferasa:alanina aminotransferasa >2, junto con hiperbilirrubinemia >5 mg/dL, RIN elevada y neutrofilia en un paciente con ascitis y antecedentes de alcoholismo inducen al diagnóstico presuntivo de HA. En algunos casos el alcoholismo debe confirmarse mediante el interrogatorio de los familiares o convivientes. El diagnóstico diferencial de la HA incluye la esteatohepatitis no alcohólica, la hepatitis viral, aguda o crónica, la hepatopatía por fármacos, la enfermedad de Wilson fulminante, la hepatopatía autoinmune, la deficiencia de alfa-1-antitripsina, los abscesos hepáticos piógenos, la colangitis ascendente y, la descompensación asociada al carcinoma hepatocelular ²⁹.

La biopsia hepática puede confirmar los signos descritos más arriba y ayudar a descartar otras causas de enfermedad hepática pero no es necesaria para el diagnóstico. El riesgo de sangrado durante la biopsia puede reducirse haciendo la biopsia por vía transyugular. Para confirmar o refutar la abstinencia no es necesario hacer una biopsia hepática ya que es difícil evaluar en qué momento se produce la resolución del cuadro histológico. Es importante hacer estudios de detección de infecciones bacterianas (neumonía, peritonitis bacteriana espontánea, infección del tracto urinario) mediante hemocultivos y urocultivos, fórmula leucocitaria, cultivo del líquido ascítico y radiografía de tórax. La ecografía hepática es útil para identificar los abscesos, el carcinoma hepatocelular clandestino y la obstrucción biliar, los que pueden asemejarse a la Hepatitis Alcohólica. La ecografía también puede combinarse con la aspiración de la ascitis. El eco Doppler puede ser útil, porque la presencia de un pico de velocidad en la sístole o un aumento del diámetro de la arteria hepática confirman el diagnóstico.

Evaluación de la gravedad de la Hepatitis Alcohólica (HA)

Componentes de los sistemas de puntaje para evaluar el pronóstico de la hepatitis alcohólica¹

Sistema de puntajes	Componentes							
	Bilirrubina	T. Quick o RIN	Creatinina en sangre	Edad	Rto. G. blancos	Urea sangre	Alb.	Cambios bilirrubina días 0 a 7
Función discriminadora de Maddrey	Si	si	No	No	No	No	No	No
Puntaje MELD	Si	si	Si	No	No	No	No	No

Los primeros 2 sistemas se usan para decidir el comienzo del tratamiento corticosteroide. Función discriminadora de Maddrey = [4.6 × (T, protrombina del paciente – Tiempo de protrombina control, en segundos)] + bilirrubinemia en mg/dL. Puntaje >32 indica HA grave y es el umbral para iniciar el tratamiento corticosteroide.

∓ Puntaje MELD = 9,57 × log creatinina en mg/dL plus 3,78 × log creatinina en mg/dL plus 11,20 × log creatinina en mg/dL. Los puntajes más elevados indican peor pronóstico.

Aunque en el ámbito nacional se ha mantenido relativamente estable a lo largo del tiempo, la mortalidad por cirrosis hepática (MCH) no refleja una distribución geográfica homogénea, sino que corresponde al promedio de variaciones extremas entre los estados del país³.

Con base en las evidencias internacionales, se ha establecido que la cirrosis hepática es esencialmente el resultado del abuso en el consumo de alcohol, por

lo que cabe esperar que exista congruencia entre las variaciones geográficas de la MCH y los niveles de consumo de alcohol. Sin embargo, en algunos estudios previos no se ha identificado en nuestro país un patrón congruente de la distribución entre ambos fenómenos.

En los numerosos estudios clínicos publicados, la mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica es muy variable y oscila entre el 0 y el 60% . Esta variabilidad se debe a la inclusión de pacientes con una gravedad de la hepatitis alcohólica muy diversa desde formas leves con una mínima mortalidad hasta formas mas graves, con una mortalidad hospitalaria al mes de hasta 55%.

Esta diferenciación, es fundamental a la hora de decidir y planificar la conducta terapéutica a seguir, ya que si es posible seleccionar al subgrupo de pacientes que presenta las formas mas graves de hepatitis alcohólica y, por tanto, una mayor mortalidad, podremos identificar a los pacientes que mas se beneficiarían de un tratamiento específico. En este sentido, los estudios realizados por Maddrey et al en la década de los 80 han sido fundamentales para definir los factores pronósticos independientes de mortalidad de la hepatitis alcohólica ¹⁵. Entre los factores que se asociaron con la mortalidad a las 4 semanas desde la inclusión en el estudio (entre los días 7 y 12 desde el ingreso hospitalario) destacan la presencia de encefalopatía clínica y de parámetros analíticos de insuficiencia hepatocelular (prolongación del tiempo de protrombina, hiperbilirrubinemia total, hipoalbuminemia) renal. Así mismo, en el análisis discriminante, las variables que se asociaron de forma significativa e independiente de la mortalidad fueron la presencia de encefalopatía ²², el deterioro progresivo de la función renal, la prolongación del tiempo de protrombina y una concentración de bilirrubina sérica al inicio del estudio >10 mg/dl. A partir de estos resultados se calculo la formula de la función discriminante de Maddrey (FDm) que mejor predecía la supervivencia:

$$FD= 4.6 \times \text{tiempo de protrombina (seg)} + \text{bilirrubina serica (mg/dl)}$$

Al considerar el tratamiento con corticoides como una variable en el análisis discriminante, se observo que sus efectos sobre la mortalidad eran significativos

($p=0.05$). Así todas las muertes que se produjeron eran pacientes cuya FD era >93 (75%(6/8)) de mortalidad en el grupo placebo, comparada con el 12% (1/8))en el grupo tratado con corticoides.

Estos resultados se confirmaron posteriormente en un ensayo multicentrico que incluyo exclusivamente pacientes con hepatitis alcohólica grave, según la (FD o la presencia de encefalopatía), **para reducir la variabilidad entre los diferentes centros se realizo una modificación de la FD original:**

FD= 4.6 x (tiempo de protrombina del paciente- tiempo control)+bilirrubina (mg/dl)

Un valor de la FD igual o superior a 32 indica la presencia de enfermedad grave.

Otros factores que también se asocian con un peor pronostico a corto plazo que incluyen la presencia de ascitis, la coexistencia de infecciones sistémicas o el desarrollo de peritonitis bacteriana espontanea, y la hipoalbuminemia.

Uno de los factores pronósticos que merece especial consideración es la presencia de malnutrición energético proteica¹⁷. En primer lugar, tal y como se ha descrito previamente, esta se observa en el 100% de los pacientes con hepatitis alcohólica grave y se correlacionan significativamente con la mortalidad, la gravedad clínica de la hepatopatía y de la disfunción bioquímica hepática. Así en los pacientes que presentaban una malnutrición energético proteica moderada (con valores entre el 60 y el 79% de la normalidad) se observo un índice de mortalidad al mes y a los 6 meses del 20 y 29%, respectivamente en comparación con el 32% y el 45%, respectivamente, en los pacientes con malnutrición grave (puntuación de malnutrición energético proteica de $<60\%$ de los valores normales) ($p=0.0012$, según el análisis logístico de rango, log Rank test).

Otros factores pronósticos significativos identificados en el estudio fueron el índice de creatinina/altura, la función muscular (medida mediante un dinamómetro de presión) y el recuento total de linfocitos en sangre periférica.

A largo plazo, el pronóstico de la hepatitis alcohólica depende fundamentalmente del grado de irreversibilidad de la lesión hepática, es decir, la presencia de cirrosis, y de la persistencia de la abstinencia alcohólica. La hepatitis alcohólica se considera una lesión pre cirrótica, aunque son muy pocos los estudios que hayan evaluado de forma secuencial la evolución histológica de la hepatitis alcohólica y su relación con la abstinencia alcohólica. En una serie de 61 pacientes con hepatitis alcohólica, el 38% desarrollo cirrosis en un promedio de 34 meses, en el 52% persistieron lesiones histológicas de hepatitis alcohólica y en el 10% mejoraron. En este último grupo, el 80% permaneció abstinentes, aunque la mayoría presento lesiones histológicas de hepatitis de mas de 6 meses de supresión de la ingestión enòlica.

Así mismo en otro estudio realizado en nuestro país en 26 pacientes con hepatitis alcohólica, solo el 50% permaneció abstinentes, y el 38% de los pacientes continuo bebiendo había progresado a cirrosis al cabo de un año a 3 años¹⁸. De los pacientes abstinentes, el 30% también desarrollo cirrosis. Hay que destacar que, en este ultimo grupo, todos los pacientes eran mujeres. Finalmente, en una serie amplia de pacientes (n=217) con hepatitis alcohólica moderada (FD original=63), la supervivencia media de los pacientes que presentaban cirrosis (50% del total) fue menor (29.3 meses de media) que la de los pacientes con hepatitis alcohólica aislada (55.7 meses). En este estudio, la supervivencia se correlaciono con diversos parámetros clínicos y analíticos, pero la persistencia de ingestión enòlica se correlaciono negativamente con la supervivencia de forma significativa solo en el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica.

Justificación

La hepatitis alcohólica aguda es una enfermedad con tasas altas de mortalidad al año, con largas supervivencias en pacientes compensados empeorando el pronóstico cuando se presenta una falla hepática crónica agudizada u otra complicación mayor; así mismo el alcoholismo crónico es frecuente en nuestro medio, la hepatitis alcohólica es un síndrome clínico grave secundario a una ingestión excesiva y crónica de alcohol que se caracteriza con una evolución que depende de la gravedad de la insuficiencia hepática. El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa prevenible de muerte en nuestro país. La mortalidad asociada al alcohol es desproporcionadamente elevada; se calcula que se pierden 30 años de vida por el consumo de alcohol, el riesgo de cirrosis aumenta en forma proporcional con el consumo de >30 g de alcohol día mientras que el riesgo más elevado se asocia con el consumo de >120 g/día. La prevalencia de cirrosis es 1% en personas que beben 30-60 g/día y hasta el 5,7% en los que consumen 120 g diarios o más. Siendo la hepatopatía alcohólica la principal responsable de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Actualmente no existe un predictor de la morbilidad y mortalidad en hepatitis aguda alcohólica y con ello detectar el grado de insuficiencia hepática, en base a estos nos proponemos conocer el pronóstico para estos pacientes de acuerdo a la presentación clínica en relación a la comparación de 2 escalas pronósticas de la hepatitis alcohólica que son el índice de Maddrey y MELD (*Model for End stage Liver Disease*) y cual de las dos es más práctica en el servicio de urgencias. Destacar la importancia que tiene el laboratorio en el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica. Por tanto cabe esperar que la misión del laboratorio, es la de confirmar, descartar y valorar la gravedad y evolución de la hepatopatía alcohólica. La reserva funcional hepática, puede estimarse por medio de pruebas que valoren de forma cuantitativa la función hepática o por parámetros bioquímicos sencillos.

Las pruebas cuantitativas de la función hepática son por lo general complejas y no se realizan en la práctica clínica; sin embargo, existen numerosos parámetros

bioquímicos de fácil obtención que permiten valorar convenientemente la función hepática.

La labor desde Urgencias en relación con esta enfermedad es identificar precozmente a los pacientes con una hepatitis aguda alcohólica grave, que es la que se asocia a una mortalidad elevada, no menor al 50% y los costos que genera por el manejo de las complicaciones potenciales que le acompañan implicadas en la misma falla hepática.

Esto es necesario para iniciar con la mayor celeridad un tratamiento potencialmente beneficioso, teniendo en cuenta que una proporción significativa de estos pacientes se deteriorarán después de la presentación inicial, por lo que es de gran importancia identificarlos antes de que sus condiciones clínicas empeoren e incluso les impidan recibir un tratamiento.

La magnitud de este problema corresponde a que el 40% de los pacientes con Hepatitis Alcohólica (HA) muere dentro de los 6 meses de iniciado el síndrome clínico lo que pone de relieve la importancia de un diagnóstico y tratamiento apropiados^{1,3,9}. Sin embargo la hepatitis alcohólica constituye una causa de ingreso relativamente frecuente a los servicios de urgencias y su asociación como factor precipitante para complicaciones incluyendo alto porcentaje de causa de mortalidad a corto y mediano plazo; de acuerdo a algunas publicaciones médicas hace más interesante su investigación. La realización del estudio toma importancia para esclarecer cual escala es de uso mas fácil en la sala de urgencias para detectar estos pacientes potencialmente a complicarse *per se*; y aunado a esto esclarecer si hay parámetros específicos en los cuales predomina alguna alteración clínica precisa o específica. El promedio de ingresos mensuales es de mas de 100 casos al servicio de urgencias; de ellos del 40% se hospitalizan; la trascendencia se traspola a documentar mediante un estudio amplio las gravedad de esta entidad clínica para mejorar el pronostico en estos pacientes.

El estudio es vulnerable sobre todo si tomamos en cuenta que están documentadas altos porcentajes de mortalidad por esta causa y con esto se

pretende encontrar un modelo pronostico practico, eficaz y oportuno para determinar que pacientes son potencialmente candidatos a complicarse desde su ingreso; por lo que es necesario saber si alguno de las alteraciones esta ligada y puede ser la causa. Es factible llevarse a cabo debido a que prescindimos solo de equipo ya existentes en la unidad donde se realizará.

No se ha reportado algún estudio similar, los existentes son reportes de casos aislados o de series muy pequeñas. En este estudio los casos son de historia natural de la hepatitis alcohólica y va encaminado a determinar rangos clínicos y de laboratorio con alguna alteración predominante en cada uno. En los numerosos estudios clínicos publicados, la mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica es muy variable y oscila entre el 0 y el 60%. Actualmente no existe un predictor de la morbilidad y mortalidad en hepatitis aguda alcohólica y con ello detectar el grado de insuficiencia hepática, en base a estos nos proponemos conocer el pronostico para estos pacientes de acuerdo a la presentación clínica en relación a la comparación de 2 escalas pronosticas de la hepatitis alcohólica que son el índice de Maddrey y MELD (*Model for End stage Liver Disease*) y cual de las dos es mas practica en el servicio de urgencias.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

Indice de MELD o Maddrey, ¿Cuál de estas dos escalas pronosticas es más útil y practica en el servicio de urgencias del Hospital General Villa dentro del periodo Marzo 2008 - Marzo 2009?

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Comparar 2 escalas pronósticas de la Hepatitis Alcohólica y determinar su utilidad en el servicio de urgencias

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ***Precisar influencia de factores bioquímicos en la gravedad de pacientes con hepatitis alcohólica aguda***
- ***Determinar la gravedad influencia de factores clínicos de pacientes con Hepatitis Alcohólica.***
- ***Conocer que modelo pronóstico de la hepatitis alcohólica aguda es más útil para predecir la mortalidad al momento del ingreso del paciente al servicio de urgencias.***

MATERIALES Y METODOS:

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica hospitalizados en el Servicio de Urgencias del Hospital General Villa de la SSA, en el periodo de marzo de 2008 a marzo de 2009. La presencia de Hepatitis Alcohólica se confirmó con base en criterios clínicos y bioquímicos. Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se obtuvieron de manera retrospectiva mediante la revisión de expedientes clínicos. Por lo que se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo; donde:

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes: 1) consumo referido de alcohol dentro de los dos meses previos a su ingreso en una cantidad ≥ 40 g/día en pacientes masculinos y ≥ 20 g/día en femeninos; 2) relación de aspartatoamino transferasa (AST)/alanino-amino transferasa (ALT) superior a dos; 3) valores de AST superiores a 37 U/L; 4) nivel de Bilirrubinas totales (BT) ≥ 2 mg/dL; 5) pacientes con edad de 40 y menores de 60 años; y 6) pacientes que contaran con las variables de laboratorio necesarias para el cálculo de MELD e IFDm (véase posteriormente). Se excluyeron aquellos pacientes con: falla renal crónica establecida, pacientes en hemodiálisis, enfermedades oncológicas, consumo reciente de drogas, diabetes descompensada, uso crónico en los dos meses previos de medicamentos potencialmente hepatotóxicos y/o hepatopatías autoinmunes anteriormente documentadas. Se eliminaron de análisis todos los pacientes que no contaran con datos suficientes (clínicos o bioquímicos) para los cálculos de MELD e/o Índice de Maddrey. El modelo de MELD y el Índice de Maddrey se calcularon con las siguientes fórmulas:

MELD score is $3.8 \cdot \log_e(\text{bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{creatinine [mg/dL]})$

IDFm = $4.6 \cdot (\text{Tp-paciente} - \text{Tp-testigo}) + \text{BT(mg/dL)}$

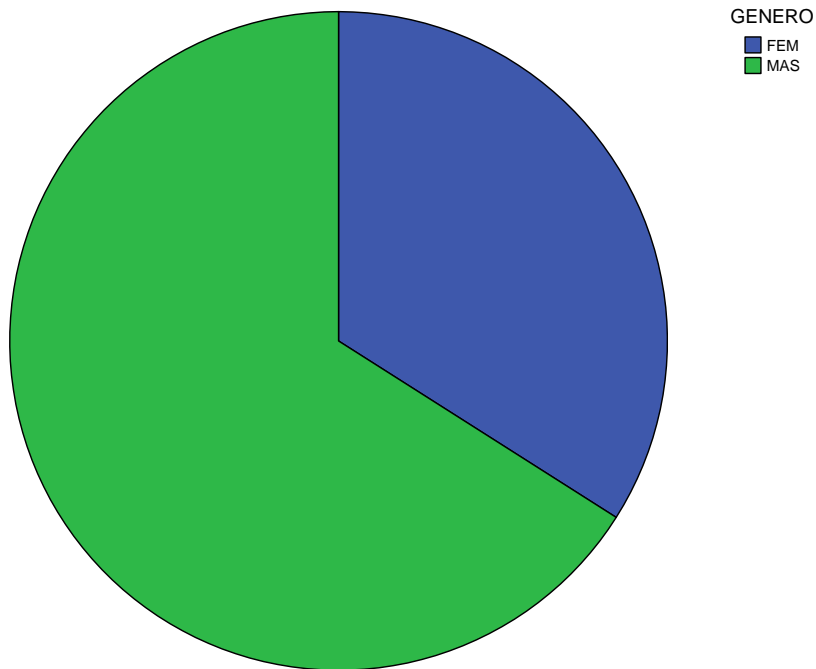
A todos los pacientes se les calculó MELD e Índice de Maddrey dentro de las primeras 24 h a su ingreso. Dentro del análisis de las variables clínicas, la nomenclatura y grado de encefalopatía hepática se realizó mediante los criterios del Consenso de Viena¹⁰ y los grados de ascitis mediante los criterios del Club de la Ascitis.¹¹ El tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica fue de soporte en todos los casos, así como medidas antiemético estándar (enemas lactosados al 20%) en el caso de encefalopatía hepática y tratamiento endoscópico (ligadura endoscópica o escleroterapia) en el caso de hemorragia digestiva alta variceal en los casos que ésta se presentara. Los pacientes con IFDm superior a 32 puntos o MELD superior a 21 puntos fueron tratados mediante corticoesteroides (prednisona 40 mg/día VO) siempre y cuando no tuvieran contraindicación a recibirlos (infecciones locales o sistémicas previas o recientes diagnosticadas y sin tratamiento, insuficiencia renal y/o hemorragia digestiva alta). El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS para Windows (Versión 15.0). Se realizaron curvas ROC para evaluar la utilidad pronóstico de MELD y de IFDm determinando el Área Bajo la Curva (ABC) y expresándose como *c*-estadística. Los valores de *c*-estadística se catalogaron como de utilidad en la práctica clínica cuando fuesen superiores a 0.7 y excelentes en cuanto a predicción de severidad de la presentación del cuadro clínico, cuando se encontraran superiores a 0.8. El análisis de factores pronóstico se realizó con la asociación de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio considerando una $p < 0.05$ como significancia estadística en todos los casos. La correlación de los puntajes entre sí y con la severidad de la presentación del cuadro clínico se evaluó mediante el Coeficiente de Correlación de Spearman.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES						
VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (forma genérica)	ANÁLISIS/ CONTROL
EDAD	No requiere clasificación metodológica de las variables	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa discontinua	Años cumplidos	Expediente Clínico	MTC, MD
GENERO		Condición biológica de una persona por la cual puede ser hombre o mujer	Cualitativa nominal	Femenino masculino	Expediente Clínico	Porcentaje, razón.
INDICE DE MADDREY		Escala pronostica que sirve para evaluar la severidad de la hepatitis alcoholica	Cuantitativa continua	$4,6 \times (TP - TP \text{ control}) + Br \text{ sérica}$	Expediente Clínico	MTC, MD
INDICE DE MELD		Modelo matemático de predicción de la sobrevivida de una persona con enfermedad hepática basado en valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina)	Cuantitativa continua	MELD Score = $9,57 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,78 \text{ Ln}(\text{Bili}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,43$	Expediente Clínico	MTC, MD

RESULTADOS

Se documentaron 70 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica en el servicio de urgencias del Hospital General Villa SSA, de los cuales se eliminaron de análisis 20 casos. En los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, se obtuvo información de su evolución única y exclusivamente a través del expediente clínico. Del total de pacientes analizados (n = 50) fueron 33 masculinos (67%) y 17 (33%) femeninos. Grafica 1

GRAFICA 1: FRECUENCIA POR GÉNERO



FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa Ssa

Para el análisis de los datos se calculo el índice de Maddrey y el score MELD al ingreso, **tabla 1**; En cuanto a estos resultados se encuentra una media de 29 puntos de índice de MELD en comparación de 26 puntos del índice de Maddrey, una mediana de 28 y 26 puntos respectivamente con un rango de puntos mínimo de 9 para el score MELD y de .6 del índice de Maddrey; observándose un máximo de 54 puntos para el MELD y de 63 puntos para el índice de Maddrey, lo que nos habla que estos pacientes ingresan con puntuaciones moderadas de severidad según la literatura en cuanto al cuadro clínico de presentación.

Las características demográficas, clínicas, de laboratorio, escala de MELD e Índice de Maddrey al ingreso, se muestran en la **tabla 2**.

TABLA 1: ESTADISTICA DESCRIPTIVA DE INDICE DE MADDREY Y DE SCORE MELD AL INGRESO

	MELD	MADDREY
N Válidos	50	50
Media	29,9	26,1
Mediana	28,5	26,0
Moda	20,0	19,0
Desv. típ.	12,38986	15,78879
Mínimo	9,00	,60
Máximo	54,00	63,00

FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa Ssa

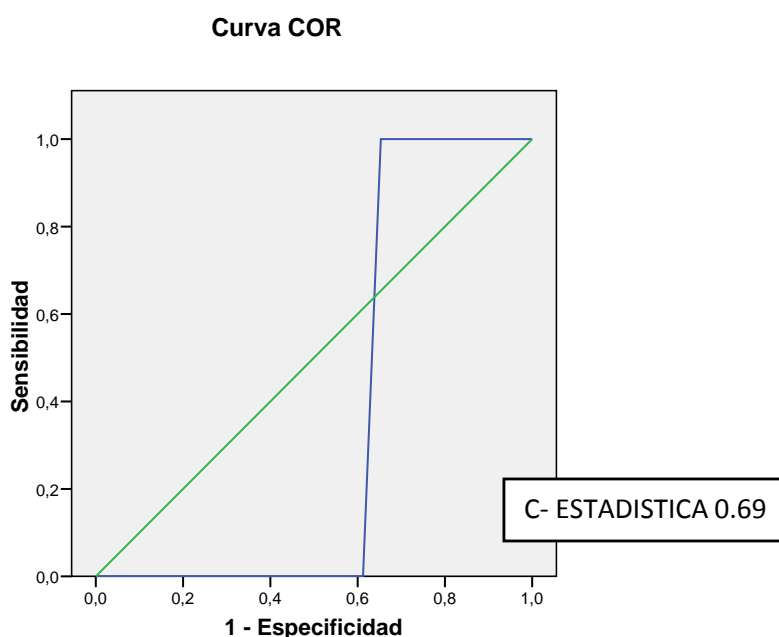
TABLA 2: DESCRIPCION DE VARIABLES BIOQUIMICAS Y EDAD

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD años	50	40	60	52	6,77402
CREATININA mg/dl	50	,50	10	3,4	2,38828
TP seg	50	12	40	25	9,04425
TPT seg	50	19	50	31	9,06440
INR	50	1,0	4,0	2,5	,84011
Bilirubina Total mg/dl	50	1,0	34,0	10,7	10,72630
N válido (según lista)	50				

FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa Ssa

La utilidad predictiva del Índice de Maddrey >32 puntos al ingreso mostró una c-estadística de 0.69 (IC 0.56-0.82) con una sensibilidad de 100% y especificidad de 7.1% para predecir la severidad del cuadro clínico y con ello la mortalidad al ingreso. Al comparar el Índice de Maddrey y MELD para la predicción de la severidad de presentación de la Hepatitis Alcohólica las curvas ROC generadas no mostraron significancia estadística (p=0.5) (**figura 2 y tabla 3**).

FIGURA 2: Curva ROC para Índice de Maddrey y Score MELD



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

TABLA 3: Variables resultado de contraste: MADDREY

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,367	,070	,652	,230	,504

FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa SSA

Tanto el Índice de Maddrey y MELD correlacionaron inversamente con la severidad del cuadro clínico al ingreso; con un coeficiente de correlación de Spearman 1.00 y -.179, respectivamente (**tabla 4**). Los factores pronóstico que se asociaron significativamente con mortalidad entre nuestros pacientes fueron la presencia de encefalopatía \geq grado 2 ($p < 0.0001$) y creatinina >1.5 mg/dL ($p < 0.01$) (**tabla 5**). Al realizar una comparación de relación bivariada, aquellos pacientes que tuvieron asociación de ambos parámetros presentaron una mortalidad de 90% .

TABLA 4: Correlacion de Spearman del Índice De Maddrey y Score MELD

			MELD	MADDREY
Rho de Spearman	MELD	Coeficiente de correlación	1,000	-,179
		Sig. (bilateral)	.	,214
		N	50	50
	MADDREY	Coeficiente de correlación	-,179	1,000
		Sig. (bilateral)	,214	.
		N	50	50

FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa SSA

TABLA 5: Correlacion de las Variables Clínicas y Bioquímicas para la Severidad del cuadro Clínico

			EDAD	BT	INR	CREATININA	TPT	TP
Rho de Spearman	EDAD	Coeficiente de correlación	1,000	,024	,139	,179	-,021	,016
		Sig. (bilateral)	.	,867	,335	,213	,883	,911
		N	50	50	50	50	50	50
	BT	Coeficiente de correlación	,024	1,000	,484(**)	,653(**)	,699(**)	,722(**)
		Sig. (bilateral)	,867	.	,000	,000	,000	,000
		N	50	50	50	50	50	50
	INR	Coeficiente de correlación	,139	,484(**)	1,000	,671(**)	,742(**)	,704(**)
		Sig. (bilateral)	,335	,000	.	,000	,000	,000
		N	50	50	50	50	50	50
	CREATININA	Coeficiente de correlación	,179	,653(**)	,671(**)	1,000	,742(**)	,775(**)
		Sig. (bilateral)	,213	,000	,000	.	,000	,000
		N	50	50	50	50	50	50
	TPT	Coeficiente de correlación	-,021	,699(**)	,742(**)	,742(**)	1,000	,959(**)
		Sig. (bilateral)	,883	,000	,000	,000	.	,000
		N	50	50	50	50	50	50
	TP	Coeficiente de correlación	,016	,722(**)	,704(**)	,775(**)	,959(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,911	,000	,000	,000	,000	.
		N	50	50	50	50	50	50

FUENTE: Expedientes Archivo General Del Hospital Villa SSA

DISCUSION

El presente estudio se realizó para valorar el Score MELD como escala predictiva de mortalidad comparada con el tradicional Índice de Maddrey; en pacientes con Hepatitis Alcohólica. Ambos modelos pronósticos calculados al ingreso son importantes para predecir la severidad de la presentación del cuadro clínico de la hepatitis alcohólica y con ello identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo y que son candidatos a intervención terapéutica, mediante corticoesteroides, para tratar de modificar su sobrevida. Como lo informado en la literatura^{1,7,9} al compararse las dos escalas en cuanto a mortalidad, se encontró que ambas son útiles, y que no existe una ventaja sustancial de MELD sobre Índice de Maddrey. Aunque lo argumentado en ventaja al utilizar la escala de MELD sobre el Índice de Maddrey es que la primera utiliza el INR que actualmente es un parámetro aún más estandarizado y con aplicación universal, comparado con el TP que es expresado en segundos y que es altamente dependiente de la sensibilidad del reactivo de tromboplastia utilizado en la prueba. MELD ha sido validado ampliamente en cohortes con patologías hepáticas heterogéneas, de manera retrospectiva y prospectiva, lo cual lo hace una escala moderna y con alta aplicabilidad, pero su utilidad en algunas patologías hepáticas aún no está al 100% clara.

Sin embargo, una limitante para el clínico en cuanto a la aplicación de MELD es la disponibilidad para el cálculo del mismo esto por el tipo de cálculo logarítmico utilizado en la obtención del puntaje de la escala. Por otro lado, el Índice de Maddrey utilizando operaciones algorítmicas sencillas puede llegar a ser más útil y sencillo de obtener dentro del día a día del médico clínico. Es bien conocido que los valores de corte aceptados para predecir mortalidad para Índice de Maddrey son de > 32 ; en nuestra población la especificidad se incrementó a 40% utilizando valores de corte para el Índice de Maddrey de > 55 con una repercusión a la baja en la sensibilidad (80%) de la escala.

En cuanto a la puntuación de MELD, al utilizar un valor de corte > 30 , la especificidad aumentó hasta 52% con una sensibilidad de 80%. A diferencia de lo descrito por otros autores^{5,7,9} la especificidad de Índice de Maddrey y MELD en nuestro estudio fue baja y una posible explicación a esto es el estado de gravedad en el que nuestros pacientes ingresan a hospitalización con puntuaciones mucho más elevadas de ambas escalas que lo descrito dentro de la literatura mundial. Por esta razón, dentro de nuestra cohorte se incrementaron los puntos de corte tradicionalmente evaluados (Índice de Maddrey > 32 y MELD > 21), con la intención de elevar la especificidad sin disminuir de una manera importante la sensibilidad de la prueba. Proponiendo que, al menos dentro de nuestro medio hospitalario, y por las características de estos pacientes, se pudiesen utilizar niveles más elevados de corte en las escalas evaluadas para la estimación de mortalidad.

En este estudio, la encefalopatía superior a grado 2 y los niveles de creatinina elevados fueron los dos factores individuales con significancia estadística predictiva de severidad de presentación del cuadro clínico; este efecto se puede explicar ya que dentro de la estimación de función hepática residual de un paciente, la encefalopatía es uno de los elementos que pueden marcar el situarlo en uno u otro estadio funcional, y por otro lado, es bien conocido que el impacto de la caída de la función renal en el paciente con hepatopatía descompensada puede llegar a ser mortal por el desarrollo de síndrome hepatorenal. Al comparar el efecto de las dos variables clínicamente significativas en el desenlace de un paciente podemos claramente observar que el hecho de estar ambas presentes, lleva a un porcentual de muerte de hasta 90%. Un tema de debate actual acerca de los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica y, que probablemente es la causa de más peso para mortalidad de este grupo de pacientes, es la estimación de su función residual previa al desarrollo de hepatitis aguda, razón por la cual probablemente el llevar una cuantificación minuciosa en seguimiento de la clase funcional mediante Child-Pugh (no evaluada en este estudio) y/o MELD previo al evento agudo pueden ser trascendentales como factores de riesgo.

A pesar que este estudio tiene la limitante de ser de índole retrospectiva, nos da una perspectiva amplia de cómo ingresa la población mexicana a hospitales de referencia de población con escasos recursos y/o en pobreza extrema, y de las diferencias en cuanto a presentación bioquímica de estos pacientes al compararlos con literatura mundial.

Razón por la cual se necesita la realización de estudios prospectivos y multicéntricos en este grupo de pacientes, probablemente considerando incluso nuevos parámetros y escalas pronóstico novedosas como el GAHS (*Glasgow alcoholic hepatitis scoring system*) que aún no se han aplicado dentro de la población mexicana.

CONCLUSION

En conclusión, MELD (>21) al ingreso, es un modelo útil y reproducible en la práctica clínica para predecir severidad y con ello la mortalidad a corto plazo en pacientes mexicanos con Hepatitis Alcohólica y éste a su vez es equivalente al tradicional Índice de Maddrey. Las variables pronóstico más importantes en esta cohorte de pacientes fueron la presencia de encefalopatía hepática > a grado 2 y la elevación de creatinina sérica >1.5 mg/dL.

En el análisis se observó que la utilidad en cuanto a pronóstico al ingreso de MELD e Índice de Maddrey no eran diferentes en la población estudiada. En los datos de nuestro actual estudio en el cual, se demostró que no existe una diferencia de utilidad pronóstica del Índice de Maddrey y del Score MELD. Esto se puede explicar por el grado de enfermedad y deterioro a nivel renal con el que los pacientes que se analizaron cursaban al momento del ingreso. Además, al comparar los diferentes resultados, el Índice de Maddrey no demostró ser significativamente superior en el grupo de pacientes con desenlace fatal, lo cual nos lleva a pensar, que los factores que confieren mayor objetividad, es el utilizar en su fórmula valores expresados logarítmicamente, o bien, emplear otras variables no utilizadas por el Score MELD como la edad y el deterioro renal. Incluso al comparar edad ($p = 0.01$), creatinina ($p = 0.02$) y urea ($p = 0.05$) entre ambos grupos, estas variables muestran significancia estadística. Ambos modelos pronóstico calculados al ingreso son importantes para predecir la severidad del cuadro clínico al ingreso al servicio de urgencias; identificar al grupo de pacientes con mayor riesgo y que son candidatos a intervención terapéutica, mediante corticoesteroides, para tratar de modificar su sobrevida. Como lo informado en la literatura^{7,9}. Al compararse las dos escalas en cuanto a mortalidad, se encontró que ambas son útiles, y que no existe una ventaja sustancial de MELD sobre Índice de Maddrey, aunque el Score MELD en cuanto a su utilidad en algunas patologías hepáticas aún no está totalmente dilucidada.

RECOMENDACIONES:

En México hacen falta estudios de índole prospectiva, multicéntrica y con seguimiento a largo plazo en pacientes con Hepatitis Alcohólica. Se han estudiado diversos parámetros, como el gradiente de presión portal que ha demostrado tener impacto en el pronóstico de pacientes con Hepatitis Alcohólica, por lo tanto, sería interesante, la evaluación del mismo en nuestra población.

Así mismo nuestro estudio tiene ciertas limitantes: 1) ser un análisis retrospectivo y de un solo centro; 2) en este estudio se excluyeron más de un tercio de los pacientes por no contar con los datos necesarios para análisis en el expediente clínico y por consecuencia, la muestra analizada es pequeña; y 3) no fue posible la realización de biopsia hepática para comprobación diagnóstica de Hepatitis Alcohólica en ninguno de los pacientes. Hubiese sido interesante contar con la confirmación histológica de Hepatitis Alcohólica para estratificar los diferentes factores de riesgo en pacientes con y sin cirrosis hepática y comparar la utilidad de las escalas pronosticas propuestas entre el grupo de estudio. Respecto a este último punto, se ha encontrado en un análisis prospectivo a la edad, MELD y el gradiente de presión de vena hepática como factores independientes de mortalidad a 90 días en el grupo de pacientes con Hepatitis Alcohólica sin cirrosis en la biopsia hepática¹.

Sin embargo, el ajuste al mejor punto de corte de las diferentes escalas en la población estudiada, nos muestra que las 2 escalas son buenas para la evaluación de la sobrevida intrahospitalaria del paciente con Hepatitis Alcohólica. En cuanto a las variables asociadas a severidad en estos pacientes; la edad, creatinina y urea, presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos estudiados en función de sobrevida. Esto alerta sobre la importancia de que el paciente con Hepatitis Alcohólica, desarrolle insuficiencia renal dentro del internamiento.

BIBLIOGRAFIA

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

2- Haber PS, Warner R, Seth D, Gorrel MD, McCaughan GW. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1332-44.

3- Menon KV, Gores GJ, Shah VH. Patogénesis, diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis. Mayo Clin Proc 2001;76:1021-9.

4- Horie Y, Ishii H, Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. Alcohol Clin Exp Res 2005;29:251S-258S.

5- McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2022-36.

6- Maddrey W, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey F, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978;75:193-9

7- Kulkarni K, Tran T, Medranodiscriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. J Clin Gastroenterol 2004;38:453-9

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

9- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KW, et al. MELD accurately mortality in patients with alcoholic hepatitis. Hepatology 2005;41:353-8.

10- Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut 2005;54:1174-9.

11- Tilg H, Kasre A. Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: the long awaited progress? Gut 2005;54:1057-9.

12. Montull S, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Uchida T, Rodés J Alcoholic foamy degeneration in Spain. Prevalence and clinicopathological features. *Liver* 1989; 9: 79-85.
13. Takada A, Nei J, Matsuda Y Clinicopathological study of alcoholic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 660-666.
14. Parés A, Bosch J, Bruguera M, Rodés J Características clínicas y criterios pronósticos en la hepatitis alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 1978; 1: 118-123.
15. Maddrey WC Alcoholic hepatitis: Clinicopathological features and therapy. *Sem Liver Dis* 1988; 8: 91-102.
16. Worner TM, Lieber CS Perivenular fibrosis as a precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985; 254: 627-630.
17. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OWF Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis of pure fatty liver. *Lancet* 1985; 346: 987-990.
18. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2: 33-42.
19. Mezey E Treatment of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 210-216.
20. Morgan TR Treatment of alcoholic hepatitis. *Sem Liver Dis* 1993; 13: 384-394.
21. Caballería J Tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica. En: Rodés J, Chantar C, eds. VII Curso de Actualización en Gastroenterología y Hepatología. Barcelona: J.R. Prous, 1994.
22. McCullough AJ, O'Connor JFB Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022-2036.
23. Caballería J, Parés A, Bru C, Mercader A, García Plaza A, Caballería L, et al Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized, double-blind, placebo-control trial. *J Hepatol* 1998; 28: 54-60.
24. Morgan MY The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 1996; 31: 117-134.

25. Carithers JRL, Herlong HF, Diehl MA, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-690.
26. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Thèodore C, Chaput JC, Benhamou JP A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-512.
27. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: Results of a Department of Veterans Cooperative Study. *Hepatology* 1993; 17: 564-576.
28. Schenker S, Halff GA Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Semin Liver Disease* 1993; 13: 196-209.
29. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1.090-1.096.
30. Kershenobich D, Vargas F, García-Tsao G, Pérez-Tamayo R, Gent M, Rojkind M Colchicine treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.709-1.713.
31. Keiding S, Badsberg JH, Becker U, Bensten KD, Bonnevie O, Caballería J, et al The prognosis of patients with alcoholic liver disease. An international randomized, placebo-controlled trial of the effect of malotilate on survival. *J Hepatol* 1994; 20: 454-460.

32. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9: 105-113.
33. Parés A, Planas R, Torres M, Caballería J, Viver JM, Acero D, et al Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28: 615-621.
34. Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, Leo MA Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994; 106: 152-159.
35. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A et al S-adeosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1.081-1.089.
36. Sherman D, Williams R Liver transplantation and the alcoholic patient. *Alcohol Alcohol* 1995; 30: 141-143.
37. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: 212-219.
38. Pereira SP, Williams R Liver transplantation for alcoholic liver disease at King's College Hospital: Survival and quality of life. *Transplant Surg* 1997; 3: 231-239

CEDULA RECOLECTORA DE DATOS EXPEDIENTES ARCHIVO GENERAL HOSPITAL
VILLA SSA

REGISTRO	GENERO	EDAD	TP	CONTROL TP	BT	INR	CREATININA
9726	FEM	56	18.2		5	1.06	3
183261	FEM	49	15		2	2.5	2.3
183305	MAS	60	19		6	3.5	5
183447	MAS	40	30		2	2.2	4
175510	MAS	48	19		1.6	1.5	3
24096	MAS	56	17.2		4	2.3	2.6
184470	MAS	59	12		1	1.0	1.5
184711	MAS	60	12		3	2.5	2
184113	MAS	45	16		1.3	2.0	.8
185091	MAS	48	25		3.3	1.5	1.8
185480	FEM	46	28		8	2.0	2
186119	MAS	55	30		4	3.5	3.7
171778	FEM	59	20		3	3.2	1.5
83185	MAS	46	13		1	2.2	0.5
183272	MAS	56	19		5	1.8	2.7
12678	MAS	41	20		2.2	3.0	3.2
184284	MAS	50	12.2		.9	1.2	1
184471	MAS	60	17		3.1	1.7	2.2
184398	FEM	58	16		4	2.0	1.3
184525	MAS	54	36		2	4	3
185520	MAS	48	35		2.9	3.4	4
185704	MAS	49	38		6	3.9	10
396201	MAS	50	17		0.8	2.0	2.5
186064	MAS	59	27		2.7	3.0	2.8
186107	FEM	60	14		1.5	1.5	1
186119	MAS	48	17		2	1.4	2
186230	MAS	40	28		1.9	2.5	2.7
186321	MAS	58	20		3	2.9	1.5
186432	MAS	43	22		4.2	2.0	1.8
186367	FEM	55	38		16	3.9	6
186431	FEM	60	39		30	3.0	10
187400	FEM	48	34		28	2.9	8
187426	MAS	59	37		16	2.5	4
187560	MAS	40	35		25	3.0	2
187643	MAS	60	28		19	2.7	3.8
187648	MAS	59	33		29	3.5	4
187653	MAS	50	38		33	2.8	5
187710	FEM	49	12		1.9	1.7	1.5
187730	FEM	55	14		3.5	1.2	1.7
187738	MAS	58	34		28	2.5	6
187760	MAS	40	32		30	2.9	4
187853	MAS	60	29		2.9	2.0	3.2
187930	MAS	49	16		1.3	1.3	2

188324	FEM	60	36		29	3.5	7
188530	FEM	57	27		3	2.9	3
188643	FEM	45	20		2	2.5	2.4
188720	FEM	57	19		4	2.0	2.9
188872	FEM	60	40		34	4.0	10
188934	FEM	44	38		27	3.5	5
188936	MAS	60	39		30	4.0	8

REGISTRO	ASCITIS	STD	ENCEFALOPATIA
9726	No	No	No
183261	Si	No	Si
183305	Si	No	No
183447	Si	No	Si
175510	No	No	Si
24096	No	Si	Si
184470	Si	Si	No
184711	Si	Si	No
184113	Si	No	Si
185091	Si	Si	Si
185480	Si	Si	Si
186119	Si	Si	Si
171778	Si	Si	Si
83185	Si	Si	Si
183272	No	Si	Si
12678	No	No	No
184284	Si	No	No
184471	Si	No	No
184398	Si	No	No
184525	Si	Si	Si
185520	Si	Si	Si
185704	No	Si	Si
396201	Si	Si	Si
186064	si	Si	Si
186107	Si	Si	Si
186119	Si	No	No
186230	No	No	No
186321	No	Si	Si
186432	No	Si	Si
186367	Si	No	No
186431	Si	No	No
187400	Si	Si	Si
187426	Si	Si	Si
187560	No	No	No

187643	Si	Si	No
187648	Si	Si	No
187653	Si	Si	No
187710	No	No	No
187730	No	Si	Si
187738	Si	Si	Si
187760	Si	Si	Si
187853	Si	No	Si
187930	Si	No	Si
188324	Si	Si	Si
188530	Si	No	Si
188643	Si	No	Si
188720	No	No	Si
188872	Si	Si	Si
188934	Si	Si	Si
188936	Si	Si	Si

Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: MADDREY

Positivo si es mayor o igual que(a)	Sensibilidad	1 - Especificidad
-4,000	1,000	1,000
,8000	1,000	,980
1,5000	1,000	,959
3,0000	1,000	,939
4,5000	1,000	,918
5,5000	1,000	,878
6,5000	1,000	,857
8,5000	1,000	,816
11,0000	1,000	,776
13,0000	1,000	,755
14,5000	1,000	,735
17,0000	1,000	,714
20,0000	1,000	,653
21,5000	,000	,612
22,5000	,000	,592
24,0000	,000	,571
25,5000	,000	,531
26,5000	,000	,469
27,5000	,000	,429
29,0000	,000	,388
31,0000	,000	,367
32,5000	,000	,347
33,5000	,000	,306
34,5000	,000	,286
36,0000	,000	,265
37,5000	,000	,224
40,5000	,000	,204
44,0000	,000	,184
46,0000	,000	,122
48,0000	,000	,102
49,5000	,000	,082
52,5000	,000	,061
59,0000	,000	,020
64,0000	,000	,000

La variable (o variables) de resultado de contraste: MADDREY tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.