



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA**

**NIVELES SÉRICOS DE GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA COMO  
INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN  
HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**CLÍNICA**

**PRESENTA:**

**DRA. LIZBETH GEUGUER CHÁVEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DR. CESAR IVAN ELIZALDE BARRERA  
DR. JESÚS GUERRERO GONZALEZ**

**2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**NIVELES SÉRICOS DE GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA COMO  
INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN  
HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA.**

**AUTOR: DRA. LIZBETH GEUGUER CHÁVEZ**

**Vo. Bo.**

**DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO**

---

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA  
INTERNA**

**Vo. Bo.**

**DR. ANTONIO FRAGA MOURET**

---

**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**NIVELES SÉRICOS DE GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA COMO  
INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN  
HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA.**

**AUTOR: DRA. LIZBETH GEUGUER CHÁVEZ**

**Vo. Bo.**

**DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA**

---

**DIRECTOR DE TESIS**

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE TICOMAN**

**Vo. Bo.**

**DR. JESÚS GUERRERO GONZÁLEZ**

---

**DIRECTOR DE TESIS**

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE IZTAPALAPA**

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

***"Quien prefiera la explicación imaginada a la verdad austera, quien huya del análisis y quiera refugiarse en la síntesis, quien guste más del ropaje con que se visten las ideas que el rigor científico que las nutre, no tiene aptitudes para ser médico".***

***Anónimo.***

Dedicado y en agradecimiento a mi madre María Cristina Chávez Meneses, por su amor, su tiempo, dedicación y apoyo incondicional en todo momento, pero sobre todo por estar a mi lado en las situaciones más difíciles, por su confianza y por hacer de mí la persona que soy ahora, porque en cada uno de mis éxitos va implícita su colaboración y esfuerzos, simplemente por ser mi ejemplo a seguir.

.... Gracias por hacer de mis sueños, tus sueños....

A mi padre Aurelio Armando Geuguer Tapia, por su apoyo y por ser para mí un ejemplo de responsabilidad, profesionalismo y perseverancia.

A mis hermanos Jessica Cristina, Antonio Armando y Karen Susana, por brindarme cariño, apoyo y comprensión durante todos estos años.

A mis profesores, que con paciencia me han compartido conocimientos y experiencias, pero principalmente por ser un ejemplo siempre de calidad y ética profesional.

## ÍNDICE

### **NIVELES SÉRICOS DE GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT) COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA SEVERA.**

#### **1. INTRODUCCIÓN**

1.1 Antecedentes

#### **2. ASPECTOS CONCEPTUALES**

2.1 Planteamiento del problema.

2.2 Pregunta de investigación.

2.3 Justificación.

2.4 Hipótesis

2.4.1 Hipótesis Nula.

2.4.2 Hipótesis Alterna.

2.5 Objetivos

2.5.1 Objetivo General.

2.5.2 Objetivos Secundarios.

#### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

3.1 Forma y tipo de investigación.

3.2 Definición de las variables de estudio.

3.3 Población de estudio

3.3.1 Tipo de muestreo.

3.3.2 Cálculo de la muestra.

3.3.3 Criterios de estudio.

3.3.3.1 Criterios de inclusión.

3.3.3.2 Criterios de no inclusión.

3.3.3.3 Criterios de interrupción.

3.3.3.4 Criterios de eliminación.

#### **4. PROCEDIMIENTOS**

4.1 Estrategias para recolección de datos.

4.2 Fuentes e instrumentos para la recolección de datos.

#### **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **6. RESULTADOS**

#### **7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

#### **8. CONCLUSIONES**

#### **9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

#### **10. ANEXOS**

## RESUMEN

**Introducción:** La hepatitis alcohólica (HA) es uno de los principales problemas de salud en México, su mortalidad es de 30 a 60% en la forma severa. La gamaglutamil transpeptidasa (GGT) es un parámetro sensible de enfermedad hepática inducida por alcohol (EHIA). Lo que nos sugiere que la GGT, es un indicador de tejido hepático sano, por lo tanto los pacientes con HA severa con niveles séricos elevados de ésta, presentarán una mejor recuperación y evolución.

**Objetivo:** Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de GGT con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HA severa.

**Diseño del estudio:** Observacional, analítico, cohorte.

**Material y métodos:** Se incluyeron 48 pacientes en total con diagnóstico de HA severa, 24 pacientes con GGT mayor a 300 U/L y 24 pacientes con GGT menor a 300 U/L. Se midieron los niveles séricos de GGT y bilirrubinas totales (BT) al ingreso y posteriormente a los 28 días. Se registró presencia de Encefalopatía Hepática (EH), Falla Renal Aguda (FRA), infecciones, Hemorragia de Tubo Digestivo Alto (HTDA) y se documentaron los días de estancia intrahospitalaria (DEIH), así como el número de muertes atribuidas a la HA, presentadas en cada grupo.

**Resultados:** La asociación de GGT con la mortalidad en pacientes con HA severa, a través de  $\chi^2$  fue de 2.087 con un valor de  $p = 0.149$ , el RR fue de 0.643 con un IC del 95% de 0.135 a 1.365. Para la EH, la  $\chi^2$  fue de 4.463 con una  $P < 0.05$ , el RR fue de 0.632 con un IC del 95% de 0.403 a 0.99. Para la FRA la  $\chi^2$  fue de 7.056 con una  $p < 0.05$ , el RR, fue de 0.357, con un IC del 95% de 0.153 a 0.836. La  $\chi^2$  para la HTDA fue de 2.009 con una  $p > 0.05$  y un RR de 4.000, con un IC del 95% de 0.482 a 33.22 El desarrollo de procesos infecciosos dio como resultado una  $\chi^2$  de 4.364, con un valor de  $p < 0.05$ . La presencia de respuesta al tratamiento, obtuvo una  $\chi^2$  de 0.99, con un valor de  $p = 0.32$ , con un RR de 0.587 con un IC del 95% de 0.203 a 1.693.

**Conclusiones:** Los niveles séricos de GGT elevados no se asociaron con menor mortalidad en los pacientes con HA severa, sin embargo si demostraron ser un factor protector para el desarrollo de complicaciones como la EH, FRA y desarrollo de infecciones, no así para la HTDA. No se encontró asociación entre los niveles séricos de GGT y el número de DEIH, respuesta al tratamiento y niveles de BT al ingreso y 28 días posteriores

**Palabras clave:** hepatitis alcohólica severa, gamaglutamil transpeptidasa, mortalidad, encefalopatía hepática, falla renal aguda, infecciones y hemorragia de tubo digestivo.

## **SUMMARY**

**Introduction:** Alcoholic Hepatitis (AH) is one of the major health problems in Mexico, its mortality is 30 – 60% in the severe form. The gamma glutamyl transpeptidase (GGT) is a sensitive parameter of liver disease induced by alcohol (LDIA). The above data suggests that serum GGT, is an indicator of liver tissue healthy, therefore patients with severe HA with elevated serum levels of this have a better recovery and evolution.

**Objective:** To determine whether there is an association between serum GGT with hospital mortality in patients with severe AH.

**Study design:** Observational, analytic, cohort.

**Material and methods:** We included 48 patients in total with diagnosis of severe AH, 24 patients with high to 300 U/L and 24 patients with low to 300 U/L. Measured of serum GGT levels and total bilirubin (TB) at admission y at 28 days. Registering developing of Hepatic Encephalopathy (HE), Acute Renal Failure (ARF), infections, Upper Gastrointestinal Bleeding (UGB) and documented the days hospital stay (DHS) just as number of deaths attributed to the AH presented in each group.

**Results:** The association of GGT with mortality in patients with severe AH using  $\chi^2$  was 2,087 with a value of  $p = 0.149$ , RR was 0.643 with CI 95% from 0.135 to 1.365. For HE, the  $\chi^2$  was 4.463 with a  $p < 0.05$ , the RR was 0.632 with CI 95% from 0.403 to 0.99. For the presence of ARF the  $\chi^2$  FRA was 7.056 with a  $p < 0.05$ , the RR was 0.357, with CI 95% in 0.153 to 0.836. The  $\chi^2$  for HTDA was 2.009 with a  $p > 0.05$  and a RR of 4.000, with 95% CI 0.482 to 33.22. The development of infectious processes resulted in a  $\chi^2$  of 4,364, with a value of  $p < 0.05$ . The presence of treatment response, obtained a  $\chi^2$  of 0.99, with a  $p$  value = 0.32, with a RR of 0.587 with CI 95% in 0.203 to 1.693.

**Conclusions:** The elevated serum GGT were not associated with lower mortality in patients with severe HA, however it proved to be a protective factor for the development of complications such as HD, FRA and development of infections, not to the UGB. No association was found between serum GGT levels and the number of DEIH, response to treatment and BT levels at admission and 28 days after.

**Keywords:** Severe alcoholic hepatitis, gamma-glutamyl transpeptidase, mortality, hepatic encephalopathy, acute renal failure, infections and gastrointestinal bleeding.

# **NIVELES SERICOS DE GAMAGLUTAMIL TRANSPEPTIDASA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA.**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Antecedentes:**

La mortalidad asociada al consumo de alcohol es desproporcionalmente alta entre la población joven, se estima que aproximadamente 30 años de vida son perdidos por la muerte asociada al consumo de alcohol <sup>(1)</sup>.

La Enfermedad Hepática Inducida por Alcohol (EHIA), ocurre en pacientes quienes consumen alcohol de forma excesiva. Se estima que para el año 2050, habrá más de un millón de casos reportados de EHIA en México <sup>(2)</sup>.

La Hepatitis Alcohólica (HA), es un importante problema de salud en México, se considera una de las primeras causas de mortalidad general, siendo la tercera causa en hombres de 15 a 64 años de edad. Actualmente constituye una de los principales motivos de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad <sup>(4)</sup>.

La EHIA predomina en los hombres. El grupo de edad con un alto riesgo de hospitalización por EHIA se encuentra entre 45 a 64 años, con una prevalencia de 94.8 por cada 10,000 habitantes <sup>(2)</sup>. En 1997, la tasa de mortalidad ajustada a edad, por EHIA fue de 3.8 por 100,000, que corresponde al 28% de las muertes por enfermedad hepática <sup>(5)</sup>.

La incidencia precisa de la HA no está bien establecida, mientras que la prevalencia es de aproximadamente 20% <sup>(7)</sup>. Alrededor del 10 al 35% de los pacientes con consumo excesivo de alcohol presentan cambios en la biopsia hepática compatibles con HA <sup>(2)</sup>.

La mortalidad relacionada a HA no se ha visto incrementada en los últimos 24 años, esto puede deberse a que es poco diagnosticada, por lo que el verdadero impacto de la HA en relación a la mortalidad puede ser subestimada. Actualmente se estima una mortalidad de aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100 000 habitantes <sup>(4)</sup>. Con respecto a la mortalidad a corto plazo de la HA, es de alrededor del 15% a 30 días y del 39% a un año, sin embargo ésta se va a ver estrechamente relacionada con la severidad, siendo del 20% en las formas leves y entre 30 a 60% en la HA severa. En cuanto a la mortalidad a largo plazo, va a depender del desarrollo de cirrosis la cual se presenta del 10 al 20% de pacientes con HA, y esto se verá influido por la cantidad de alcohol consumido y la abstinencia al mismo. En los individuos con cese absoluto de la ingesta de alcohol, se recupera la función hepática y la reversión con normalización de la histología hepática se describe en el 10%, por lo tanto la abstinencia al alcohol es un factor determinante del pronóstico a largo plazo <sup>(7)</sup>.

La HA forma parte del espectro de EHIA, se caracteriza por la presencia de ictericia y falla hepática, posterior a una ingesta significativa de alcohol (aproximadamente 100 gramos al día).

La edad típica de presentación es entre los 40 a 60 años. El sexo femenino se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HA, sin embargo el número de hombres que beben en exceso es mayor, por lo que son más los hombres los que la desarrollan.

El signo cardinal de la HA es la ictericia de inicio rápido. Otros signos y síntomas incluyen fiebre, ascitis y pérdida muscular proximal, mientras que los pacientes con HA severa pueden presentar Encefalopatía Hepática (EH). A la exploración física se encuentra hepatomegalia dolorosa. La persistencia de la ictericia y el desarrollo de falla renal significan un pobre pronóstico.

La recuperación de la HA se ve influida principalmente por la suspensión de la ingesta de alcohol, el grado de severidad y la administración del tratamiento adecuado de forma temprana. Desafortunadamente, a pesar de que la administración del tratamiento adecuado y de forma temprana, la recuperación de la HA no está garantizada, por lo que un diagnóstico apropiado y tratamiento temprano resultan esenciales.

Existe una relación dosis dependiente, entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar EHIA. Alrededor del 90% al 100% en pacientes con abuso de alcohol presentan esteatosis hepática, del 10 al 35% HA y del 8 al 20% tienen cirrosis secundaria a la ingesta de alcohol <sup>(7)</sup>.

Las vías de metabolismo del etanol generan especies reactivas de oxígeno (ERO) que son inductores potenciales de la peroxidación lipídica, lo cual causa muerte del hepatocito por necrosis o apoptosis.

Los altos niveles de endotoxemia también se han documentado entre pacientes con HA aguda, probablemente a causa de un incremento de la permeabilidad intestinal. Cuando la endotoxina (lipopolisacárido, LPS), entra a la circulación portal, y se une a la proteína fijadora de LPS, este complejo se une con el receptor CD14 en la membrana celular de las células de Kupffer, induciendo su activación, para esto se requiere de tres tipos de proteínas celulares: CD14 (antígeno de diferenciación de monocitos), receptor toll-like 4 (TLR4) y la proteínas MD2. Las vías descendientes de señalización del TLR4, incluyen la activación del gen de la proteína de respuesta del crecimiento temprano 1 (EGR1), el gen del factor nuclear de transcripción -  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y el receptor de TLR4, que contiene un dominio inducido por el interferón beta (TRIF). El ERG1 juega un papel clave en la estimulación de la producción de TNF- $\alpha$  a través del lipopolisacárido, cuya ausencia previene la EHIA en modelos experimentales. La señalización dependiente de TRIF contribuye al daño hepático inducido por alcohol mediado por TLR4 <sup>(5)</sup>.

Los estudios realizados en ratas y ratones sugieren que la actividad de las células de Kupffer y hepatocitos, son fuente de radicales libres (especialmente intermediarios reactivos de oxígeno). El estrés oxidativo va a mediar el daño

hepático producido por alcohol, a través de la actividad del citocromo P450 - 2E1, (relacionado con el daño mitocondrial), la activación de la apoptosis dependiente del RE y la sobre regulación de la síntesis de lípidos.

La producción de TNF- $\alpha$ , por las células de Kupffer parece jugar un papel central en la génesis de la HA, por lo que los altos niveles de TNF- $\alpha$  se han correlacionan con mortalidad. La expresión del gen del TNF- $\alpha$  se ha visto incrementada en el tejido hepático de los pacientes con HA severa en un estudio único. La citotoxicidad hepática inducida por el TNF  $\alpha$  es mediada a través del TNF-R1. La capacidad de peroxidación del TNF  $\alpha$  en los hepatocitos es restringida a la mitocondria y es exacerbada por la depleción del glutatión mitocondrial inducido por el alcohol, lo que sugiere que la mitocondria es el blanco del TNF  $\alpha$ . El TNF- $\alpha$ , media estos efectos por su unión a dos moléculas de superficie celular, TNF R1 y TNF R2. El TNF R1 es el principal inductor de hepatotoxicidad a través de la necrosis o apoptosis <sup>(5)</sup>.

El alcohol es metabolizado en los hepatocitos a través de la oxidación a acetaldehído y subsecuentemente a acetato. El metabolismo oxidativo del alcohol genera un exceso de equivalentes reducidos, principalmente en forma de Dinucleótido Adenin Nicotinamida (NAD) que es precursor del NADH (Dinucleótido Adenin Nicotinamida reducido). Los cambios en la reducción-oxidación del NADH a NAD<sup>+</sup> en el hígado inhiben potencialmente la oxidación de los ácidos grasos y los ácidos tricarboxílicos cíclicos y puede promover la lipogénesis.

Además el etanol promueve el metabolismo lipídico a través de la inhibición del receptor activador de la proliferación peroxisomal  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) y la AMP cinasa y la estimulación de la proteína 1 fijadora del elemento regulador del estero, un factor de transcripción unido a la membrana. La reducción de las enzimas que convierten a la homocisteína en metionina incrementa la concentración de homocisteína, creando estrés en el RE. La proteína de unión al elemento regulador de estero 1c (SREBP 1c) es incrementada por el RE en respuesta al estrés iniciando la transcripción de los genes que involucran la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. En conjunto estos mecanismos resultan en un efecto de remodelación hepática con depósito de grasas <sup>(5)</sup>.

La administración de etanol causa el incremento del citocromo mitocondrial c y la expresión del ligando Fas, que induce apoptosis hepática a través de la vía de activación de la caspasa 3. Además la conjunción de las acciones del TNF  $\alpha$  y las señales apoptóticas mediadas por el Fas pueden incrementar la sensibilidad de los hepatocitos a la lesión, a través del incremento en la actividad de las células T natural killer (NK), en el hígado <sup>(1)</sup>. La disminución de la unión del receptor  $\alpha$  activador de la proliferación del peroxisoma (PPAR  $\alpha$ ) al DNA (ácido desoxirribonucleico) reduce la expresión de los genes involucrados en la oxidación de ácidos grasos. El transporte de glutatión del citoplasma a la mitocondria está disminuido. La activación del Fas y el receptor 1 del TNF  $\alpha$  (TNF R1) activa a la caspasa 8, causando lesión mitocondrial y abren los poros de

transición mitocondrial (MTP), incrementando el citocromo c y la actividad de las caspasas, lo cual contribuye a la apoptosis. La activación del TNF R1 lleva a la activación del factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y la expresión de los genes que promueve la supervivencia de las células <sup>(1)</sup>.

En los pacientes con HA, se presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, alrededor del 60% de pacientes con hepatitis alcohólica leve a moderada permanecen asintomáticos, sin embargo, se puede presentar el cuadro completo característico con presencia de hepatomegalia dolorosa, ictericia, fiebre, malestar, letargia, anorexia, náusea y vómito. Muchos pacientes presentan pérdida ponderal importante y un estado de malnutrición el cual se ha observado en el 90% de los casos. Al examen físico es usual encontrar datos de enfermedad hepática crónica como nevos y telangiectasias faciales, el eritema palmar, contractura palmar de Dupuytren e hipertrofia de las glándulas parótidas <sup>(3)</sup>.

La HA severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre hepatomegalia e ictericia e incluso puede manifestarse como un cuadro de falla hepática aguda. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues deben considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño encefálico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff). La presencia de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico se puede deber a sepsis, uso de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal <sup>(4)</sup>.

En pacientes con HA se observa una elevación en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT). La AST es más sensible (50%) que la ALT (35%), sin embargo la ALT es más específica (86%) que la AST (82%). En la HA aguda los niveles séricos AST y la ALT se encuentran elevados, pero los niveles de AST, son mayores a los niveles de ALT. La relación de AST con la ALT es usualmente mayor de dos, aunque este hallazgo no es específico ni sensible, aunque cuando los niveles séricos de AST superan las 300 UI por mililitro esta relación de AST/ALT mayor de 2 puede observarse en 80% de los pacientes. Los mecanismos propuestos que explican esta alta relación, son la reducción de la actividad de la alanino aminotransferasa hepática, la depleción inducida por el alcohol de la 5'-fosfato piridoxal hepática y el incremento del aspartato mitocondrial hepático <sup>(2)</sup>.

Otros parámetros bioquímicos que se observan con frecuencia incluyen elevación de las bilirrubinas totales, la hipokalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia. Los niveles bajos de zinc, la hipoalbuminemia y los niveles bajos de nitrógeno ureico sérico pueden indicar malnutrición.

Un volumen corpuscular medio (VCM) elevado se encuentra con frecuencia en quienes ingieren más de 50 gramos de alcohol al día, con una sensibilidad de 27 a 52% y una especificidad del 85% al 90%. El recuento de leucocitos está frecuentemente elevado, en un rango de 12 a 20 x 10<sup>9</sup> /L, aunque puede presentar

un patrón de elevación similar al observado en las reacciones leucemoides. La trombocitopenia es un dato común y puede ser transitoria o persistente en quienes presentan cirrosis concomitante. El INR se encuentra elevado.

En contraste con los niveles séricos de transaminasas, la elevación de la bilirrubina total y la prolongación del tiempo de protrombina refleja la severidad y son utilizados como indicadores pronósticos <sup>(3)</sup>. Un incremento en el nivel de creatinina sérica, es un signo de mal pronóstico.

Otro parámetro de laboratorio que se modifica en los pacientes con EHIA, son los niveles séricos de gamma glutamil transpeptidasa (GGT), se ha observado que su elevación, es más sensible (70%) pero menos específica (65% a 80%), que la elevación de la AST o ALT, en las personas con consumo excesivo de alcohol. Debido a que la GGT se encuentra en muchos órganos y que además diversas sustancias inducen las enzimas microsomales, la especificidad de la elevación de ésta es limitada.

La GGT es una enzima que facilita el transporte de amino ácidos a través de las membranas celulares y juega un papel clave en el metabolismo del glutatión.

La actividad de la GGT es un indicador sensible de trastornos hepatobiliares y su determinación es ampliamente utilizada como una prueba de laboratorio de rutina, ya que se ha aceptado como un indicador más sensible de colestasis o de inducción enzimática por alcohol u otros fármacos.

La GGT se encuentra en las células hepáticas y epiteliales de los conductos biliares. Esta es realmente sensible pero pobremente específica para enfermedad hepática, ya que puede estar incrementada en el infarto agudo al miocardio, falla renal, diabetes, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y alcoholismo. La exposición a fármacos y otras sustancias induce hiperactividad de las mitocondrias (inducción enzimática), dentro de estas se incluyen alcohol, insecticidas, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina, lo que incrementa los niveles de GGT, por lo tanto, tiene un pobre valor predictivo positivo (VPP del 32%) para enfermedad hepática. Sin embargo la presencia de un incremento de GGT dos veces por arriba al límite normal superior en pacientes con una relación AST/ALT por arriba de dos, acompañado de la presencia de anemia macrocítica y leucocitosis igual o mayor a 12,400 células por  $\text{mm}^3$ , son parámetros fuertemente sugerentes de EHIA <sup>(5)</sup>.

Existen diferentes formas de GGT séricas, la primera secuencia de las proteínas es semejante y la variabilidad de estas formas resulta de diferencias en los carbohidratos terminales que contienen y a los componentes séricos a los que se unen entre los que se encuentran las lipoproteínas, lípidos e inmunoglobulinas. Las distintas características de las diferentes formas de la GGT sérica son denominadas isoenzimas.

Varias sugerencias se han hecho acerca de la utilidad clínica de los niveles séricos de las diferentes isoenzimas de GGT, especialmente intentando superar la

falta de especificidad de la medición de la GGT sérica total. Desde 1961, la determinación de GGT sérica fue propuesta como marcador útil de diversos trastornos hepáticos.

Posteriormente otros autores demostraron que la elevación de GGT sérica ocurría como resultado de la inducción de enzimas por diferentes drogas y una variedad de condiciones clínicas, como alteraciones cardíacas, pancreáticas, renales, tiroideas, pulmonares y neurológicas, diabetes mellitus y dislipidemia. En consecuencia la especificidad de estas medidas para la detección del abuso de alcohol era pobre.

Por lo anterior algunos autores sugirieron que la elevación de las isoenzimas de la GGT, podían mejorar la especificidad de la GGT total, pudiendo existir correlación entre los tipos de isoenzimas y las diferentes condiciones clínicas.

Bellini y colaboradores, en 1996 realizaron la separación y determinación de las isoenzimas de la GGT a través de la electroforesis en gel agarosa en 20 pacientes alcohólicos (6 de ellos con diagnóstico de cirrosis y 14 con diagnóstico de esteatosis hepática alcohólica) y estos resultados fueron comparados con 50 voluntarios sanos, 43 afectados por infección de virus de hepatitis C crónica, 36 pacientes con cirrosis post infección por virus de hepatitis B ó C y en 52 pacientes epilépticos con tratamiento con antiepilépticos por largo tiempo. Se obtuvieron 11 isoenzimas denominadas 0a, 0b, 1a, 1b, 2<sup>a</sup>, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 4b <sup>(6)</sup>.

En los pacientes alcohólicos se determinaron 9 fracciones y los patrones electroforéticos observados fueron significativamente diferentes a los observados en los voluntarios sanos y en los pacientes con infección crónica por VHC.

No se observaron diferencias en los patrones electroforéticos en los pacientes con abuso de alcohol y los pacientes epilépticos. En los pacientes alcohólicos se observaron diferencias significativas entre los patrones electroforéticos en relación con el grado de daño hepático, los patrones electroforéticos en pacientes cirrosis relacionada a la ingesta de alcohol y la cirrosis post hepatitis difirieron significativamente. La separación de las múltiples isoenzimas de la GGT fue altamente sensible y reproducible, de tal forma que fue propuesto como un estudio complementario para el diagnóstico de la EHIA <sup>(6)</sup>.

Con respecto a la histología, en los pacientes con HA, se revela una lesión hepatocelular caracterizada por hepatocitos en forma de balón, con presencia de cuerpos de inclusión eosinófilos amorfos llamados cuerpos de Mallory, rodeados por neutrófilos. La presencia de esteatosis hepática, es un hallazgo común. La fibrosis intrasinusoidal (en el espacio entre la célula endotelial y el hepatocito) es una lesión característica. La fibrosis perivenular, periportal y la cirrosis son patrones típicos de la fibrosis producida por alcohol, que frecuentemente coexisten con los hallazgos de la HA.

La HA severa, se va a caracterizar por afección intensa de la zona perivenular,

con formación de puentes necróticos centro-centrales y centro-portales, la necrosis celular origina áreas de colapso, con formación de puentes fibróticos. La denominada necrosis hialina esclerosante se observa en casos extremos como resultado de pérdida masiva de hepatocitos. En fases avanzadas hay desorganización de la arquitectura hepática, quedando el parénquima rodeado de puentes necróticos <sup>(4)</sup>.

### **Pronóstico:**

Hasta este momento podemos concluir que la HA es una afección hepática severa con un alto índice de mortalidad, siendo la falla hepática, el sangrado gastrointestinal y las infecciones las principales causas de muerte en estos pacientes <sup>(18)</sup>.

La mortalidad de los pacientes con HA hospitalizados, varía de forma amplia. Se ha encontrado que la mortalidad a corto plazo (definida como menor a 12 semanas) oscila entre el 15% al 55% en pacientes con HA leve y severa respectivamente. Por lo que resulta de suma importancia identificar aquellos pacientes que pueden beneficiarse de una intervención terapéutica más agresiva, de aquellos para los que el riesgo de la terapéutica supera al beneficio.

Por lo tanto, la determinación del grado de severidad de la HA, es útil como indicador predictor de mortalidad, además de servir como una guía en la toma de decisiones terapéuticas <sup>(5)</sup>.

La mayoría de los sistemas de calificación clínica de la EHIA, están derivados de estudios con pacientes con cirrosis hepática, sin embargo se han establecido recientemente, sistemas específicos para HA. Estos sistemas consideran una variedad de factores para predecir la evolución del paciente, con respecto a diversos eventos. Así dentro de los sistemas de calificación de la severidad de la lesión hepática asociada al consumo de alcohol se incluyen el de Child – Pugh – Turcotte (CPT), éste es frecuentemente utilizado para estadificar la severidad de los pacientes con cirrosis, en el cual se incluyen variables clínicas y de laboratorio, y la Función Discriminante de Maddrey (FDM), el cual ha sido aplicado de forma amplia en los pacientes con HA.

Otros modelos clínicos matemáticos usados más recientemente, son el Modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Terminal (Model for End-stage Liver Disease, MELD) y la Calificación de Glasgow para la Hepatitis Alcohólica (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS), las cuales buscan establecer herramientas más efectivas para predecir la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de HA.

La Función Discriminante de Maddrey (FDM), fue descrita en 1978, siendo utilizada para la predicción del riesgo de mortalidad en un paciente con diagnóstico de HA, a través de la estratificación de su severidad y de ese modo identificar un subgrupo de pacientes que se pudieran beneficiar de la intervención con corticoesteroides. En un inicio la obtención de un valor de FDM (  $[4.63 \times \text{tiempo de protrombina}] + \text{bilirrubinas totales}$  ), mayor de 93 puntos era indicador

de pobre pronóstico, sin embargo en 1989, fue modificada en el contexto de un ensayo clínico controlado utilizando placebo y corticoesteroide de forma más extensa, encontrándose que la presencia de EH y una Función Discriminante de Maddrey modificada (mFD) ( $4.6 \times [\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{el tiempo de protrombina testigo}] + \text{bilirrubinas totales}$ ), mayor a 32 puntos, se correlacionaba altamente con una mortalidad a corto plazo de más del 50% de pacientes con HA. Actualmente, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda el uso del mFD para determinar la severidad de los pacientes con HA, estableciendo como valor de referencia igual o mayor a 32 puntos, como un parámetro para el inicio de tratamiento con corticoesteroides.

Sin embargo, la mFD predice de forma pobre la evolución en los pacientes con diagnóstico de HA, por lo que no resulta necesariamente la mejor manera de valorarlo. Kulkarni y colaboradores reportaron recientemente que pacientes con mFD bajo (menor o igual a 32 puntos) pueden presentar también una mortalidad significativa, la cual es estimada en 17% aproximadamente. En este estudio la mFD fue sólo moderadamente sensible (66.7%) y con una especificidad menor (61.5%) en la predicción de la mortalidad a corto plazo. Lo que sugiere que podría ser razonable considerar a los pacientes con calificación baja de mFD para el tratamiento en los pacientes con corticoesteroides <sup>(5)</sup>.

Con respecto a la calificación MELD, inicialmente fue desarrollada para predecir la evolución en pacientes sometidos a cortocircuitos portosistémicos intrahepáticos

transyugulares (TIPS), sin embargo posteriormente se demostró que podía predecir la evolución en pacientes quienes se encontraban en espera de trasplante hepático. En un estudio de 34 pacientes quienes obtuvieron una calificación MELD mayor a 11 puntos, presentaron una supervivencia de 30 días de un 45%, mientras que aquellos con una calificación MELD menor a 11 puntos tuvieron una supervivencia superior del 96% <sup>(5)</sup>. La calificación MELD así como la mFD, presentaron una sensibilidad similar pero la calificación MELD tuvo una especificidad más alta. La calificación MELD demostró ser útil en un amplio espectro de enfermedades hepáticas, incluyendo HA severa. En otro estudio de cohorte retrospectivo, en donde se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico de HA, la calificación MELD fue útil en la predicción de la mortalidad a los 30 días y los pacientes con una puntuación de 21 de la calificación MELD presentaron una sensibilidad de 75% en la predicción de la mortalidad a los 90 días<sup>(5)</sup>.

La precisión del GAHS fue validada en 195 pacientes y el GAHS también arrojo mayor precisión que la calificación MELD en la predicción de supervivencia a corto y largo plazo.

Otro elemento pronóstico en los pacientes con HA severa es la decisión de cuando la intervención terapéutica no es efectiva. Un grupo francés identificó que la falta de un cambio temprano en los niveles de bilirrubinas en los primeros 7 días, fue un simple factor predictor para identificar a los pacientes no respondedores al tratamiento con corticoesteroides, mientras Morris y

colaboradores, encontraron que los pacientes quienes tuvieron una reducción del 25% de los niveles de bilirrubina después de 6 a 9 días del inicio de la terapia con corticoesteroides presentaron una mejoría significativa lo que sustenta una mejor evolución <sup>(5)</sup>.

En este panorama, dada la pobre capacidad de la mFD para la predicción de la mortalidad a corto plazo en los pacientes con HA, el establecimiento de un nuevo indicador pronóstico es necesario.

### **Tratamiento:**

Muchos agentes terapéuticos se han probado para el tratamiento agudo de HA. Sin embargo, actualmente la terapia aún se enfoca predominantemente en los cuidados de soporte.

**Modificaciones del estilo de vida:** El factor más importante que determina la supervivencia a corto y largo plazo en los pacientes con EHIA es la detención en el consumo de alcohol. Si bien es cierto, que en diversos estudios se ha observado una supervivencia a 7 años del 50% en pacientes con EHIA quienes se abstuvieron del consumo de alcohol, en una serie pequeña realizada en Atlanta, se hizo el seguimiento de 61 pacientes los cuales contaban con biopsia hepática con diagnóstico de HA pero sin presencia de fibrosis, de los pacientes que continuaron con el consumo de alcohol, 38% de estos pacientes progresaron a cirrosis hepática inducida por alcohol con HA persistente, sin normalización de

los patrones histológicos. Del resto de los pacientes que detuvieron el consumo de alcohol, sólo el 27% presentaron normalización de los patrones histológicos y 18% desarrollaron cirrosis hepática inducida por alcohol. Por lo que se concluyó que la abstinencia en el consumo de alcohol, no garantiza la completa recuperación de los pacientes con HA.

**Terapia Nutricional:** Los pacientes con HA frecuentemente se presentan con un estado de malnutrición asociado la mayoría de las veces con diversos factores como una dieta pobre, anorexia, disminución de la asimilación de nutrientes a nivel intestinal y de su almacenamiento hepático, y dado a que la malnutrición se correlaciona con el desarrollo de complicaciones como encefalopatía hepática, ascitis y síndrome hepatorenal, resulta una clave importante en el manejo del paciente con HA, el mantenimiento de un balance nitrogenado positivo y la provisión de requerimientos energéticos adecuados, resulta vital.

Con respecto al aporte nutricional parenteral, recientemente, un ensayo aleatorizado diseñado para comparar la seguridad y eficacia de la prednisolona con la nutrición enteral total (NET) (2000 kcal al día) administrado por 28 días, los resultados demostraron que la NET fue tan eficaz como los corticoesteroides. Las muertes tempranas fueron más frecuentes con NET mientras que las muertes tardías fueron más frecuentes con corticoesteroides <sup>(19)</sup>.

**Terapia farmacológica:**

**Corticoesteroides:** Los corticoesteroides han sido los fármacos más extensamente estudiados en el tratamiento de la HA, y a su vez han sido utilizados como estándar para la comparación y medición de los nuevos tratamientos. Su eficacia sin embargo es controversial. La justificación para su uso en la HA, es la disminución de la respuesta inmunológica y de la producción de citocinas proinflamatorias. A este respecto se han evaluado 13 ensayos clínicos controlados aleatorizados, los cuales tienen resultados inconsistentes. Tres metaanálisis de estos ensayos aleatorizados fueron desarrollados estableciendo que el tratamiento con corticoesteroides afecta la mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis alcohólica, en dos de éstos se observó un beneficio en la supervivencia con corticoesteroides, especialmente en pacientes con encefalopatía hepática.

Para resolver esta controversia, se agruparon los datos de los últimos tres ensayos clínicos controlados aleatorizados, desarrollando otro metaanálisis restringiendo el análisis a pacientes quienes hayan obtenido un puntaje de mFD de 32 o más. Posterior a 28 días la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo con administración de corticoesteroides en comparación con el grupo a quienes se les administró placebo (84.6% +/- 3.4 vs 65.1% +/- 4.8;  $p=0.001$ ). El tratamiento con corticoesteroides, indujo una mejoría rápida de la función hepática después de 7 días de iniciado el tratamiento. Entonces, aunque todavía el tratamiento con corticoesteroides es controversial, la evidencia observada soporta su uso en pacientes con hepatitis alcohólica severa (definido como la presencia

de un puntaje mFD igual o mayor a 32 puntos) o a la presencia de encefalopatía. Es sumamente importante que los pacientes con infecciones activas, sangrado gastrointestinal y falla renal sean excluidos, dado a que el tratamiento con corticoesteroides puede ser negativo en dichas condiciones. Usualmente cuando la administración de corticoesteroides está indicada, se prefiere utilizar prednisolona (40mg al día por 4 semanas, con disminución posterior en 2 a 4 semanas) con respecto a la prednisona, debido a que se requiere de la conversión de ésta última a prednisolona (que es la forma activa) a nivel hepático, un proceso que puede estar alterado en pacientes con hepatitis alcohólica.

**Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ):** La pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que inhibe la síntesis del TNF, sea utilizado en ensayos clínicos controlados doble ciego aleatorizados, en 101 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en dos grupos, un grupo recibiendo pentoxifilina 400mg tres veces al día (n=49), y otro grupo control el cual recibió placebo (n=52) durante 28 días. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente menor en el grupo que recibió pentoxifilina con respecto al grupo control (24.5% vs 46.1%). A diferencia de los corticoesteroides en los cuales se observa una mejoría en la función hepática, el beneficio en la supervivencia con el uso de pentoxifilina parecía resultar de una disminución en el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal (50% en el grupo de pentoxifilina vs 92% en el grupo placebo).

Con respecto a los anticuerpos monoclonales, centros franceses condujeron un ensayo clínico controlado aleatorizado comparando infliximab (tres infusiones intravenosas de 10mg/kg) en combinación con prednisolona (40 mg/día) vs prednisolona sola. Posteriormente el estudio fue detenido prematuramente, basados en un elevado índice de muertes en el grupo de infliximab (39% vs 18%). Estas diferencias fueron relacionadas con una frecuencia significativamente alta de infecciones severas en el grupo con infliximab ( $p < 0.002$ ), además de que no se encontraron diferencias entre los dos grupos con respecto al puntaje de Maddrey en ningún momento durante el estudio.

**Soporte hepático extracorporeal:** El sistema de recirculación adsorbente molecular (MARS) es una forma de diálisis extracorpórea en el cual la sangre de los pacientes es dializada a través de una membrana impregnada con albúmina. MARS ha sido utilizado en algunas ocasiones como una alternativa al trasplante en pacientes con falla hepática severa de varias etiologías. Jalan y colaboradores reportaron la factibilidad y eficacia del MARS en 8 pacientes con hepatitis alcohólica severa, siete de ellos con síndrome hepatorenal, MARS tuvo como resultado una mejoría de los parámetros bioquímicos hepáticos, parámetros hemodinámicos, función renal y en la encefalopatía. Cinco pacientes sobrevivieron hasta el egreso y cuatro sobrevivieron a 3 meses de seguimiento, con resultados substancialmente mejores a los esperados. Se han reportado casos aislados en Japón del uso de leucocitoféresis como tratamiento

en pacientes con hepatitis alcohólica severa los cuales no tuvieron respuesta con el uso de prednisona.

**Trasplante hepático:** El papel del trasplante hepático en el manejo de la HA no es conocido, y los datos sobre el beneficio, en su mayoría son insuficientes. En una serie de casos de 9 pacientes sometidos a trasplante hepático por HA en la Universidad de Pittsburgh, se encontró que la supervivencia post trasplante en general fue relativamente similar a la observada en otros pacientes con insuficiencia hepática en estadios finales, sin embargo el papel de esta intervención quirúrgica todavía no es claro, y la mayoría de los programas de trasplante en Estados Unidos requieren un periodo de sobriedad de 6 meses antes de que el paciente se elija como candidato para el trasplante.

## **2. ASPECTOS CONCEPTUALES:**

### **2.1 Planteamiento del problema:**

La gama glutamiltranspeptidasa (GGT) es un indicador sensible de trastornos a nivel de los hepatocitos y del epitelio de los conductos biliares, y su determinación es ampliamente utilizada como un indicador de colestasis o de inducción enzimática por alcohol u otros fármacos.

Con base en lo anterior se considera que la GGT es realmente un parámetro bioquímico sensible en la EHIA. Estudios previos han observado una relación entre los niveles séricos de GGT y los diferentes grados de severidad de la enfermedad hepática inducida por alcohol (EHIA). Estos datos sugieren que la elevación significativa de los niveles séricos de GGT en pacientes con Hepatitis Alcohólica (HA), podría ser útil como indicador de tejido hepático sano capaz de presentar una respuesta inflamatoria al estímulo lesivo ocasionado por el alcohol, por lo que cabría esperarse que la mayor cantidad de tejido hepático viable tendrá un mayor índice de regeneración y por tanto una mejor respuesta al tratamiento y como consecuencia una evolución más satisfactoria con mejoría del pronóstico en este grupo de pacientes.

Por lo tanto, resulta importante analizar si los niveles séricos de GGT pueden ser útiles como indicador pronóstico de mortalidad en estos pacientes.

## **2.2 Pregunta de Investigación:**

¿Son los niveles séricos de gama glutamil transpeptidasa un indicador pronóstico de mortalidad hospitalaria en pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica severa?

### **2.3 Justificación:**

Actualmente la HA sigue siendo uno de los principales problemas de salud en México, considerándose entre las primeras causas de mortalidad general y la tercera causa en hombres de entre 15 a 64 años de edad, además de ser una de las causas más frecuentes de hospitalización en las instituciones de salud, presentando una elevada tasa de mortalidad, la cual se estima de 20.3 defunciones por cada 100 000 habitantes aproximadamente. La mortalidad a corto plazo (definido como un periodo menor a 3 meses) varía en función de la severidad del cuadro, siendo aproximadamente del 15 al 55% en pacientes con una gravedad de moderada a severa respectivamente.

Es por estos motivos, y dado a que la HA severa se presenta muy frecuente en la población de pacientes que se manejan en los diferentes hospitales de la red de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, que resulta primordial el contar con herramientas útiles y prácticas, que nos permitan determinar el pronóstico a corto plazo de los pacientes con HA severa durante su estancia intrahospitalaria, por lo que la existencia de biomarcadores cuya determinación resulta sencilla, accesible y económica, como la determinación de los niveles séricos de gamaglutamil transpeptidasa (GGT), podría ser muy útil como factor pronóstico de morbilidad y mortalidad en dichos pacientes, lo que apoyaría en la toma de decisiones terapéuticas.

## **2.4 Hipótesis:**

### **2.4.1 Hipótesis Nula:**

No existe asociación entre los niveles séricos de gamaglutamil transpeptidasa y la mortalidad en pacientes con Hepatitis Alcohólica severa durante su estancia intrahospitalaria.

### **2.4.2 Hipótesis Alterna:**

Existe asociación entre los niveles séricos de gamaglutamil transpeptidasa y la mortalidad en pacientes con Hepatitis Alcohólica severa durante su estancia intrahospitalaria.

## **2.5 Objetivos:**

### **2.5.1 Objetivo General:**

Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de GGT con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HA severa.

### **2.5.2 Objetivos Secundarios:**

Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de GGT y la presencia de complicaciones en los pacientes con HA severa como desarrollo de Encefalopatía Hepática, presencia de Hemorragia de Tubo Digestivo Alto, presencia de infecciones o desarrollo de Falla Renal Aguda.

Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de GGT con los días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con HA severa.

Determinar si existe asociación entre los niveles séricos de GGT y la progresión de la falla hepática con respecto a la respuesta al tratamiento en los pacientes con HA severa.

Considerar la utilidad de los niveles séricos de GGT, como parte de las escalas de severidad de la HA.

## ASPECTOS METODOLÓGICOS:

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS:

#### 3.1 Forma y tipo de investigación:

- a) **Área de Investigación:** Biomédica.
- b) **Forma del estudio:** Aplicada.
- c) **Tipo de estudio:** Analítico.
- d) **Diseño de estudio:** Observacional, cohorte, analítico.

#### 3.2 Definición de Variables de Estudio:

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	FUENTE (en forma genérica)	ANÁLISIS / CONTROL
<b>Gamma glutamil transpeptidasa sérica (GGT).</b>	Independiente Cualitativa Ordinal	Niveles séricos de gamma glutamil transpeptidasa.	Unidades Internacionales / mililitros (UI/mL).	<b>Menor a 300 UI/L</b> <b>Mayor a 300 U/L.</b>	Reporte del servicio de laboratorio clínico del Hospital correspondiente.	Estadística Analítica: Chi cuadrada.
<b>Evento de Interés (desenlace del paciente).</b>	Dependiente Cualitativa Ordinal	Desenlace del paciente al final del periodo de seguimiento intrahospitalario.	Muerte atribuible a la Hepatitis alcohólica severa y las complicaciones	<b>Muerte.</b> <b>No muerte.</b>	Hoja de recolección de datos.	Estadística analítica: Chi cuadrada.

			asociadas a ésta.			
<b>Días de estancia intrahospitalaria.</b>	Dependiente Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido durante la estancia hospitalaria del paciente desde su ingreso hasta su egreso o muerte.	Cuantificación del tiempo de EIH en días.	<b>Corta</b> <b>Prolongada</b>	Hoja de recolección de datos.	Estadística Descriptiva: Porcentaje. Desviación estándar.  Estadística Analítica: Prueba t-Student.
<b>Edad</b>	Independiente Cuantitativa Discreta	Número de años cumplidos	Edad establecida en años cumplidos	Adulto joven De 18 a 35 años.  Adulto maduro De 36 a 59 años.	Hoja de recolección de datos	Estadística Descriptiva: Promedio. Desviación estándar.  Estadística Analítica: Prueba t-Student.
<b>Sexo</b>	Independiente Cualitativa Dicotómica Nominal	Género del paciente.		Femenino Masculino	Hoja de recolección de datos	Estadística analítica: Chi cuadrada.
<b>Encefalopatía Hepática (EH).</b>	Dependiente Cualitativa Dicotómica Nominal	Síndrome neuropsiquiátrico que comprende trastornos del área cognitiva, emocional, de la personalidad, memoria, de la actividad motora e incluso alteración del nivel de conciencia pudiendo llegar al coma.	Escala de West Haven para la gradación semicuantitativa de la Encefalopatía Hepática.	Desarrollo de EH.  No desarrollo de EH.  Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4	Expediente Clínico.	Estadística analítica: Chi cuadrada.

<b>Hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA)</b>	Dependiente Cualitativa Dicotómica Nominal	El cual se deriva de la porción comprendida entre la faringe y el ángulo duodenoyeyunal (o ángulo de Treitz) manifestado por la presencia de hematemesis o vómito en pozos de café y melena.		<b>Presencia de HTDA.</b>  <b>No presencia de HTDA.</b>	Hojas de enfermería.	Estadística analítica: Chi cuadrada.
<b>Infecciones:</b>	Dependiente Cualitativa Dicotómica Nominal	<p><b>Peritonitis bacteriana espontánea:</b> Infección del líquido de ascitis en ausencia de un foco infeccioso a nivel intraabdominal.</p> <p><b>Infección de vías urinarias.</b> Presencia de agentes patógenos en la orina por infección de la uretra, vejiga, riñón y en el caso de los hombres próstata.</p> <p><b>Infección de vías respiratorias inferiores:</b></p>	<p>Recuento de PMN en el líquido de ascitis.</p> <p><b>Positiva:</b> &gt; ó = a 250 células/ □L.</p> <p><b>Negativa:</b> &lt; a 250 células/ □L.</p> <p>Examen general de orina. 10,000 ufc/ml ó 100 ufc/ml más sintomatología o evidencia de piuria.</p> <p>Radiografía de tórax y/o cultivo de expectoración positivo.</p>	<p>Desarrollo de proceso infeccioso durante la estancia intrahospitalaria.</p> <p>Sin desarrollo de proceso infeccioso durante la estancia intrahospitalaria.</p>	<p>Reporte de laboratorio (Hoja de recolección de datos).</p>	Estadística analítica: Chi cuadrada.

<b>Falla renal aguda:</b>	Dependiente Cualitativa Dicotómica Nominal	Síndrome clínico caracterizado por el deterioro brusco de la función renal, que se manifiesta por el aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre, con o sin disminución de los volúmenes urinarios.	Determinación de los niveles séricos de creatinina y volúmenes urinarios.	Desarrollo de FRA.  No desarrollo de FRA.	Reporte de laboratorio (Hoja de recolección de datos).	Estadística analítica: Chi cuadrada.
<b>Respuesta al tratamiento con prednisona o pentoxifilina:</b>	Dependiente Cualitativa Dicotómica Nominal	Se considera que un paciente es respondedor al tratamiento si presenta una disminución del 30% de los niveles de bilirrubinas totales al inicio del tratamiento a los 28 días.	Niveles séricos de bilirrubinas totales en mg/dL.	<b>Respondedor.</b>  <b>No respondedor.</b>	Reporte del servicio de laboratorio clínico del Hospital correspondiente.	Estadística Analítica: Chi cuadrada.

### 3.3.2 Cálculo de la muestra:

Considerando que el tipo de estudio fue de cohorte, la siguiente fórmula se utilizó para el cálculo de la muestra:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

**n:** Número de pacientes

**Z $\alpha$ :** 1.96 para el 95% de confianza.

**p:** prevalencia de la enfermedad, es decir, en este caso la prevalencia de mortalidad a corto plazo en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

**q:** 1-p

**d:** diferencia que se espera encontrar.

#### Sustitución de valores:

**n:** Número de pacientes

**Z $\alpha$ :** 1.96 para el 95% de confianza.

**p:** 55% (0.55).

**q:** 0.45 (1 – 0.55).

**d:** 20% (0.20)

- El tamaño de la muestra necesario para nuestro estudio, según la fórmula utilizada fue de:
- $n = 3.8416 \times 0.55 \times 0.45 / 0.04 = \mathbf{23.7699}$ .

Se obtuvo un valor de 23.7699 que se redondea a 24, por lo que se establecerán dos grupos de pacientes, en el primer grupo se incluirán 24 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica severa con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L, y en un segundo grupo se incluirán 24 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica severa con niveles séricos de GGT menores de 300 U/L, así se obtendrá una n total de 48 pacientes<sup>21</sup>.

### **3.3.3 Criterios de estudio:**

**Definición de universo:** Se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico de Hepatitis Alcohólica severa determinado por un puntaje de Función Discriminante de Maddrey modificada (mFDM) igual o mayor a 32 puntos, que fueron ingresados a hospitalización en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán, Hospital General de Xoco y Hospital General de Iztapalapa pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, en el periodo comprendido entre el 01 de diciembre de 2011 al 31 de agosto de 2012.

#### **3.3.3.1 Criterios de inclusión:**

- 1) Edad entre 18 y 59 años.
- 2) Pacientes masculinos o femeninos que cumplan criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de hepatitis alcohólica, con puntaje de severidad según la Función Discriminante de Maddrey igual o mayor a 32 puntos, que reciban manejo con prednisona o pentoxifilina.

#### **3.3.3.2 Criterios de no inclusión:**

- 1) Pacientes con antecedentes de hepatopatía no alcohólica.
  - Cirrosis biliar primaria.
  - Hepatitis autoinmunitaria.

- Otras causas de cirrosis hepática no alcohólica.
  - Esteatosis hepática no alcohólica.
- 2) Pacientes con serología positiva para hepatitis B y C.
  - 3) Pacientes con serología positiva para VIH.
  - 4) Pacientes con antecedente de ingesta de fármacos como el fenobarbital, fenitoína y carbamazepina u otros fármacos hepatotóxicos en los últimos 2 meses.
  - 5) Pacientes con exposición ocupacional a insecticidas.
  - 6) Pacientes con comorbilidad con Diabetes mellitus e HAS.
  - 7) Pacientes con diagnóstico de enfermedades pancreáticas, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, diabetes, hipertiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

#### **3.3.3.3 Criterios de interrupción:**

- 1) Pacientes que no consientan continuar en el protocolo de estudio.

#### **3.3.3.4 Criterios de eliminación:**

- 1) Deserción voluntaria.
- 2) Pacientes que no cuenten con determinación de niveles séricos de GGT al ingreso.

#### **3.3.4. Tipo de muestreo:** Aleatorio simple.

## **11. PROCEDIMIENTOS:**

Para la realización de este estudio, se llevó a cabo la inclusión de pacientes del sexo masculino o femenino, que cumplieron criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de Hepatitis Alcohólica, con puntaje de severidad según la Función Discriminante de Maddrey modificada (mFDM) igual o mayor a 32 puntos, y que recibieron manejo con prednisona o pentoxifilina, con base al muestreo aleatorio simple.

### **11.1 Estrategias para recolección de datos:**

Los pacientes fueron incluidos a través de un muestreo aleatorio simple. Previo a informar al paciente acerca de la naturaleza del estudio, y una vez que éste acepta la participación dentro del estudio, a través de la firma del consentimiento informado, se recabaron los datos iniciales por medio de una hoja de recolección de datos (ver anexos), posteriormente se realizó la determinación de los niveles séricos de gama glutamil transpeptidasa (GGT) al ingreso al servicio de Medicina Interna y posteriormente a los 28 días. Registrando durante la hospitalización del paciente el desarrollo de complicaciones como Encefalopatía Hepática (EH), Falla Renal Aguda (FRA), desarrollo de infecciones así como Hemorragia de Tubo Digestivo Alto (HTDA), se documentaron los días de estancia intrahospitalaria (DEIH), así como las muertes presentadas en cada grupo.

## **11.2 Fuentes e instrumentos para la recolección de datos.**

Hoja de recolección, bolígrafo, expediente clínico del paciente con reportes de laboratorio, equipo propio del laboratorio del hospital para la determinación de niveles séricos de gama glutamil transpeptidasa, GGT.

## 12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez terminado el seguimiento de los pacientes se procedió a la tabulación de los datos recolectados y posteriormente se realizó su aplicación en los programas de estadística. En cuanto a la estadística descriptiva, se realizó la obtención de porcentajes, medias, promedios, desviación estándar y varianzas. Para el análisis de las asociaciones entre la variable independiente considerada como los niveles séricos de GGT, con las variables dependientes mortalidad, desarrollo de EH, FRA, presencia de infecciones y HTDA, así como la respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba de Chi 2, con la posterior estimación de Riesgo Relativo (RR) y sus IC, se aplicó la prueba t de Student para el análisis estadístico de los niveles séricos de GGT con los DEIH y de BT al ingreso y a los 28 días. Se establecieron IC del 95% determinándose un valor de p estadísticamente significativo  $< 0.05$ .

- **Estadística descriptiva:** Obtención de Porcentajes, Medias, Promedios, Desviación estándar, Varianzas y Tablas.
- **Estadística analítica:** Aplicación de la prueba de Chi cuadrada, obtención de riesgo relativo (RR) y cálculo de intervalos de confianza, así como aplicación de t de Student.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 para la realización del análisis estadístico.

## 6. RESULTADOS:

### 6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:

Más del 90% de la muestra fueron del sexo masculino. Hubo 3 personas del sexo femenino de las cuales su promedio de edad fue mayor comparado con la media de edad de los hombres (Tabla 1).

Tabla 1:

SEXO		Estadístico	Error típ.		
EDAD	Femenino	Media	46.50	4.664	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	31.66	
			Límite superior	61.34	
		Media recortada al 5%	46.83		
		Mediana	49.50		
		Varianza	87.000		
		Desv. típ.	9.327		
		Mínimo	33		
		Máximo	54		
		Rango	21		
		Amplitud intercuartil	17		
		Asimetría	-1.597	1.014	
		Curtosis	2.704	2.619	
		Masculin	Media	41.57	1.358
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	38.83	
			Límite superior	44.31	
	Media recortada al 5%		41.22		
	Mediana		41.50		
	Varianza		81.181		
	Desv. típ.		9.010		
	Mínimo		27		
	Máximo		67		
Rango	40				
Amplitud intercuartil	13				
Asimetría	.539	.357			
Curtosis	.128	.702			

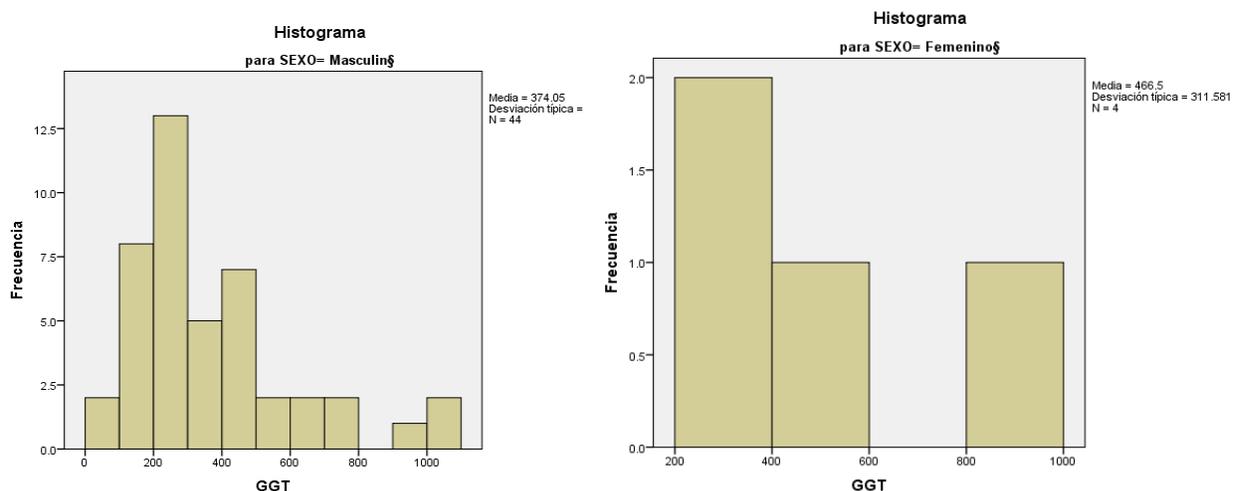
El promedio del Índice de Maddrey fue mayor en los hombres, comparado con las mujeres (Tabla 2).

**Tabla 2:**

INDICE DE MADREY	Femenino	Media		54.75	7.696
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	30.26	
		Límite superior	79.24		
		Media recortada al 5%	54.22		
		Mediana	50.00		
		Varianza	236.917		
		Desv. típ.	15.392		
		Mínimo	42		
		Máximo	77		
		Rango	35		
		Amplitud intercuartil	27		
		Asimetría	1.575	1.014	
		Curtosis	2.751	2.619	
	Masculin	Media	76.32	3.916	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	68.42	
			Límite superior	84.22	
		Media recortada al 5%	75.25		
		Mediana	73.00		
		Varianza	674.780		
		Desv. típ.	25.977		
		Mínimo	33		
		Máximo	144		
		Rango	111		
		Amplitud intercuartil	34		
		Asimetría	.730	.357	
		Curtosis	.067	.702	

Dentro del grupo de hombres los niveles de GGT presentaron una media de 374.05 U/L, con una DE de 243.496, mientras que el grupo de mujeres presentaron una media de 466.5 con una DE de 311.5 (Tabla 3).

**Tabla 3:**



**Tabla 3:** Distribución de los pacientes del sexo masculino y femenino con respecto a la GGT al ingreso.

Se consideró como desenlace primario la mortalidad atribuida a la HA severa, para analizar su asociación con los niveles séricos de GGT, se utilizó la prueba de Chi<sup>2</sup> obteniéndose un valor de 2.087 con una p = 0.149. (Tabla 4 y 5).

**Tabla 4:**

**Tabla de contingencia GGT\_300 \* DEFUNCION**

Recuento		DEFUNCION		Total
		SI	NO	
GGT >300	0	9	15	24
<300	1	14	10	24
Total		23	25	48

**Tabla 4:** Tabla de contingencia entre mortalidad y niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

**Tabla 5:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.087 <sup>a</sup>	1	.149		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	1.336	1	.248		
Razón de verosimilitudes	2.102	1	.147		
Estadístico exacto de Fisher				.248	.124
Asociación lineal por lineal	2.043	1	.153		
N de casos válidos	48				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

El RR estimado fue de 0.643 con un IC de 95% de 0.135 a 1.365 (Tabla 6 y 7).

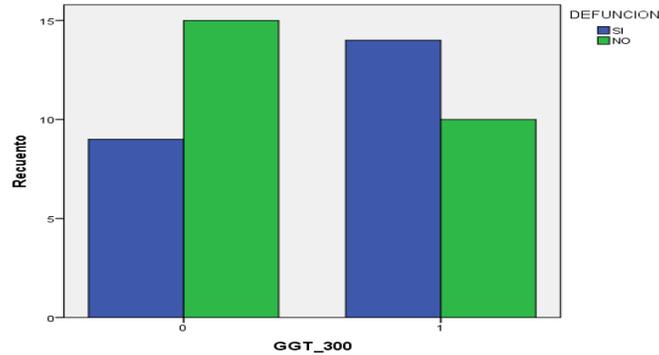
**Tabla 6:**

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GGT > 300 (0 / 1)	.429	.135	1.365
Para la cohorte DEFUNCION = SI	.643	.347	1.192
Para la cohorte DEFUNCION = NO	1.500	.852	2.641

**Tabla 6:** Estimación de RR entre la mortalidad por HA severa y la presencia de niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

**Tabla 7:**



**Tabla 7:** Gráfica de la relación entre la mortalidad y niveles séricos de GGT mayores de 300 U/L (0) y menores de 300 U/L (1).

Se consideraron como desenlaces secundarios la EH, HTDA, FRA y presencia de infecciones. Con respecto al desarrollo de la EH en asociación con los niveles de GGT, la prueba de  $\chi^2$  fue de 4.463 con una  $p < 0.05$  (Tabla 8 y 9).

**Tabla 8:**

**Tabla de contingencia GGT\_300 \* ENCEFALOPATIA**

Recuento		ENCEFALOPATIA		Total
		SI	NO	
GGT >300	0	12	12	24
	1	19	5	24
Total	<300	31	17	48

**Tabla 8:** Tabla de contingencia entre el desarrollo de EH y niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

**Tabla 9:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.463 <sup>a</sup>	1	.035		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.279	1	.070		
Razón de verosimilitudes	4.564	1	.033		
Estadístico exacto de Fisher				.069	.034
Asociación lineal por lineal	4.370	1	.037		
N de casos válidos	48				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

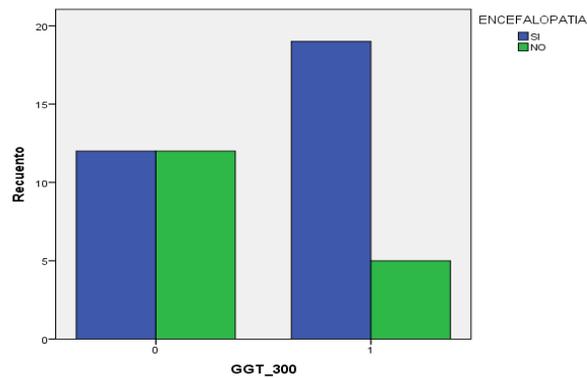
El RR estimado para la asociación de EH con los niveles séricos de GGT fue de 0.632 con un IC de 95% de 0.403 a 0.99 (Tabla 10 y 11).

**Tabla 10:**

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GGT_300 (0 / 1)	.263	.074	.936
Para la cohorte ENCEFALOPATIA = SI	.632	.403	.990
Para la cohorte ENCEFALOPATIA = NO	2.400	.999	5.766

**Tabla 10:** Estimación de RR del desarrollo de EH y niveles séricos de GGT mayores de 300 U/L.

**Tabla 11:**



**Tabla 11:** Gráfica de la relación entre el desarrollo de EH y niveles séricos de GGT mayores de 300 U/L (0) y menores de 300 U/L (1).

En cuanto a la presencia de FRA y su asociación con los niveles de GGT mayores de 300 U/L, la prueba de  $\chi^2$  fue de 7.056 con una  $p < 0.05$  (Tabla 12 y 13).

**Tabla 12:**

**Tabla de contingencia GGT\_300 \* FALLA RENAL AGUDA**

Recuento		FALLA RENAL AGUDA		Total
		SI	NO	
GGT_ >300	0	5	19	24
	1	14	10	24
Total	<300	19	29	48

**Tabla 12:** Tabla de contingencia entre el desarrollo de EH y niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

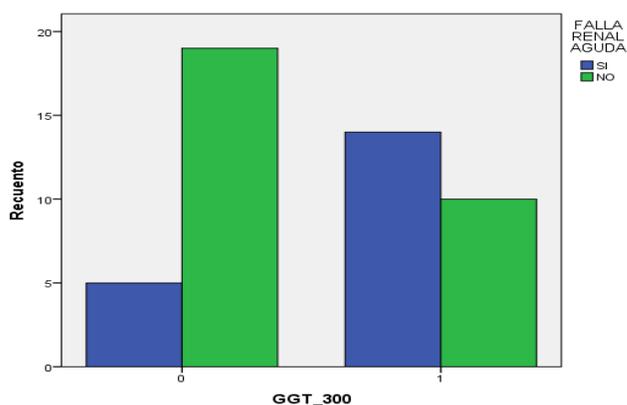
El RR del desarrollo de FRA en asociación con niveles séricos de GGT, fue de 0.357, con un IC del 95% de 0.153 a 0.836.

**Tabla 13:**

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GGT_300 (0 / 1)	.188	.052	.674
Para la cohorte FALLA RENAL AGUDA = SI	.357	.153	.836
Para la cohorte FALLA RENAL AGUDA = NO	1.900	1.134	3.183

**Tabla 13:** Estimación de riesgo relativo de la asociación entre la presencia de FRA y los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

**Tabla 14:**



**Tabla 14:** Gráfica de la relación entre el desarrollo de FRA y los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L (0) y menores de 300 U/L (1).

La prueba de  $\chi^2$  para la asociación entre la HTDA con los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L fue de 2.009 con una  $p > 0.05$  (tabla 15 y 16).

**Tabla 15:**

**Tabla de contingencia GGT >300 \* HTDA**

Recuento		HTDA		Total
		SI	NO	
GGT >300	0	4	20	24
	1	1	23	24
Total	<300	5	43	48

**Tabla 15:** Tabla de contingencia en relación con la presencia de HTDA y los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L.

**Tabla 16:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.009 <sup>a</sup>	1	.156		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	.893	1	.345		
Razón de verosimilitudes	2.137	1	.144		
Estadístico exacto de Fisher				.348	.174
Asociación lineal por lineal	1.967	1	.161		
N de casos válidos	48				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

El RR estimado para la asociación de GGT con la presencia de HTDA fue de 4.0, con un IC del 95% de 0.482 a 33.22 (tabla 17 y 18).

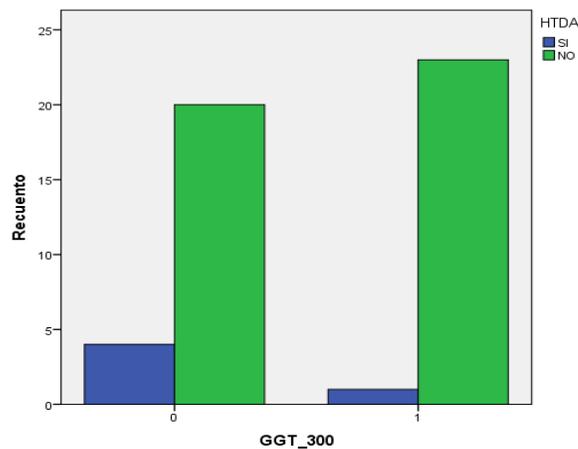
**Tabla 17:**

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GGT $\geq 300$ (0 / 1)	4.600	.474	44.604
Para la cohorte HTDA = SI	4.000	.482	33.225
Para la cohorte HTDA = NO	.870	.714	1.059

**Tabla 17:** Estimación de riesgo relativo de la asociación entre la presencia de HTDA y los niveles séricos mayores a 300 U/L.

**Tabla 18:**



**Tabla 18:** Gráfica de la relación entre la presencia de HTDA y los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L (0) y menores de 300 U/L (1).

En el caso del desarrollo de procesos infecciosos en asociación con los niveles séricos de GGT, se obtuvo una  $\chi^2$  de 4.364, con un valor de  $p < 0.05$ .

**Tabla 20:**

**Tabla de contingencia GGT\_300 \* INFECCIONES**

Recuento		INFECCIONES		Total
		Con infección	Sin infección	
GGT_300	>300	0	24	24
	<300	4	20	24
Total		4	44	48

**Tabla 20:** Tabla de contingencia del desarrollo de procesos infecciosos entre los grupos con niveles séricos mayores de 300 U/L y menores a 300 U/L.

**Tabla 21:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

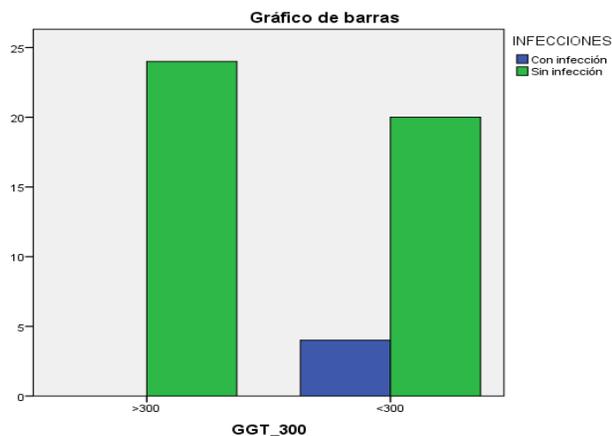
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.364 <sup>a</sup>	1	.037		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2.455	1	.117		
Razón de verosimilitudes	5.909	1	.015		
Estadístico exacto de Fisher				.109	.055
Asociación lineal por lineal	4.273	1	.039		
N de casos válidos	48				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

En la siguiente gráfica en donde se establece la relación entre los niveles séricos de GGT y el desarrollo de infecciones, se puede observar la ausencia de infecciones en el grupo de niveles séricos de GGT mayores de 300 U/L con respecto al grupo de niveles séricos de GGT menores 300 U/L, por lo que no se pudo establecer la estimación de RR, por ausencia de pacientes con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y el desarrollo de infecciones (VP) (Tabla 22).

**Tabla 22:**



**Tabla 22:** Gráfica de la relación de los niveles séricos de GGT con el desarrollo de infecciones.

Otro de los objetivos secundarios fue analizar el número de días de estancia intrahospitalaria (DEIH) entre los grupos de pacientes con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y con el grupo con niveles séricos de GGT menores a 300 U/L, obteniendo los siguientes resultados, se determinó una media de 12.08 DEIH en el grupo de pacientes con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L, en comparación con una media de DEIH de 11.29 en grupo de pacientes con niveles séricos de GGT menores a 300 U/L (Tabla 23).

**Tabla 23:**

Estadísticos de grupo					
GGT		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
DIAS DE EIH	0 >300	24	12.08	8.582	1.752
	1 <300	24	11.29	7.457	1.522

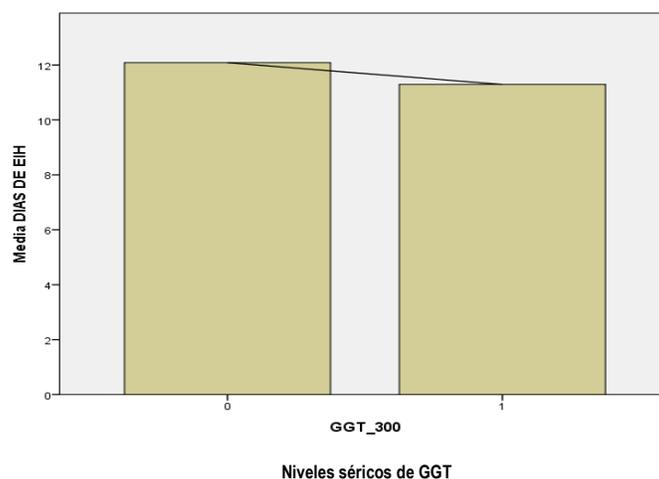
**Tabla 23:** Tabla de contingencia entre los grupos de pacientes con HA severa con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y menores a 300 U/L con relación a los DIEH.

Ambos grupos tuvieron varianzas homocedásticas, con medias sin diferencias estadísticamente significativas. Se reportó una prueba T de Student de 0.341, con  $p = 0.735$  (Tabla 24 y 25).

**Tabla 24:**

		Prueba de muestras independientes						
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error ttp. de la diferencia
DIAS DE EIH	Se han asumido varianzas iguales	.242	.625	.341	46	→ .735	.792	2.321
	No se han asumido varianzas iguales			.341	45.121	.735	.792	2.321

**Tabla 25:**



**Tabla 25:** Gráfica de la relación entre las medias de los DEIH con los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L (0) y menores a 300 U/L (1).

Otro de aspecto importante a determinar es la asociación de los niveles séricos de GGT, con la progresión de la insuficiencia hepática definida a través de la respuesta al tratamiento, usando como parámetro la disminución de las BT al ingreso en comparación con los niveles de éstas a los 28 días.

Se consideró como respondedor a aquellos pacientes con una disminución de las BT mayor al 30%, y no respondedor a aquellos con una disminución menor al 30%. De los 48 pacientes incluidos en el estudio, se formó un subgrupo de 26 pacientes que completaron 28 días de tratamiento, los cuales se dividieron en dos grupos un primer grupo con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y un segundo grupo con niveles séricos de GGT menores de 300 U/L y estos a su vez se dividieron en respondedores y no respondedores (Tabla 26).

**Tabla 26:**

**Tabla de contingencia GGT \* RESPONDEDOR**

Recuento		RESPONDEDOR		Total
		SI RESPONDIO	NO RESPONDIO	
GGT	>300	4	11	15
	<300	5	6	11
Total		9	17	26

**Tabla 26:** Tabla de contingencia entre los pacientes respondedores y no respondedores con relación a los grupos de pacientes con niveles séricos de GGT >300 U/L y <300 U/L.

Para determinar la asociación de la de respuesta al tratamiento con los niveles séricos de GGT, se realizó Chi<sup>2</sup> obteniendo un valor de 0.99, con una p de 0.32 (Tabla 27).

**Tabla 27:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.990 <sup>a</sup>	1	.320		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	.334	1	.563		
Razón de verosimilitudes	.986	1	.321		
Estadístico exacto de Fisher				.419	.281
Asociación lineal por lineal	.952	1	.329		
N de casos válidos	26				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.81.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

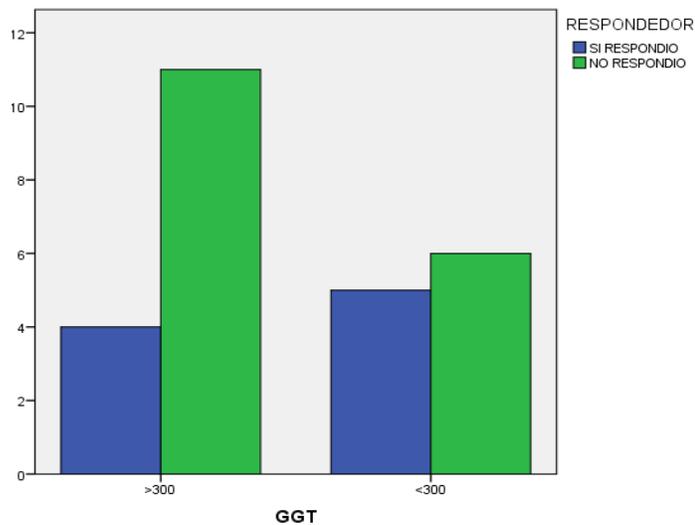
Se realiza estimación de RR para la asociación entre los respondedores y no respondedores con niveles séricos de GGT, obteniéndose un valor de 0.587 con un IC de 95% de 0.203 a 1.693 (Tabla 28 y 29).

**Tabla 28:**

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para GGT (>300 / <300)	.436	.084	2.269
Para la cohorte RESPONDEDOR = SI RESPONDIO	.587	.203	1.693
Para la cohorte RESPONDEDOR = NO RESPONDIO	1.344	.723	2.499
N de casos válidos	26		

**Tabla 28:** Estimación del RR entre los grupos respondedores y no respondedores a tratamiento y los niveles séricos de GGT.

**Tabla 29:**



**Tabla 29:** Gráfica de la relación de respuesta a tratamiento con los niveles séricos de GGT mayor a 300 U/L y menor a 300 U/L.

Se realizó además una comparación entre las medias de los valores de BT al ingreso (basales), así como los niveles de BT a los 28 días, encontrándose una media de las BT basales en el grupo de pacientes con GGT mayor a 300 U/L de 14.67 con una DE de 8.902, mientras que la media de los niveles de BT basales entre los pacientes con niveles séricos de GGT menores a 300 U/L, fue de 16.45 con una DE de 8.630 (Tabla 30).

**Tabla 30:**

Estadísticos de grupo					
	GGT	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
BT (BASAL)	>300	15	14.67	8.902	2.298
	<300	11	16.45	8.630	2.602

Las media de las BT a los 28 días en el grupo de pacientes con GGT mayor a 300 U/L fue de 14.27 con una DE de 10.886, mientras que la media de los niveles de BT a los 28 días fue de 11.36 con una DE de 6.860, (Tabla 31).

**Tabla 31:**

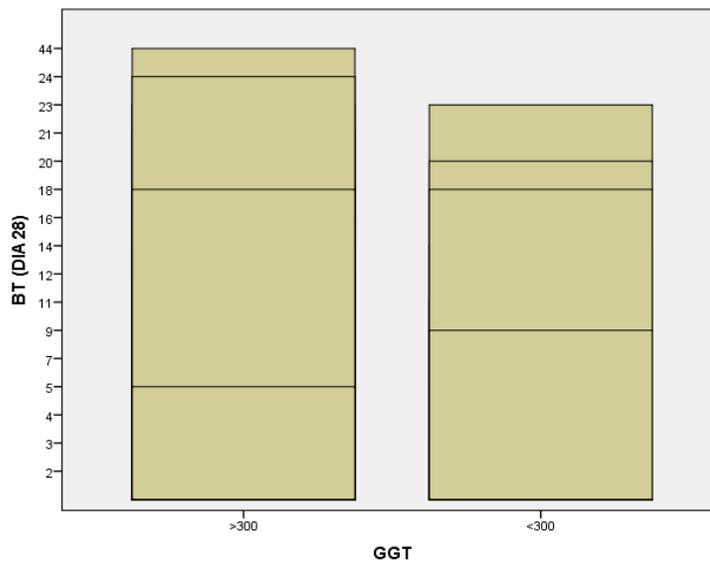
Estadísticos de grupo					
	GGT	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
BT (DIA 28)	>300	15	14.27	10.886	2.811
	<300	11	11.36	6.860	2.068

En cuanto a los valores de BT basales, la diferencia entre las medias en ambos grupos de pacientes con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y menores de 300 U/L, fue homocedástica encontrándose un valor de  $p > 0.05$ . Con respecto a los valores de BT a los 28 días, se realizó una prueba de T de Student obteniendo un resultado de 0.776 con un valor de  $p > 0.05$  (tabla 32 y 33).

**Tabla 32:**

		Prueba de muestras independientes						
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia
BT (DIA 28)	Se han asumido varianzas iguales	1.305	.265	.776	24	.445	2.903	3.739
	No se han asumido varianzas iguales			.832	23.585	.414	2.903	3.490

**Tabla 33:**



**Tabla 33:** Gráfica de la relación entre los grupos con niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L o menores a 300 U/L comparados con los valores de BT a los 28 días de su ingreso.

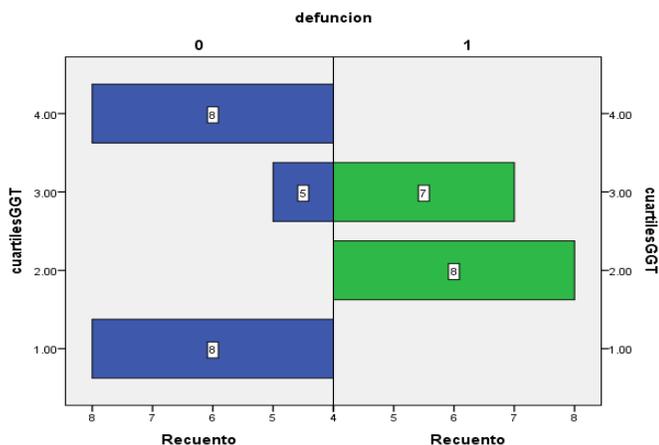
Con el objetivo de encontrar una asociación entre los niveles séricos de GGT con la mortalidad en los pacientes con HA severa, se determinaron percentiles de los valores de los niveles séricos de GGT (Tabla 34), posteriormente se agruparon en cuartiles y se decidió dicotomizar a estos en dos grupos, en el primero se integraron los pacientes ubicados en los cuartiles 1 y 4 y en un segundo grupo a los pacientes en el cuartil 2 y 3 (tabla 35).

**Tabla 34:**

Estadísticos		
GGT		
N	Válidos	48
	Perdidos	40
Percentiles	25	190.5000
	50	282.0000
	75	447.0000

**Tabla 34:** Percentiles de los valores de los niveles séricos de GGT.

**Tabla 35:**



**Tabla 35:** Relación entre la mortalidad y los niveles de GGT expresados en cuartiles.

Se colocaron estos datos en una tabla de contingencia con relación a la mortalidad y se realizó la asociación de estas variables a través de la prueba de Chi cuadrada, obteniéndose un valor de 4.090 con un valor de p de 0.043 (Tabla 36 y 37).

**Tabla 36:**

**Tabla de contingencia defuncion \* GGTcuartil14\_32**

Recuento		GGTcuartil14_32		Total
		1.00	2.00	
defuncion	0	16	9	25
	1	8	15	23
Total		24	24	48

**Tabla 36:** Tabla de contingencia entre los cuartiles de los niveles séricos de GGT al ingreso y la mortalidad atribuida a HA severa. Cuartiles 1 y 4 (0) cuartiles 2 y 3 (1).

**Tabla 37:**

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.090 <sup>a</sup>	1	.043		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.005	1	.083		
Razón de verosimilitudes	4.151	1	.042		
Estadístico exacto de Fisher				.082	.041
Asociación lineal por lineal	4.005	1	.045		
N de casos válidos	48				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.50.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

La estimación del RR entre los grupos de cuartiles de los valores de GGT y la mortalidad presentada fue de 1.84 con un IC del 95% de 0.978 a 3.462 (Tabla 38).

**Tabla 38:**

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para defuncion (0 / 1)	3.333	1.020	10.898
Para la cohorte GGTcuartil1 4_32 = 1.00	1.840	.978	3.462
Para la cohorte GGTcuartil1 4_32 = 2.00	.552	.302	1.008
N de casos válidos	48		

**Tabla 38:** Estimación de riesgo relativo entre los cuartiles 1,4 y 2,3 con relación a la mortalidad por HA severa.

## 7. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN:

Se observó un marcado predominio del sexo masculino entre los pacientes con HA severa, esto probablemente debido al patrón de consumo que presenta éste grupo con respecto al grupo de pacientes del sexo femenino.

Para el análisis del desenlace primario, definido como el número de muertes atribuidas a la HA severa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L y menores a 300 U/L. Sin embargo, a pesar de que el RR, fue de 0.643 el cual indicaría ser un factor protector, en el IC de 0.135 a 1.365 este es muy amplio y el límite superior sobrepasa la unidad por lo que no se considera estadísticamente significativo, sin embargo esto podría deberse al tamaño de la muestra, ya que el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, por lo que resultaría importante retomar el estudio determinando una muestra mayor.

Con respecto a los desenlaces secundarios EH, FRA, infecciones, HTDA, así como los DEIH y la progresión de la insuficiencia hepática, en asociación con niveles séricos de GGT, en el caso del desarrollo de la EH, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos variables. A la estimación del RR, se obtuvo un resultado de 0.632 con un IC que no pasa por la unidad, por lo tanto la presencia de niveles séricos de GGT mayores de 300 U/L al ingreso de los pacientes con HA severa, demostró ser un factor protector para desarrollo de

EH. Esta asociación era esperada dado a que al presentarse cantidades mayores de tejido hepático viable, se espera que una mayor depuración de amonio a nivel hepático.

Una situación similar se presentó con respecto al desarrollo FRA e infecciones, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre éstas variables y los niveles séricos de GGT, mientras que los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L, demostraron ser un factor protector para el desarrollo de FRA a la estimación del RR, en el caso del desarrollo de infecciones no se logró estimar RR por la ausencia de infecciones en el grupo de pacientes con GGT mayor a 300U/L.

En contraste con la FRA y el desarrollo de infecciones, la HTDA se comportó de manera contraria, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con relación a los niveles séricos de GGT. Al estimar el RR, los niveles séricos de GGT mayores a 300 U/L, no demostraron ser un factor protector, para el desarrollo de HTDA. Esto tendría sentido si se considera que una causa frecuente de HTDA en los pacientes con insuficiencia hepática es la presencia de várices esofágicas y la gastropatía portal hipertensiva, por lo que entre mayor sea el grado de cirrosis, es más probable la presencia de hipertensión portal y por consecuencia la presencia de várices esofágicas y gastropatía, lo que tendría mayor relación con niveles séricos de GGT menores.

Se decidió el análisis a través de percentiles de los valores séricos de GGT, estableciendo la división de grupos por cuartiles, observándose una marcada distribución de la mortalidad en los pacientes que pertenecían a los cuartiles 1 y 4 (niveles séricos de GGT menores a 190.5 y mayores a 447 respectivamente), por lo que se puede decir que la mayor incidencia de mortalidad se presentó tanto con niveles bajos como elevados de GGT, esto podría deberse a que si previo al cuadro de HA el paciente tiene ya cierto grado de cirrosis (en el caso de los pacientes con niveles séricos de GGT menores a 190.5 U/L), este se verá más asociado a complicaciones como el HTDA, FRA y EH deteriorando el pronóstico, por el contrario, al presentar mayor reserva de tejido hepático viable (pacientes con niveles séricos de GGT mayores a 447.0 U/L), habrá una mayor respuesta inflamatoria, lo que en consecuencia llevaría a un cuadro clínico más severo.

A este respecto, a pesar de presentarse un valor de Chi<sup>2</sup> y una p significativos, a la estimación del RR ocurre lo mismo que en el análisis anterior, encontrándose un IC en donde el límite inferior es menor a la unidad por lo que nuevamente no nos permite considerarlo estadísticamente significativo.

En el análisis de los DEIH en relación con los niveles séricos de GGT no se encontró diferencia estadísticamente significativa, por lo que no encontramos asociación entre los niveles séricos de GGT y el número de DEHI.

Esto nos indica que los DEIH están determinados por otras variables, como probablemente son la severidad del cuadro o la terapéutica recibida.

Con el fin de evaluar la progresión de la falla hepática en los pacientes con HA severa durante su estancia hospitalaria, se analizó un subgrupo de pacientes a los cuales se determinó la respuesta al tratamiento, sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa con relación con los niveles séricos de GGT. Lo anterior podría deberse a que el número de pacientes que cumplió criterios de respondedor por cada grupo, fue pequeño, además habría que considerar el número de pacientes que recibió prednisona en comparación con los que recibieron pentoxifilina.

A su vez, para el análisis de los niveles séricos de BT basales y a los 28 días, se obtuvieron y compararon las medias de cada grupo. En cuanto a los valores de BT basales, la diferencia entre las medias en ambos grupos de pacientes fue homocedástica y no hubo diferencia estadísticamente significativa. Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a los valores de BT al día 28.

## **8. CONCLUSIONES:**

En nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de GGT y una menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con HA severa.

Los niveles séricos de GGT elevados (mayores a 300 U/L), no mostraron ser un factor protector para mortalidad en los pacientes con HA severa. Sin embargo hace falta realizar más estudios, tal vez con un número de pacientes mayor para intentar determinar la asociación entre los niveles séricos de GGT y la mortalidad en los pacientes con HA severa, y establecer a la GGT como un indicador pronóstico de mortalidad en este grupo de pacientes.

A pesar de no encontrarse diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad, al parecer en relación a las complicaciones propias de los pacientes con HA severa, los niveles séricos de GGT elevados demostraron ser un factor protector para el desarrollo de EH, FRA y desarrollo de infecciones, con una diferencia estadísticamente significativa, no así para la presencia de HTDA, para la cual no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa con respecto a los niveles séricos de GGT.

El número de días de estancia intrahospitalaria, no se encontró asociado a los valores de GGT en los pacientes con HA severa.

Por último, la asociación entre los niveles séricos de GGT con la progresión de la insuficiencia hepática (definida por la presencia de respuesta al tratamiento) en los pacientes con HA severa, no se encontró con una diferencia estadísticamente significativa, se requiere realizar más estudios al respecto considerándose el tipo de tratamiento establecido y la presencia de un daño hepático crónico asociado.

Los niveles de BT basales y a 28 días, no se encontraron asociados con los niveles séricos de GGT, esto probablemente se relacione con el tipo de tratamiento establecido (prednisona vs pentoxifilina) al inicio del cuadro, así como el número tan pequeño de los pacientes respondedores.

Al establecer los niveles de GGT por cuartiles, se encontró que la mayor incidencia de muertes atribuidas a la HA severa se presentaron con niveles séricos de GGT en los extremos, menor a 190.5 U/L (cuartil 1) y mayor a 447 U/L (cuartil 4), en el primer caso, se puede considerar por la presencia de poco tejido capaz de presentar recuperación del estado inflamatorio, así como su asociación a complicaciones por un estado de insuficiencia hepática crónica basal.

Sin embargo si la reserva de tejido hepático sano es mayor (traducido por la presencia de niveles séricos de GGT elevados) por lo que la respuesta inflamatoria podría ser más severa asociándose con un peor pronóstico.

Se requiere un número mayor de estudios para determinar la utilidad de los niveles séricos de GGT como indicador pronóstico de mortalidad en los pacientes con HA, ya que al ser una entidad frecuente en nuestro medio con un alto porcentaje de mortalidad, el hecho de contar con un marcador bioquímico accesible en la mayoría de los laboratorios, sencillo de realizar y económico, resultaría muy útil implementar su uso en este tipo de pacientes, sobre todo a nivel de las unidades hospitalarias en las cuales no se cuente con mayores recursos para su abordaje y toma de decisiones terapéuticas.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

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**, 2009;360:2758-69.
2. Nahum Méndez Sánchez, Paloma Almeda Valdés, Misael Uribe, Alcoholic liver disease. An update, **Annals of Hepatology**, 2005; 4(1): January – March: 32 – 42.
3. A. Gramenzi, f. Caputo, m. Biselli, f. Kuria, e. Loggi, p. Andreone & m. Bernardi, Review Article: Alcoholic Liver Disease – Pathophysiological Aspects And Risk Factors, **Aliment Pharmacol Ther**, 2006, 24, 1151–1161.
4. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 1995. Principales causas de mortalidad general. México, D.F.: SSA, 1995:69.
5. David A. Sass, MDa, Obaid S. Shaikh, MD, Alcoholic Hepatitis, **Clinics in Liver Disease**, 10 (2006) 219–237.

6. Ma. de Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández, Alfredo Israel Servín-Caamaño, et al, Hepatitis alcohólica, **Rev Med Hosp Gen Mex**, 2009; 72 (4): 215-221.
7. Sarpreet Basra, Bhupinderjit S Anand, Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis, **World J Hepatol** 2011 May 27; 3(5): 108-113.
8. A. Cuadrado and J. Crespo, Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers, **Rev Esp Enferm Dig** (Madrid) Vol. 96. N.º 7, pp. 484-500, 2004.
9. Massimo Bellini, Emanuele Tumino, Roberto Giordan, et al, Serum Y-Glutamyl-Transpeptidase Isoforms In Alcoholic Liver Disease, **Alcohol & Alcoholism**, Vol. 32, No. 3, pp. 259-266, 1997.
10. Paul S Haber, Ross Warner, Devanshi Seth, et al, Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis, review, **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, (2003) 18, 1332–1344.

11. Maziyar Amini, Bruce A Runyon, Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy, **World J Gastroenterol**, 2010 October 21; 16(39): 4905-4912.
12. Johanna Hietala, Heidi Koivisto, Petra Anttila, et al, Comparison Of The Combined Marker Ggt-Cdt And The Conventional Laboratory Markers Of Alcohol Abuse In Heavy Drinkers, Moderate Drinkers And Abstainers, **Alcohol & Alcoholism**, Vol. 41, No. 5, pp. 528–533, 2006.
13. Edoardo G. Giannini, Roberto Testa, Vincenzo Savarino, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, **CMAJ** feb. 1, 2005; 172 (3).
14. Matthew T Haren, Ming Li, John Petkov, et al, Alcohol, metabolic risk and elevated serum gamma-glutamyl transferase (GGT) in Indigenous Australians, **BMC Public Health** 2010, 10:454.
15. Guo-Qing Han, Cheng-Yong Qin, Rong-Hua Shu, The analysis of g-glutamyl transpeptidase gene in different type liver tissues, **World J Gastroenterol**, 2003;9(2):276-280.

16. Jack Chen, Katherine M. Conigrave, Petra Macaskill, et al, Combining Carbohydrate-Deficient Transferrin And Gamma-Glutamyltransferase To Increase Diagnostic Accuracy For Problem Drinking, ***Alcohol & Alcoholism***, Vol. 38, No. 6, pp. 574–582, 2003.
17. Tiina Laatikainen, Hannu Alho, Erkki Vartiainen, et al, Self- Reported Alcohol Consumption and Association to Carbohydrate- Deficient Transferrin and Gamma-Glutamyltransferase in a Random Sample of the General Population in the Republic of Karelia, Russia and in North Karelia, Finland, ***Alcohol and Alcoholism***, Vol. 37, No 3, pp. 282-288, 2002.
18. Chao-Hui Yu, Cheng-Fu Xu, Hua Ye, et al, Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials, ***World J Gastroenterol***, 2010 May 21; 16(19): 2435-2439.
19. Robert S. O’Shea, MD, MSCE, Arthur J. McCullough, MD. Treatment of Alcoholic Hepatitis, ***Clinics in Liver Disease***, 9 (2005) 103– 134.
20. Jamile’ Wakim-Fleming, MD\*, Kevin D. Mullen, MD, Long-term Management of Alcoholic Liver Disease, ***Clinics in Liver Disease***, 9 (2005) 135– 149.

21.Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación. Madrid:Ediciones  
Harcourt;2000.

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Estudio Observacional**

**NIVELES SÉRICOS DE GAMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA COMO INDICADOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA.**

Por medio de la presente hago constar que se me ha informado y explicado ampliamente de la naturaleza de este estudio, teniendo la oportunidad de formular preguntas sobre esta información, siendo contestadas de manera satisfactoria, por lo que doy mi consentimiento para participar en este estudio de forma libre, estando enterado de que tengo la completa libertad de abandonar el estudio en el momento que lo desee, sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

---

**Participante del estudio**

---

**Testigo**

---

**Aplicador**

**FECHA:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ .

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	2010	2011	2012	2013
a. Diseño y planeación de protocolo de estudio	X			
b. Aprobación del Protocolo.	X			
c. Inicio de recolección de la muestra (Inclusión de pacientes).		X		
d. Evaluación de los datos y análisis.			X	
e. Elaboración del informe final.				X
f. Preparación del manuscrito / publicación				X



