

Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Universidad de La Laguna

TESIS DOCTORAL

**PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN LA HEPATITIS
AGUDA ALCOHÓLICA GRAVE. VALOR
PRONÓSTICO Y RELACIÓN CON LOS
PRINCIPALES ÍNDICES DE GRAVEDAD**

Onán Pérez Hernández

DIRECTORES

Dr. D. Emilio González Reimers

Dra. Dña. María José Sánchez Pérez

La Laguna, 2016

Dr. D. Emilio González Reimers, catedrático de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que D. Onán Pérez Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral *Peroxidación lipídica en la hepatitis aguda alcohólica grave. Valor pronóstico y relación con los principales índices de gravedad.*

Revisado el trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a tal efecto.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a 16 de mayo de 2016

Dra. Dña. María José Sánchez Pérez, doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que D. Onán Pérez Hernández ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la tesis doctoral *Peroxidación lipídica en la hepatitis aguda alcohólica grave. Valor pronóstico y relación con los principales índices de gravedad.*

Revisado el trabajo, estimo que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado a tal efecto.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado.

En La Laguna a 16 de mayo de 2016

Agradecimientos:

¡Ah, la felicidad no está en el conocimiento, sino en su adquisición!

Edgar Allan Poe, *El poder de las palabras*

Sería una gran equivocación limitarse a aprender [...] simplemente de lo que dicen los libros. Nuestros discursos y artículos de ahora no son simple repetición de lo que antes se ha dicho [...], porque están ligados a nuestro trabajo cotidiano en todos los terrenos. Sin trabajo, el conocimiento libresco [...] no tiene absolutamente ningún valor.

Vladimir Ilich Uliánov, Lenin

Índice

Introducción	7
1. Epidemiología del alcoholismo	9
2. Consecuencias del consumo de alcohol en la salud	15
3. Hepatitis aguda alcohólica	18
3.1. Epidemiología	18
3.2. Anatomía patológica	18
3.3. Patogenia	20
3.3.1. Daño hepático mediado por el alcohol. Rol del metabolismo oxidativo	
3.3.2. Activación de la inmunidad: papel de la endotoxemia	
3.3.2.1. Aumento de la permeabilidad intestinal	
3.3.2.2. Consecuencias del aumento de la endotoxemia en la circulación sistémica	
3.3.2.3. Respuesta del hígado a la traslocación bacteriana	
3.3.3. Adipocinas en la enfermedad hepática	
3.4. Clínica	34
3.5. Factores pronósticos	36
3.6. Índices pronósticos	37
3.6.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica	
3.6.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación	

3.7. Tratamiento.....	41
3.7.1. Tratamiento de soporte	
3.7.2. Tratamiento de la hepatitis aguda alcohólica grave	
3.7.2.1. Corticoides	
3.7.2.2. Pentoxifilina	
3.7.2.3. Pentoxifilina frente a corticoides	
3.7.2.4. Combinación de ambos frente a corticoides	
3.7.2.5. Estudio STOPAH	
3.7.2.6. N-acetilcisteína	
3.7.2.7. Anti-TNF α	
3.7.2.8. Trasplante hepático	
4. Inmunosupresión y riesgo de infecciones en el paciente alcohólico.....	47
Objetivos	51
Material y métodos	55
1. Población estudiada.....	57
1.1. Criterios de inclusión.....	57
1.2. Criterios de exclusión.....	57
2. Recogida de datos.....	58
2.1. Características clínicas.....	58
2.2. Valoración nutricional.....	58
2.3. Variables de laboratorio.....	59
2.4. Citocinas inflamatorias.....	59
2.5. Peroxidación lipídica.....	60
2.6. Adipocinas.....	60
2.7. Índices pronósticos.....	60
2.7.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica	
2.7.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación	
3. Análisis de datos.....	62
4. Aspectos éticos.....	63
Resultados	65
1. Resultados descriptivos.....	67
1.1. Características clínicas.....	67

1.2. Valoración nutricional.....	70
1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	70
1.4. Complicaciones durante el ingreso.....	72
1.5 Variables de laboratorio.....	73
1.5.1. Hemograma y reactantes de fase aguda	
1.5.2. Función e inflamación hepática. Colestasis	
1.5.3. Función renal y iones	
1.5.4. Estudio del hierro	
1.5.5. Inmunoglobulinas	
1.5.6. Colesterol y triglicéridos	
1.6. Citocinas inflamatorias.....	79
1.6.1. Comparación con controles sanos	
1.6.2. Correlación entre citocinas	
1.7. Peroxidación lipídica.....	86
1.8. Índices pronósticos.....	87
1.8.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica	
1.8.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación	
1.8.3. Correlación entre los índices de gravedad	
1.9. Correlación entre citocinas inflamatorias e índices pronósticos....	100
1.10. Correlación entre citocinas inflamatorias y peroxidación lipídica.....	103
1.11. Correlación entre índices pronósticos y peroxidación lipídica.....	104
2. Efecto de los corticoides.....	107
2.1. Efecto de los corticoides sobre la ascitis y la encefalopatía.....	107
2.2. Efecto de los corticoides sobre las complicaciones.....	107
2.3. Efecto de los corticoides sobre los valores de laboratorio.....	107
2.4. Efectos de los corticoides sobre las citocinas.....	110
2.5. Efecto de los corticoides sobre la peroxidación lipídica.....	116
2.6. Efecto de los corticoides sobre los índices pronósticos.....	118
3. Mortalidad durante el ingreso.....	121
3.1. Características clínicas.....	122
3.2. Valoración nutricional.....	122
3.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	124

3.4. Complicaciones durante el ingreso.....	124
3.5. Variables de laboratorio.....	125
3.6. Citocinas inflamatorias.....	133
3.7. Peroxidación lipídica.....	135
3.8. Índices pronósticos.....	137
3.8.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica	
3.8.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación	
3.9. Tratamiento con corticoides.....	144
3.10. Análisis multivariante.....	144
4. Mortalidad a los 180 días.....	150
4.1. Características clínicas.....	150
4.2. Valoración nutricional.....	152
4.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.....	152
4.4. Complicaciones durante el ingreso.....	153
4.5. Variables de laboratorio.....	154
4.6. Citocinas inflamatorias.....	161
4.7. Peroxidación lipídica.....	164
4.8. Índices pronósticos.....	166
4.8.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica	
4.8.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación	
4.9. Tratamiento con corticoides.....	173
4.10. Análisis multivariante.....	173
5. Estudio comparativo de los índices pronósticos.....	179
5.1. Mortalidad durante el ingreso.....	179
5.2. Mortalidad a los 180 días.....	183
6. Desarrollo de un nuevo índice pronóstico.....	186
7. Infecciones nosocomiales en la hepatitis aguda alcohólica.....	190
7.1. Variables clínicas y analíticas en el momento de la infección.....	192
7.2. Índices pronósticos en el momento de la infección.....	193
7.3. Pronóstico en el paciente con infección nosocomial.....	193

7.4. Factores predictivos del desarrollo de infección nosocomial.....	194
8. Adipocinas.....	201
8.1. Comparación con controles sanos.....	201
8.2. Correlación entre adipocinas.....	205
8.3. Influencia del estado nutricional en los niveles de adipocinas.....	209
8.4. Correlación entre las adipocinas y las citocinas.....	211
8.5. Correlación entre las adipocinas y la peroxidación lipídica.....	215
8.6. Correlación entre las adipocinas y los índices pronósticos.....	216
8.7. Efecto del tratamiento con corticoides en los niveles de adipocinas.....	219
8.8. Valor pronóstico de las adipocinas.....	220
8.8.1. Mortalidad durante el ingreso	
8.8.2. Mortalidad a los 180 días	
8.9. Relación entre las adipocinas y las infecciones nosocomiales.....	227
Discusión.....	231
Conclusiones.....	243
Bibliografía.....	247

Introducción

1. Epidemiología del alcoholismo

Según el Informe Mundial de la Situación sobre Alcohol y Salud de la Organización Mundial de la Salud más reciente [Poznyak V, 2014], el 85% de los españoles mayores de 15 años consumen bebidas alcohólicas. Dentro de los tipos de bebidas, el 28% del consumo es en forma de bebidas destiladas, frente a un 70% de bebidas fermentadas (50% en forma de cerveza y 20% como vino). Cuando se compara con el consumo medio mundial, se define el consumo en España como elevado, con una media anual entre consumidores de 16.4 litros de alcohol puro, 21.6 litros los hombres y 10.6 litros las mujeres. Con respecto al consumo abusivo, el 26.8% de los consumidores de bebidas alcohólicas tuvieron al menos un episodio de consumo excesivo, entendido este como más de 60 gramos de alcohol puro en los últimos 30 días. Uno de los datos más llamativos de este informe es que el vino está exento de impuestos al consumo, al contrario que el resto de bebidas alcohólicas.

Según el CIE-10, el abuso de alcohol se define como aquel patrón de consumo de alcohol que causa daño a la salud. Este daño puede ser físico (como en los casos de cirrosis hepática) o psíquico (como en los casos de episodios depresivos secundarios). Así mismo, define al alcoholismo, o dependencia al alcohol, como al conjunto de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que se desarrollan por el consumo repetido de alcohol. Normalmente incluye un fuerte deseo de consumir alcohol y la dificultad para controlarlo, a pesar de sus consecuencias perjudiciales y se da mayor prioridad al consumo de alcohol que a otras actividades y obligaciones. También incluye un aumento de tolerancia y, a veces, un estado de abstinencia física cuando el consumo se interrumpe [WHO, 2010].

El daño producido por el alcohol está determinado por tres aspectos relacionados con el propio consumo: el volumen de alcohol, el patrón de consumo y,

aunque no de forma generalizada, con la calidad del alcohol consumido [Rehm J, 2003a]. Con respecto al primer punto, se ha estudiado ampliamente la relación entre la cantidad de alcohol consumido y el riesgo de padecer enfermedades, como por ejemplo las neoplasias [Shield KD, 2013]. El otro elemento que se ha relacionado es el patrón de consumo [Rehm J, 2003a]. El consumo durante las comidas parece ser que se relaciona con un riesgo menor de enfermedades crónicas [Stranges S, 2004], como las enfermedades cardiovasculares [Roerecke M, 2010a]. Por último, la calidad del alcohol consumido también podría tener impacto en la salud, en relación con la contaminación que se puede producir en las bebidas caseras sin controles de calidad [Preedy VR, 2005]. No obstante, revisiones más recientes no han podido confirmar esta relación, por lo que no se puede concluir que el daño producido por el consumo de bebidas alcohólicas caseras sea mayor que el producido por el propio etanol [Rehm J, 2014].

Otros factores se han relacionado en diversos estudios con el riesgo de desarrollar problemas por el alcohol [Shi L, 2005; Alcohol and Public Policy Group, 2010], tanto factores medioambientales como el desarrollo económico y cultural o la disponibilidad del alcohol. Las políticas frente al alcoholismo también pueden tener un efecto relevante [Nelson DE, 2013]. Otro factor es la edad. Se ha visto que tanto los niños y adolescentes como las personas mayores son grupos vulnerables [Mäkelä K, 2000]. El inicio temprano en el consumo se asocia con el riesgo de tener a posteriori dependencia y abuso, así como con el riesgo de sufrir problemas de salud relacionados con el consumo de alcohol [Sartor CE, 2007]. Por otra parte, aunque el consumo de alcohol suele disminuir con la edad en la población general, los alcohólicos de edad avanzada beben mayores cantidades y con mayor frecuencia que los alcohólicos de menor edad. Si tenemos en cuenta que el organismo al envejecer tolera peor la ingesta de alcohol, es lógico concluir que el abuso de alcohol en edades avanzadas constituye un gran problema para los sistemas sanitarios, más si cabe si se suma el envejecimiento de las poblaciones de muchos países, incluido España.

En la franja de edad entre los 15 y los 59 años, el abuso de alcohol es el mayor factor de riesgo de muerte en varones. No obstante, es conocido que las mujeres son más vulnerables al daño producido por el alcohol, lo cual se está convirtiendo en un problema de salud pública debido al aumento del consumo entre ellas [Wilsnack SC, 2013]. En un reciente estudio, se ha descrito que, ajustado por el nivel de consumo, las mujeres tienen más enfermedades atribuibles al consumo de alcohol, como neoplasias, enfermedades gastrointestinales o cardiovasculares [Rehm J, 2010a]. Esta

vulnerabilidad puede tener varias explicaciones: las mujeres tienen un peso corporal menor, menor capacidad para metabolizar el alcohol y una proporción mayor de grasa corporal. Todo esto contribuye a que las mujeres presenten concentraciones plasmáticas mayores que los hombres cuando ingieren cantidades de alcohol similares [Wilsnack SC, 2013].

Otro factor que afecta al consumo y al daño producido por el alcohol es la presencia de trastornos relacionados con el consumo de alcohol en la familia, tanto por razones ambientales como genéticas [Merikangas KR, 1998]. Por último, la situación socioeconómica también influye en el consumo de alcohol. Existen estudios que sugieren que existen más consumidores, y que beben mayor cantidad y con mayor frecuencia en los grupos con alto nivel socioeconómico. No obstante, también se ha apreciado que el daño producido por el alcohol es más frecuente en los estratos más bajos [Grittner U, 2012]. En un estudio del grupo del Dr. Vicenç Navarro, se muestra como la situación socioeconómica se relaciona con la mortalidad prematura en la cirrosis hepática [Rodríguez-Sanz M, 2003]. En el estudio citado de Grittner et al. se describe que esta diferencia puede ser debida a que los consumidores de nivel alto tienen acceso mayor a la asistencia sanitaria y tienen un apoyo social mayor. Curiosamente, se ha visto que los trabajadores manuales son más vulnerables que los trabajadores no manuales y, además, esta vulnerabilidad se transmite a las generaciones sucesivas [Hemström O, 2002].

Para la detección de los casos de alcoholismo se han desarrollado varios cuestionarios que pueden resultar muy útiles. Los más utilizados son el cuestionario CAGE (acrónimo formado por las preguntas que lo componen) [Mayfield D, 1974] y el test AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) [Saunders JB, 1993], que se exponen en el cuadro siguiente:

Cuestionario CAGE (≥ 2 afirmaciones en pacientes con problemas con alcohol se considera positivo.)

C. ¿Ha pensado alguna vez que tenía que reducir o dejar la bebida?

A. ¿Le han molestado en alguna ocasión las observaciones acerca de su hábito de sus familiares, allegados o conocidos?

G. ¿Se ha sentido en alguna ocasión a disgusto o culpable por su manera de beber?

E. ¿Ha tenido alguna vez que beber a primera hora de la mañana para sentirse bien y empezar en forma el día?

Test AUDIT

1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?

- Nunca.
- Una o menos al mes.
- De 2 a 4 veces al mes.
- De 2 a 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?

- 1 ó 2.
- 3 ó 4.
- 5 ó 6.
- De 7 a 9.
- 10 o más.

3. ¿Con qué frecuencia consume 6 o más bebidas en una misma ocasión?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

4. ¿Con qué frecuencia en el último año ha sido incapaz de parar de beber una vez que ha empezado?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

5. ¿Con qué frecuencia en el último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha sentido remordimiento o culpabilidad tras haber bebido?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

8. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?

- Nunca.
- Menos de una vez al mes.
- Una vez al mes.
- 2 ó 3 veces a la semana.
- 4 o más veces a la semana.

9. ¿Usted o alguna persona han resultado heridos porque usted había bebido?

- No.
- Sí, pero no en el último año.
- Sí, en el último año.

10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido el abandono del consumo de alcohol?

- No.
- Sí, pero no en el último año.
- Sí, en el último año.

Las preguntas de la 1 a la 8 puntúan de 0 a 4 puntos; las cuestiones 9 y 10 puntúan 0, 2 ó 4 puntos. Una puntuación de 8 o más en el test indica consumo peligroso o de riesgo de alcohol.

2. Consecuencias del consumo de alcohol en la salud

El consumo excesivo de alcohol es uno de los mayores factores de riesgo para desarrollar enfermedades -se ha relacionado con más de 200 enfermedades- y tiene un peso destacable en la mortalidad global, así como en la generación de incapacidad. Así, cada año se producen 3.3 millones de muertes relacionadas con su consumo -el 5.9% de todos los fallecimientos-. Este número es mayor que las muertes atribuibles a la infección por HIV -2.8%-, violencia -0.9%- o tuberculosis -1.7%-.

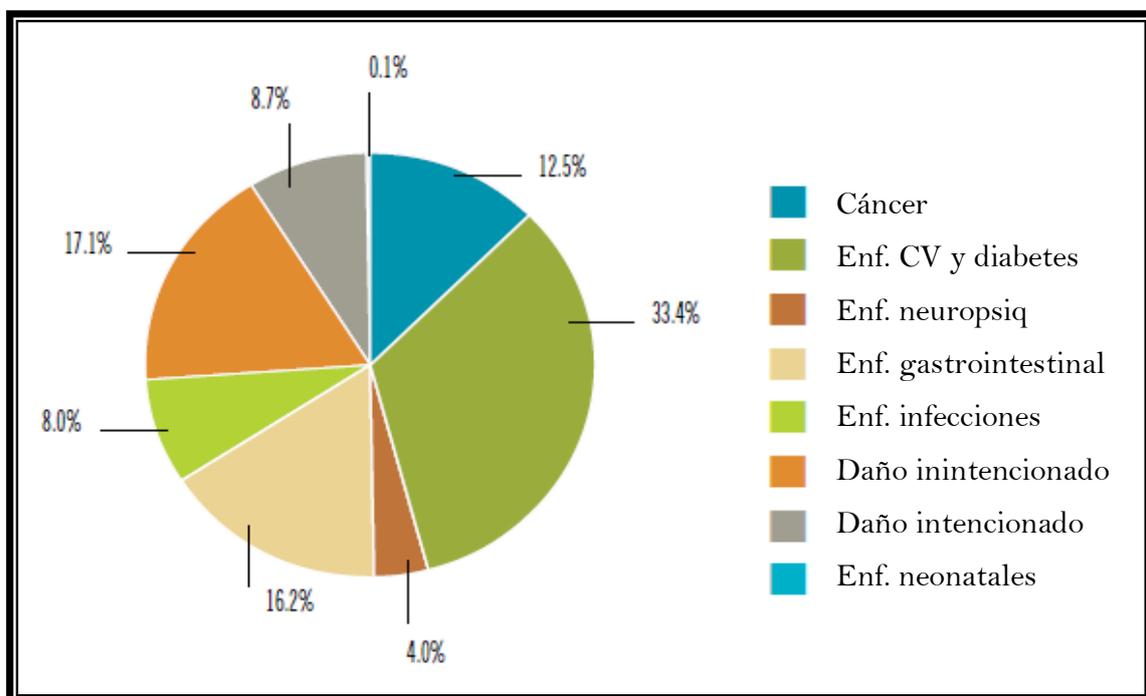


Figura I.1. Distribución de las muertes atribuibles al consumo de alcohol.
Tomado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014

Como se aprecia en la figura I.2, el peso que tiene en la tasa de mortalidad de muchas enfermedades no es desdeñable (Alcohol-attributable fraction, AAF). Además de la importancia que tiene en la cirrosis hepática y en muchas neoplasias sólidas, conocidas ampliamente, es interesante destacar que el efecto neto sobre otras enfermedades, sobre las que se ha divulgado el efecto positivo del consumo de cantidades pequeñas pero frecuentes, como la cardiopatía isquémica, también es negativo. De hecho, como se aprecia en la figura I.1, el 33.4% de muertes atribuibles al consumo de alcohol se deben a enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, es muy llamativo que la región en la que mayor AAF existe es Europa (13.3% frente al 5.9% global). Al analizar los datos según la intensidad del consumo, lógicamente se produjeron más muertes atribuibles al consumo de alcohol en aquellos que tenían un consumo elevado, pero también en aquellos que tenían consumos menores, incluso bajos (figura I.3), lo cual afianza más la idea de que el consumo de alcohol es netamente lesivo.

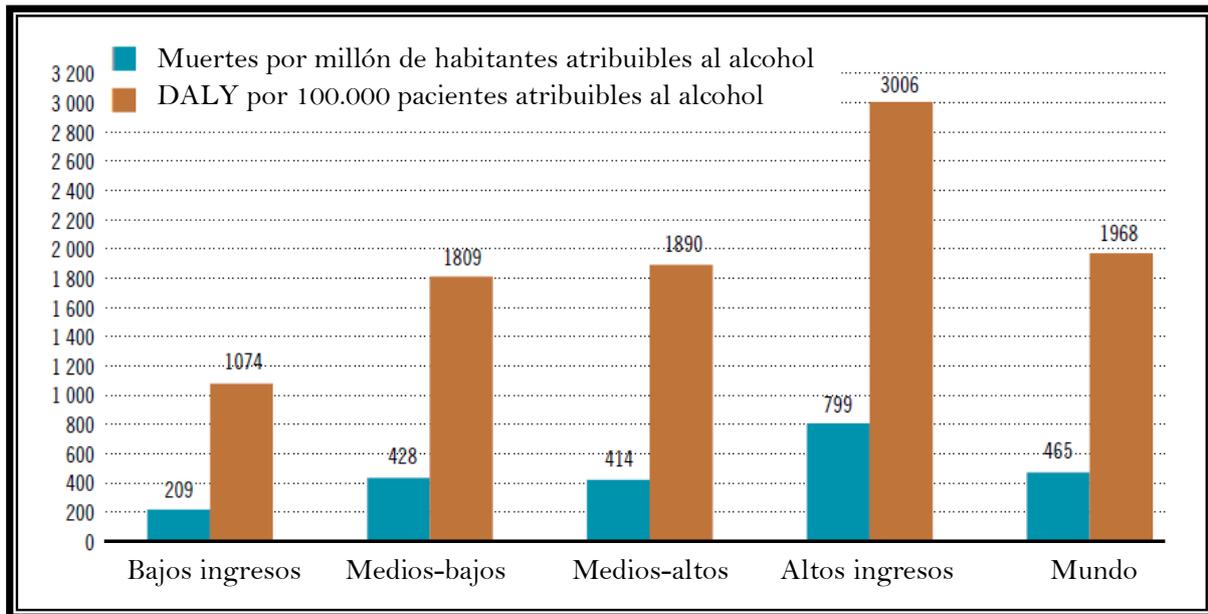


Figura I.2. Muertes atribuibles al consumo de alcohol.
Tomado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014

Dentro de las lesiones orgánicas que se producen por el consumo de alcohol, la asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de enfermedad hepática ha sido la más estudiada y documentada. Es la causa más frecuente de cirrosis hepática, con una fracción atribuible del 50% en el mundo, que asciende al 63-65% en España [Poznyak V, 2014]. La enfermedad hepática por alcohol es en realidad un espectro que comienza en el depósito de grasa en el hígado -prácticamente todas las personas que consumen excesivamente alcohol tienen esteatosis hepática-, y continúa con el desarrollo de fibrosis -en el 20-40% de ellos-. En un 10-20%, el daño progresa hasta la cirrosis hepática, que implica, además de la fibrosis, la alteración de la arquitectura típica hepática, lo que dificulta el contacto entre los hepatocitos y la circulación portal. Por último, cada año un 1-2% de los pacientes con cirrosis son diagnosticados de hepatocarcinoma [Teli MR, 1995].

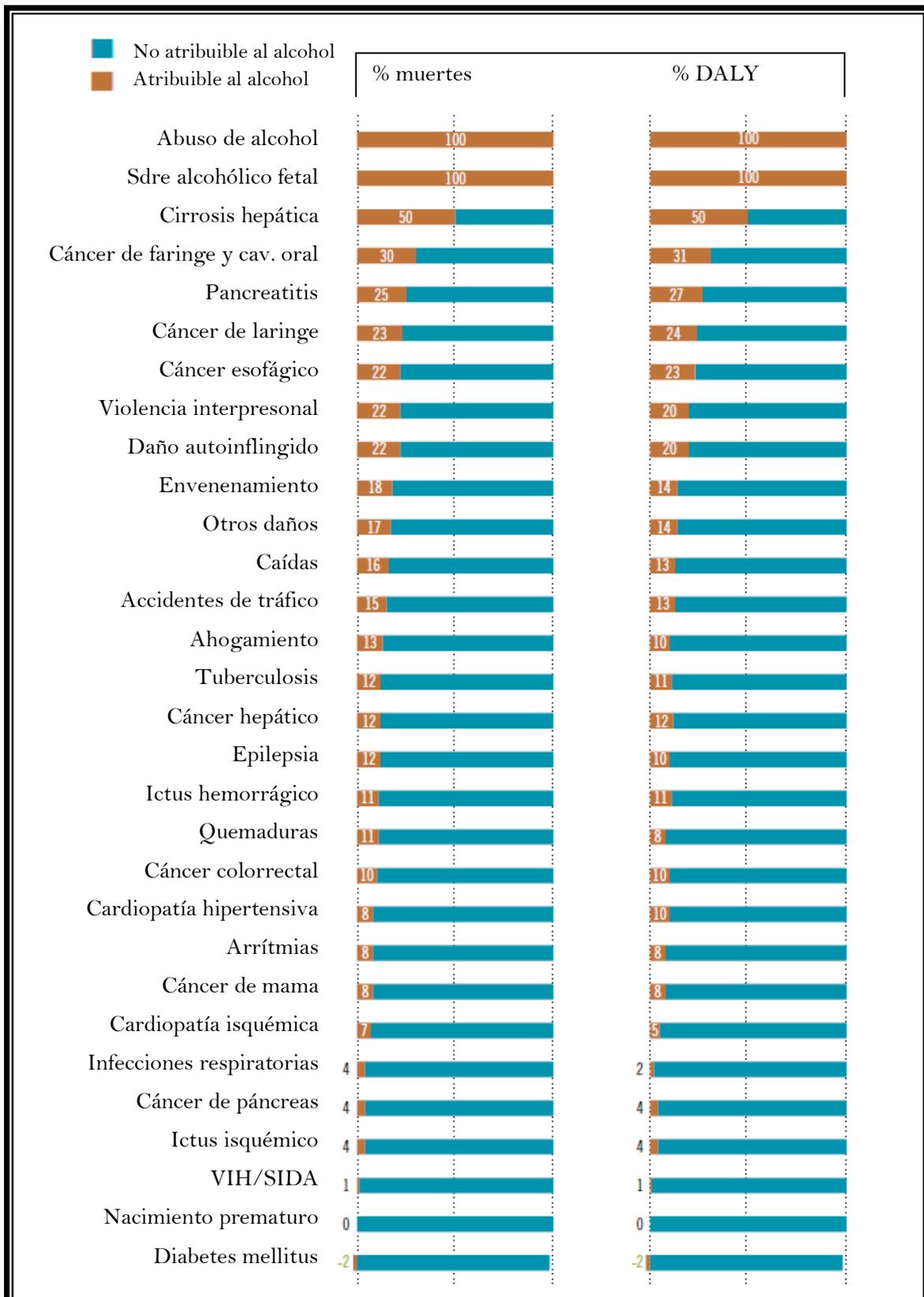


Figura I.3. Fracción atribuible al consumo de alcohol.
Tomado de WHO. Global status report on alcohol and health 2014

3. Hepatitis aguda alcohólica

3.1. Epidemiología

La hepatitis aguda alcohólica es un síndrome que se puede desarrollar en cualquier momento de la evolución de la enfermedad hepática por alcohol y es una de las complicaciones más graves que se presentan en un paciente alcohólico. La mortalidad asociada es elevada, hasta el 50% en algunas series [Basra S, 2011]. Se caracteriza por el desarrollo de inflamación y necrosis hepatocelular, a las que se asocian una serie de manifestaciones clínicas y analíticas que pueden ir desde un cuadro asintomático hasta un fallo hepático. A pesar de que su definición es, en última instancia, histológica, no se recomienda en la actualidad la biopsia hepática de forma generalizada para establecer el diagnóstico, que quedaría relegada sólo para aquellos casos dudosos en los que coexisten varias causas posibles de fallo hepático agudo sobre crónico y para aquellos casos en los que no se sospecha clínicamente una cirrosis hepática previa [Dhanda AD, 2013].

Según un reciente estudio descriptivo [Liangpunsakul S, 2011], en los hospitales de Estados Unidos ingresaron 56.809 pacientes con el diagnóstico de Hepatitis aguda alcohólica durante 2007, lo que supuso un 0.71% de los ingresos totales. La mortalidad global durante el ingreso fue del 6.8%. Un dato reseñable de este estudio es que la mayoría de los pacientes tenían un nivel socioeconómico bajo (un 32% de los ingresados estaban en el cuartil más bajo frente al 18% del cuartil superior). La edad media fue de 53.2 años (DE=11.4) y la mayoría fueron hombres (73.2%), datos que son acordes con los publicados en otras series [Mandayam S et al, 2004].

3.2. Anatomía patológica

En la definición inicial de la esteatohepatitis alcohólica se incluyeron los siguientes hallazgos histológicos, necesarios para su diagnóstico: presencia de esteatosis, infiltración de leucocitos polimorfonucleares y daño hepatocitario, entendido este último como balonamiento y signos de apoptosis y necrosis celular [Baptista A et al, 1981]. Es característica la localización centrolobulillar de las lesiones, la cual se asocia con el depósito reparativo de colágeno y el desarrollo de hipertensión portal. Otros datos adicionales, como los cuerpos de Mallory-Denk y la colestasis

intraparanquimatosa, se ven con frecuencia, pero no son necesarios para establecer el diagnóstico [Elphick DA et al, 2007]. Los cuerpos de Mallory-Denk son agregados de un material homogéneo, acidófilo y de localización perinuclear y son un marcador de lesión hepática inducida por el alcohol. Aparece en el 75% de las hepatitis agudas alcohólicas y en el 95% de las cirrosis.

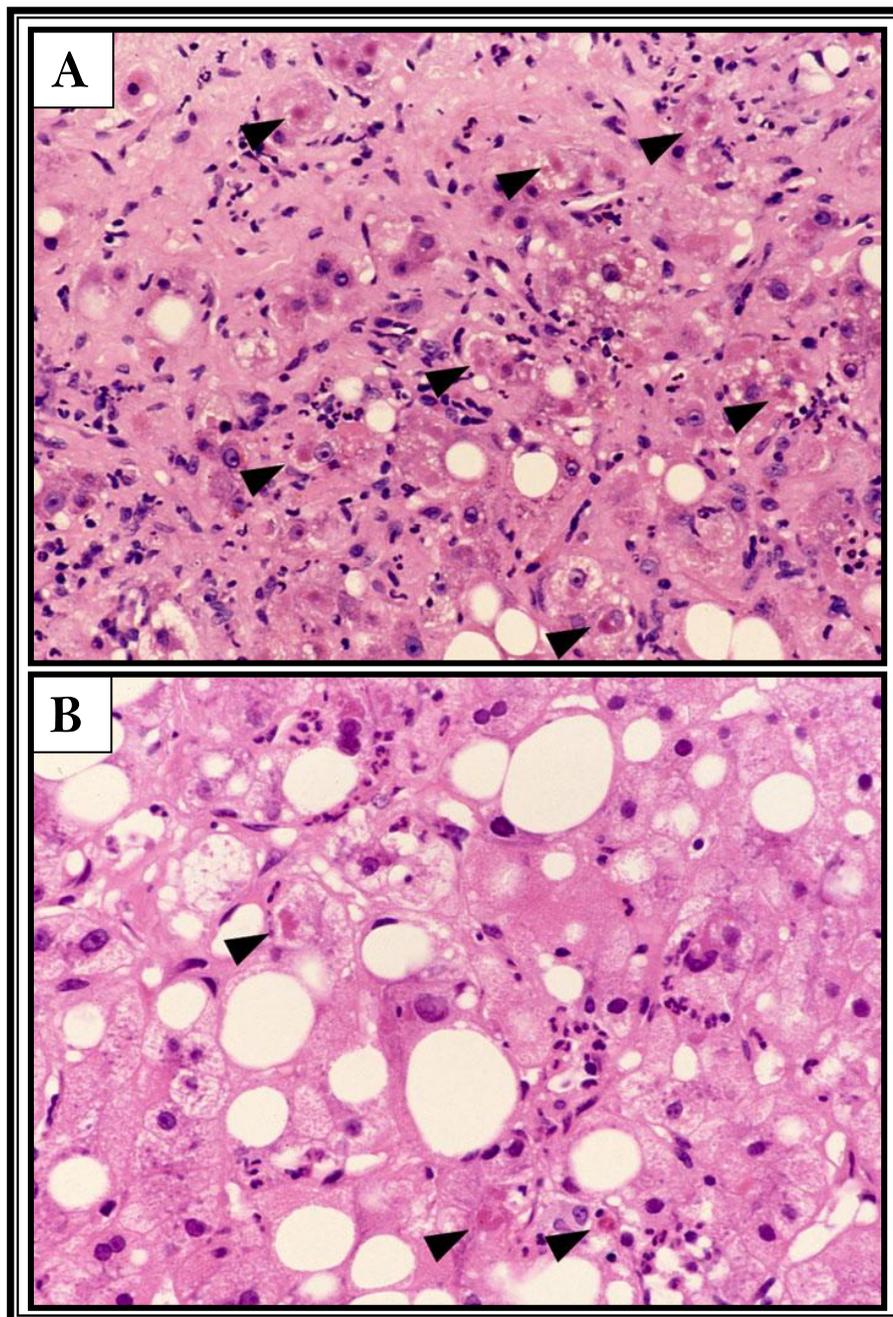


Figura I.4. A(H&E x20) y B (H&E x40). Hallazgos típicos de hepatitis aguda alcohólica. Las flechas señalan los cuerpos de Mallory-Denk. Además, se aprecia infiltración neutrofílica, balonamiento hepatocitario y fibrosis pericelular.

Tomado de Theise ND, 2013

3.3. Patogenia

3.3.1. Daño hepático mediado por el alcohol. Rol del metabolismo oxidativo

El alcohol y los productos de su metabolismo tienen efectos tóxicos en el hígado y en las últimas décadas se ha producido un importante avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el daño que produce el metabolismo oxidativo del alcohol [Wilfred NM, 2007]. La oxidación de etanol a acetato es un proceso metabólico de dos pasos catalizado por dos enzimas: la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH). Ambas usan el NAD⁺ como cofactor. La ADH oxida primero el etanol a acetaldehído, el cual será oxidado a acetato por la ALDH (Figura I.5.).

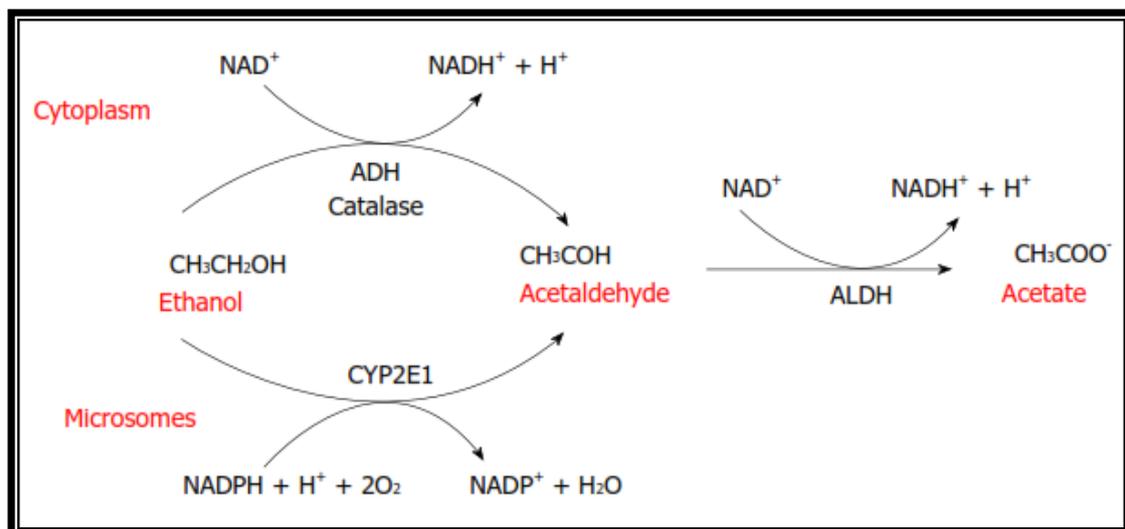


Figura I.5. Metabolismo del alcohol.
Tomado de Ceni E, 2014

En humanos existen al menos 8 isoenzimas de ADH y 4 de ALDH. La ADH es una familia de enzimas citotóxicas que están presentes en el hígado, aunque también en el intestino, el riñón, la mucosa nasal, el testículo o el útero. La ADH-1 es la responsable principal del metabolismo hepático del alcohol [Eriksson CJ, 2001]. Como consecuencia de su naturaleza electrofílica, el acetaldehído puede unirse y formar aductos con proteínas, lípidos y DNA. Estos aductos son capaces de alterar la homeostasis celular, cambian la estructura proteica y producen daño del DNA y mutaciones [Freeman TL, 2005].

Tanto la ADH como la AIDH generan NADH, con la consecuente reducción de la relación NAD^+/NADH . Esto tiene un efecto significativo en vías metabólicas fundamentales, como la glucólisis, el ciclo de Krebs o la oxidación de ácidos grasos y la gluconeogénesis. El NADH se reoxida a NAD^+ por la cadena electrones mitocondrial [Bailey SM, 2002]. Durante la transferencia de electrones al oxígeno se forman diversas especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), el radical hidroxilo (u oxhidrilo, $\bullet\text{OH}$) o el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) [Bondy SC, 1992]. Todas estas moléculas son inestables y reaccionan con electrones y protones adicionales, sobre todo el radical hidroxilo, que es el que se implica con la peroxidación de lípidos y la generación de otros radicales tóxicos, con la inactivación de enzimas, la mutación del DNA y la destrucción de las membranas celulares [Toyokuni S, 1999]. El peróxido de hidrógeno no es per se un radical libre, pero se convierte por medio de las reacciones de Fenton o de Haber-Weiss, en presencia del Fe^{2+} o Cu^+ celular, en el radical hidroxilo.

Otro sistema metabólico implicado en el metabolismo del etanol es el sistema oxidativo microsomal (MEOS), constituido por el citocromo P450 (CYP), un conjunto de proteínas que constituyen una superfamilia de enzimas heme, relacionadas con la oxidación de numerosos sustratos endógenos, como los esteroides o los ácidos grasos, y muchos xenobióticos [Guengerich FP, 1987]. Son catalizadoras de una gran cantidad de reacciones diferentes, como monooxigenación, peroxidación, desalquilación, epoxidación y deshalogenación. El resultado es que las moléculas se convierten en metabolitos con más carga polar, lo cual facilita su excreción. Existe una forma del P450, que además es inducible por el propio etanol, que cataliza la oxidación de éste con mayor velocidad que otras enzimas del CYP [Lieber CS, 1972]. En condiciones fisiológicas, sólo una pequeña parte del etanol -en torno al 10%- se oxida a acetaldehído por el CYP2E1; pero en el caso del abuso crónico, se induce el sistema microsomal y hay un aumento en la expresión de la proteína CYP2E1 [Hansson T, 1990]. Este incremento se correlaciona con la disminución de la degradación realizada por el proteasoma (un complejo proteico que se encarga de la proteólisis en las células eucariotas), lo que incrementa la estabilidad de la proteína CYP2E1 [Donohue TM, 2007]. Existen múltiples factores que regulan la expresión de la proteína CYP2E1, como la insulina, la acetona, la leptina, la adiponectina y las citocinas [Lu Y, 2008]. Sus niveles dependen de las condiciones nutricionales y metabólicas. Por ejemplo, ratones con obesidad genética o ratas alimentadas con una dieta rica en grasa tienen niveles elevados de CYP2E1 [Yun YP, 1992]. Además, en la diabetes existe un

aumento de CYP2E1, probablemente debido a la modulación post-transcripcional hecha por la insulina [De Waziers I, 1995]. En relación con el metabolismo del etanol, la proteína CYP2E1 cataliza su oxidación a acetaldehído y, también, la oxidación de éste a acetato, aunque ésta última reacción está en desventaja en presencia de etanol [Terelius Y, 1991 y Wu YS, 1998]. La reacción catalítica de CYP2E1 genera una cantidad sustancial de ROS, como los mencionados previamente ($\bullet\text{O}_2^-$, $\bullet\text{OH}$ y H_2O_2) y, además, el radical hidroxietil [Lu Y, 2007].

La peroxidación lipídica es, quizás, la reacción más importante de las que se relacionan con el daño hepático inducido por alcohol [Nagata K, 2007]. Los aldehídos tóxicos formados, incluido el Malonildialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (4-HNE), son capaces, al igual que el propio acetaldehído, de reaccionar con el DNA para formar aductos de DNA exocíclicos. Los aductos de DNA, como el N²-etil-desoxiguanosina (N²-EtdG) y el 1,N²-propano-2'-desoxiguanosina (PdG) son detectables en hígados de ratones expuestos al alcohol. Por otra parte, en humanos con neoplasias relacionadas con el alcohol también se han encontrado niveles elevados de estos productos en el tejido del tumor [Balbo S, 2008]. Esta relación se explicaría porque pueden generar entrecruzamientos DNA-proteína y provocan errores en la replicación y mutaciones en oncogenes o en genes oncosupresores con efectos genotóxicos, mutagénicos y carcinogénicos. Los aldehídos generados por el metabolismo del etanol pueden reaccionar y formar aductos híbridos. Por ejemplo, los aductos híbridos de MDA y acetaldehído (MAA) potencian el efecto carcinogénico de los aductos simples, lo que perpetúa sus efectos genotóxicos [Tuma DJ, 2002]. Los autoanticuerpos frente MAA están significativamente elevados en el suero de los animales expuestos de manera crónica al alcohol y en los pacientes con enfermedad hepática por alcohol, y los títulos se correlacionan con la gravedad del daño hepático y la progresión de la fibrosis hepática [Duryee MJ, 2008 y Rolla R, 2000]. Interesantemente, los aductos se acumulan en las regiones perivenosas, tanto en ratas alimentadas con alcohol como en pacientes alcohólicos, coincidiendo con la distribución de los depósitos grasos [Holstege A, 1994 y Li CJ, 1997]. En tercer y último lugar, la catalasa peroxisomal es una vía metabólica adicional que está envuelta en la oxidación del etanol. Es una enzima que contiene heme y que habitualmente cataliza la eliminación de H_2O_2 , pero que puede catalizar la oxidación de etanol a acetaldehído. Esta vía no es importante en el hígado, pero parece que sí lo es en el cerebro. De hecho, el acetaldehído producido por la oxidación catalasa-dependiente de etanol podría tener

un rol en la tolerancia y en la adicción al alcohol, interfiriendo con la neurotransmisión de catecolaminas [Deng XS, 2008].

3.3.2. Activación de la inmunidad: papel de la endotoxemia

Desde hace más de dos décadas se sabe que la producción de citocinas inflamatorias en las células de Kupffer es un hecho fundamental para el desarrollo de la hepatitis aguda alcohólica [Bird GL, 1990]. La activación de estas células se produce cuando las bacterias Gram negativas atraviesan la barrera intestinal y contactan con ellas a través del LPS de su pared que conecta con los Toll-like receptor tipo 4 de las células de Kupffer, lo que desencadena la liberación de TNF α . Este paso, considerado crucial para la evolución de la enfermedad hepática alcohólica [Mookerjee RP, 2003], se continua con la producción posterior de múltiples citocinas inflamatorias.

3.3.2.1 Aumento de la permeabilidad intestinal

El consumo de alcohol genera un aumento en la permeabilidad intestinal, lo cual facilita el paso de bacterias Gram negativas al hígado. No obstante, se ha descrito que este fenómeno también ocurre en sujetos sanos. En un estudio publicado hace tres décadas [Jacob AI, 1977] se vio que existía endotoxemia en sangre portal en 10 pacientes antes de someterse a un procedimiento quirúrgico; y en 23 de 24 pacientes antes de acabar la cirugía abdominal a la que se estaban sometiendo, a pesar de que 11 de ellos recibieron antibióticos en el preoperatorio. Este estudio mostró que la endotoxemia, determinada mediante el test de Limulus, es un hecho habitual. Investigaciones posteriores han encontrado relación entre la endotoxemia y no sólo el consumo de alcohol y la hepatitis aguda alcohólica, sino con varias enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca [Sandek A, 2009].

En condiciones normales, las bacterias Gram negativas son transportadas a través de la mucosa colónica por dos vías: la endocitosis (mediada por receptor) y la absorción de grasas. El lipopolisacárido (LPS) se adsorbe a la superficie apical de las células del epitelio intestinal y es transportado hasta el aparato de Golgi, donde se incorporará a los quilomicrones recién formados y se desplazará hasta los nódulos linfáticos mesentéricos [Ghoshal S, 2009]. Además de las dos vías descritas, presentes en condiciones normales como se ha dicho, en el alcohólico existe una alteración en la inmunidad gastrointestinal y la inducción de la inflamación local, que contribuye a que

exista un aumento marcado de la endotoxemia [Wang HJ, 2010]. Se ha encontrado que en conejos a los que se les administró etanol existía un incremento en la liberación de histamina en el yeyuno y la pérdida de proteínas aumentó 10 veces [Dinda PK, 1988]. Ambos mecanismos están relacionados probablemente con el aumento de la permeabilidad intestinal, aunque es posible que existan otros mecanismos que puedan tener influencia en el incremento de la traslocación de bacterias Gram negativas en relación con el consumo de alcohol. En primer lugar, el alcohol puede inhibir la motilidad intestinal, lo que aumenta el tiempo en el que el LPS está en contacto con la mucosa gastrointestinal [Fagundes DS, 2007]. Este hecho está agravado en los cirróticos, en relación con el empeoramiento de la función hepática [Madrid AM, 1997]. En segundo lugar, el consumo de alcohol podría alterar la composición de la microflora y promover el sobrecrecimiento bacteriano. En un estudio reciente se ha descrito un incremento en la proporción de bacterias gram negativas en el lumen intestinal [Wang Y, 2013]. No obstante, el principal efecto del etanol y del acetaldehído es el aumento de la permeabilidad intestinal [Rao R, 2009]. La intoxicación aguda produce la pérdida de células epiteliales en la parte proximal del intestino delgado [Lambert JC, 2003], pero el abuso crónico incrementa la permeabilidad por otros mecanismos. El acetaldehído altera las *tight junctions* y las *adherens junctions*, mediante su interferencia en la interacción entre E-catenina, β -catenina y la Tirosina fosfatasa 1B, lo cual produce la apertura de las *adherens junctions* [Sheth P, 2007] y, por tanto, afecta al cierre y a la zona *occludens* de las *tight junctions* [Elamin E, 2012]. Todos estos efectos dependen de la inducción de la NOS mediada por acetaldehído [Forsyth CB, 2011].

Por otra parte, el alcohol produce un déficit de zinc que también contribuye a que se rompa la integridad epitelial. En los alcohólicos, el déficit de zinc se relaciona con la escasa ingesta y la malabsorción. A esto se añade la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS), lípidos peroxidados y la acumulación de acetaldehído, que promueven que el zinc se desligue de las proteínas a las que usualmente se une. En estudios experimentales se ha podido ver que tanto el déficit de zinc como la alteración del epitelio intestinal es mayor en el íleon que en el duodeno o el yeyuno [Zhong W, 2010]. Añadido a todos los mecanismos que incrementan la concentración de LPS circulante, también hay que destacar la debilidad de la pared intestinal, que sorprendentemente se relaciona con un pico en la concentración de IL-10, una citocina inhibitoria [Hietbrink F, 2009 y Wang Y, 2013] describen que la administración de

alcohol a ratones sin el gen IRAK-M (que sintetiza una molécula que inhibe la señal que genera el TLR) producía un incremento en la permeabilidad intestinal al compararlo con ratones sin la mutación. La malnutrición, una complicación frecuente en el alcohólico [Santolaria Fernández F, 2000], también se relaciona con un aumento de la traslocación bacteriana [Casafont F, 1997] y con la expansión de estas bacterias debido a la alteración de la inmunidad [Keutsch GT, 2003]. En un estudio previo, la mortalidad en los ratones expuestos al LPS que fueron alimentados con una dieta pobre en proteínas fue 70% frente al 0% en los ratones alimentados con una dieta normal [Deitch EA, 1992].

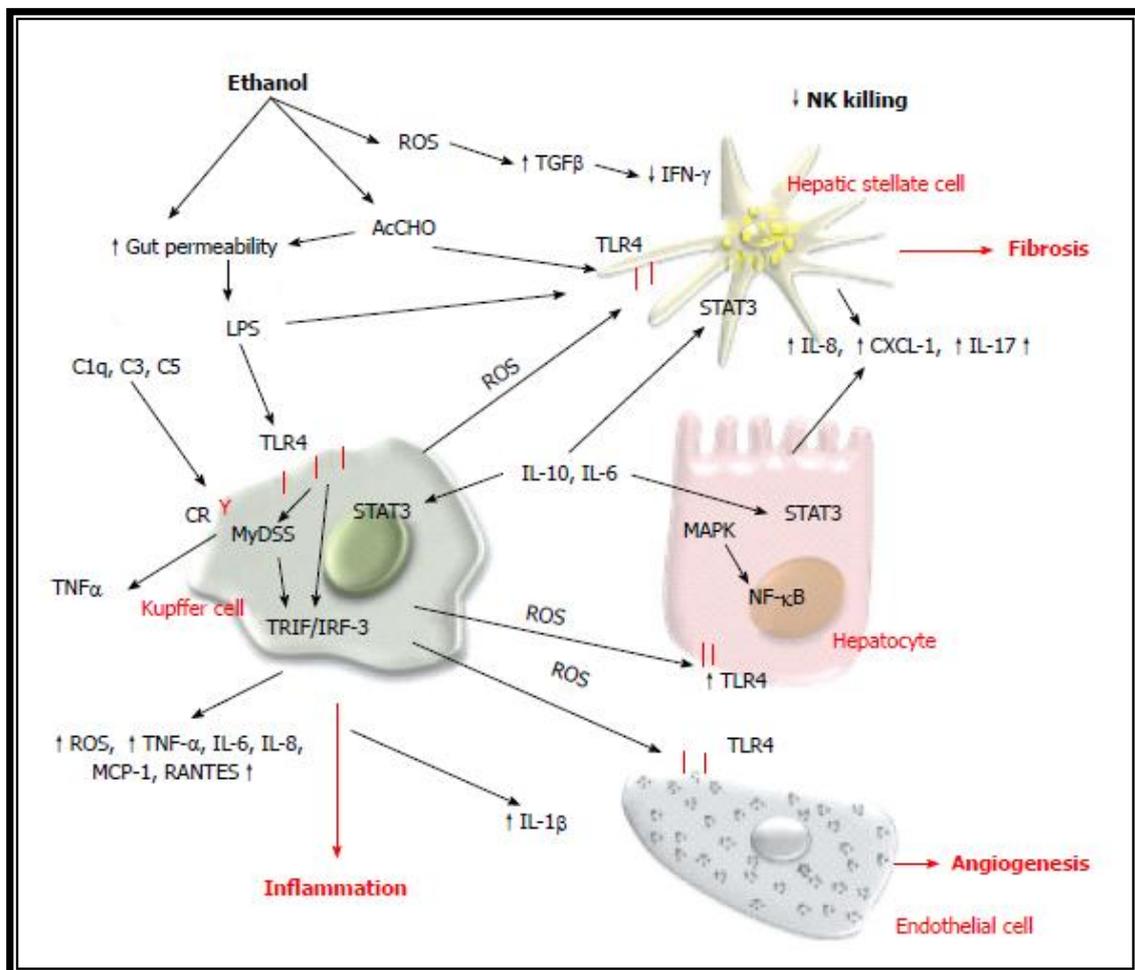


Figura I.6. Patología de la hepatitis aguda alcohólica
Tomado de Ceni E, 2014

3.3.2.2. Consecuencias del aumento de la endotoxemia en la circulación sistémica

El LPS entra en la circulación sistémica por dos rutas: la circulación portal y la linfática, en la que, unido a los quilomicrones, es transportado a través del conducto torácico. Desde un punto de vista teórico, la hipertensión portal y la formación de shunts portosistémicos intra y extrahepáticos, podría favorecer el aumento de LPS en la circulación sistémica. Esta hipótesis fue establecida en los años 60 y revisada una década después [Nolan JP, 1975]. Posteriormente, ha sido confirmada por otros autores [Lumsden AB, 1988]. En un estudio en el que incluyeron a 102 pacientes se describió que existía relación entre los niveles de LPS y el deterioro de la función hepática y la mortalidad [Chan CC, 1997], en concordancia con los hallazgos de un estudio previo [Lin RS, 1995], que hallaron que los pacientes con puntuación Child C tenían niveles más elevados de LPS. En el mismo sentido podemos interpretar los resultados reportados por un grupo español, que encontró que el tratamiento con nadolol, un fármaco que disminuye la presión portal, reduce la incidencia de peritonitis bacteriana, espacialmente la adquirida en la comunidad [González-Suárez B, 2006].

Así, tanto por el drenaje directo de la circulación linfática a la sangre venosa como por los shunts portosistémicos que evitan el paso por el hígado, el LPS producido en el intestino estimula la respuesta inmune sistémica en el paciente alcohólico crónico con enfermedad hepática. En los cirróticos, el LPS está implicado en la activación de la NOS, la cual produce vasodilatación y la disminución de las resistencias vasculares [Vallance P, 1991]. Es probable que el $\text{TNF}\alpha$, que también produce la activación de la NOS, sea corresponsable de este fenómeno, una conclusión derivada del estudio citado previamente [Mookerjee RP, 2003], en el cual se muestra que el tratamiento con Infliximab en 10 pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave revierte la hipotensión, el descenso de las resistencias vasculares y aumenta el flujo hepático y renal. La vasodilatación inicialmente estimula a los barorreceptores y la reducción la perfusión renal activa al eje renina-angiotensina-aldosterona, lo que causa retención hídrica. Así, la endotoxemia, posiblemente por vía del $\text{TNF}\alpha$, podría ser responsable del gasto cardíaco elevado y la circulación hiperdinámica observadas en los pacientes cirróticos. El grupo del Hospital Clínic ha publicado dos estudios en los que se aprecia que el principal factor pronóstico de los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea fue el empeoramiento de la función renal, así como que este deterioro se relaciona con niveles más elevados de $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 [Follo A, 1994 y Navasa M, 1998]. Por otra parte, la

relación entre el LPS los niveles de NO se puede apreciar en otro estudio que mostraba que los cirróticos tenían niveles elevados tanto de LPS como de nitratos y nitritos en sangre, que estiman la producción de NO [Guarner C, 1993]. Además, al administrar colistina en 15 de los 51 pacientes de la muestra, se comprobó que los niveles de ambos disminuían significativamente. Otra complicación derivada de las alteraciones hemodinámicas de la cirrosis hepática, el sangrado digestivo por la rotura de varices esofágicas, también se relaciona con niveles más elevados de LPS en sangre [Thalheimer U, 2005], así como la presencia de encefalopatía [Coltart I, 2013] o el más infrecuente síndrome hepatopulmonar [Zhang HY, 2007]. Así, en el paciente cirrótico con hipertensión portal, independientemente del origen, la endotoxemia es un hallazgo muy frecuente y se relaciona con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. No obstante, también se ha apreciado que en el paciente alcohólico sin cirrosis hepática los niveles de LPS también pueden estar elevados y podrían desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias y el daño de otros órganos [Parlesak A, 2000].

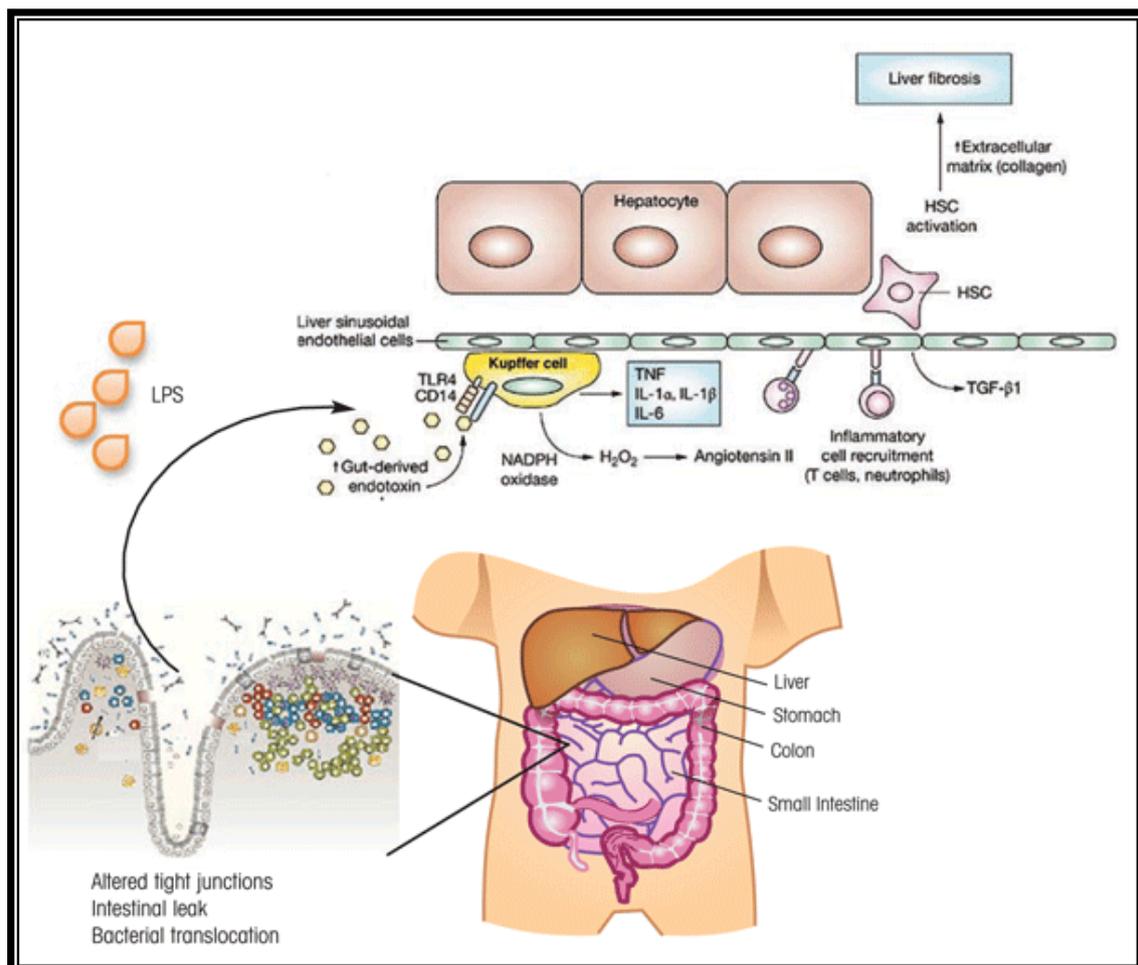


Figura I.7. Aumento de la permeabilidad intestinal inducida por alcohol.
Tomado de Molina PE, 2010

3.3.2.3. Respuesta del hígado a la traslocación bacteriana

Las bacterias intestinales son neutralizadas por las células de Kupffer. La unión del TLR tipo 4 de la célula de Kupffer con el LPS bacteriano activa una cascada de quinasas, fundamentalmente a través de una molécula de adaptación, el factor de diferenciación mieloide 88 (MyD88), que estimula la síntesis de citocinas, activa el metabolismo oxidativo de la célula de Kupffer y la generación de ROS y especies reactivas del nitrógeno, así como la peroxidación de lípidos [Nanji AA, 2002]. Este feedback positivo provoca una mayor secreción de citocinas. Este efecto es potenciado por el alcohol, a través de la activación de la NADPH oxidasa y el incremento de la producción de ROS, lo que a su vez incrementa la expresión de TLR-4 [Yamashina S, 2005] y otros TLR, como los TLR-2, 6 y 9 [Gustot T, 2006]. También existe una activación de la señal del TLR-4 independiente del MyD88, que podría estar relacionada con el daño hepático mediado por alcohol [Hritz I, 2008]. La activación del TLR-4 y de la cascada de quinasas por el LPS modula la actividad de los factores de transcripción, como el factor nuclear kappa-beta, el activador protein-1 y el early growth response factor-1, los cuales se unen al promotor del $TNF\alpha$ e incrementan su síntesis y secreción [Pritchard MT, 2005]. La actividad del EGR-1 está relacionada con la exposición crónica al alcohol [Shi L, 2002], y es uno de los factores de transcripción más importantes en el daño hepático mediado por alcohol. De esta forma, el alcohol y el LPS tienen un efecto sinérgico en la producción de $TNF\alpha$.

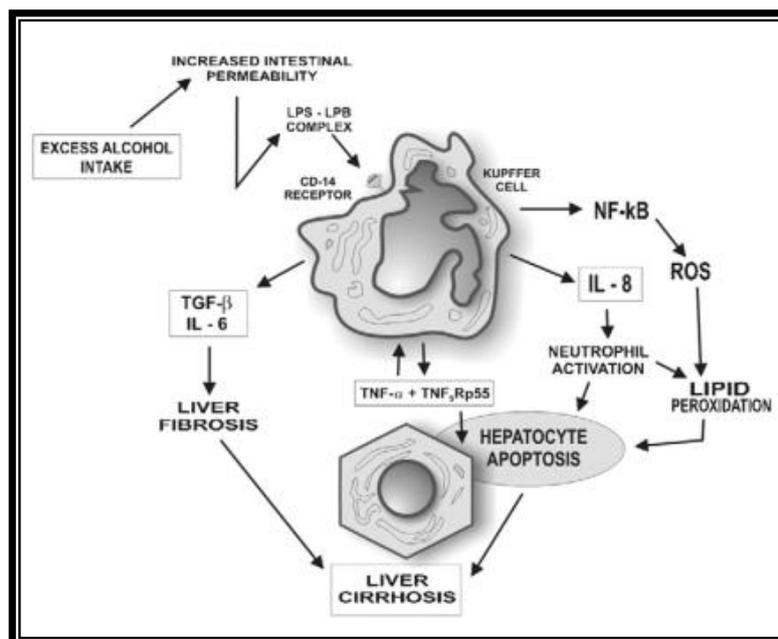


Figura I.8. Respuesta del hígado a la traslocación bacteriana
Tomado de Ceccanti M, 2006

La adiponectina contrarresta estos efectos, disminuyendo la actividad del EGR-1 y reduciendo los niveles de TNF α , así como inhibiendo la actividad de la NADPH oxidasa, lo que reduce la producción de ROS [Sozio M, 2008]. La inhibición de los efectos de la LPS puede estar mediada por la vía IL-10/heme-oxigenasa 1/adiponectina [Mandal P, 2010]. En cambio, también se ha comprobado que el alcohol inhibe la producción de adiponectina en el tejido adiposo [Chen X, 2009]. En este sentido, en un estudio de 37 pacientes con esteatosis hepática -diagnosticada por biopsia hepática, nuestro grupo encontró que los pacientes alcohólicos tenían un descenso marcado de los niveles de adiponectina, comparados con los pacientes infectados por virus C y no alcohólicos [López Prieto L, 2013].

El TLR-4 también modula la expresión de sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1), un factor de transcripción que aumenta la expresión de los genes lipogénicos y aumenta la síntesis de ácidos grasos, lo cual favorece el desarrollo de esteatosis hepática [McMullen MR, 2005].

El efecto final es que la célula de Kupffer secreta citocinas proinflamatorias, que activarán a las células vecinas, como los monocitos, linfocitos, neutrófilos, hepatocitos, células endoteliales y macrófagos hepáticos. Las células de Kupffer activadas no sólo secretan citocinas proinflamatorias y producen ROS, sino una gran cantidad de quimioquinas y enzimas, como la NOS inducible, y reclutan linfocitos (tanto CD4+ como CD8+) [Sakai Y, 1993], neutrófilos y células Natural Killer [Laso FJ, 1997]. Por ejemplo, MCP-1 es un quimiotáctico para los monocitos y la IL-8 atrae a los neutrófilos. Las células de Kupffer también pueden secretar IL-12 [Kremer M, 2010], una citocina clave que activa a los linfocitos TH-1, lo que desencadena la producción de IFN γ . Así, en la mayoría de modelos experimentales, tanto humanos como animales, el infiltrado linfocitario hepático es de predominio TH-1 [Albano E, 2012]. Lo mismo ocurre con los linfocitos T en sangre periférica de pacientes alcohólicos (sin hepatitis aguda), lo que apoya que la hepatitis aguda alcohólica no es una condición necesaria para la activación de la cascada de citocinas. La osteopontina, una citocina producida por los macrófagos y los linfocitos T, incluyendo las células NK, puede promover la diferenciación a TH-1 y TH-17, y está elevada en la hepatitis aguda alcohólica. La leptina también promueve la diferenciación hacia TH-1 y se ha visto que sus niveles están elevados en los pacientes alcohólicos. Los pacientes con hepatitis aguda alcohólica tienen concentraciones elevadas de citocinas TH-17 [Lemmers A, 2009], un resultado también encontrado por nuestro grupo en pacientes

con síndrome de abstinencia [González Reimers E, 2014]. Otro grupo documentó que los niveles de IL-17 estaban elevados en 21 pacientes con hepatitis aguda alcohólica [Stoy S, 2013]. Interesantemente, en aquellos pacientes que evolucionaron bien se produjo un aumento de IL-22, producida por los linfocitos. Las células NK también son reclutadas, y presentan actividad antifibrogénica, tanto porque destruyen a las células estrelladas de Ito como porque secretan $\text{IFN}\gamma$, que también tiene propiedades antifibrogénicas. El alcohol atenúa el efecto citotóxico de las células NK [Gao B, 2013].

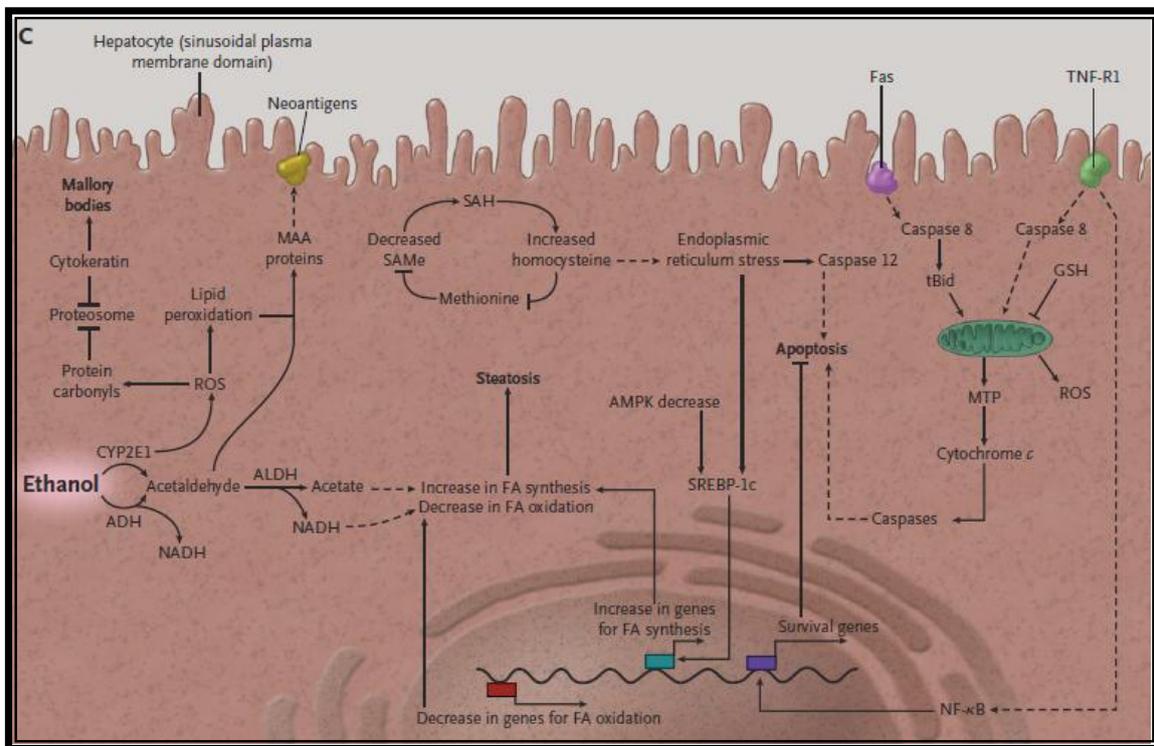


Figura I.9. Daño oxidante en la hepatitis aguda alcohólica.
Tomado de Lucey MR, 2009

Por tanto, la condición inflamatoria que existe en el acino hepático desencadena la secreción de múltiples citocinas, así como el reclutamiento de células fagocíticas. Además, el MCP-1 y la CCL-5 también son promotores de la fibrosis hepática, mientras que la IL-10 y el $\text{IFN}\gamma$ tiene efectos opuestos [Bataller R, 2005]. Quizá, el principal activador de las células estrelladas, responsables fundamentales de

la fibrosis hepática, es el TGF β , un producto de los macrófagos [Gao B, 2011]. No obstante, como se dijo previamente, el IFN γ podría inhibir el proceso fibrogénico.

En resumen, las citocinas primarias incluyen a la IL-1, la IL-6 y el TNF α . Estas son capaces de inducir la secreción de más citocinas por otras células hepáticas, al igual que los ROS derivados de la peroxidación lipídica. Así, en los pacientes alcohólicos hay, teóricamente, una estimulación continua de la secreción de citocinas, incluso cuando no se ha establecido aun la hepatitis aguda alcohólica. Sin embargo, algunos autores sólo describen un incremento de la IL-8 durante la ingesta de alcohol en individuos sin enfermedad hepática [González Quintela A, 2000].

La respuesta TH-1 muestra un patrón bifásico con un pico tras 14 días y otro después de los 35 días. Este incremento se ha relacionado con la formación de anticuerpos derivados de la peroxidación de acetaldehído y lípidos. Los productos de la peroxidación lipídica, como el malonildialdehído (MDA), forman aductos con acetaldehído, lo que genera los altamente inmunogénicos aductos MAA [Tuma DJ, 2002]. De esta forma, los linfocitos son activados por dos mecanismos: por el estímulo recibido de las citocinas derivadas de las células de Kupffer activadas, y por un fenómeno autoinmune, desencadenado por el acetaldehído en sí y por diversos aductos proteicos con acetaldehído, MDA o ambos.

En la actualidad, los datos clínicos y experimentales sugieren que la elevación de los niveles de citocinas TH-1 son importantes en las primeras fases de la enfermedad hepática alcohólica, mientras que un cambio a TH-2 podría estar relacionado con el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática. Durante esta última fase, citocinas como la IL-13 promueven el depósito de colágeno, tanto por un efecto directo sobre los fibroblastos hepáticos como por un efecto indirecto mediado por el TGF β . De acuerdo con esto, en una serie de 70 pacientes alcohólicos, se encontró que los niveles de IL-13 estaban significativamente más elevados en los cirróticos que en los alcohólicos sin cirrosis y en los controles y esto se asoció con un peor pronóstico [González Reimers E, 2012]. Los mecanismos que desencadenan el cambio de TH-1 a TH-2 no se han comprendido completamente. En modelos sépticos ha sido descrita una tolerancia al LPS, caracterizada por una estimulación menos intensa de las células TH-1, lo cual favorecería el aumento de las citocinas TH-2 [Fernandes ML, 2010]. En la hepatitis aguda alcohólica, un subgrupo de células Kupffer pueden ser activadas por interleucinas derivadas de TH-2, principalmente la IL-4 y la IL-13. El rol de este

subgrupo permanece sin aclararse, aunque se ha descrito que podrían inhibir la inflamación y promover la fibrosis hepática [López Navarrete G, 2011].

3.3.3. Adipocinas en la enfermedad hepática

El tejido adiposo representa la principal fuente de lípidos en la enfermedad hepática por alcohol. Múltiples estudios, tanto en animales como en humanos, han descrito que el alcohol produce, asociadas a la inflamación, alteraciones en el metabolismo del tejido adiposo. En concreto, en estudios con modelos murinos se ha visto que el alcohol produce simultáneamente la acumulación de grasa hepática y la reducción del tejido adiposo periférico [Kang L, 1997]. Además, se ha apreciado que en los pacientes alcohólicos sin cirrosis, la intensidad de la esteatosis hepática se correlaciona con la disminución de masa grasa [Addorolato G, 1997]. Estudios posteriores han descrito que el alcohol aumenta la lipólisis mediante la inhibición de la hidrólisis de los triglicéridos mediada por la insulina [Zhong W, 2012].

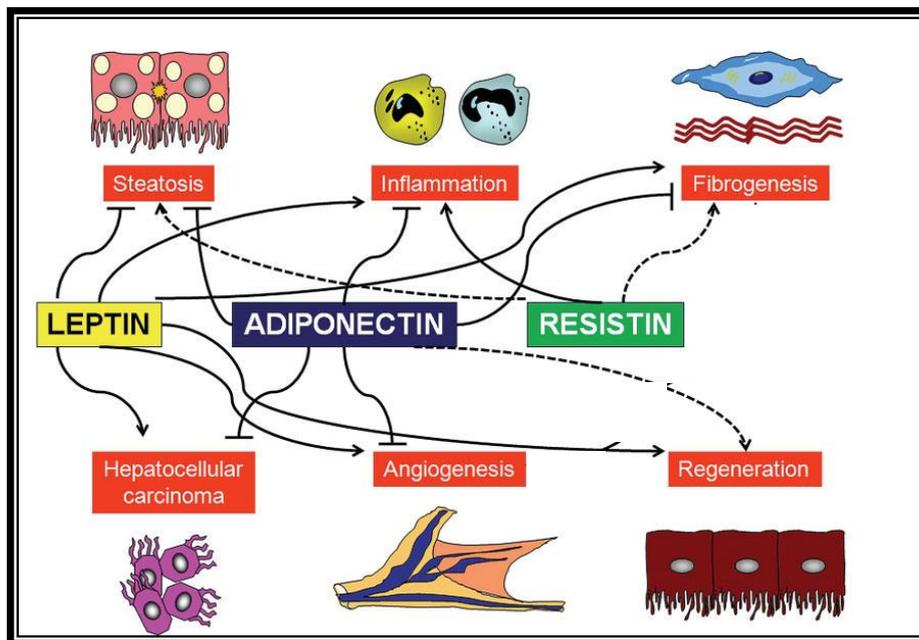


Figura I.10. Efectos de las adipocinas en la enfermedad hepática
Tomado y modificado de Marra F, 2009

Por otra parte, el tejido adiposo es capaz de producir factores inflamatorios, conocidos como adipocinas, que podrían contribuir a la inflamación que se produce en el hígado como consecuencia del consumo de alcohol. Entre ellas, cabe destacar la

adiponectina, que tiene efectos sensibilizantes a la insulina en el hígado y se correlaciona inversamente con el depósito de lípidos, tanto en el hígado como en el tejido adiposo. Por ello, podría tener un efecto protector y antifibrogénico. Existen estudios experimentales en los que se describe este efecto cuando se administra adiponectina a ratones con daño hepático por alcohol [Xu A, 2003]. Uno de los mecanismos que podrían explicar este efecto es que inhibe la síntesis de TNF α . Además, también podría estimular la liberación de citocinas anti-inflamatorias, como la IL-10. En un estudio realizado en ratones se pudo ver que, cuando se desarrollaba experimentalmente daño hepático mediante la intoxicación con CCl $_4$, aquellos sin el gen de la adiponectina tenían mayor cantidad de fibrosis que los ratones con el gen funcionando [Kamada Y, 2003]. Otra molécula de este grupo es la leptina. Su secreción es proporcional a la masa grasa y constituye uno de los signos "antiobesidad", regulando el apetito y la ingesta. Los estudios realizados con ratones homocigotos para la mutación *ob/ob*, que sintetizan una leptina que no es funcional, han demostrado que ésta podría prevenir el desarrollo de hígado graso, pues los ratones con la mutación desarrollan esteatosis hepática con mayor frecuencia [Rabe K, 2008]. Por otra parte, el aporte externo de leptina disminuye el depósito de grasa en el hígado [Javor ED, 2005]. También se ha visto que la leptina podría tener un efecto profibrogénico, mediante la estimulación de las células estrelladas de Ito [Ikejima K, 2002]. Un último aspecto sería el efecto que la leptina tiene sobre la inmunidad. Se ha visto que los ratones *ob/ob* tienen un daño hepático menor ante la inyección de concanavalina A, un modelo de enfermedad hepática autoinmune [Fagginoni R, 2000]. No obstante, también se ha descrito que estos individuos son más proclives a sufrir infecciones, tanto bacterianas como virales. Un estudio mostró que en ratones sin leptina funcional, la administración de endotoxina producía mayor daño hepático y mayor mortalidad [Yang SQ, 1997]. En último lugar, la resistina es otra de las adipocinas relacionadas con la infiltración grasa en el hígado, aumentando su depósito [Singhal NS, 2008]. Otros estudios han encontrado su relación con la síntesis hepática de glucosa y la resistencia insulínica [Muse ED, 2007], así como con la inflamación hepática. Se ha descrito tanto que las situaciones proinflamatorias producen un aumento de la liberación de resistina [Myers MG, 2008], como que la administración de resistina aumenta la respuesta inflamatoria y empeora el daño hepático mediado por la endotoxina [Beier JI, 2008].

Un estudio clínico reciente (Rachakonda V, 2014) analiza el valor pronóstico de las adipocinas en la hepatitis aguda alcohólica grave. Por un lado, se encuentra que los pacientes con hepatitis aguda tienen niveles más altos de resistina que los pacientes con cirrosis estable, así como niveles menores de leptina. No hubo diferencias en los niveles séricos de adiponectina ni de insulina. Al analizar el valor pronóstico, vieron que los pacientes fallecidos tenían niveles de resistina mayores en el momento del ingreso.

3.4. Clínica

Como se describe en una revisión publicada en el World Journal of Hepatology [Basra G, 2011] los signos y síntomas presentes en los pacientes con Hepatitis aguda alcohólica se pueden dividir en cuatro grupos: específicos de la Hepatitis aguda alcohólica, debidos a la cirrosis hepática, a las enfermedades asociadas que puedan coexistir y, por último, a la abstinencia alcohólica.

1) Signos y síntomas específicos de la Hepatitis aguda alcohólica.

Aunque la ictericia está presente en el 40-60% de los casos, la hiperbilirrubinemia es constante y podría considerarse un hallazgo cardinal. Otro síntoma muy habitual es la hepatomegalia dolorosa. En ocasiones puede auscultarse un soplo hepático debido al incremento del flujo sanguíneo, aunque es muy infrecuente. Lo que sí tiene mayor valor diagnóstico es ver dicho incremento mediante una ecografía Doppler [Han SH, 2002]. Es frecuente que el paciente con hepatitis aguda alcohólica presente criterios de SIRS, sobre todo la fiebre y la taquicardia. No obstante, es necesario descartar que exista una infección que los justifique antes de considerar que son debidos a la propia hepatitis aguda. Otros síntomas más inespecíficos que se pueden asociar son las náuseas, el malestar general y la astenia o la anorexia, presentes sobre todo en los casos graves.

2) Signos y síntomas debidos a la cirrosis subyacente.

La cirrosis hepática está presente en el 50-60% de los casos de hepatitis aguda alcohólica [O'Shea RS, 2010]. Hallazgos clínicos típicos de esta enfermedad son las arañas vasculares, las telangiectasias o la hiperplasia parotídea, así como el eritema palmar, la contractura de Dupuytren, o la encefalopatía y ascitis con el desarrollo de circulación colateral abdominal. También es posible ver que estos pacientes desarrollan ginecomastia y una redistribución ginecoide del vello corporal. Por último, también se

ha visto que los pacientes cirróticos pueden tener atrofia testicular en el caso de los hombres y amenorrea las mujeres, aunque no son específicos de la cirrosis hepática.

3) Signos y síntomas debidos a enfermedades asociadas.

Existe una gran cantidad de enfermedades que pueden coexistir con la hepatitis aguda alcohólica, bien porque son también desencadenadas por el abuso agudo de alcohol, como la pancreatitis aguda o la gastritis alcohólica; o bien porque están presentes en el paciente alcohólico, como la neuropatía periférica, la miocardiopatía o el desarrollo de neoplasias. Por otro lado, el sangrado digestivo es frecuente en estos pacientes, tanto por la presencia de varices esofágicas y gastropatía de la hipertensión portal, como porque se genere una gastritis de estrés durante el ingreso. Es necesario recordar que la presencia de alteraciones en la coagulación, muy frecuentes en esta enfermedad, predispone a que se produzcan problemas hemorrágicos y a que estos sean más graves. Mención aparte merece la predisposición del paciente alcohólico a sufrir infecciones. Como se expondrá más adelante, este grupo de pacientes tiene mayor riesgo de neumonía bacteriana, abscesos pulmonares y peritonitis bacteriana espontánea, así como procesos sépticos de cualquier otro origen. En un artículo clásico se describió una incidencia del 23% de procesos infecciosos en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica [Lischner MW, 1971].

4) Signos y síntomas debido a la abstinencia al alcohol.

La mayoría de los pacientes que desarrollan una hepatitis aguda alcohólica han tenido un consumo excesivo de alcohol hasta el momento de la asistencia sanitaria. El cese abrupto del consumo puede desencadenar un síndrome de abstinencia en aquellos pacientes con una dependencia al alcohol. En los cuadros leves puede haber irritabilidad, ansiedad o cefalea. En la exploración física destaca el temblor distal de reposo y la piel sudorosa. Típicamente los pacientes están taquicárdicos. En un pequeño porcentaje de casos se puede desarrollar un síndrome de abstinencia grave, también conocido como delirium tremens, en que se puede apreciar confusión, alucinaciones visuales o el clásico delirio ocupacional. La agitación psicomotriz intensa es un hallazgo habitual, con una marcada sudoración, que contribuye a que se produzcan alteraciones hidroelectrolíticas, rabdomiolisis y alteraciones en la conducción cardíaca, que potencialmente pueden producir la muerte. En algunos casos se producen convulsiones, en ocasiones como única manifestación de la abstinencia. La mortalidad del delirium tremens sin tratamiento puede llegar hasta el 50% [Thompson

WL, 1978], aunque en el ámbito hospitalario se ha reducido considerablemente, incluso a cifras cercanas al 0% [Ferguson JA, 1996]. Curiosamente, se ha apreciado que en los casos graves de hepatitis aguda alcohólica la abstinencia es menos frecuente que en los casos leves (15 vs 35%) [Mendenhall CL, 1981].

3.5. Factores pronósticos

Un estudio descriptivo hecho en Dinamarca analiza las causas de muerte en los pacientes ingresados por hepatitis aguda alcohólica [Orntoff NW, 2014]. En los casos graves, la principal causa de muerte fue el fallo hepático (44%), seguido de las infecciones (23%). A mayor distancia se encontraron el síndrome hepatorenal y el sangrado por varices, con un 10.5 y un 3.5%, respectivamente.

Un reciente trabajo descriptivo realizado en 109 pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave [Potts JR, 2013], encontró que los factores relacionados con la mortalidad durante el ingreso fueron la presencia de encefalopatía hepática, el desarrollo de infecciones o de síndrome hepatorenal, además de los niveles elevados en el momento de la admisión hospitalaria de bilirrubina, creatinina, BUN, GPT o la leucocitosis. A largo plazo encontraron que el único factor pronóstico independiente fue el síndrome hepatorenal, aunque hay que destacar que los parámetros de función renal fueron excluidos del análisis multivariante debido a que presentaban colinealidad con el síndrome hepatorenal. De la misma forma, en el análisis multivariante se incluyó desarrollo de infecciones-que no fue un factor independiente- pero se excluyó la leucocitosis. Por otra parte, se analizó la mortalidad a largo plazo en el subgrupo de pacientes que sobrevivieron al ingreso (79.8% de la muestra). De ellos, 57% volvieron a consumir alcohol a dosis tóxicas, siendo este hecho el único que se relacionó independientemente con la mortalidad.

Otro estudio, que se detallará en el apartado dedicado al tratamiento, también determinó las causas de muerte a los 28 días de ingreso en 1103 pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave [Thursz MR, 2015]. En el análisis multivariante se describe que las siguientes variables fueron factores independientes: el tratamiento con corticoides (aunque este efecto no se mantuvo en el tiempo, como se explicará más adelante), la edad, la leucocitosis, variables relacionadas con la función hepática, como la bilirrubina, la actividad de protrombina o la presencia de encefalopatía hepática; o el empeoramiento de la función renal, expresada tanto con el aumento de la creatinina como del BUN.

3.6. Índices pronósticos

Se han desarrollado varios índices que incluyen las variables descritas para evaluar el pronóstico de la hepatitis aguda alcohólica. Por otra parte, otros índices que se crearon por otro motivo también han sido utilizados para predecir la evolución de la enfermedad. Dentro de los índices creados específicamente para la hepatitis aguda se incluyen la función discriminante de Maddrey (y su versión modificada), el índice ABIC, el score de Glasgow y el modelo de Lille. Entre los índices que se han estudiado en la hepatitis aguda alcohólica, pero que se habían creado por otros motivos, destacan el MELD (y su variante MELD-Na) y la clasificación de Child-Pugh.

3.6.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica (Tabla I.1.)

- Función discriminante de Maddrey.

Incluye la actividad de protrombina y la bilirrubina sérica. Descrito inicialmente en 1978 [Maddrey WC, 1978], se determinó que un valor superior a 87 puntos se relacionaba con un aumento exponencial de la mortalidad y, por tanto, servía para decidir si el paciente requería tratamiento con corticoides. Debido a la variabilidad que existe entre laboratorios, en 1989 se modificó el índice al incluir el control de cada laboratorio en la fórmula [Carithers RL Jr, 1989]. Con esta variación, el punto de corte es de 32 puntos. Aunque es el score más utilizado en hepatitis aguda alcohólica, hay que tener en cuenta que los pacientes con una puntuación menor de 32 aun tienen una tasa de mortalidad que no es desdeñable [Domínguez M, 2008].

- Índice ABIC

Desarrollado hace unos años [Domínguez M, 2008], este índice incluye la edad, la bilirrubina sérica, el INR y la creatinina. El estudio analiza la tasa de mortalidad a los 90 días y encontró que aquellos pacientes con una puntuación mayor de 9 eran considerados de alto riesgo, con un 75% de fallecimientos. Entre 9 y 6.71 puntos -riesgo intermedio-, fallecían el 30%. Por último, si la puntuación era menor de 6.71 se calificaban como grupo de bajo riesgo y no hubo fallecidos en este grupo.

- *Glasgow score*

Publicado en 2005 [Forrest EH, 2005], este índice incluye las siguientes variables: edad, leucocitos, urea sérica, INR y bilirrubina sérica. Este score se desarrolló en un estudio que incluyó 241 pacientes con hepatitis aguda alcohólica y se validó en una cohorte de 195 pacientes. Se vió que la mortalidad aumentaba exponencialmente por encima de los 9 puntos. A los 28 días, la tasa de mortalidad fue del 54 frente al 13% y a los 84 días, 60 frente a 21%. Este límite también se utilizó para indicar la necesidad de tratamiento con corticoides. En un estudio posterior del mismo grupo, aquellos pacientes con una puntuación mayor de 9 tratados con corticoides, tenían una mortalidad del 22% a los 28 días y 41% a los 84 días, frente a los que no se trataron, cuya mortalidad era del 48 y 62%, respectivamente [Forrest EH, 2007].

- *Modelo de Lille*

En 2007, se publicó un nuevo índice que no sólo incluía la valoración en el momento del ingreso, sino la evolución en la primera semana [Louvet A, 2007]. El índice está formado por la edad y las siguientes variables al ingreso: albúmina, tiempo de protrombina, así como la presencia de fallo renal. A esto se añade la bilirrubina tanto al ingreso como tras la primera semana. El estudio se realizó con 320 pacientes diagnosticados de hepatitis aguda alcohólica grave y tratados con corticoides. El estudio incluye la validación con otra cohorte de 118 pacientes. La mortalidad a los 6 meses se relacionó de manera clara con una puntuación mayor. Por último, el estudio incluye una sección en la que se utiliza el modelo en los pacientes de varios ensayos clínicos hechos con corticoides. Se observó que los pacientes con una puntuación menor de 0.45 tenían una mortalidad mucho menor que aquellos con una puntuación por encima de ese punto de corte (25 frente a 85%) y que estos últimos tenían una mortalidad similar a aquellos que no se trataron con corticoides, por lo que se considera que esa puntuación discrimina a los pacientes respondedores de los no respondedores a corticoides.

Índice	Fórmula	Punto de corte en HAA																								
FD Maddrey modificada	$4,6 \times (\text{TP-control}) + \text{Bil total}$	Grave ≥ 32																								
Índice ABIC	$(\text{Edad} \times 0,01) + (\text{Bilirrubina} \times 0,08) + (\text{Creatinina} \times 0,3) + (\text{INR} \times 0,8)$	Bajo riesgo < 6.71 Alto riesgo ≥ 9																								
Glasgow score	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Edad</td> <td>< 50</td> <td>> 50</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leucocitos (/mm³)</td> <td>< 15000</td> <td>> 15000</td> <td></td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>< 14</td> <td>≥ 14</td> <td></td> </tr> <tr> <td>INR</td> <td>< 1.5</td> <td>1.5-2</td> <td>≥ 2</td> </tr> <tr> <td>Bilirrubina (mg/dL)</td> <td>< 7.4</td> <td>7.4- 14.8</td> <td>> 14.8</td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	Edad	< 50	> 50		Leucocitos (/mm ³)	< 15000	> 15000		BUN (mg/dL)	< 14	≥ 14		INR	< 1.5	1.5-2	≥ 2	Bilirrubina (mg/dL)	< 7.4	7.4- 14.8	> 14.8	Grave ≥ 9
	1	2	3																							
Edad	< 50	> 50																								
Leucocitos (/mm ³)	< 15000	> 15000																								
BUN (mg/dL)	< 14	≥ 14																								
INR	< 1.5	1.5-2	≥ 2																							
Bilirrubina (mg/dL)	< 7.4	7.4- 14.8	> 14.8																							
Modelo de Lille	$3.19 - (0.101 \times \text{Edad})$ [años]+ $(0.147 \times \text{Albúmina 1er día})$ [g/L]+ $(0.0165 \times \Delta \text{Bilirrubina 1}^{\text{a}} \text{ semana})$ [M] - $(0.206 \times \text{insuficiencia renal})$ - $(0.0065 \times \text{Bilirrubina 1er día})$ - $(0.0096 \times \text{Tiempo de Protrombina})$ [seg]	No respondedor ≥ 0.45																								

Tabla I.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica

3.6.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación (Tabla I.2.)

- *Clasificación de Child-Pugh*

Inicialmente diseñado para valorar el riesgo quirúrgico del shunt portocava urgente en los casos de hemorragia por varices [Child CG, 1964 y Pugh RN, 1973], durante décadas ha sido utilizado para evaluar el pronóstico en la cirrosis hepática de manera global y ante diferentes situaciones específicas, incluida la hepatitis aguda alcohólica, en la que ha demostrado en múltiples estudios que predice el riesgo de

muerte, aunque quizá no sea el score que lo haga con mayor precisión [Srikureja W, 2005]. Incluye variables relacionadas con la función hepática y la hipertensión portal, tanto clínicas -como la ascitis o la encefalopatía- como analíticas -bilirrubina, actividad de protrombina y albúmina-, pero no variables que evalúen la función renal, lo cual constituye su principal hándicap frente a otros índices.

- MELD

Al igual que el Child-Pugh, se diseñó para evaluar el pronóstico a los tres meses de pacientes con sangrado por varices, pero tras colocar un TIPS [Malinchoc M, 2000]. No obstante, su uso se ha generalizado en el paciente cirrótico, por ejemplo para establecer la prioridad en la lista de espera para trasplante hepático [Brown RS Jr, 2002]. En la hepatitis aguda alcohólica se relaciona de forma estrecha con el pronóstico y se considera que con una puntuación por encima de los 21 puntos se debería valorar el inicio de corticoides [Dunn W, 2005]. Incluye tres variables analíticas: INR, bilirrubina y creatinina. Como se aprecia en la tabla, su cálculo es complejo, por lo que inevitablemente requiere una calculadora. Otro problema que se puede aducir es que el INR, a pesar de que es un valor normalizado, puede tener variaciones significativas entre laboratorios [Sarvary E, 2010]. Por último, este índice no incluye variables relacionadas con la hipertensión portal, como la ascitis. Una manera indirecta de hacerlo fue añadiendo la natremia a la fórmula [Ruf AE, 2005]. Algunos estudios han encontrado que esta variante tiene una precisión mayor que el original, pero no hay datos suficientes para afirmar ese hecho con seguridad [Papastergiou V, 2014 y Vaa BE, 2011].

Índice	Fórmula			En HAA	
Clasificación de Child-Pugh		1	2	3	-
	Ascitis	No	Leve/moderada	Grave/refractaria	
	Encefalopatía	No	Grado I/II	Grado III/IV	
	AP (%)	>50	30-50	<30	
	Albúmina	>3.5	2.8	<2.8	
	Bilirrubina	<2.0	2.0-3.0	>3.0	
MELD	$(3.8 \times \ln \text{bilirrubina}) [\text{mg/dL}] + (11.2 \times \ln \text{INR}) + (9.6 \times \ln \text{creatinina}) [\text{mg/dL}] + 6.4$ El valor máximo de creatinina es 4. Si se ha dializado dos veces o más en la última semana se considera la puntuación máxima.			Grave ≥ 21	
MELD-Na	$\text{MELD} - \text{Na} - [0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$			-	

Tabla I.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación

3.7. Tratamiento

3.7.1. Tratamiento de soporte

La abstinencia al alcohol es el pilar fundamental del tratamiento de la hepatitis aguda alcohólica. El consumo de alcohol excesivo produce un empeoramiento hemodinámico que puede desencadenar complicaciones como ascitis o sangrado por varices. En relación con el cese del consumo, hay que prevenir el desarrollo de un síndrome de abstinencia e iniciar tratamiento con benzodiazepinas de acción rápida si aparecen síntomas, con el debido cuidado de no empeorar la encefalopatía hepática [Mayo-Smith MF, 2004].

En segundo lugar, el manejo global de la hepatitis aguda alcohólica también incluye que se asegure un aporte nutricional óptimo. La malnutrición calórico-proteica

es común en los pacientes alcohólicos, así como los déficits de vitamina A, vitamina D [Quintero Platt G, 2015], tiamina, folato, piridoxina, zinc y selenio [González Reimers E, 2008]. Además, su intensidad se relaciona directamente con la mortalidad a corto plazo en este grupo de pacientes [Mendelhall CL, 1986]. Varios ensayos clínicos se han hecho para establecer si es beneficio el soporte nutricional, pero los resultados no han sido concluyentes. Se han usado tanto la vía parenteral [Bonkovsky HL, 1991] como la enteral [Dupont B, 2012]. Por otra parte, resulta conveniente reseñar otro ensayo clínico en el que se comparó el uso durante 28 días de prednisolona (40 mg diarios por vía oral) frente a la nutrición enteral (2000 Kcal diarias) [Cabré E, 2000]. La supervivencia fue similar en ambos grupos, tanto a los 28 días como al año, lo que puede sugerir que un aporte nutricional adecuado puede ser tan efectivo como el tratamiento esteroideo, aunque el tamaño muestral -71 pacientes- pudo ser insuficiente.

Por último, se deben tratar las complicaciones de la cirrosis que se presenten, como la encefalopatía, la ascitis o el sangrado por varices. Asimismo, hay que hacer siempre un cribado de infecciones en todos los pacientes, debido a su alta incidencia en el momento de la valoración inicial (hasta del 25%) [Louvet A, 2009]. Cabe destacar que el diagnóstico puede ser difícil, debido a que por la propia hepatitis aguda alcohólica el paciente puede presentar datos de respuesta inflamatoria sistémica. Por otra parte, además del riesgo de infección en el momento de ingreso, hay que saber los pacientes también tienen un riesgo elevado de infecciones nosocomiales, como se explicará en detalle más adelante.

3.7.2. Tratamiento de la hepatitis aguda alcohólica grave.

3.7.2.1. Corticoides

Los esteroides tienen un potente efecto inmunosupresor. Son capaces de bloquear la transcripción del factor nuclear kappa-beta en los linfocitos B activados y, además, del Adhesion Protein-1, lo cual resulta en la disminución de los niveles de TNF α e IL-8. Hace más de 30 años se publicó el primer ensayo clínico que mostraba que los esteroides podían tener un efecto beneficioso [Maddrey WC, 1978], aunque previamente hubo otros dos que no mostraron resultados positivos [Helman RA, 1971 y Porter HP, 1971]. Posteriormente se han publicado múltiples ensayos clínicos para intentar establecer si los corticoides son efectivos, con resultados dispares. Una revisión sistemática realizada por Cochrane [Rambaldi A, 2008] incluyó los 15 más

relevantes. De ellos, 12 fueron calificados de ensayos con baja calidad metodológica, incluido el ensayo original de Maddrey en 1978. La conclusión principal fue que no existían datos suficientes para recomendar o contraindicar a los corticoides. Destacaba que todos los estudios tenían un tamaño muestral muy pequeño y, a su vez, eran muy heterogéneos. Por otra parte, sí concluyeron que los corticoides aumentaban la incidencia de eventos adversos, incluyendo infecciones, sangrado por varices y por ulcus péptico, además del desarrollo de síndrome de Cushing y diabetes. Por último, proponen que se realice un ensayo clínico con un tamaño muestral de 1000 pacientes para poder establecer si los corticoides son un tratamiento útil en la hepatitis aguda alcohólica grave. En 2015 se ha publicado ese ensayo clínico [Thursz MR, 2015], que se comentará más a fondo en un epígrafe aparte, pero que concluye que los corticoides no disminuyen la mortalidad a largo plazo.

Actualmente, la Sociedad Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (American Association for Study of Liver Diseases, AASLD) recomienda la administración de corticoides en los casos graves de hepatitis aguda alcohólica, definidos por un Maddrey DF modificado ≥ 32 , siempre y cuando no existan contraindicaciones [O'Shea RS, 2010]. El fármaco de elección es la Prednisolona oral (40 mg diarios) o la Metilprednisolona intravenosa (32mg diarios), ambos durante 4 semanas para luego iniciar un descenso progresivo en las siguientes 2-4 semanas hasta suspenderlos. También se plantea la suspensión brusca, aunque con la debida precaución para evitar una insuficiencia suprarrenal iatrogénica. Se prefieren estos fármacos a la prednisona oral porque ésta es un metabolito inactivo que se transforma en el hígado en Prednisolona. Lógicamente, la insuficiencia hepática propia de la HAA grave hace que no sea la mejor opción [Powell LW, 1972].

3.7.2.2. Pentoxifilina

La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa con un efecto inhibitorio sobre la producción de $\text{TNF}\alpha$ y de otras citocinas. Aunque el mecanismo por el cual pueda ser útil en la hepatitis aguda alcohólica no queda claro, varios ensayos clínicos han mostrado que puede aumentar la supervivencia, en parte debido a que disminuye la incidencia de síndrome hepatorenal. El primer ensayo clínico fue publicado en 1991 [McHutchison JG, 1991], y en él se sugería que la pentoxifilina podía disminuir la incidencia de síndrome hepatorenal, aunque no se vio efecto en la mortalidad global. Tres ensayos clínicos más se han publicado posteriormente comparando la

pentoxifilina frente a placebo. En dos de ellos no se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad [Paladugu H, 2006 y Sidhu SS, 2012]. En el tercero [Akriviadis E, 2000] sí hubo diferencias significativas a favor del tratamiento con pentoxifilina, pero se habían excluido a aquellos pacientes con cirrosis avanzada o a aquellos que presentaron una mejoría espontánea en los primeros días. En una revisión sistemática se hizo un análisis global, sin encontrar diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días, aunque sí hubo una disminución de la incidencia de síndrome hepatorrenal [Parker R, 2013].

3.7.2.3. Pentoxifilina frente a corticoides.

Hasta la fecha se han publicado 3 ensayos clínicos que comparan ambos fármacos en la hepatitis aguda alcohólica grave. En el primero de ellos [De BK, 2009] se describió que era mejor la pentoxifilina, aunque ese ensayo clínico tuvo errores de método relevantes, al igual que uno posterior [Garrido García JR, 2012], en que no hubo diferencias significativas. En el tercero [Park SH, 2014], un estudio de no-inferioridad, concluyen que la pentoxifilina es inferior a la prednisolona. Por último, en la revisión sistemática antes citada, no hubo diferencias en la mortalidad a los 28 días en el análisis global.

3.7.2.4. Combinación de ambos frente a corticoides.

Otros tres ensayos clínicos se han publicado hasta la fecha para valorar si la combinación de ambos fármacos es mejor el uso de corticoides [Lebrec D, 2010; Mathurin P, 2011 y Sidhu SS, 2012]. En ninguno de los tres, ni en el análisis global de la revisión de Cochrane, hubo diferencias en la tasa de mortalidad, ni a los 28 días ni a los 6 meses.

3.7.2.5. Estudio STOPAH

En 2015 se publicó un ensayo clínico factorial en el que se comparó el tratamiento con corticoides, pentoxifilina y la combinación de ambas frente a placebo [Thursz MR, 2015]. Se incluyeron 1103 pacientes de 65 hospitales del Reino Unido con el diagnóstico clínico de hepatitis aguda alcohólica grave, entendida como un Maddrey DF ≥ 32 . Sólo se excluyeron aquellos pacientes con fallo renal (≥ 5.7 mg/dL o necesidad de HD), sangrado digestivo activo, sepsis o necesidad de aminos, siempre y

cuando no se estabilizaran en la primera semana. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad a los 28 días. El análisis multivariante mostró que las siguientes variables se relacionaron significativamente con la mortalidad a los 28 días: el tratamiento con corticoides, la elevación del INR y de la bilirrubina, la edad, el empeoramiento de la creatinina y del BUN, así como la encefalopatía y la leucocitosis. Cabe destacar que este beneficio de los corticoides no se mantuvo ni a los 6 meses ni al año. La pentoxifilina no mejoró la supervivencia en ningún momento. También es relevante señalar que los corticoides aumentaron la incidencia de infecciones.

3.7.2.6. N-acetilcisteína

Es un antioxidante cuyo principal mecanismo de acción es permitir que se replecionen las reservas de glutatión en los hepatocitos, lo cual contribuiría a contrarrestar el exceso de ROS y de daño oxidante presente en la hepatitis aguda alcohólica. Su efecto fue evaluado en estudio reciente en el que se analizó si mejoraba la supervivencia cuando se asociaba al tratamiento con corticoides [Nguyen-Khac E, 2011]. Aunque es cierto que existía un efecto beneficioso significativo en el primer mes, éste desaparecía a los 3 y 6 meses. No obstante, otro dato que se desprendía era que disminuía la incidencia de infecciones y de síndrome hepatorenal.

3.7.2.7. Anti-TNF α

Dos fármacos anti TNF α han sido probados en ensayos clínicos, Infliximab [Naveau S, 2004] y Etanercept [Boetticher NC, 2008]. A pesar de que se vio que aquél producía un beneficio hemodinámico relevante, los estudios publicados mostraron un aumento de la mortalidad, en relación con un aumento de la incidencia de las infecciones. Otra explicación que se ha dado para entender este resultado negativo es que el TNF α tiene, además de su rol inicial en el daño oxidante hepático, un efecto posterior que contribuye a la regeneración hepática.

3.7.2.8. Trasplante hepático.

El trasplante hepático en la enfermedad hepática por alcohol ha sido y es objeto de una gran controversia social y médica. La visión de que los pacientes alcohólicos son responsables de su propia enfermedad está imbricada en la corriente

principal de pensamiento de nuestra sociedad, incluso entre el personal sanitario, a pesar de que cada vez existen más pruebas de la influencia ambiental y genética que existe en el alcoholismo. Este hecho produce reticencias cuando se plantea el trasplante en los pacientes alcohólicos. En muchos países, incluida España, se exigen 6 meses de abstinencia antes de que el paciente entre en lista de espera. Entre las razones esgrimidas para esta norma está la escasez de donantes y el riesgo de recaída en el abuso del alcohol.

Cuando se analizan sus efectos en la hepatitis aguda alcohólica, un estudio que usó la base de la United Network for Organ Sharing comparó la supervivencia al trasplante en pacientes con hepatitis aguda alcohólica frente a cirróticos estables [Singal AK, 2012]. No se encontraron diferencias. Tampoco se vio que la causa de la cirrosis influyera en el pronóstico post trasplante ni en la supervivencia del órgano. Los autores de este estudio concluían que el trasplante se podía plantear en aquellos pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave que no mejoraran con tratamiento médico. En ese sentido, un estudio de casos y controles fue publicado posteriormente en el que se analizaba el efecto en la supervivencia del trasplante hepático en pacientes con hepatitis aguda alcohólica que tras una semana de tratamiento no respondían adecuadamente (establecido por el modelo de Lille -mayor 0.45). La mejoría de la supervivencia a los 6 meses fue llamativa (77 vs 23%). Es relevante señalar que este beneficio persistió tras dos años del trasplante [Mathurin P, 2011].

Debido a que el trasplante hepático parece ser una opción muy superior a los otros tratamientos farmacológicos expuestos, existen autores que consideran que los criterios de trasplante deberían redefinirse.

4. Inmunosupresión y riesgo de infecciones en el paciente alcohólico

Es bien conocido que los pacientes alcohólicos tienen mayor riesgo de sufrir infecciones, particularmente las neumonías [Samokhvalov AV, 2010]. Concretamente en la hepatitis aguda alcohólica, la infección está presente en un porcentaje destacable, pudiendo llegar al 25% de los casos en el momento del ingreso hospitalario [Louvet A, 2009].

Entre los efectos que el alcohol tiene sobre la inmunidad podríamos nombrar en primer lugar el deterioro que se produce en la inmunidad innata. Se ha descrito que en los pacientes alcohólicos la producción de sustancias bactericidas, como la lisozima o el sistema del complemento están disminuidos [Zhang P, 2008], detectándose también un descenso de la actividad fagocítica y de la función del macrófago como presentador de antígenos, particularmente los macrófagos alveolares [Szabo G, 1995]. También se ha descrito que el alcohol interfiere con los mecanismos de muerte intracelular que tiene el macrófago para actuar frente a las bacterias fagocitadas. Este fenómeno se debe, al menos en parte, a que el alcohol suprime la generación de radicales libres de oxígeno dentro del macrófago [Dorio RJ, 1990]. En tercer lugar, el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares también está disminuido, debido a que la producción de factores quimiotácticos está suprimida y a que la propia respuesta de los leucocitos a estos factores está alterada. [Neuman MG, 2003]. Un estudio que consistía en exponer in vitro sangre al LPS mostró que los leucocitos de los pacientes alcohólicos con cirrosis hepática respondían menos al estímulo quimiotáctico [Fiuza C, 1998]. Añadido a esto, la adherencia del neutrófilo al endotelio vascular también está alterada. In vitro, el alcohol es capaz de inhibir el aumento de la síntesis de Mac-1, una glicoproteína de superficie presente en los neutrófilos, que ocurre de manera normal ante estímulos infecciosos [Nilsson E, 1991].

La inmunidad adquirida también está comprometida en el paciente alcohólico. Esto incluye el desarrollo de linfopenia, en particular de los linfocitos T CD4+ y la disminución de su capacidad para producir IFN γ y producir anticuerpos específicos [Gamble L, 2006]. El mecanismo que produce estas alteraciones no ha sido aclarado aún. Existe la hipótesis de que los linfocitos T, cuando el alcohol está presente, son incapaces de responder al estímulo de IL-2, que es la citocina responsable de la

proliferación de linfocitos T. No obstante, se ha encontrado que tanto la producción de IL-2 como la expresión de su receptor de superficie son normales [Jerrells T, 1989]. La activación de los linfocitos T también depende de otros factores, como la interacción con el complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Existen estudios en los que se ha visto que la expresión del MHC II está disminuida en los alcohólicos [Cook R, 1991].

En relación con lo expuesto, existe la hipótesis de que las alteraciones inmunes existentes en los alcohólicos se deben en parte a una disminución de la población linfocitaria TH1 (celular) y un cambio a la población TH2 (humoral) [Latif O, 2002]. El alcohol también afecta a los linfocitos B. Un estudio realizado en ratones encontró que tras ingerir alcohol durante dos semanas, los linfocitos B estaban disminuidos en el bazo, aunque éste mantenía su estructura intacta [Rosselle G, 1988]. No obstante, como se sabe, la producción de inmunoglobulinas está aumentada en los alcohólicos, probablemente en relación con el predominio de la respuesta TH2 expuesta previamente [Nouri-Aria K, 1986].

Existen otros factores que también favorecen un aumento de las infecciones respiratorias en el paciente alcohólico. Una de ellas es que el tono muscular del esfínter esofágico superior, el reflejo de la tos y la motilidad ciliar en el epitelio pulmonar están francamente disminuidos [Szabo G, 2009], así como el reflejo de la tos. Por otra parte, estos pacientes también suelen tener mala higiene, en particular de la boca y las piezas dentarias, lo que produce cambios cuantitativos y cualitativos en la flora bacteriana [Golin V, 1998]; así como mal estado nutricional, lo que empeora la funcionalidad del sistema inmune y, por tanto, aumenta el riesgo de infecciones [Santolaria F, 2003].

Potenciados por el alcohol	Deprimidos por el alcohol
Colonización de la vía aérea	Reflejo de la tos
Aspiración	Motilidad ciliar
	Función de los macrófagos
	Función de los neutrófilos
	Función de los linfocitos B y T

Tabla I.3. Efectos del alcohol sobre el aparato respiratorio.
Tomado de Gamble L, 2006

Objetivos

1. Analizar el valor pronóstico de la peroxidación lipídica, estimada por el MDA sérico, en la hepatitis aguda alcohólica grave.

2. Establecer la relación que existe entre peroxidación lipídica y respuesta inflamatoria en la HAA grave, así como su relación con los principales índices pronósticos utilizados en la HAA.

3. Describir la incidencia de infecciones adquiridas durante el ingreso en los pacientes con HAA grave, así como determinar qué factores predicen su desarrollo.

4. Analizar la influencia que el tratamiento corticoideo tiene en la peroxidación lipídica y en la respuesta inflamatoria en la HAA grave, así como su relación con la mortalidad y con el desarrollo de infecciones.

Material y métodos

1. Población estudiada

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron 62 pacientes con el diagnóstico de Hepatitis Aguda Alcohólica grave, definida por una FD Maddrey modificada ≥ 32 , ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Tenerife, Islas Canarias).

1.1. Criterios de inclusión:

- 1) Mayores de 18 años de edad.
- 2) Desarrollo de ictericia mucocutánea en menos de 3 meses.
- 3) Consumo activo de alcohol en dosis tóxicas: más de 40 gramos diarios en mujeres o más de 80 gramos en hombres.
- 4) Bilirrubina total mayor de 3 mg/dL con elevación de transaminasas.

1.2. Criterios de exclusión:

- 1) Neoplasia activa.
- 2) Enfermedad hepática no alcohólica.
- 3) Hemorragia que cause inestabilidad hemodinámica en el momento del ingreso.

2. Recogida de datos

2.1. Características clínicas

- Antecedentes personales. Para ello calculamos el índice de comorbilidad de Charlson [Charlson ME, 1987].

- Consumo de alcohol. Se recogió tanto la cantidad diaria de alcohol consumida, en gramos; como el tiempo de consumo, en años; y el tipo de bebida (fermentadas o destiladas).

- Exploración física. Se recogieron los signos vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial y temperatura corporal), y las variables relacionadas con el alcoholismo y con la enfermedad hepática (astenia, hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, abstinencia, telangiectasas, arañas vasculares, eritema palmar, circulación colateral y, en hombres, ginecomastia y distribución ginecoide de la grasa corporal).

2.2. Valoración nutricional

- Peso e IMC [peso (kg)/talla² (cm²)]

- Pliegue tricípital (PT), en cm, mediante un lipocalibre tipo Holtain. Se realizó la media aritmética de tres mediciones en el brazo dominante.

- Perímetro braquial, en cm, mediante cinta métrica. Se realizó la media aritmética de tres mediciones en el brazo dominante.

- Área muscular del brazo, en cm², calculada mediante la siguiente fórmula:

$$(PB - \pi PT)^2 / 4\pi \text{ [Baker PT, 1958]}$$

- Dinamometría, determinándose la fuerza de la mano dominante, en Kp, utilizando un dinamómetro de mano analógico (Collins).

- Valoración nutricional subjetiva del Hospital Universitario de Canarias, validada en estudio previos [Morales Rodríguez P, 1990; Martín González MC, 2011], que incluye un componente muscular y otro grasa.

El componente muscular incluye la evaluación del musculo temporal, de los brazos y de los miembros inferiores. Cada compartimento se puntúa con 2, 1 ó 0, en función de si existe una atrofia grave, ligera o si la musculatura está conservada, respectivamente. El componente grasa incluye la bola de Bichat y la grasa abdominal. La puntuación sería similar que la explicada para el componente muscular.

La puntuación obtenida en cada uno de los apartados debe ser sumada, dando una puntuación total de 0 a 10, es decir, desde un estado de nutrición óptimo hasta la máxima desnutrición. Este sistema se puede categorizar a su vez en tres grupos: normonutrido (0-2 puntos), desnutrición leve (3-4 puntos) y desnutrición grave (5-10 puntos).

2.3. Variables de laboratorio

- Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno, ferritina, albúmina)
- Función hepática (actividad de protrombina, albúmina y bilirrubina)
- Variables relacionadas con la inflamación hepática (GOT, GPT) y colestasis (GGT y FA)
- Función renal y iones
- Estudio del hierro
- Inmunoglobulinas
- Colesterol y triglicéridos

2.4. Citocinas inflamatorias

Las muestras fueron extraídas en ayunas a las 8:00 am, tanto al ingreso como tras la primera semana y fueron inmediatamente conservadas a -20°C . Se determinaron las siguientes citocinas mediante el test *Luminex® Performance Assay* (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA):

- TNF- α , con una sensibilidad de 1,5pg/mL
- Interleucina 4, con una sensibilidad de 4,46pg/mL
- Interleucina 6, con una sensibilidad de 1,11pg/mL
- Interleucina 8, con una sensibilidad de 1,97pg/mL
- IFN- γ , con una sensibilidad de 1,27pg/mL

2.5. Peroxidación lipídica

Mediante Malondialdehído (MDA). Determinado como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS), utilizando el método analítico descrito por Ohkawa *et al.* (1979) con una absorbancia a una longitud de onda de 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Sensibilidad de 0,079 nmol/mL.

2.6. Adipocinas

Las muestras fueron extraídas en ayunas a las 8:00 am, tanto al ingreso como tras la primera semana y fueron inmediatamente conservadas a -20°C. Se determinaron las siguientes moléculas:

- Adiponectina, determinada por ELISA (sensibilidad de 26 ng/mL).
- Resistina, determinada por ELISA (sensibilidad de 0.033 ng/mL).
- Leptina, determinada por ELISA (sensibilidad de 0.2 ng/mL)
- Insulina, determinada por inmunoanálisis (Chemiflex) (sensibilidad de 1µU/ml). Se calculó el índice HOMA-IR, según la fórmula original (Matthews DR, 1985): $(\text{Glucosa} \times \text{Insulina})/405$

Citocinas, adipocinas y MDA fueron determinadas también en un grupo control de similar edad y sexo

2.7. Índices pronósticos

2.7.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica

- Función Discriminante de Maddrey modificada

$$4,6 \times (\text{TP-control}) + \text{Bilirrubina total}$$

- Índice ABIC

$$(\text{Edad} \times 0,01) + (\text{Bilirrubina total} \times 0,08) + (\text{Creatinina} \times 0,3) + (\text{INR} \times 0,8)$$

- Glasgow score

	1	2	3
Edad (años)	<50	≥50	
Leucocitos (mm³)	<15.000	≥15.000	
BUN (mg/dL)	<14	≥14	
INR	<1,5	1,5-2	≥2
Bil total (mg/dL)	<7,4	7,4-14,8	≥14,8

- Modelo de Lille

$3,19 - (0,101 \times \text{Edad}) [\text{años}] + (0,147 \times \text{Albúmina en el 1er día}) [\text{g/L}] + (0,0165 \times \text{evolución de la Bilirrubina en la 1a semana}) [\text{M}] - (0,206 \times \text{insuficiencia renal}) - (0,0065 \times \text{Bilirrubina al ingreso}) [\text{M}] - (0,0096 \times \text{Tiempo de Protrombina}) [\text{seg}]$.

2.7.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación

- Clasificación de Child-Pugh

	1	2	3
Ascitis	No	Leve	Severa o refractaria
Encefalopatía	No	G I-II	G III-IV
AP (%)	<50	30-50	<30
Albúmina (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Bilirrubina total (mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0

- MELD

$(3,8 \times \ln \text{bilirrubina total}) [\text{mg/dl}] + (11,2 \times \ln \text{INR}) + (9,6 \times \ln \text{creatinina}) [\text{mg/dl}] + 6,4$

El valor máximo de creatinina es 4 y si el paciente se ha dializado al menos dos veces en la última semana se considera la puntuación máxima.

- MELD-Na

$$\text{MELD} - \text{Na} - [0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na})] + 140$$

3. Análisis de datos

Para el análisis estadístico de los datos se usó el programa IBM SPSS statistics v.20.

Procedimos, en primer lugar, a analizar qué variables tenían una distribución normal y cuáles no mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables paramétricas se expresaron en media aritmética y desviación estándar, las no paramétricas, con mediana y rango intercuartílico. Para analizar las variables categóricas se utilizó el test χ^2 , y la corrección de Yates cuando la inferencia se realizara sobre una tabla de contingencia de 2x2. Cuando las variables fueran paramétricas, se aplicó el test t de Student (comparación entre dos grupos) o la correlación de Pearson (cuando se analizaran dos variables continuas). Para las variables no paramétricas se optó por la U de Mann-Whitney o ρ de Spearman, respectivamente. Para analizar la evolución de los datos recogidos tanto al ingreso como tras la primera semana, se usó la T de Student para datos apareados, o el test de Wilcoxon, según la variable fuera paramétrica o no, respectivamente. Para las citocinas, las adipocinas y el MDA se usaron controles sanos. Cuando se analizaron por separado los pacientes que recibieron corticoides y los que no lo hicieron, se incluyeron los controles en el análisis, por lo que fue necesario usar el test de Kruskal-Wallis. Para analizar las diferencias entre grupos, procedimos a realizar comparaciones dos a dos mediante la U de Mann-Whitney, teniendo en cuenta que había que corregir el valor p obtenido según el Método de Bonferroni (valor p corregido=valor p obtenido x número de combinaciones posibles).

Los factores que influyen en la mortalidad, tanto durante el ingreso como a los 180 días, se evaluaron mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, utilizándose los test de Log Rank y Breslow para establecer la significación estadística de las diferencias. Si no hay grandes diferencias entre ambos y las curvas de supervivencia no se entrecruzan, nos guiaremos por el valor del Log Rank. Con aquellas variables que mostraron relación con la mortalidad en el análisis univariante procedimos a realizar un análisis de regresión de Cox, para ver cuáles de ellas se relacionaban de forma independiente con la mortalidad.

Idéntico procedimiento seguimos para evaluar qué factores se relacionaban con la aparición de infección incidental, y cuáles de ellos lo hacían de forma independiente.

Por otra parte, para realizar un estudio comparativo entre los índices pronósticos, se calcularon las áreas bajo la curva ROC, tanto para la mortalidad durante el ingreso como a los 180 días.

Por último, y en función de los resultados de la regresión de Cox, procedimos a añadir la concentración sérica de MDA al índice MELD, según la fórmula $a \cdot [MDA] + MELD$. Para establecer el valor del parámetro a , nos guiamos por la Hazard Ratio obtenida en el análisis de la mortalidad a los 180 días con las variables tomadas en el momento del ingreso, aproximando su valor a los números enteros entre los que se encontraba. En el apartado de Resultados correspondiente se explica con mayor detalle el procedimiento. Dado que el MELD es un índice ampliamente validado, no consideramos necesario redefinir dicho índice ni volver a ponderar el peso de las variables que lo componen.

4. Aspectos éticos

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en 1964 y enmendada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004) y Seúl (2008); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El paciente otorgó su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico, previa explicación de la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, de una manera comprensible al paciente. Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tuvieron acceso el doctorando, el director de la tesis y la codirectora.

Además nuestro trabajo fue aprobado por el comité ético de Investigación clínica del Hospital Universitario de Canarias, con código 2015_42.

Resultados

1. Resultados descriptivos

1.1. Características clínicas

Se incluyeron 62 pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave (FD Maddrey ≥ 32). La *edad media* fue 52.2 años (DE= ± 10.7), con 13 mujeres y 49 hombres. El principal motivo por el que acudieron a Urgencias fue, como se puede apreciar en la tabla R.1, la aparición de *ascitis* (17/62; 27.4%), seguido del *sangrado digestivo* (13/62; 21.0%), la *astenia* (10/62; 16.1%) y la *clínica infecciosa* (8/62; 12.9%).

Causa de ingreso	Número de pacientes (porcentaje)
Ascitis	17/62 (27.4)
Hemorragia digestiva	13/62 (21.0)
Astenia	10/62 (16.1)
Infección	8/62 (12.9)
Ictericia	4/62 (6.5)
Síndrome de abstinencia	4/62 (6.5)
Dolor abdominal	3/62 (4.8)
Encefalopatía hepática	1/62 (1.6)
Alteración en el análisis	1/62 (1.6)
No detallado	1/62 (1.6)

Tabla R.1. Causas de consulta en Urgencias

En general, los pacientes incluidos en la muestra tenían escasa comorbilidad asociada a la hepatopatía alcohólica. El *índice de Charlson* fue en 36 de ellos menor de 3 puntos. En la tabla R.2 se muestran las principales enfermedades que padecían.

Enfermedad	Número de pacientes (porcentaje)
Diabetes mellitus	9/62 (14.5%)
Hipertensión arterial	13/62 (21%)
EPOC	8/62 (12.9%)
Insuficiencia cardíaca	2/62 (3.2%)
Arritmia	3/62 (4.8%)
Enfermedad vascular periférica	1/62 (1.6%)
Enfermedad tromboembólica venosa	2/62 (3.2%)
Enfermedad cerebrovascular	1/62 (1.6%)
Úlcus péptico	5/62 (8.1%)
Enfermedad del tejido conectivo	2/62 (3.2%)
Demencia	2/62 (3.2%)

Tabla R.2. Comorbilidad

El *consumo de etanol* era de 201.7 gramos diarios (DE= ± 98.8), con una media de 30.8 años de abuso (DE= ± 9.7). 42 pacientes tenían un patrón basado en las bebidas fermentadas, como el vino o la cerveza, y de ellos, 33 sólo consumían este tipo de bebida alcohólica. Por último, 57 de los 62 pacientes tenían el diagnóstico de cirrosis hepática. 38 pacientes fueron tratados con corticosteroides, mientras que 10 recibieron pentoxifilina y, de ellos, 2 también recibieron N-acetilcisteína. La principal razón para no recibir corticoides fue la presencia concomitante de un sangrado digestivo.

En la tabla R.3 se analizan los principales datos clínicos que se apreciaban en los pacientes en el momento del ingreso. De los casos de *encefalopatía hepática* en el momento del ingreso, la mitad eran de grado I, y el 41.7% de grado II. Sólo hubo un caso de encefalopatía grado IV al ingreso. Con respecto a la *ascitis*, comprobamos que el 19.7% de los paciente presentan, al hacerse con una prueba de imagen, un grado leve; un 32.8% tienen un grado moderado; y un 11.5%, un grado severo.

Signo/síntoma clínico	Número de casos/total (porcentaje)
Astenia	27/62 (43.5%)
Fiebre	14/62 (22.6%)
Hepatomegalia	57/62 (91.9%)
Encefalopatía	12/58 (20.7%)
Ascitis	39/61 (63.9%)
Telangiectasias	39/47 (83.0%)
Arañas vasculares	47/57 (82.5%)
Eritema palmar	14/28 (50%)
Distribución ginecoide (en hombres)	15/33 (45.5%)
Ginecomastia (en hombres)	25/36 (69.4%)
Circulación colateral	36/54 (66.7%)

Tabla R.3. Datos clínicos

Tras la primera semana de ingreso, apreciamos que la frecuencia de *encefalopatía* fue del 25%. De esos pacientes, el 46.2% tenían un grado I, el 38.5% tenían un grado II y el resto, 15.4%, un grado III. Por otra parte, el 47.3% tenía *ascitis* en algún grado, que no se estableció con una prueba de imagen ya que clínicamente no estaba indicado repetirla.

1.2. Valoración nutricional

A continuación se exponen las principales variables relacionadas con el estado nutricional. Entre ellos, cabe destacar que el 66% de los pacientes estaban desnutridos, establecido por una puntuación mayor de 2 en la escala del Hospital Universitario de Canarias. Asimismo, el 43.4% tenían una desnutrición grave ($VNS \geq 5$). Este hallazgo contrasta con el hecho de que la media de IMC estaba por encima del límite superior de la normalidad, incluso al corregirlo por la presencia de ascitis.

Variable	Media \pm DE*
Peso (Kg)	72.7 \pm 14.4
Talla (m)	1.67 \pm 0.9
IMC (Kg/m ²)	26.4 \pm 4.8
IMC corregido por ascitis	25.0 \pm 4.8
Perímetro braquial (cm)	25.5 \pm 3.5
Pliegue tricípital (cm)	7.1 \pm 4.1
Área muscular del brazo (cm ²)	136.7 \pm 133.0
Valoración nutricional subjetiva	3 [2-6]
Fuerza de la mano (Kp)	39.8 \pm 44.3

*salvo la valoración nutricional subjetiva, que se expresa en mediana [RIC]

Tabla R.4. Valoración nutricional

1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Como se aprecia en la tabla R.5 y R.6, la *temperatura corporal* en el momento del ingreso fue 36.6°C (DE= \pm 0.7) y el 22.6% tenía fiebre. La *frecuencia cardíaca* media fue 94.5 lpm (DE= \pm 18.9) y un 52.5% tenía una frecuencia mayor de 90 lpm. La *frecuencia respiratoria* media fue de 15.8 rpm (DE= \pm 7.8) y la *PCO₂* fue de 35.1 mmHg (DE= \pm 6.9). En global, el componente respiratorio del SIRS lo tenía el 27.9% de los pacientes. Con respecto a los *leucocitos*, la media al ingreso fue de 9008.1 /mm³ (DE=

± 4908.4), y el 35.5% cumplía el criterio SIRS. Finalmente, el 39.3% de los pacientes presentaba más de dos criterios de SIRS. La mitad de ellos, presentaban datos de infección, por lo que existía una relación muy llamativa entre ambas (66.7 vs 27.9%, $X^2=6.45$, $p=0.011$). Al analizarlo por separado, comprobamos que tanto el criterio SIRS de temperatura como el respiratorio, se relacionaban con la presencia de infección (33.3 vs 4.7%, $X^2=6.82$, $p=0.009$; 50 vs 18.6%, $X^2=4.76$, $p=0.029$, respectivamente), pero no los criterios de frecuencia cardíaca y leucocitos.

Variable	Media \pm DE
Temperatura corporal ($^{\circ}$ C)	36.6 $^{\circ}$ C \pm 0.7
Frecuencia cardíaca (lpm)	94.5 lpm \pm 18.9
Frecuencia respiratoria (rpm)	15.8 \pm 7.8
PCO ₂ (mmHg)	35.1 \pm 6.9
Leucocitos (/mm ³)	9008.1 \pm 4908.4

Tabla R.5. Criterios de SIRS (variables continuas)

Criterio SIRS	Número de casos/total (porcentaje)
Temperatura corporal	8/61 (13.1)
Frecuencia cardíaca	32/61 (52.5)
Frecuencia respiratoria/ PCO ₂	17/61 (27.9)
Leucocitos	22/62 (35.5)
SIRS (≥ 2)	24/61 (39.3)

Tabla R.6. Criterios de SIRS

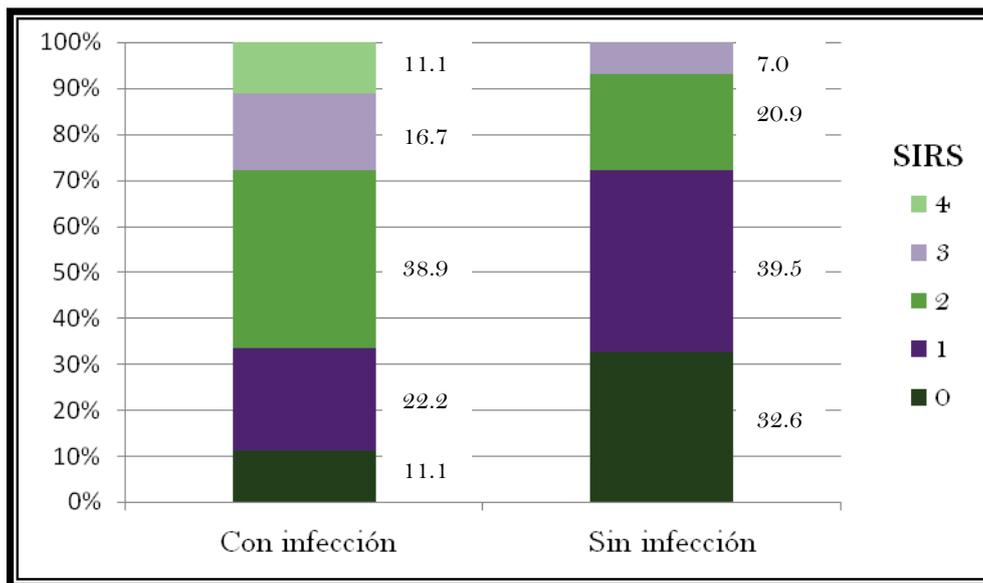


Figura R.1. Relación de los criterios SIRS con la presencia de infección

1.4. Complicaciones durante el ingreso

Analizamos la incidencia de síndrome de abstinencia y síndrome hepatorenal, así como de infecciones y hemorragias digestivas, tanto en el momento del ingreso como incidental durante la estancia hospitalaria (tabla R.7). Las infecciones se analizarán en detalle en un epígrafe posterior.

En el momento de la valoración inicial, el 29% de los pacientes tenían una *infección*, y durante el ingreso, hasta el 25.8% de los pacientes desarrollaron una infección. Por otra parte, en el momento inicial, el 29% fue diagnosticado de *hemorragia digestiva alta*. Sólo 5 pacientes (8.1%) tuvieron una hemorragia posteriormente, al igual que sólo 5 pacientes presentaron un *síndrome hepatorenal* durante el ingreso. Por último, hasta el 41.9% de los pacientes desarrollaron un *síndrome de abstinencia* ante el cese del consumo. De ellos, el 43.8% tenían datos de abstinencia a su llegada al Hospital y el 97.6% lo desarrollaron en las primeras 48 horas. La duración media fue de 4.7 días (DE= ± 2.2).

Variable	Número de casos/total (porcentaje)
Infección (ingreso)	18/62 (29)
Infección (incidental)	16/62 (25.8)
Hemorragia digestiva (ingreso)	18/62 (29)
Hemorragia digestiva (incidental)	5/62 (8.1)
Síndrome de abstinencia	25/62 (41.9)
Síndrome hepatorenal	5/62 (8.1)

Tabla R.7. Complicaciones durante el ingreso

1.5. Variables de laboratorio

1.5.1. Hemograma y reactantes de fase aguda

En la tabla R.8 se exponen los valores que se encontraron en los pacientes de nuestra muestra, tanto al ingreso como a la semana.

Variable	Ingreso media (\pm DE)	Semana media (\pm DE)	t; valor p
Hemoglobina (g/dL)	11.2 (\pm 2.6)	11.4 (\pm 2.2)	NS
Leucocitos (/mm ³)	9008.1 (\pm 4908.4)	10679.1 (\pm 5878.0)	NS
Neutrófilos (/mm ³)	7085 (\pm 4873)	8030 (\pm 5533)	NS
Plaquetas (/mm ³)	87500 (\pm 46134)	120373 (\pm 85386)	3.66; p=0.001
Fibrinógeno (mg/dL)	251.9 (\pm 119.1)	237.9 (\pm 120.1)	NS
VSG (mm 1ª hora)	43.4 (\pm 29.2)	38.3 (\pm 29.3)	NS
Proteína C reactiva (mg/L)	40.2 (\pm 30.1)	25.6 (\pm 23.3)	3.85; p<0.001

Tabla R.8. Variables de laboratorio (I)

Al analizar la variación entre los dos momentos, vemos que las *plaquetas* presentan un aumento significativo (+32678 /mm³ (DE:±68513); t=3.66; p=0.001), mientras que la *Proteína C reactiva* descendió en este período (-13.9 mg/L (DE:±25.8); t=3.85; p<0.001). El resto de variables no variaron significativamente entre el momento del ingreso y la primera semana.

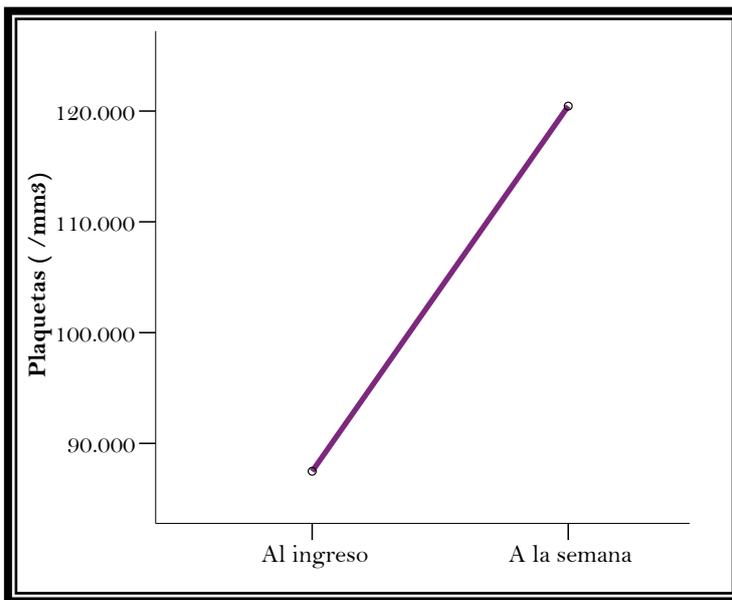


Figura R.2. Variación de las plaquetas en la primera semana.

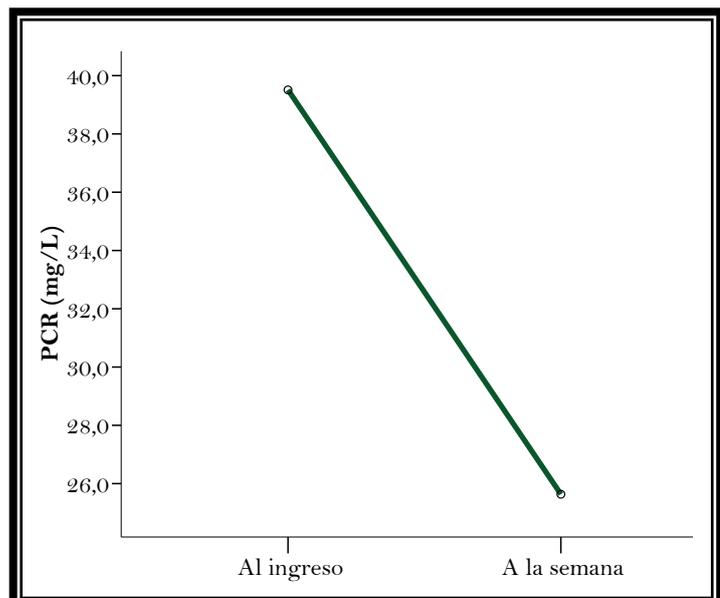


Figura R.3. Variación de la PCR en la primera

1.5.2. Función e inflamación hepática. Colestasis

Variable	Ingreso media (\pm DE)*	Semana media (\pm DE)**	t ó Z; valor p
Actividad de protrombina (%)	40.2 (\pm 10.2)	48.7 (\pm 15.1)	t=5.36; p<0.001
Albúmina (g/dL)	2.8 (\pm 0.5)	3.0 (\pm 0.6)	t=3.39; p=0.001
Bilirrubina total (mg/dL)	10.2 [5.3-15.9]	10.7 [4.7-19.9]	NS
GOT (UI/L)	166.0 [89.8-237.0]	90.0 [58.0-144.0]	Z=5.89; p<0.001
GPT (UI/L)	61.5 [35.8-92.3]	55.0 [31.0-95.5]	NS
Fosfatasa alcalina (UI/L)	122.0 [106.0-174.0]	130.0 [101.0-173.0]	NS
GGT (UI/L)	206.5 [79.5-417.5]	147.0 [43.5-261.5]	Z=3.84; p<0.001

*salvo la GOT, GPT, FA y GGT, que se expresan en mediana [RIC].

**salvo la bilirrubina total, GOT, GPT, FA y GGT, que se expresan en mediana [RIC].

Tabla R.9. Variables de laboratorio (II)

Analizamos la variación entre ambos momentos, encontrando que la *actividad de protrombina* aumentó (+8.9% \pm 12.8; t=5.36, p<0.001), al igual que la concentración de *albúmina* (+0.3 g/dL \pm 0.5; t=3.39, p=0.001). Además, la *GOT* descendió tras una semana (-51.0 UI/L [-122.0- -11.8]; Z=5.89, p<0.001), así como la *GGT* (-21.0 UI/L [-82.0- +0.5]; Z=3.84, p<0.001).

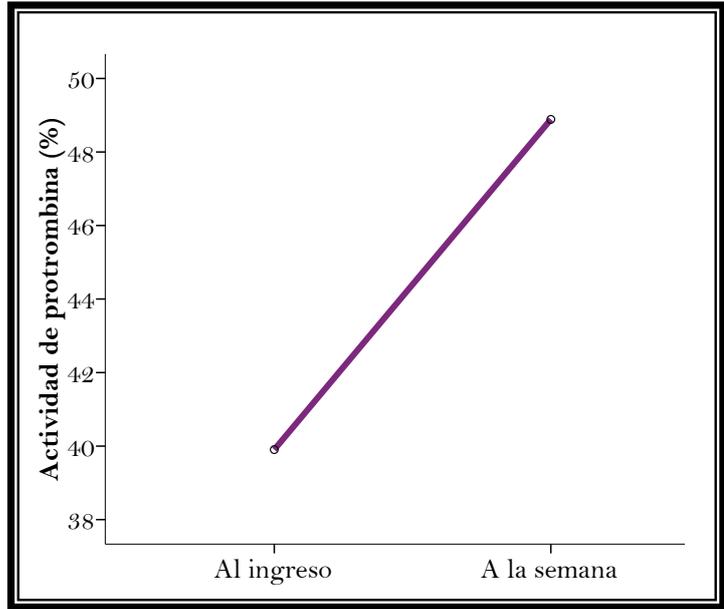


Figura R.4. Variación de la actividad de protrombina

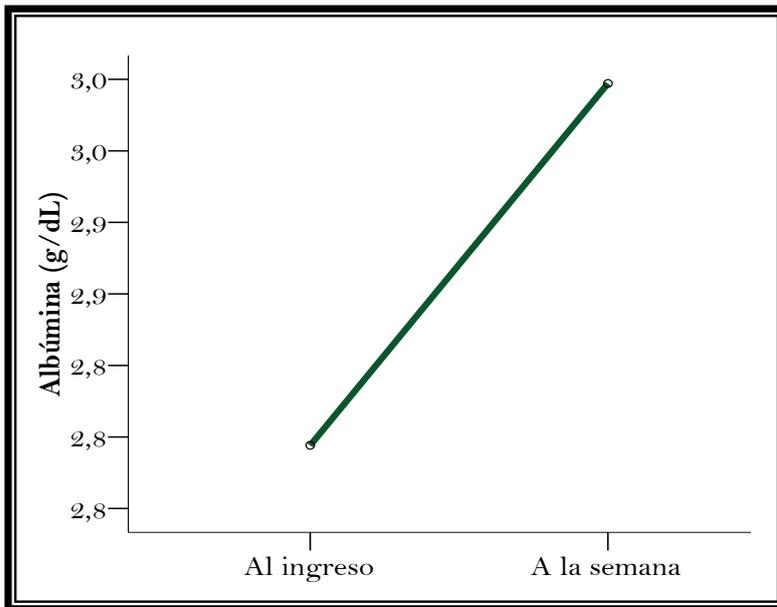


Figura R.5. Variación de la albúmina

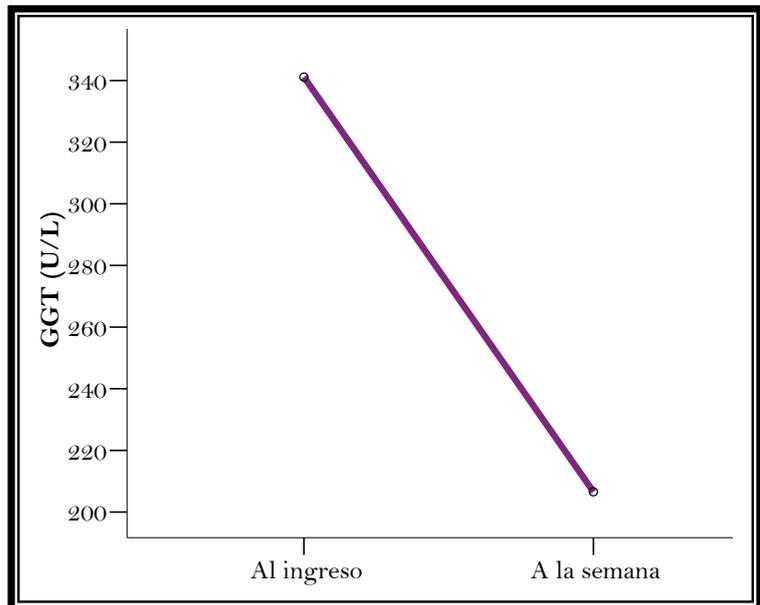


Figura R.6. Variación de la GGT

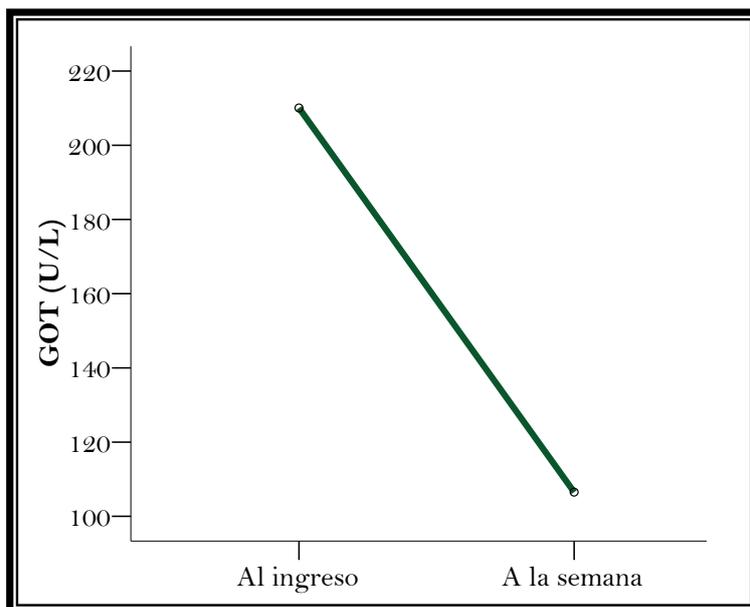


Figura R.7. Variación de la GOT

1.5.3. Función renal y iones

Variable	Ingreso media (\pm DE)*	Semana media (\pm DE)**	Z; valor p
Creatinina (mg/dL)	0.7 [0.5-1.3]	0.7 [0.5-0.8]	NS
BUN (mg/dL)	12.5 [7.8-26.3]	15.0 [10.8-22.0]	NS
Sodio (mEq/L)	135.0 [131.0-139.0]	135.0 [131.0-137.0]	NS
Potasio (mEq/L)	3.8 (\pm 0.7)	4.0 (\pm 0.7)	NS
Calcio (mg/dL)	7.9 [7.3-8.4]	8.3 [8.0-9.0]	Z=3.13; p<0.001
Calcio c. albúmina	9.0 [8.5-9.5]	9.3 [8.9-9.4]	NS
Fósforo (mg/dL)	3.1 (\pm 1.3)	3.0 (\pm 1.0)	NS

*salvo creatinina, BUN, sodio, calcio y calcio corregido que se expresan en mediana [RIC].

** salvo creatinina, BUN, sodio, calcio y calcio corregido, que se expresan en mediana [RIC].

Tabla R.10. Variables de laboratorio (III)

Sólo la concentración sérica de *calcio* presentó una variación estadísticamente significativa entre el momento del ingreso y la primera semana (+0.5 [±0.1- +1.2]; Z=3.13; p<0.001), pero se pierde la significación al corregir los niveles por albúmina (+0.3 [±0.2- +1.2; p=0.064]).

1.5.4. Estudio del hierro

Variable	Concentración media (±DE)*
Sideremia (µg/dL)	106.6 (±50.0)
Ferritina (ng/mL)	1183.9 (±991.1)
Transferrina (mg/dL)	125.0 (±45.8)
IST (%)	75.4 [42.9-92.7]
CTFH (µg/dL)	176.8 (±65.9)

*salvo IST, que se expresa en mediana [RIC].

Tabla R.11. Variables de laboratorio (IV)

1.5.5. Inmunoglobulinas

Variable	Concentración media (±DE)	Hipergammaglobulinemia Porcentaje
IgA (mg/dL)	961.0 (±376.9)	91.1
IgG (mg/dL)	1702.5 (±538.0)	40.0
IgM (mg/dL)	265.7 (±168.1)	37.8

Tabla R.12. Variables de laboratorio (V)

Hay que destacar la elevada incidencia de hipergammaglobulinemia IgA que existía en estos pacientes (91.1% de los pacientes tenían niveles de IgA ≥ 450 mg/dL). Tanto en la IgG como en la IgM la incidencia de niveles elevados era menor (40.0% ≥ 1800 mg/dL y 37.8% ≥ 265 mg/dL, respectivamente).

1.5.6. Colesterol y triglicéridos

Variable	Concentración media (\pm DE)*
Colesterol total (mg/dL)	119.3 (± 60.3)
Colesterol LDL (mg/mL)	70.5 (± 37.9)
Colesterol HDL (mg/dL)	18.8 (± 16.2)
Triglicéridos (mg/dL)	89.0 [74.8-116.3]

*salvo triglicéridos, que se expresa en mediana [RIQ].

Tabla R.13. Variables de laboratorio (VI)

1.6. Citocinas inflamatorias

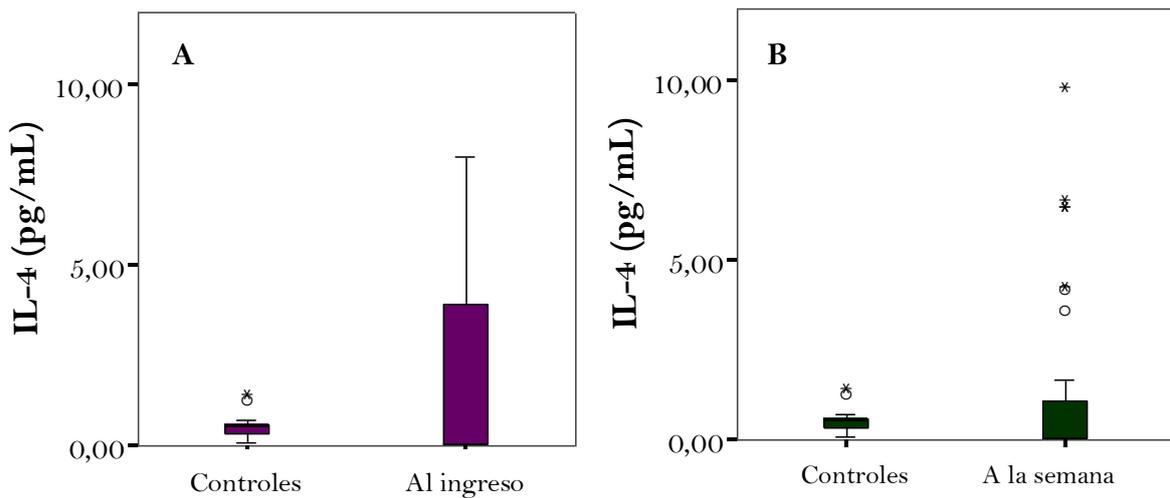
1.6.1. Comparación con controles sanos

Al comparar los niveles séricos de citocinas proinflamatorias de los pacientes de nuestra muestra con controles sanos y sin consumo de alcohol (tabla R.14), encontramos que al ingreso los pacientes tenían niveles más elevados de *IL-8* que los controles (114.39 pg/mL [34.83-229.35] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=4.65; p<0.001), así como niveles más bajos de *IFN γ* (0.01 pg/mL [0.01-0.95] vs 0.64 [0.33-1.16]; Z=2.31; p=0.021). Al analizar los valores de citocinas tras la primera semana de ingreso, encontramos que los pacientes tienen nuevamente niveles más elevados de *IL-8* que los controles (106.00 pg/mL [26.00-254.79] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=4.32; p<0.001), pero más descendidos de *IL-4* (0.01 pg/mL [0.01-1.10] vs 0.53 [0.27-0.63]; Z=2.48; p=0.013), *IFN γ* (0.01 pg/mL [0.01-0.48] vs 0.64 [0.33-1.16]; Z=3.60; p<0.001) y *TNF α* (0.00 pg/mL [0.00-7.08] vs 5.05 [4.10-8.15]; Z=3.34; p=0.001).

Entre los pacientes de nuestra muestra aplicamos el test de Wilcoxon para valorar si los niveles séricos de las citocinas variaban significativamente en el período analizado. Ninguna de las citocinas analizadas presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles al ingreso y tras la primera semana. Por otra parte, no encontramos que el estado nutricional influyera en ninguna de las citocinas.

	Controles	Ingreso	Valor p	Semana	Valor p
IL-4 (pg/mL)	0.53 [0.27-0.63]	0.01 [0.01-3.91]	Z=0.73 p=0.465	0.01 [0.01-1.10]	Z=2.48 p=0.013
IL6 (pg/mL)	5.00 [5.00-6.55]	7.80 [0.00-38.77]	Z=0.74 p=0.462	10.25 [0.00-33.29]	Z=1.22 p=0.224
IL-8 (pg/mL)	5.35 [5.00-7.50]	114.39 [34.83-229.35]	Z=4.65 p<0.001	106.00 [26.00-254.79]	Z=4.32 p<0.001
IFNγ (pg/mL)	0.64 [0.33-1.16]	0.01 [0.01-0.95]	Z=2.31 p=0.021	0.01 [0.01-0.48]	Z=3.60 p<0.001
TNFα (pg/mL)	5.05 [4.10-8.15]	0.00 [0.00-8.70]	Z=1.35 p=0.176	0.00 [0.00-7.08]	Z=3.34 p=0.001

Tabla R.14. Citocinas inflamatorias

Figura R.8. IL-4. Comparación con controles sanos. **A:** Al ingreso. **B:** A la semana

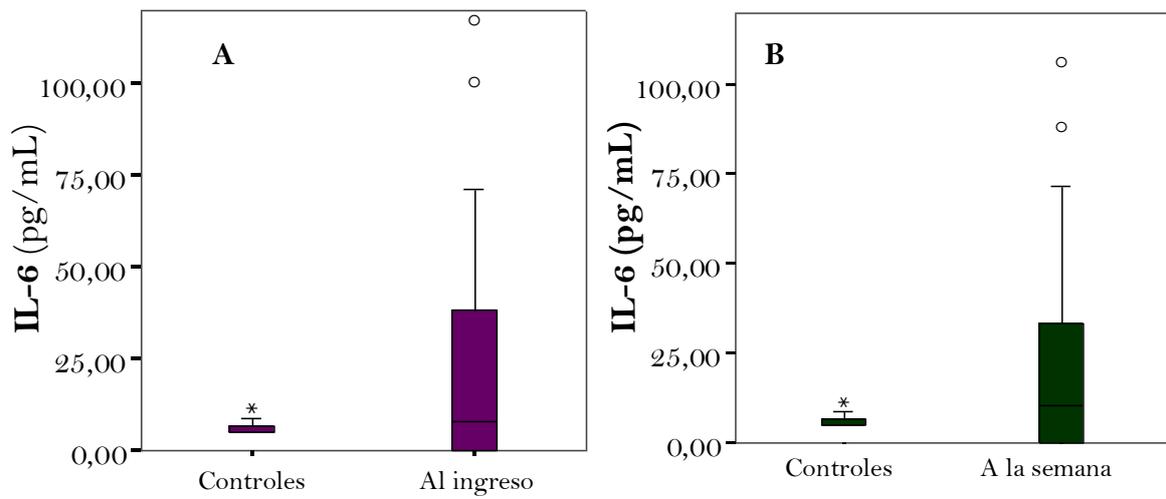


Figura R.9. IL-6. Comparación con controles sanos. **A:** Al ingreso. **B:** A la semana

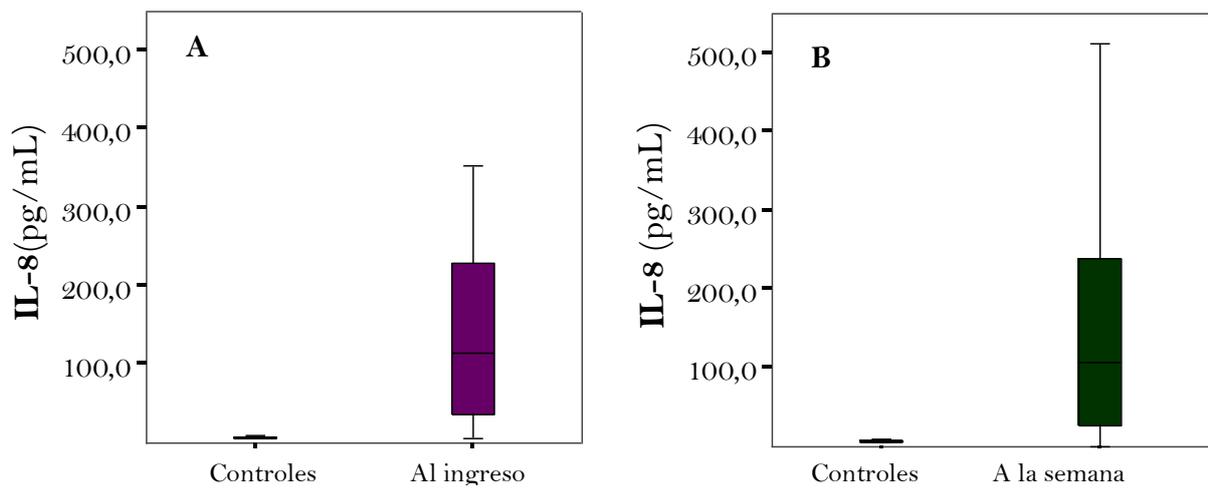


Figura R.10. IL-8. Comparación con controles sanos. **A:** Al ingreso. **B:** A la semana

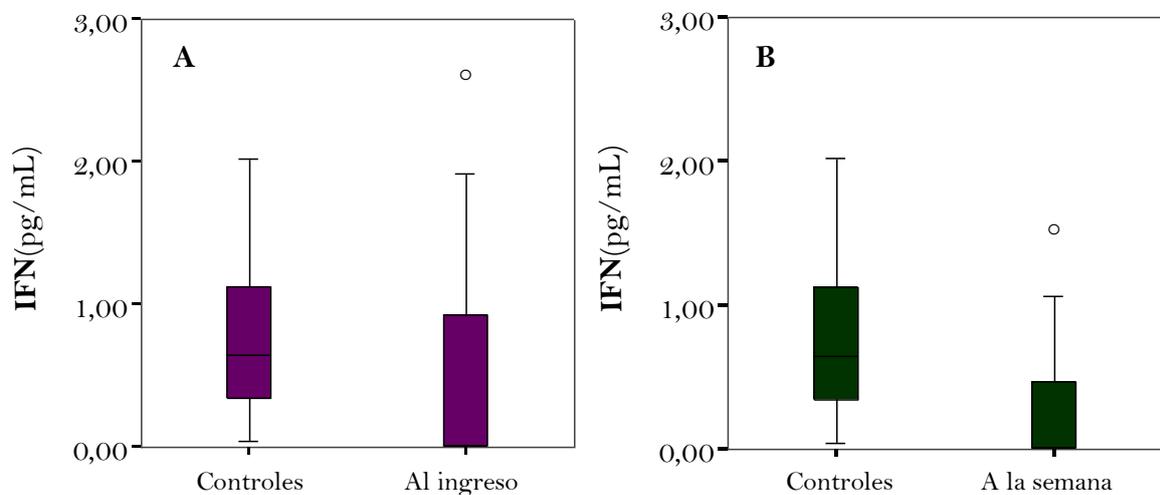


Figura R.11. IFN γ . Comparación con controles sanos. **A:** Al ingreso. **B:** A la semana

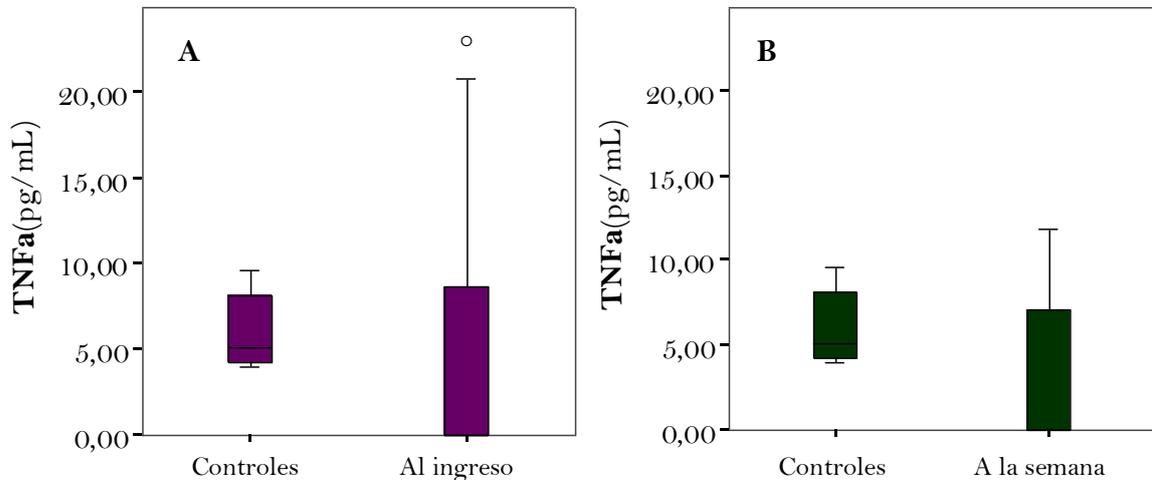


Figura R.12. TNF α . Comparación con controles sanos. **A.** Al ingreso. **B.** A la semana

1.6.2. Correlación entre citocinas

Las correlaciones entre los niveles de citocinas al ingreso y citocinas a la semana se muestran en la tabla siguiente. Queremos destacar que todas las citocinas al ingreso se relacionan con sí mismas tras la primera semana. Asimismo, la *IL-8*, tanto al ingreso como a la semana, guarda relación inversa con el resto de citocinas determinadas también tanto al ingreso como a la semana.

	IL-6	IL-8	IFNγ	TNFα
IL-4	$\rho=0.18$ $p=0.202$	$\rho=-0.42$ $p=0.002$	$\rho=0.98$ $p<0.001$	$\rho=0.71$ $p<0.001$
IL-6		$\rho=-0.16$ $p=0.268$	$\rho=0.23$ $p=0.116$	$\rho=0.53$ $p<0.001$
IL-8			$\rho=-0.51$ $p<0.001$	$\rho=-0.28$ $p=0.037$
IFNγ				$\rho=0.69$ $p<0.001$

Tabla R.15. Correlación entre citocinas al ingreso

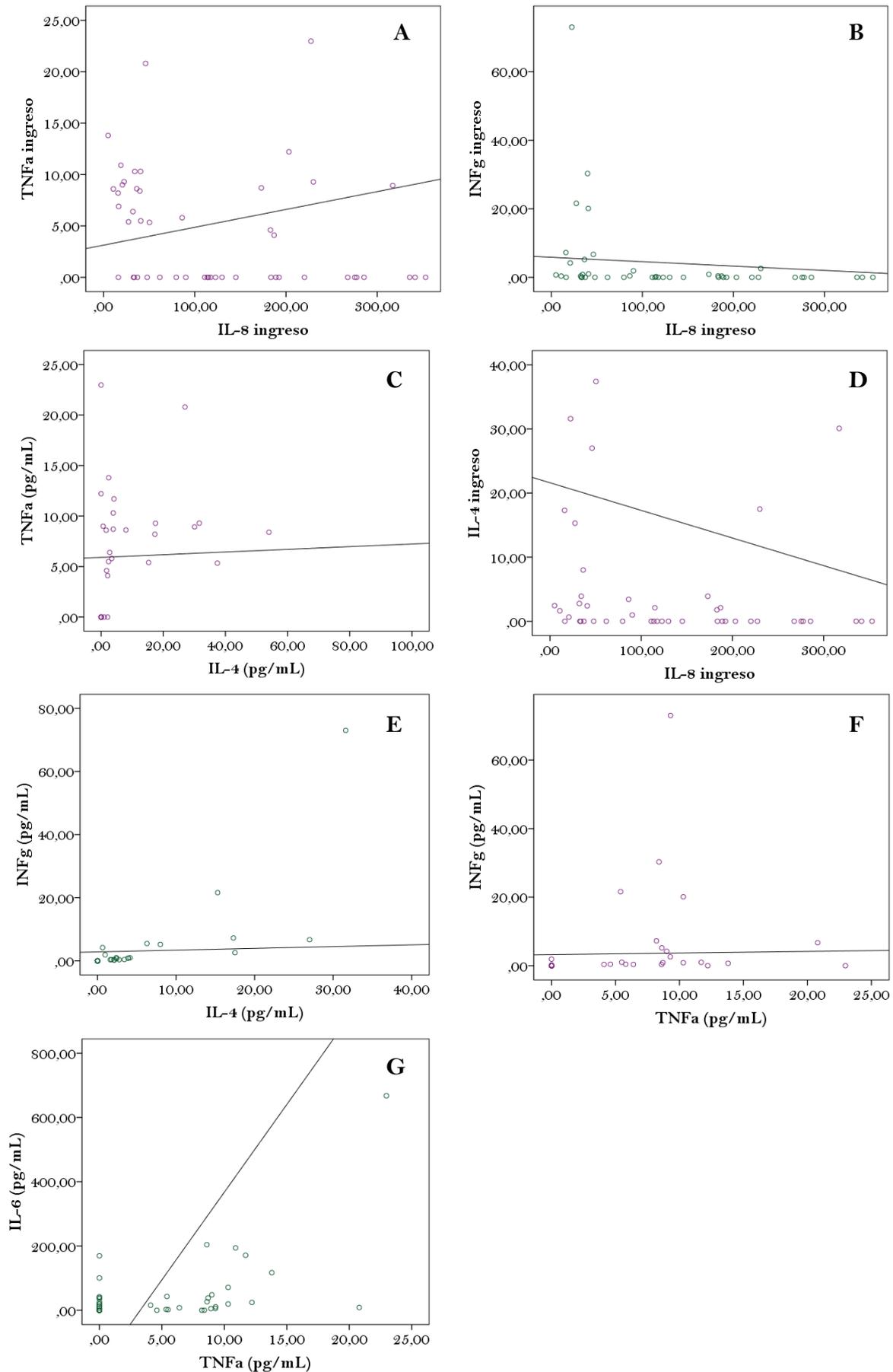


Figura R.13. Correlación entre citocinas al ingreso. A: IL-8 y TNF α . B: IL-8 e INF γ . C.: IL-4 y TNF α . D: IL-8 e IL-4. E: IL-4 e INF γ . F: TNF α e INF γ . G: TNF α y IL-6

	IL-6	IL-8	IFN γ	TNF α
IL-4	$\rho=0.38$ $p=0.021$	$\rho=-0.63$ $p<0.001$	$\rho=0.99$ $p<0.001$	$\rho=0.75$ $p<0.001$
IL-6		$\rho=-0.33$ $p=0.035$	$\rho=0.32$ $p=0.064$	$\rho=0.45$ $p=0.004$
IL-8			$\rho=-0.58$ $p<0.001$	$\rho=-0.53$ $p<0.001$
IFN γ				$\rho=0.71$ $p=0.001$

Tabla R.16. Correlación entre citocinas a la semana

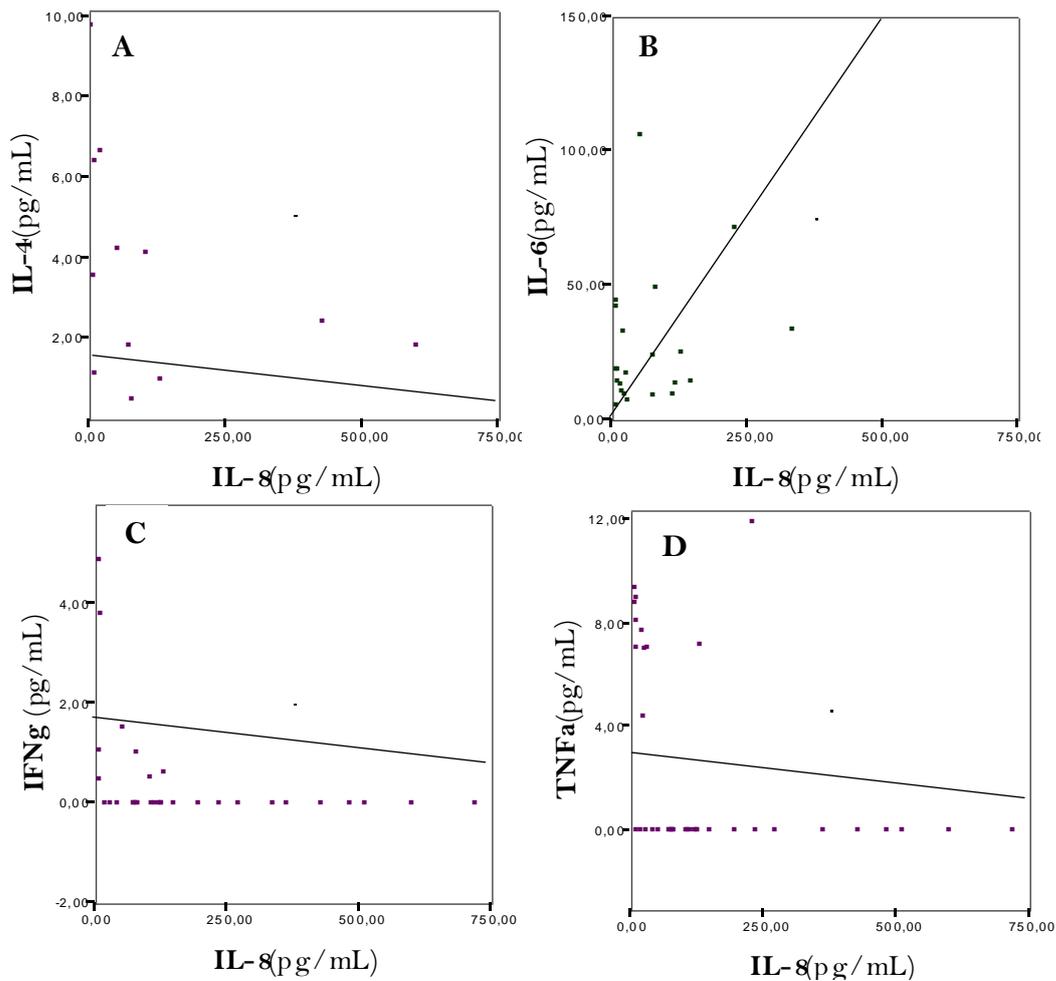


Figura R.14. Correlación entre citocinas a la semana. **A:** IL-8 e IL-4. **B:** IL-8 e IL-6. **C:** IL-8 e IFN γ . **D:** IL-8 y TNF α

Ingreso Semana	IL-4	IL-6	IL-8	IFN γ	TNF α
IL-4	$\rho=0.99$ $p<0.001$	$\rho=0.04$ $p=0.829$	$\rho=-0.56$ $p<0.001$	$\rho=0.99$ $p<0.001$	$\rho=0.66$ $p<0.001$
IL-6	$\rho=0.41$ $p=0.008$	$\rho=0.61$ $p<0.001$	$\rho=-0.34$ $p=0.026$	$\rho=0.45$ $p=0.004$	$\rho=0.52$ $p<0.001$
IL-8	$\rho=-0.63$ $p<0.001$	$\rho=-0.13$ $p=0.415$	$\rho=0.79$ $p<0.001$	$\rho=-0.64$ $p<0.001$	$\rho=-0.43$ $p=0.005$
IFN γ	$\rho=0.98$ $p<0.001$	$\rho=0.06$ $p=0.758$	$\rho=-0.50$ $p=0.003$	$\rho=1.0$ $p<0.001$	$\rho=0.65$ $p<0.001$
TNF α	$\rho=0.86$ $p<0.001$	$\rho=0.34$ $p=0.040$	$\rho=-0.46$ $p=0.003$	$\rho=0.77$ $p<0.001$	$\rho=0.74$ $p<0.001$

Tabla R.17. Correlación entre citocinas al ingreso y a la semana

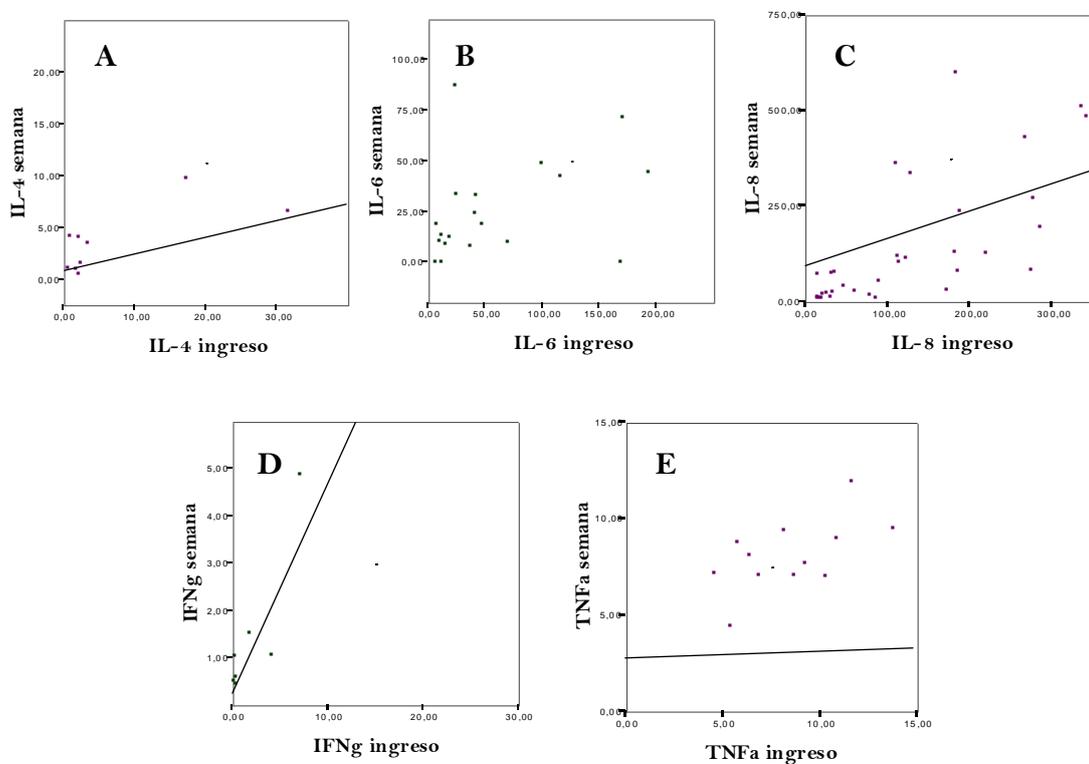


Figura R.15. Correlación entre las citocinas al ingreso y a la semana.

A: IL-4. B: IL-6. C: IL-8. D: IFN γ . E: TNF α

1.7. Peroxidación lipídica

Los pacientes de nuestro estudio mostraron niveles séricos de MDA mayores que los controles sanos, tanto en el momento del *ingreso* (9.83 nmol/mL [6.14-20.95] vs 1.14 [0.74-2.26]; $Z=5.68$, $p<0.001$) como tras la *primera semana* (7.91 [5.15-19.59] vs 1.14 [0.74-2.26]; $Z=5.46$, $p<0.001$). No hubo diferencias significativas entre los dos momentos.

Los niveles de MDA al ingreso se correlacionaron con los niveles tras la primera semana de forma directa ($\rho=0.86$; $p<0.001$), pero no con la variación ($\rho=0.01$; $p=0.972$). Por el contrario, si hubo relación entre los niveles en la primera semana y la variación ($\rho=0.42$; $p=0.007$).

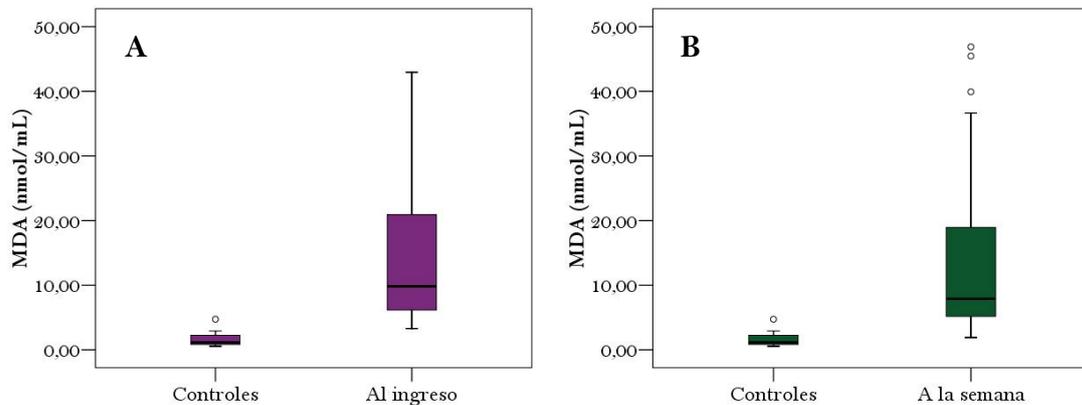


Figura R.16. MDA. Comparación con controles sanos. **A**: al ingreso. **B**: a la semana

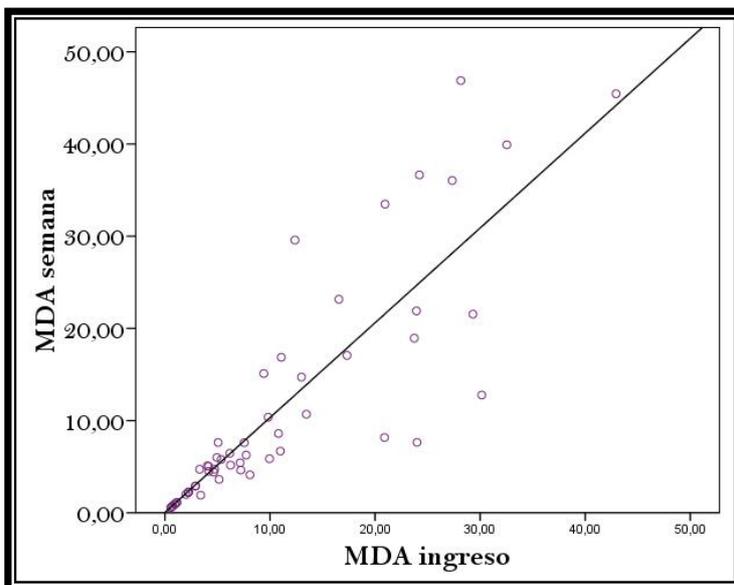


Figura R.17. Correlación entre MDA al ingreso y a la semana.

1.8. Índices pronósticos

	Ingreso Media (\pm DE)*	Semana Media (\pm DE)*	Variación Media (\pm DE)*	Mejoría (%)**
FD Maddrey	55.6 (\pm 19.8)	48 (\pm 22)	-8.4 (\pm 16.1)	64.4
Child-Pugh***	10 [10-11]	10 [8-11]	-1 [-2 -0]	58.0
MELD	26.1 (\pm 6.1)	22.7 (\pm 7.1)	-3.3 (\pm 5.3)	74.6
MELD-Na	27.9 (\pm 5.5)	25.5 (\pm 6.4)	-2.2 (\pm 5.4)	59.3
Glasgow	8 [7-9]	8 [7-9]	-1 [-2 -0]	48.2
ABIC	8.5 (\pm 1.6)	8.0 (\pm 1.6)	-0.4 (\pm 1.3)	66.1
Lille			0.44 (\pm 0.34)	54.2

*salvo Child-Pugh y Glasgow, que se expresan en mediana [RIC].

**salvo el modelo de Lille, que se expresa en "respondedores" (<0.45) (%).

***se expone la puntuación del Pugh.

Tabla R.18. Índices pronósticos

1.8.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica

- *Función discriminante de Maddrey modificada*

Por definición, en este estudio todos los pacientes tenían una puntuación mayor de 32 puntos. La media en la muestra fue 55.6 puntos (DE: \pm 19.8). Tras la primera semana, la media fue 48 puntos (DE: 22), con una variación media de -8.4 puntos (DE: \pm 16.1), lo que supuso que el 64.4% de los pacientes presentaron una mejoría con respecto a la puntuación inicial. Al aplicar la prueba t de Student para datos apareados, confirmamos que la variación entre los dos momentos descritos es estadísticamente significativa (-8.45 (DE: \pm 16.06); t=4.04, p<0.001).

- *Índice ABIC*

La media al ingreso fue 8.5 puntos (DE: ± 1.6), mientras que tras una semana descendió a 8.0 (DE: ± 1.6). La variación media fue -0.4 (DE: ± 1.3). El 66.1% de los pacientes mejoraron su puntuación en este índice. Al aplicar la prueba t de Student para datos apareados, confirmamos que la variación entre los dos momentos descritos es estadísticamente significativa (-0.42 (DE: ± 1.33); $t=2.35$, $p=0.023$).

- *Glasgow score*

Los pacientes de nuestra muestra tenían al ingreso una puntuación de 8 [7-9], y tras una semana de estancia hospitalaria, de 8 [7-9]. La variación en ese período fue de -1 [-2 -0]. Lo que supuso que el 51.8% de los pacientes presentaron una mejoría en la puntuación. El 48.2% empeoraron o mantuvieron la puntuación que tenían al ingreso. Al aplicar el test de Wilcoxon, encontramos que la variación entre el momento del ingreso y la primera semana es significativa (-1 [-2 -0]; $Z=2.06$, $p=0.039$).

- *Modelo de Lille*

Como se ha explicado previamente, este índice se calcula tras la primera semana de ingreso e integra variables al ingreso y a la semana, por lo que en sí mismo constituye una medida de la evolución en este período. La puntuación media fue 0.44 (DE: ± 0.34). Este índice se puede categorizar en "respondedores" y "no respondedores", en función de si la puntuación de menor o mayor de 0.45. Esta denominación hace referencia a la respuesta a corticoides, puesto que todos los pacientes del estudio en el que se validó recibieron este tratamiento. El 54.2% de los pacientes fueron "respondedores" (puntuación <0.45).

1.8.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación

- *Clasificación de Child-Pugh*

Al ingreso, el 80.6% de los pacientes estaban en el rango "C" de la escala. De ellos, el 40.8% tenían 10 puntos, 34.7% tenían 11, 18.4% llegaban a 12, y sólo el 6.1% tenía 13 puntos. El restante 19.4% estaba en el rango "B", de los cuales el 25% tenía 8 puntos, y el 75%, 9 puntos (tabla R.19.). Tras la primera semana, un paciente bajó al rango "A", con 5 puntos. Sólo un 57,1% estaba en el rango "C", de los cuales el 46.4%

tenía 10 puntos, el 25 % tenía 11 puntos, al igual que los que tenían 12 puntos. Por último, sólo un paciente llegaba a los 13 puntos. El 41,1% restante se colocó en el rango "B", de los cuales el 18.2% descendían a los 7 puntos, el 36,4% tenían 8 puntos y el 45,5%, 9 puntos (tabla R.20.). Nuestros pacientes experimentaron una variación entre el ingreso y la semana que iba desde descender dos rangos en el Child (un paciente bajó del "C" al "A") hasta subir un rango (sólo un paciente que pasó del "B" al "C"). La mayoría, 71.4%, se mantuvo en el mismo Child, mientras que el 25% restante, descendió del "C" inicial al "B". Esta variación se expresa en una diferencias entre el Pugh que osciló entre -5 y +3, aunque el 70% se concentró entre -1 y +1, como se detalla en la tabla R..20. Por último, al aplicar el test de Wilcoxon, encontramos que la variación descrita entre la puntuación del Pugh entre el ingreso y la primera semana, es estadísticamente significativa (-1 [-2 -0]; Z=3.53, p<0.001).

Ingreso				Semana			
Child (62)		Pugh (61)		Child (56)		Pugh (51)	
A	0 (0%)	5	0 (0%)	A	1 (1.8%)	5	1 (2.0%)
		6	0 (0%)			6	0 (0%)
B	12 (19.4%)	7	0 (0%)	B	23 (41.1%)	7	4 (7.8%)
		8	3 (4.9%)			8	8 (15.7%)
		9	9 (14.8%)			9	10 (19.6%)
C	50 (80.6%)	10	20 (32.8%)	C	32 (57.1%)	10	13 (25.5%)
		11	17 (27.9%)			11	7 (13.7%)
		12	9 (6.7%)			12	7 (13.7%)
		13	3 (4.9%)			13	1 (2.0%)

Tabla R.19. Clasificación de Child-Pugh

Child a la semana (56)		Evolución del Child (56)		Evolución del Pugh (50)	
A	1	Mejoría (C a A)	1 (100%)	-5	1 (100%)
B	23	Mejoría (C a B)	14 (60.9%)	-3	4 (18.2%)
		Igual (B)	9 (39.1%)	-2	5 (22.7%)
				-1	11 (50%)
				0	2 (9.1%)
C	32	Igual (C)	31 (96.9%)	-2	3 (11.1%)
		Empeoramiento (B a C)	1 (3.1%)	-1	5 (18.5%)
				0	12 (44.4%)
				+1	5 (18.5%)
				+2	1 (3.7%)
				+3	1 (3.7%)

Tabla R.20. Evolución del Child-Pugh

- MELD

En el momento del ingreso, los pacientes tenían una puntuación media de 26.1 (DE: ± 6.1), mientras que tras la primera semana descendía hasta los 22.7 puntos (DE: ± 7.1), lo que supuso una variación media durante este período de -3.3 (DE: ± 5.3). El 74.6% de los pacientes presentaron una mejoría en este índice. Al aplicar la prueba t de Student para datos apareados, confirmamos que la variación entre los dos momentos descritos es estadísticamente significativa (-3.29 (DE: ± 5.31); $t=4.76$, $p<0.001$).

- *MELD-Na*

Al añadir la natremia al MELD, la puntuación media al ingreso fue de 27.9 (DE: ± 5.5), descendiendo tras una semana a los 25.5 puntos (DE: ± 6.4). La variación fue de -2.2 puntos (DE: ± 5.4). Un 59.3% de los pacientes tuvieron una mejoría en este índice. Al aplicar la prueba t de Student para datos apareados, confirmamos que la variación entre los dos momentos descritos es estadísticamente significativa (-2.16 (DE: ± 5.41); $t=3.06$, $p=0.003$).

1.8.3. Correlación entre los índices de gravedad.

Como se aprecia en la tabla R.21, los índices al ingreso se correlacionaban positivamente entre sí, excepto la clasificación de Child-Pugh y la escala de Glasgow, entre las que no hubo relación al ingreso. Como era de esperar, la correlación más fuerte fue entre el *MELD* y su variante, *MELD-Na* ($r=0.94$; $p<0.001$).

	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	$r=0.94$ $p<0.001$	$r=0.65$ $p<0.001$	$\rho=0.48$ $p<0.001$	$r=0.48$ $p<0.001$	$\rho=0.45$ $p<0.001$
MELD-Na		$r=0.60$ $p<0.001$	$\rho=0.41$ $p<0.001$	$r=0.40$ $p<0.001$	$\rho=0.41$ $p<0.001$
Maddrey			$\rho=0.51$ $p<0.001$	$r=0.27$ $p=0.035$	$\rho=0.39$ $p=0.002$
Glasgow				$\rho=0.49$ $p<0.001$	$\rho=0.36$ $p=0.005$
ABIC					$\rho=0.20$ $p=0.123$

Tabla R.21. Correlación entre los índices de gravedad al ingreso

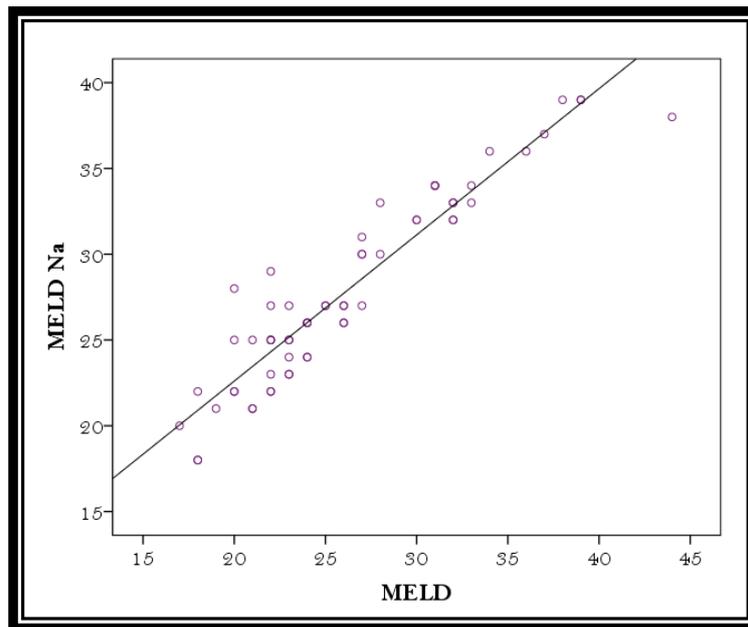


Figura R.18. Correlación entre MELD y MELD-Na al ingreso

A la semana, todos los índices se correlacionaban entre sí. Una vez más, la correlación más fuerte fue entre el *MELD* y el *MELD-Na* ($r=0.96$; $p<0.001$) (tabla R..22).

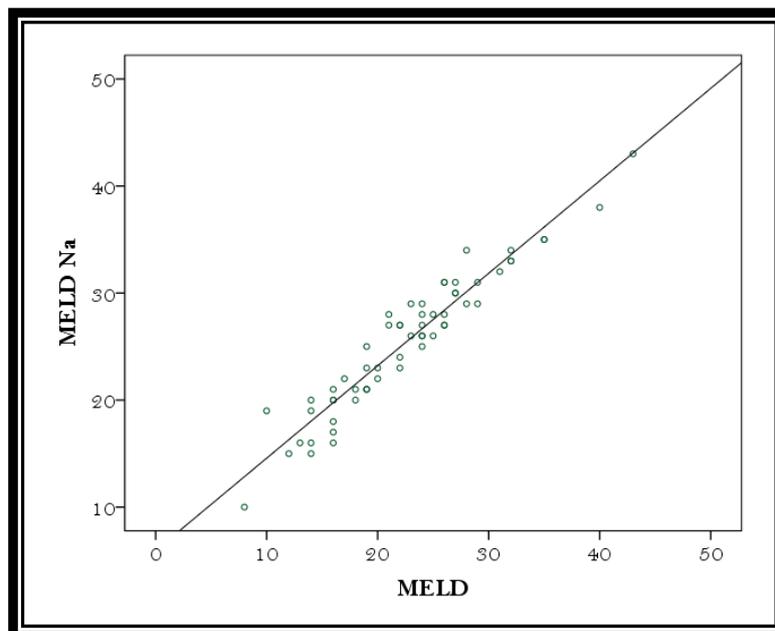


Figura R.19. Correlación entre MELD y MELD-Na a la semana

	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	r=0.96 p<0.001	r=0.89 p<0.001	$\rho=0.60$ p<0.001	r=0.57 p<0.001	$\rho=0.45$ p=0.001
MELD-Na		r=0.87 p<0.001	$\rho=0.59$ p<0.001	r=0.60 p<0.001	$\rho=0.43$ p=0.001
Maddrey			$\rho=0.62$ p<0.001	r=0.62 p<0.001	$\rho=0.52$ p<0.001
Glasgow				$\rho=0.82$ p<0.001	$\rho=0.31$ p=0.032
ABIC					$\rho=0.33$ p=0.021

Tabla R..22. Correlación entre los índices de gravedad a la semana

Al analizar la correlación entre las puntuaciones al ingreso y a la semana, encontramos que todos los índices se correlacionan positivamente entre su valor en los dos tiempos (tabla R.23), siendo la *FD Maddrey* el que mejor lo hace ($r=0.71$; $p<0.001$), aunque curiosamente el *Maddrey al ingreso* se correlaciona mejor con la puntuación del *MELD a la semana* ($r=0.89$; $p<0.001$). En la tabla R.24 vemos que la variación de los índices se correlaciona positivamente, salvo el *Child-Pugh*, que sólo se correlaciona con la *variación del Maddrey* ($\rho=0.29$; $p=0.042$). Las diferencias que mejor se correlacionan son las del *MELD* y el *MELD-Na* ($\rho=0.91$; $p<0.001$). Todos los índices al ingreso se relacionan inversamente con la variación que existirá en la primera semana, salvo el *MELD* y el *Child-Pugh*, siendo el *Glasgow score* el que mejor lo hace ($\rho=-0.48$; $p<0.001$) (tabla R.25).

Ingreso Semana	MELD	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	r=0.68 p<0.001	r=0.60 p<0.001	r=0.89 p<0.001	$\rho=0.33$ p=0.011	r=0.57 p<0.001	$\rho=0.47$ p<0.001
MELD-Na	r=0.64 p<0.001	r=0.60 p<0.001	r=0.66 p<0.001	$\rho=0.38$ p=0.003	r=0.44 p=0.001	$\rho=0.41$ p=0.001
Maddrey	r=0.58 p<0.001	r=0.50 p<0.001	r=0.71 p<0.001	$\rho=0.43$ p=0.001	r=0.35 p=0.006	$\rho=0.50$ p<0.001
Glasgow	$\rho=0.30$ p=0.024	$\rho=0.23$ p=0.085	$\rho=0.33$ p=0.015	$\rho=0.32$ p=0.015	$\rho=0.37$ p=0.005	$\rho=0.40$ p=0.002
ABIC	r=0.40 p=0.009	r=0.31 p=0.001	r=0.30 p=0.023	$\rho=0.34$ p=0.011	r=0.64 p<0.001	$\rho=0.26$ p=0.058
Child-Pugh	$\rho=0.30$ p=0.031	$\rho=0.31$ p=0.027	$\rho=0.31$ p=0.027	$\rho=0.34$ p=0.014	$\rho=0.15$ p=0.31	$\rho=0.58$ p<0.001

Tabla R.23. Correlación entre los índices de gravedad al ingreso y a la semana

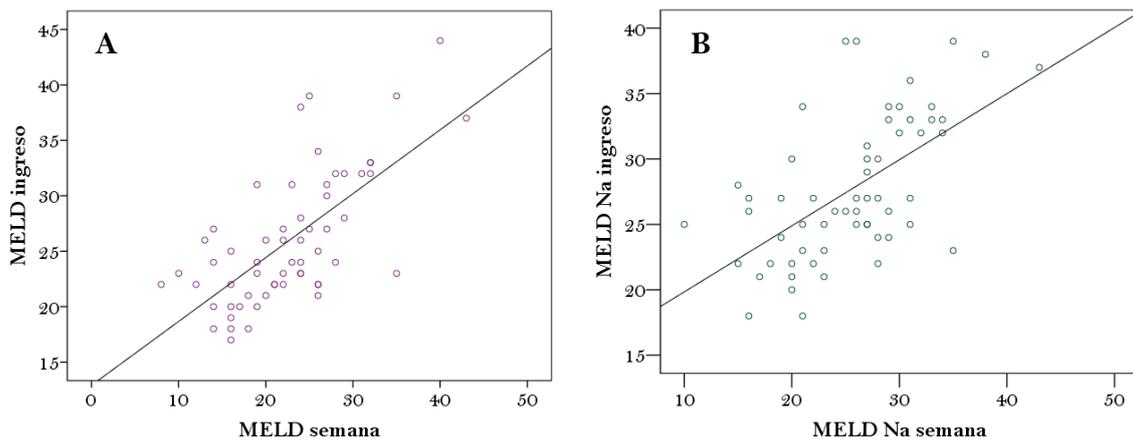


Figura R.20. Correlación entre los índices pronósticos al ingreso y a la semana.

A: MELD. B: MELD-Na

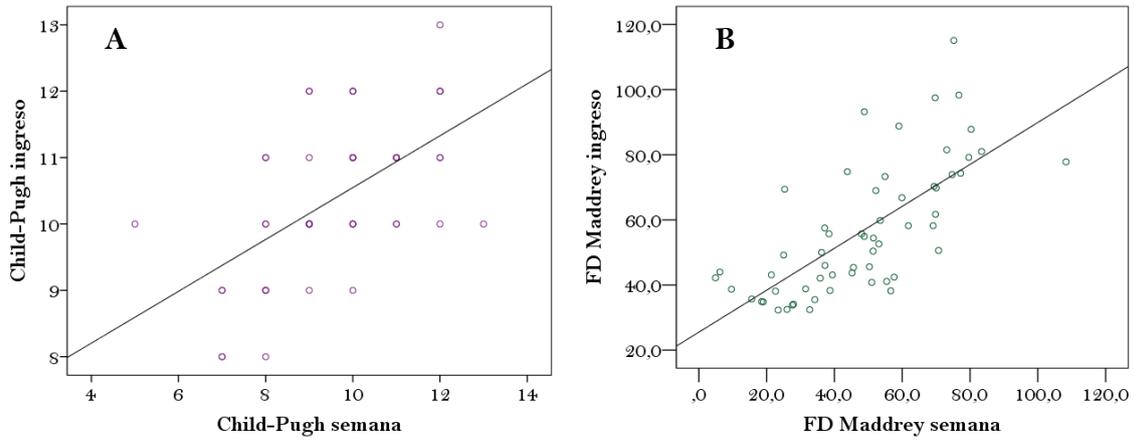


Figura R.21. Correlación entre los índices al ingreso y a la semana.

A: Child.Pugh. B: FD Maddrey

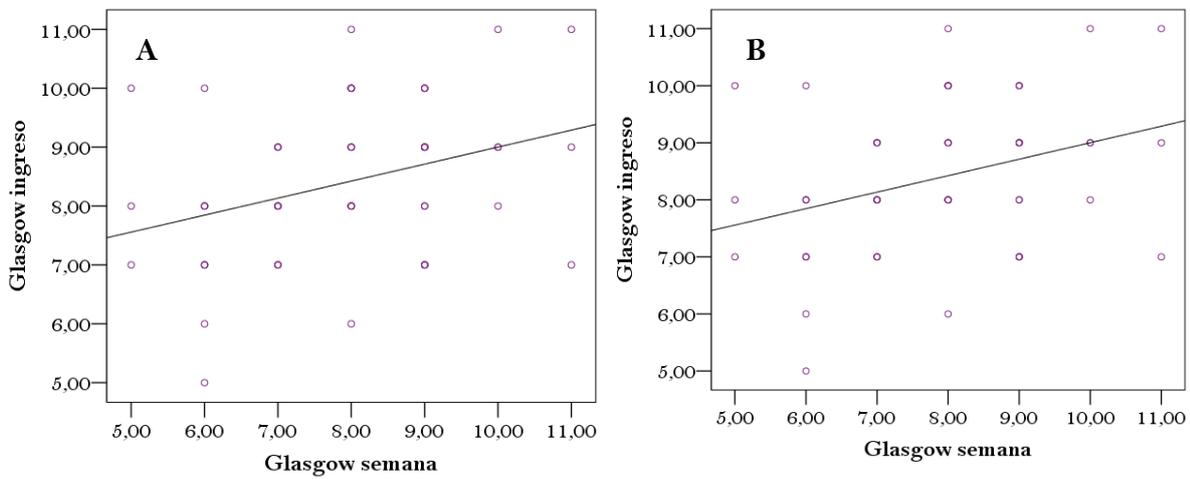


Figura R.22. Correlación entre los índices pronósticos al ingreso y a la semana.

A: Glasgow. B: ABIC

	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	r=0.91 p<0.001	r=0.64 p<0.001	$\rho=0.40$ p=0.003	r=0.40 p=0.002	$\rho=0.22$ p=0.128
MELD-Na		r=0.56 p<0.001	$\rho=0.33$ p=0.013	r=0.32 p=0.015	$\rho=0.18$ p=0.207
Maddrey			$\rho=0.47$ p<0.001	r=0.30 p=0.027	$\rho=0.29$ p=0.042
Glasgow				$\rho=0.51$ p<0.001	$\rho=0.02$ p=0.833
ABIC					$\rho=0.16$ p=0.260

Tabla R.24. Correlación entre la variación de los índices pronósticos

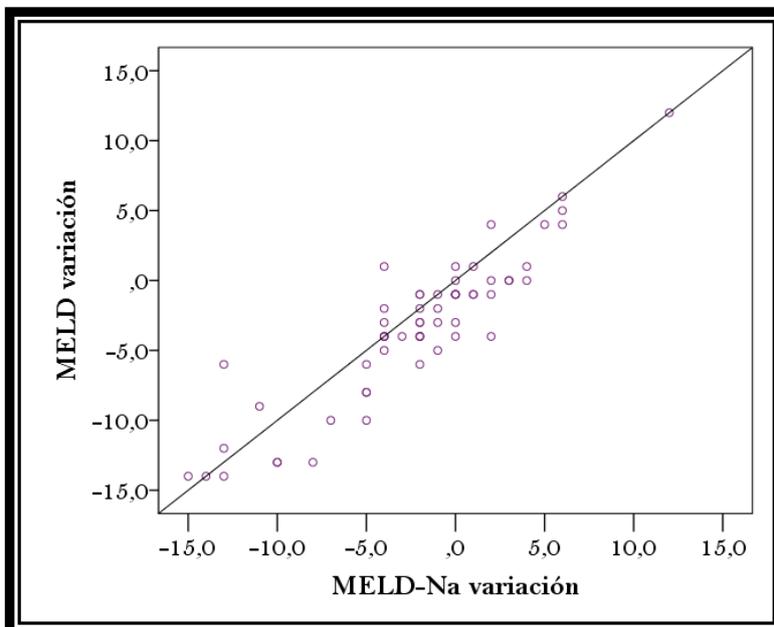


Figura R.23. Correlación entre la variación del MELD y el MELD-Na.

Variación Ingreso	MELD	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	r=-0.22 p=0.101	r=-0.18 p=0.172	r=-0.62 p=0.638	ρ =-0.10 p=0.467	r=-0.15 p=0.278	ρ =0.001 p=0.992
MELD-Na	r=-0.26 p=0.052	r=-0.30 p=0.020	r=-0.12 p=0.369	ρ =-0.12 p=0.372	r=-0.12 p=0.392	ρ =0.02 p=0.875
Maddrey	r=0.08 p=0.555	r=0.14 p=0.303	r=-0.27 p=0.040	ρ =-0.10 p=0.445	r=0.03 p=0.839	ρ =0.04 p=0.778
Glasgow	ρ =0.06 p=0.661	ρ =0.09 p=0.514	ρ =0.07 p=0.611	ρ =-0.48 p<0.001	ρ =0.10 p=0.45	ρ =0.13 p=0.373
ABIC	r=0.02 p=0.859	r=0.12 p=0.351	r=0.169 p=0.202	ρ =-0.02 p=0.911	r=-0.43 p<0.001	ρ =0.07 p=0.644
Child-Pugh	ρ =0.15 p=0.277	ρ =0.02 p=0.889	ρ =0.18 p=0.170	ρ =0.02 p=0.894	ρ =0.14 p=0.297	ρ =-0.13 p=0.364

Tabla R.25. Correlación entre los índices pronósticos al ingreso y su variación

Por el contrario, la puntuación tras la primera semana se correlaciona mejor con la variación de los índices, siendo esta relación directa (tabla R.26). En este caso, el índice que mejor se relaciona con su variación es el *Child-Pugh a la semana* ($\rho=0.71$; $p<0.001$).

Por último, analizamos la correlación de los índices, tanto al ingreso como a la semana y la variación entre ambas, con la puntuación en el modelo de Lille (tabla R.27). Sólo la *FD Maddrey* y el *índice ABIC al ingreso* se relacionan directamente con el *modelo de Lille*, siendo éste último el que lo hace con mayor agudeza ($r=0.35$; $p=0.006$). En cambio, los índices a la semana se relacionan todos con el Lille, siendo la *clasificación de Child-Pugh* el que se relacionaba mejor ($\rho=0.53$; $p<0.001$). Salvo en la escala de Glasgow y en el índice de ABIC, la variación del resto de índices sí se correlacionó directamente con el Lille, siendo nuevamente el *Child-Pugh* el que mejor lo hizo ($\rho=0.42$; $p=0.003$).

Variación Semana	MELD	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC	Child-Pugh
MELD	r=0.57 p<0.001	r=0.53 p<0.001	r=0.43 p=0.001	ρ =0.28 p=0.040	r=0.18 p=0.196	ρ =0.15 p=0.310
MELD-Na	r=0.55 p<0.001	r=0.59 p<0.001	r=0.37 p=0.004	ρ =0.23 p=0.085	r=0.18 p=0.191	ρ =0.20 p=0.171
Maddrey	r=0.54 p<0.001	r=0.53 p<0.001	r=0.49 p<0.001	ρ =0.22 p=0.104	r=0.24 p=0.07	ρ =0.18 p=0.210
Glasgow	ρ =0.45 p<0.001	ρ =0.39 p=0.003	ρ =0.56 p<0.001	ρ =0.63 p<0.001	ρ =0.48 p<0.001	ρ =0.11 p=0.477
ABIC	r=0.37 p=0.005	r=0.40 p<0.001	r=0.46 p<0.001	ρ =0.49 p<0.001	r=0.41 p<0.002	ρ =0.22 p=0.136
Child-Pugh	ρ =0.29 p=0.041	ρ =0.16 p=0.266	ρ =0.41 p=0.003	ρ =0.07 p=0.964	ρ =0.21 p=0.135	ρ =0.71 p<0.001

Tabla R.26. Correlación entre los índices de gravedad a la semana y su variación

	Ingreso	Semana	Variación
MELD	r=0.25 p=0.053	r=0.44 p=0.001	r=0.30 p=0.022
MELD-Na	r=0.25 p=0.058	r=0.50 p<0.001	r=0.34 p=0.008
Maddrey	r=0.26 p=0.044	r=0.48 p<0.001	r=0.33 p=0.120
Glasgow	ρ =0.22 p=0.103	ρ =0.30 p=0.024	ρ =0.14 p=0.311
ABIC	r=0.35 p=0.006	r=0.48 p<0.001	r=0.12 p=0.39
Child-Pugh	ρ =0.14 p=0.285	ρ =0.53 p<0.001	ρ =0.42 p=0.003

Tabla R.27. Correlación entre el modelo de Lille y el resto de los índices pronósticos

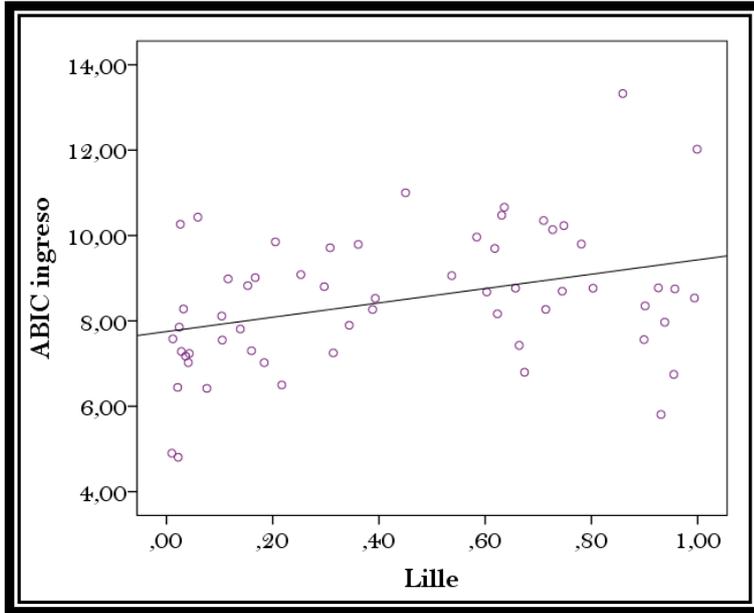


Figura R.24. Correlación entre el modelo de Lille y el índice ABIC al ingreso

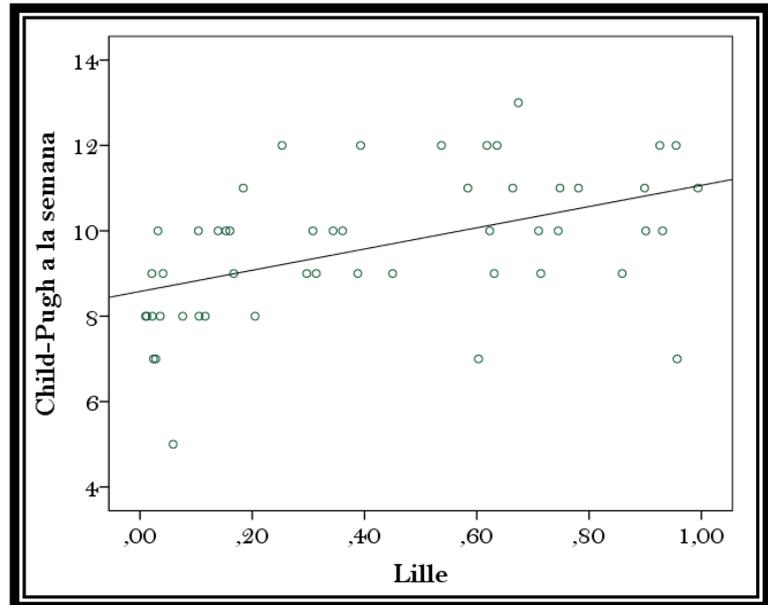


Figura R.25. Correlación entre el modelo de Lille y el Child-Pugh a la semana

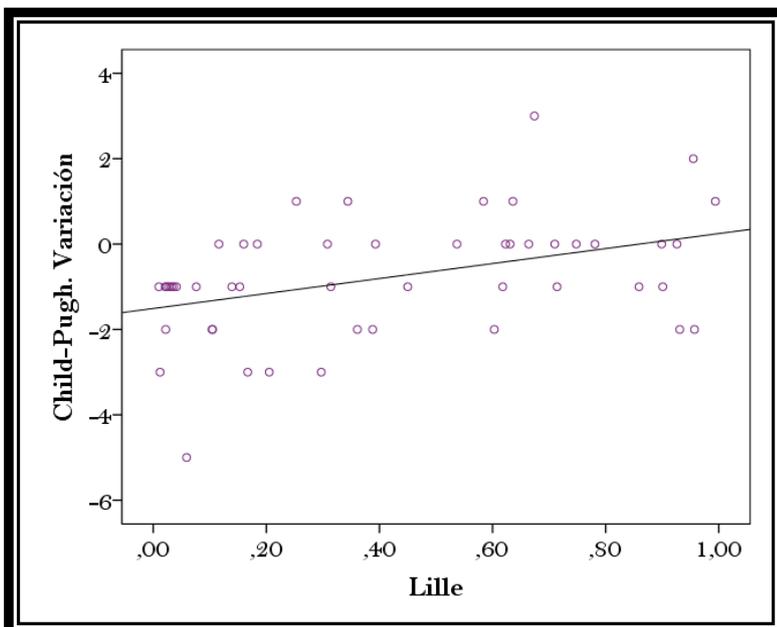


Figura R.26. Correlación entre el modelo de Lille y la variación del Child-Pugh

1.9. Correlación entre citocinas inflamatorias e índices pronósticos

Tanto IL-4 e IL-6, como IFN γ y TNF α se correlacionaban de forma directa con los índices pronósticos en el momento del ingreso, especialmente con el MELD y su variante MELD-Na. Esta relación se perdió tras la primera semana de ingreso.

	Child-Pugh	MELD	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC
IL-4	$\rho=0.23$ $p=0.098$	$\rho=0.36$ $p=0.008$	$\rho=0.33$ $p=0.018$	$\rho=0.36$ $p=0.008$	$\rho=0.12$ $p=0.436$	$\rho=0.11$ $p=0.420$
IL-6	$\rho=0.38$ $p=0.006$	$\rho=0.30$ $p=0.032$	$\rho=0.37$ $p=0.008$	$\rho=0.01$ $p=0.947$	$\rho=0.04$ $p=0.800$	$\rho=0.27$ $p=0.049$
IL-8	$\rho=-0.10$ $p=0.491$	$\rho=-0.01$ $p=0.926$	$\rho=-0.02$ $p=0.862$	$\rho=-0.01$ $p=0.917$	$\rho=-0.07$ $p=0.592$	$\rho=-0.13$ $p=0.324$
IFNγ	$\rho=0.32$ $p=0.024$	$\rho=0.42$ $p=0.002$	$\rho=0.36$ $p=0.009$	$\rho=0.40$ $p=0.003$	$\rho=0.27$ $p=0.055$	$\rho=0.09$ $p=0.511$
TNFα	$\rho=0.27$ $p=0.047$	$\rho=0.34$ $p=0.010$	$\rho=0.33$ $p=0.016$	$\rho=0.11$ $p=0.431$	$\rho=0.08$ $p=0.540$	$\rho=0.21$ $p=0.130$

Tabla R.28. Correlación entre citocinas e índices pronósticos al ingreso

	Child-Pugh	MELD	MELD-Na	Maddrey	Glasgow	ABIC
IL-4	$\rho=-0.16$ $p=0.396$	$\rho=0.03$ $p=0.855$	$\rho=-0.07$ $p=0.673$	$\rho=-0.02$ $p=0.993$	$\rho=0.001$ $p=0.996$	$\rho=-0.212$ $p=0.237$
IL-6	$\rho=0.12$ $p=0.514$	$\rho=0.06$ $p=0.694$	$\rho=0.04$ $p=0.816$	$\rho=0.10$ $p=0.541$	$\rho=-0.06$ $p=0.741$	$\rho=-0.01$ $p=0.974$
IL-8	$\rho=-0.02$ $p=0.928$	$\rho=0.20$ $p=0.216$	$\rho=0.19$ $p=0.229$	$\rho=0.24$ $p=0.145$	$\rho=0.17$ $p=0.320$	$\rho=0.17$ $p=0.307$
IFNγ	$\rho=-0.21$ $p=0.289$	$\rho=0.10$ $p=0.564$	$\rho=0.01$ $p=0.954$	$\rho=0.09$ $p=0.621$	$\rho=0.03$ $p=0.872$	$\rho=-0.19$ $p=0.310$
TNFα	$\rho=0.06$ $p=0.735$	$\rho=0.14$ $p=0.386$	$\rho=0.03$ $p=0.856$	$\rho=0.07$ $p=0.663$	$\rho=-0.25$ $p=0.129$	$\rho=-0.165$ $p=0.336$

Tabla R.29. Correlación entre citocinas e índices pronósticos a la semana

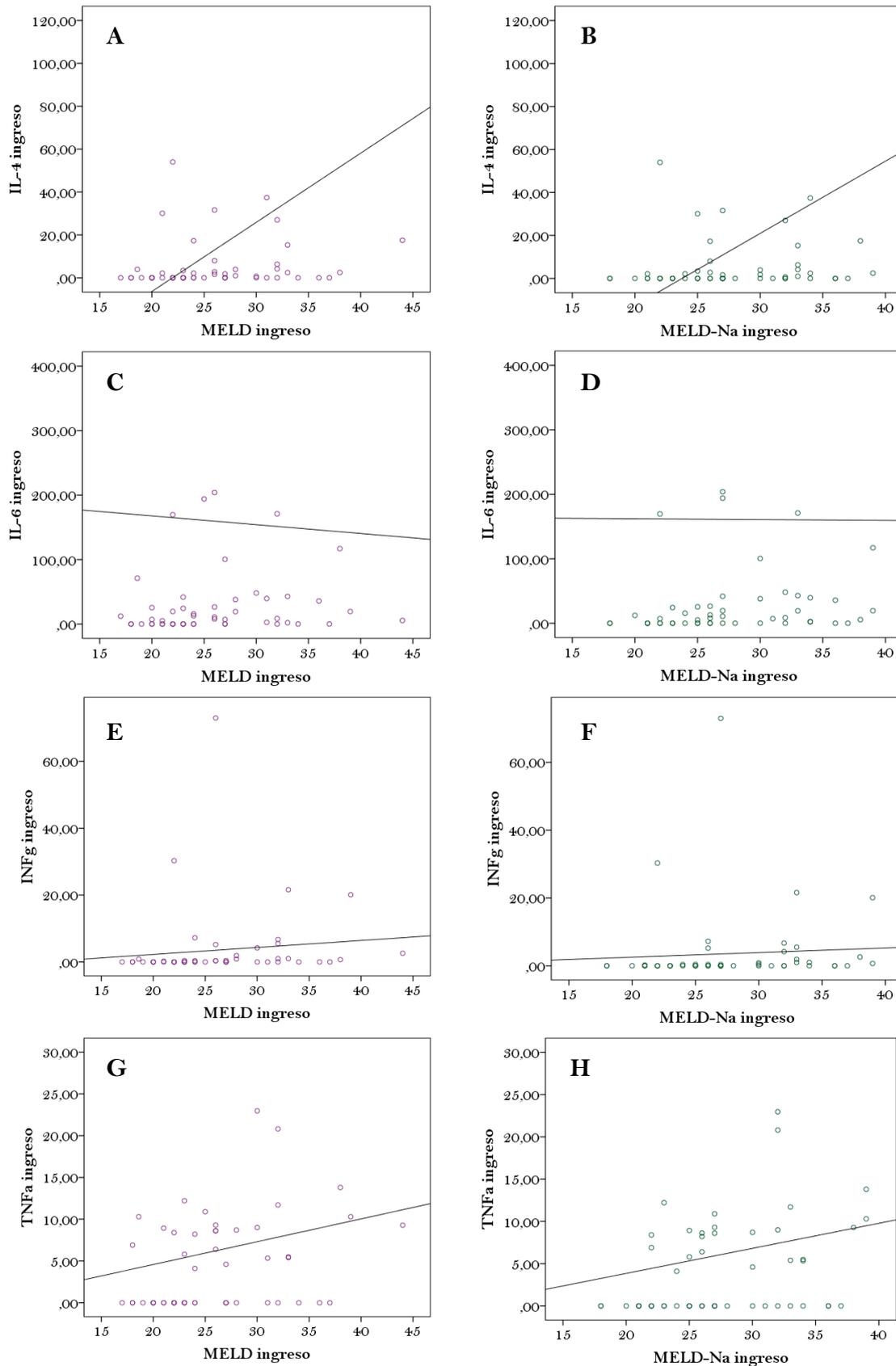


Figura R.27. Correlación entre citocinas, MELD y MELD-Na al ingreso. **A:** MELD e IL-4. **B:** MELD-Na e IL-4. **C:** MELD e IL-6. **D:** MELD-Na e IL-6. **E:** MELD e INF γ . **F:** MELD-Na e INF γ . **G:** MELD y TNF α . **H:** MELD-Na y TNF α

Cuando se correlacionan las citocinas con el modelo de Lille, encontramos que sólo la *IL-8* lo hizo en el momento del ingreso ($\rho=0.43$, $p=0.002$). Tras la primera semana, tanto la *IL-8* ($\rho=0.42$, $p=0.007$), como la *IL-4* ($\rho=-0.46$, $p=0.005$) y el *IFN γ* ($\rho=-0.42$, $p=0.014$) se correlacionaron con el modelo de Lille.

	Ingreso	Semana
IL-4	$\rho=-0.14$ $p=0.320$	$\rho=-0.46$ $p=0.005$
IL-6	$\rho=0.18$ $p=0.217$	$\rho=-0.02$ $p=0.884$
IL-8	$\rho=0.43$ $p=0.002$	$\rho=0.42$ $p=0.007$
IFN γ	$\rho=-0.22$ $p=0.135$	$\rho=-0.42$ $p=0.014$
TNF α	$\rho=0.08$ $p=0.594$	$\rho=-0.091$ $p=0.583$

Tabla R.30. Correlación entre citocinas y el modelo de Lille

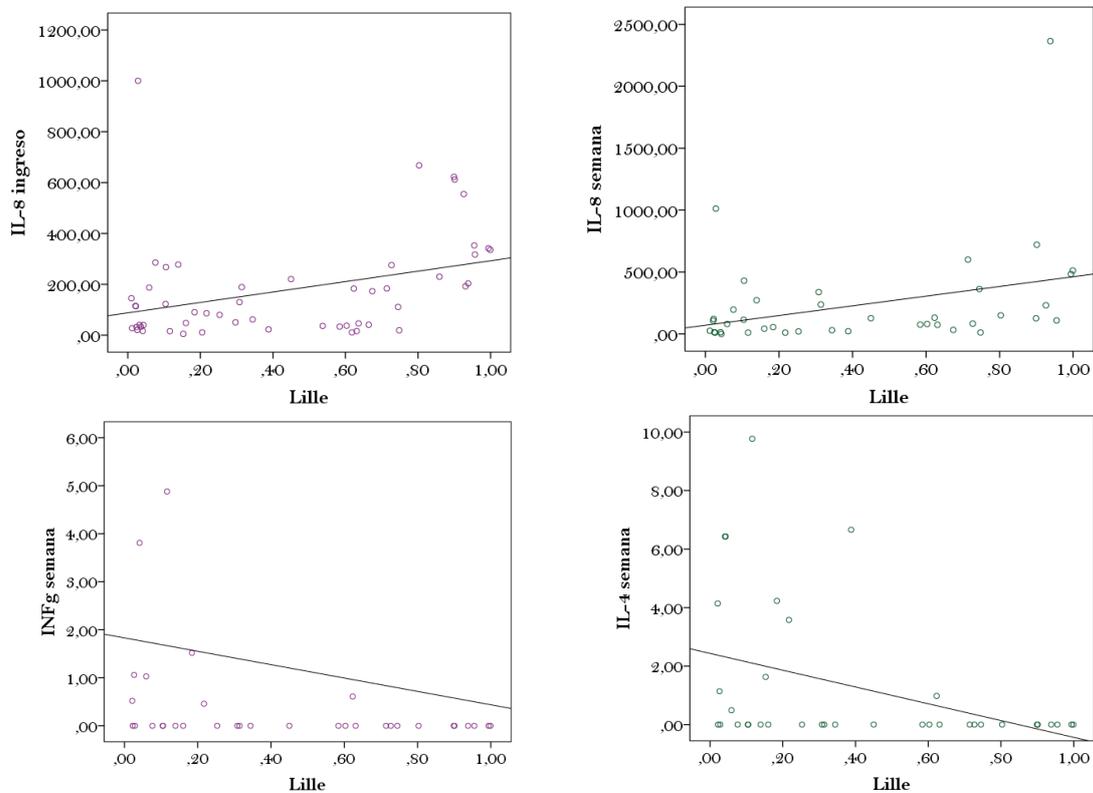


Figura R.28. Correlación entre citocinas y el modelo de Lille. **A:** con IL-8 al ingreso. **B:** con IL-8 a la semana. **C:** con IFN γ a la semana. **D:** con IL-4 a la semana

1.10. Correlación entre citocinas inflamatorias y peroxidación lipídica

Al correlacionar los niveles de *MDA* con la citocinas encontramos claramente que presentan una relación directa con los niveles e *IL8*, tanto al ingreso como a la semana ($\rho=0.31$, $p=0.032$; $\rho=0.50$, $p=0.001$, respectivamente). De resto, tan solo la *IL-4*, tanto al ingreso como a la semana, se correlacionó inversamente con el *MDA a la semana* ($\rho = -0.36$, $p=0.024$; $\rho=-0.44$, $p=0.007$, respectivamente), al igual que el *IFN γ a la semana*, que se correlacionaba con el *MDA a la semana* de forma inversa ($\rho=-0.35$, $p=0.04$).

	MDA al ingreso	MDA a la semana
INGRESO		
IL-4	$\rho=-0.04$ $p=0.799$	$\rho=-0.36$ $p=0.024$
IL-6	$\rho=-0.20$ $p=0.899$	$\rho=-0.01$ $p=0.966$
IL-8	$\rho=0.31$ $p=0.032$	$\rho=0.42$ $p=0.006$
IFNγ	$\rho=-0.01$ $p=0.982$	$\rho=-0.29$ $p=0.068$
TNFα	$\rho=-0.08$ $p=0.595$	$\rho=-0.19$ $p=0.226$
SEMANA		
IL-4	$\rho=-0.20$ $p=0.260$	$\rho=-0.44$ $p=0.007$
IL-6	$\rho=-0.20$ $p=0.222$	$\rho=-0.11$ $p=0.473$
IL-8	$\rho=0.29$ $p=0.074$	$\rho=0.50$ $p=0.001$
IFNγ	$\rho=-0.11$ $p=0.535$	$\rho=-0.35$ $p=0.040$
TNFα	$\rho=-0.12$ $p=0.480$	$\rho=-0.23$ $p=0.160$

Tabla R.31. Correlación entre citocinas y MDA

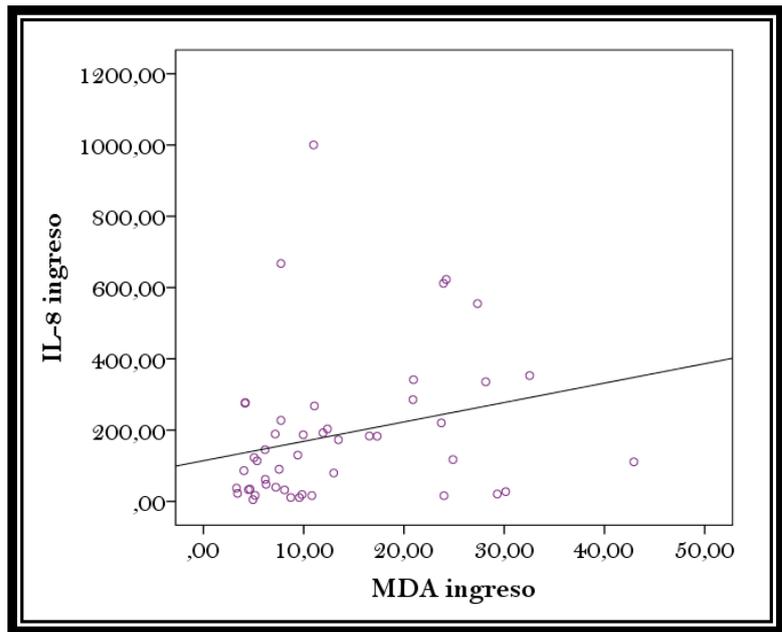


Figura R.29. Correlación entre MDA e IL-8 en el ingreso

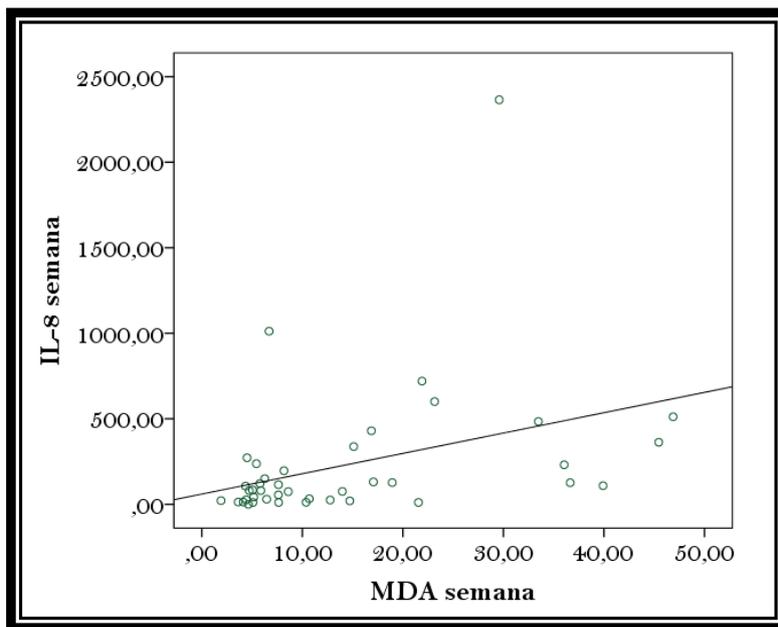


Figura R.30. Correlación entre MDA e IL-8 a la semana

1.11. Correlación entre índices pronósticos y peroxidación lipídica

Apreciamos una relación clara entre los niveles de MDA, tanto al ingreso como tras la primera semana, con la mayoría de los índices, también tanto al ingreso como tras la primera semana. Encontramos que esta relación es mayor a la semana, siendo el *MELD-Na* y el *modelo de Lille* los que mejor se correlacionan con el *MDA* ($\rho=0.71$, $p<0.001$; $\rho=0.69$, $p<0.001$, respectivamente).

	MDA al ingreso	MDA a la semana
INGRESO		
FD Maddrey	$\rho=0.58$ $p<0.001$	$\rho=0.52$ $p<0.001$
Glasgow	$\rho=0.32$ $p=0.027$	$\rho=0.28$ $p=0.073$
ABIC	$\rho=0.28$ $p=0.060$	$\rho=0.29$ $p=0.065$
Child-Pugh	$\rho=0.10$ $p=0.523$	$\rho=0.23$ $p=0.153$
MELD	$\rho=0.54$ $p<0.001$	$\rho=0.53$ $p<0.001$
MELD-Na	$\rho=0.47$ $p=0.001$	$\rho=0.47$ $p=0.002$
SEMANA		
FD Maddrey	$\rho=0.51$ $p<0.001$	$\rho=0.68$ $p<0.001$
Glasgow	$\rho=0.30$ $p=0.054$	$\rho=0.48$ $p=0.002$
ABIC	$\rho=0.34$ $p=0.031$	$\rho=0.55$ $p<0.001$
Child-Pugh	$\rho=0.27$ $p=0.523$	$\rho=0.49$ $p=0.003$
MELD	$\rho=0.53$ $p<0.001$	$\rho=0.67$ $p<0.001$
MELD-Na	$\rho=0.60$ $p<0.001$	$\rho=0.71$ $p<0.001$
Modelo de Lille	$\rho=0.40$ $p=0.007$	$\rho=0.69$ $p<0.001$

Tabla R.32. Correlación entre peroxidación lipídica e índices pronósticos

Figura R.31. Correlación entre MDA y MELD-Na a la semana

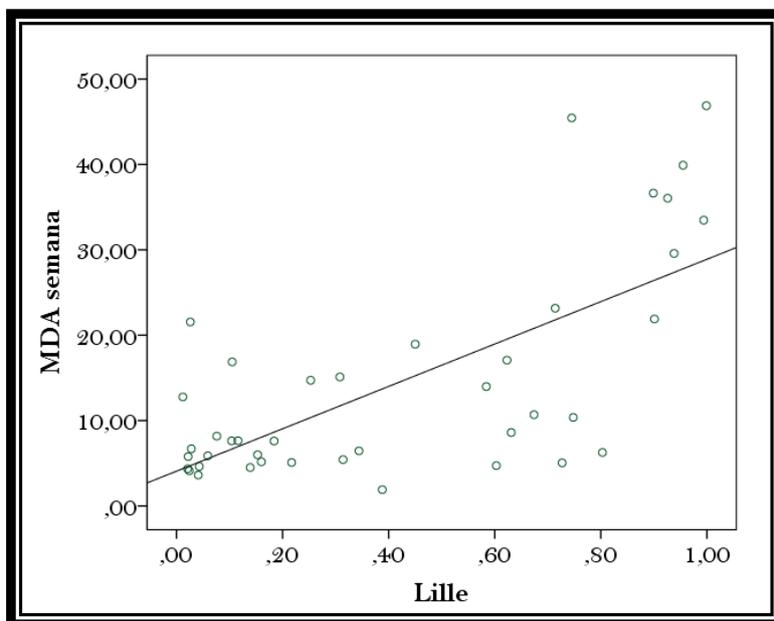
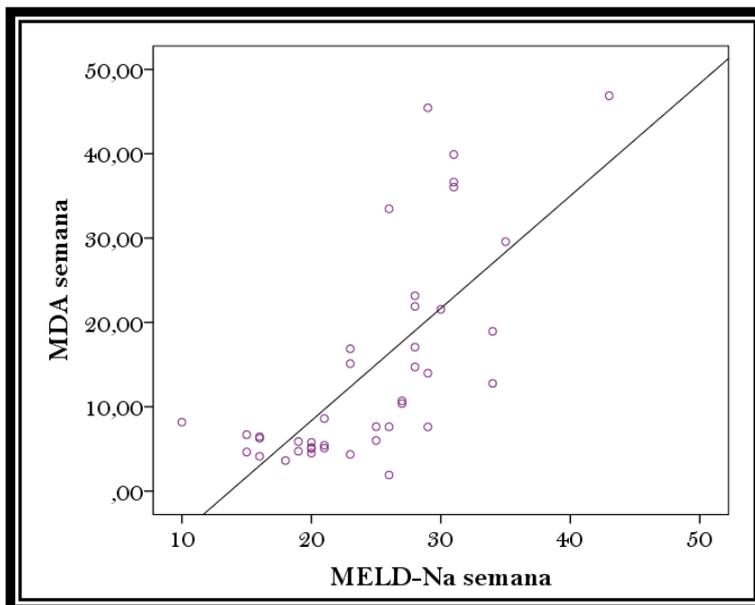
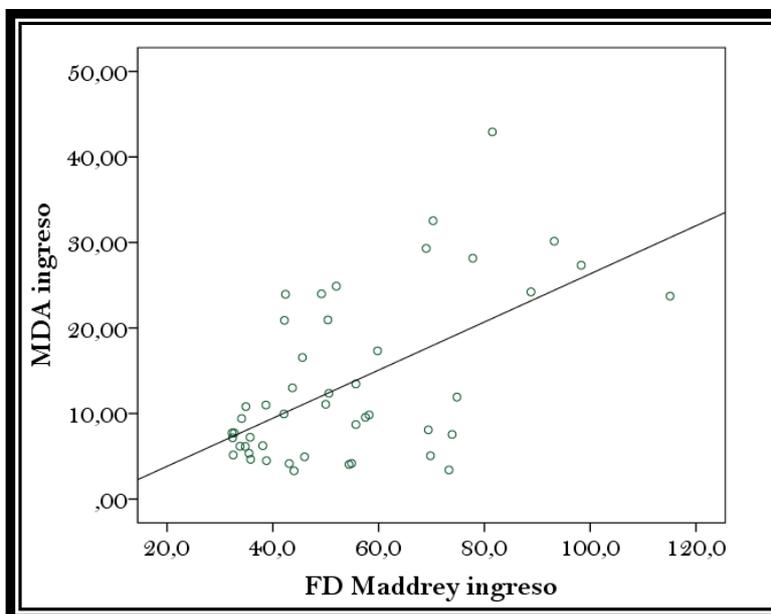


Figura R.32. Correlación entre MDA y el modelo de Lille

Figura R.33. Correlación entre MDA y FD Maddrey al ingreso



2. Efecto de los corticoides

2.1 Efecto de los corticoides sobre la ascitis y la encefalopatía

El grupo de pacientes que tomó corticoides (38 vs 24 pacientes) no tenía con mayor frecuencia ascitis ni encefalopatía hepática en el momento del ingreso. Tampoco se encontró que su administración influyera en que aparecieran en la primera semana de ingreso.

2.2. Efecto de los corticoides sobre las complicaciones

La diferencia encontrada en la tasa de *infecciones nosocomiales* y, en concreto, de *neumonía* en los pacientes que recibieron corticoides no fue estadísticamente significativa (28.2 vs 23.8%; $X^2=0.004$, $p=0.951$; 23.1 vs 14.3%; $X^2=0.22$, $p=0.636$). Por otra parte, no se encontró ninguna diferencia en el desarrollo de hemorragia digestiva en los pacientes a los que se administró corticoides. Hubo una tendencia no significativa a que los pacientes que desarrollaran *síndrome hepatorenal*, aunque eran muy pocos casos -5 casos, todos recibieron corticoides- (13.2 vs 0%, $X^2=1.56$, $p=0.212$).

2.3. Efecto de los corticoides sobre los valores de laboratorio

Los pacientes que recibieron corticoides partían de una *hemoglobina* mayor (11.8 ± 2.7 vs 10.4 ± 2.2 g/dL, $t=2.00$, $p=0.05$) y tras la primera semana persistía siendo más

elevada (12.0 ± 2.3 vs 10.5 ± 1.4 , $t=3.18$, $p=0.002$). No obstante, no se aprecia que los corticoides tengan efecto en la variación en ese tiempo. Por otra parte, sí hubo diferencias en la variación de los *leucocitos* ($+3570.2 \pm 4732.3$ vs -809.5 ± 3798.9 /mm³, $t=3.63$, $p=0.001$) y de los *neutrófilos* ($+3129.7 \pm 4517.9$ vs -2060.6 ± 5404.6 /mm³, $t=3.91$, $p<0.001$). En ambos casos se partía de cifras similares.

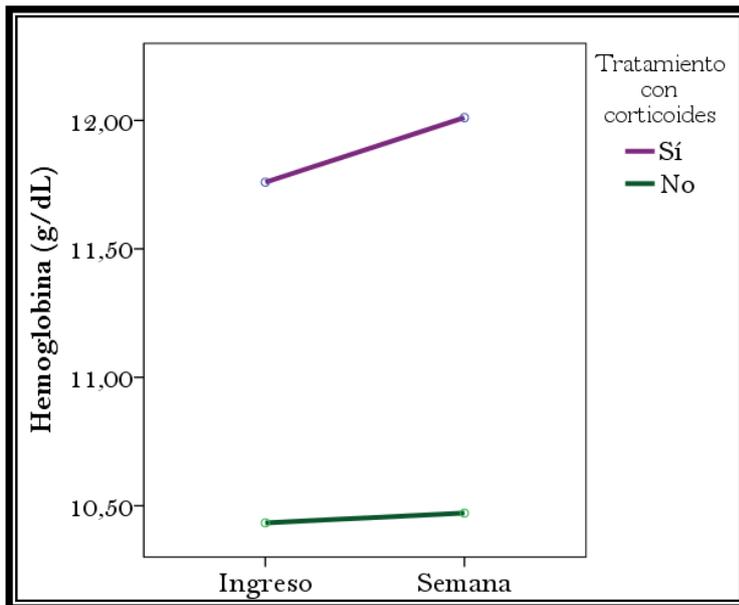


Figura R.34. Evolución de la hemoglobina en pacientes tratados con corticoides y no tratados

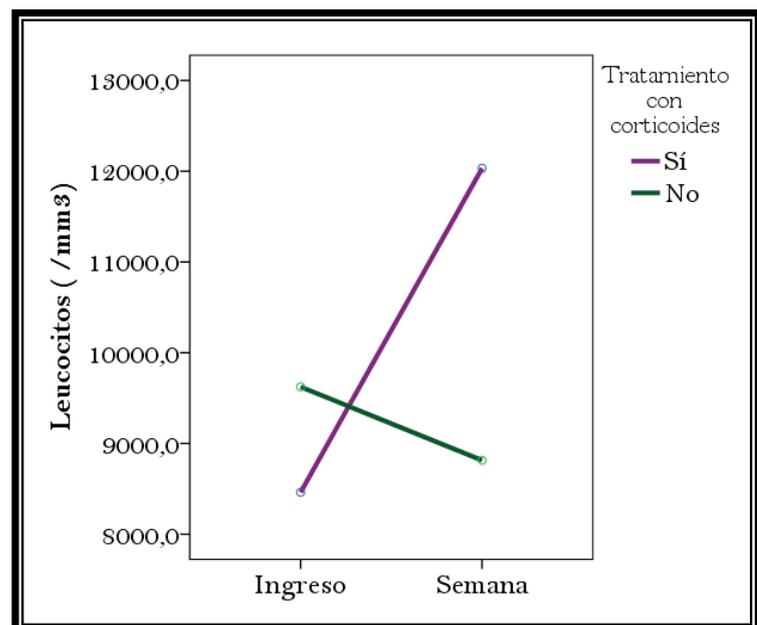


Figura R.35. Evolución de los leucocitos en pacientes tratados con corticoides y no tratados

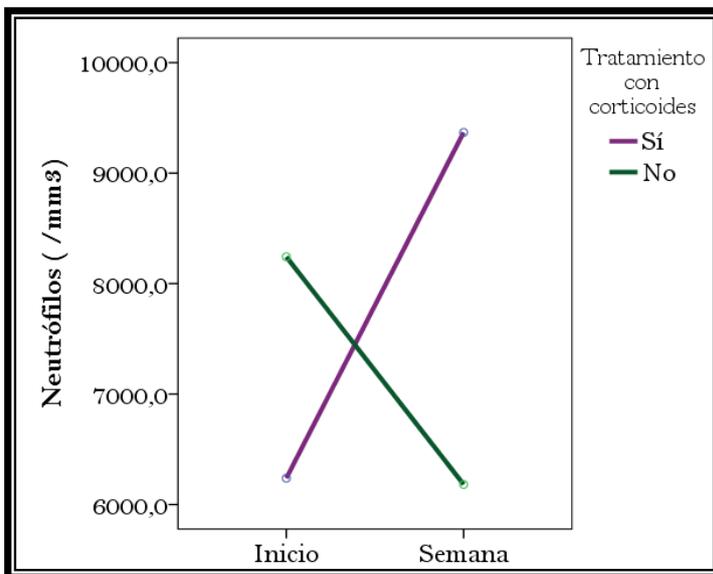


Figura R.36. Evolución de los neutrófilos en pacientes tratados con corticoides y no tratados

Los pacientes tratados con corticoides tenían en el momento del ingreso cifras más elevadas de *GOT* (200 [119-266] vs 100 [71-199.5] U/L, $Z=2.74$; $p=0.006$), de *GPT* (68 [41-99] vs 42 [29-62.5] U/L, $Z=2.15$, $p=0.032$) y de *GGT* (289 [157-503] vs 169 [41-243.8] U/L, $Z=2.82$, $p=0.005$). De la misma forma, esta diferencia persistía tras la primera semana, tanto para la *GOT* (113 [68-146.5] vs 65.5 [47-81.5], $Z=2.7$, $p=0.007$), como para la *GPT* (63 [38-114.5] vs 30 [21.3-54], $Z=3.96$, $p<0.001$) y para la *GGT* (213.5 [79.5-373.5] vs 101 [36.177], $Z=2.78$, $p=0.005$). No obstante, no existían diferencias en la variación de cada una de ellas en ese período de tiempo entre el grupo que recibió corticoides y el que no.

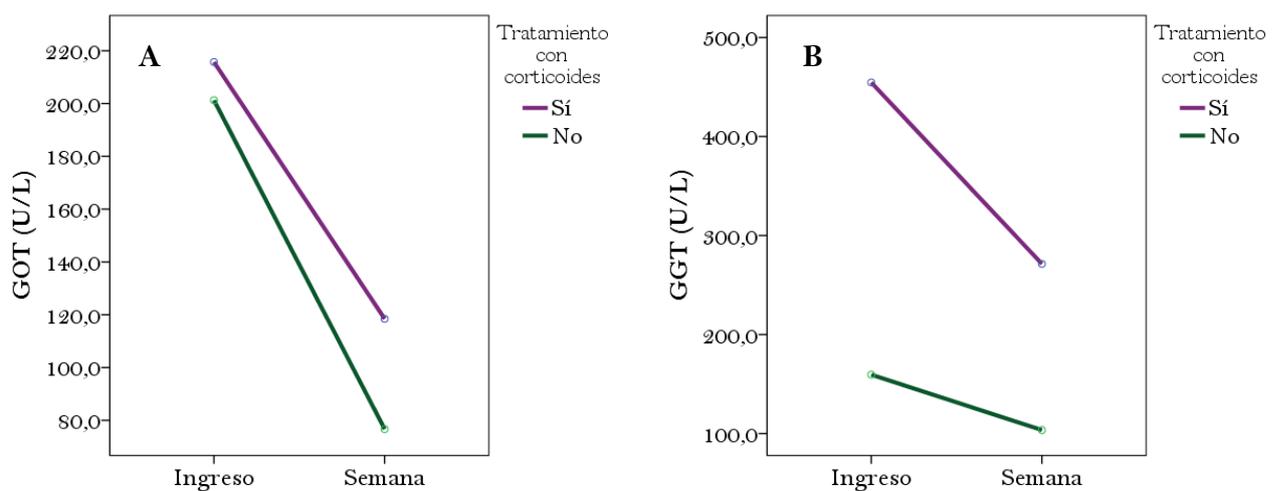


Figura R37. **A:** evolución de la GOT en los pacientes tratados con corticoides y los no tratados. **B:** evolución de la GGT

2.4. Efecto de los corticoides sobre las citocinas

Como se explicó en el apartado de *Material y Métodos* de este trabajo, realizamos la comparación entre pacientes tratados, no tratados con corticoides y controles sanos. Por ello, aplicamos el Método de Bonferroni para analizar las diferencias entre grupos y el valor p necesario para considerar que habían diferencias estadísticamente significativas fue 0.0167 (0.05/3 combinaciones).

Encontramos que, en el momento del ingreso, los niveles séricos de *IL-4* eran más bajos en los pacientes tratados (0.01 pg/mL [0.01-1.79] vs 3.34 [0.01-12.75]; Z=2.94; p=0.003), al igual que los de *IFN γ* (0.01 pg/mL [0.01-0.57] vs 0.85 [0.01-5.35]; Z=2.92; p=0.003) y de *TNF α* (0.00 pg/mL [0.00-5.34] vs 8.62 [0.00-10.30]; Z=3.11; p=0.002). Curiosamente los pacientes tratados tenían niveles más elevados de *IL-8* (183.00 pg/mL [50.40-267.69] vs 35.35 [19.43-157.49]; Z=2.89; p=0.004). Por último, había una tendencia no significativa a tener niveles más bajos de *IL-6* (2.67 pg/mL [0.00-19.50] vs 32.20 [3.79-104.53]; Z=2.20; p=0.028). Tras la primera semana, los pacientes que recibieron corticoides tuvieron niveles descendidos de *IL-6* (0.00 pg/mL [0.00-16.86] vs 18.80 [9.70-49.37]; Z=2.60; p=0.009), y *TNF α* (0.00 pg/mL [0.00-0.00] vs 7.05 [0.00-8.33]; Z=3.02; p=0.002). La *IL-8* persistía más elevada en los pacientes tratados (126.65 pg/mL [78.58-443.47] vs 28.38 [12.70-120.23]; Z=2.81; p=0.005). Existía una tendencia no significativa en los pacientes tratados a tener niveles disminuidos de *IL-4* (0.01 pg/mL [0.01-0.01] vs 0.58 [0.01-6.43]; Z=1.88; p=0.060) (tabla R.33).

	Al ingreso			A la semana		
	Sin corticoides	Con corticoides	Valor p	Sin corticoides	Con corticoides	Valor p
IL-4 (pg/mL)	3.34 [0.01-12.75]	0.01 [0.01-1.79]	Z=2.94 p=0.003	0.58 [0.01-6.43]	0.01 [0.01-0.01]	Z=1.88 p=0.060
IL6 (pg/mL)	32.20 [3.79-104.53]	2.67 [0.00-19.50]	Z=2.20 p=0.028	18.80 [9.70-49.37]	0.00 [0.00-16.86]	Z=2.60 p=0.009
IL-8 (pg/mL)	35.35 [19.43-157.49]	183.00 [50.40-267.69]	Z=2.89 p=0.004	28.38 [12.70-120.23]	126.65 [78.58-443.47]	Z=2.81 p=0.005
IFNγ (pg/mL)	0.85 [0.01-5.35]	0.01 [0.01-0.57]	Z=2.92 p=0.003	0.01 [0.01-3.12]	0.01 [0.01-0.01]	Z=1.23 p=0.219
TNFα (pg/mL)	8.62 [0.00-10.30]	0.00 [0.00-5.34]	Z=3.11 p=0.002	7.05 [0.00-8.33]	0.00 [0.00-0.00]	Z=3.02 p=0.002

Tabla R.33. Citocinas en pacientes con corticoides versus sin corticoides

Como se aprecia en la tabla R.34, si seleccionamos únicamente los pacientes que no recibieron tratamiento con corticoides y los comparamos con los controles sanos, observamos que tenían al ingreso una elevación no significativa de los niveles de *IL4* (3.34 pg/mL [0.01-12.75] vs 0.01 [0.01-1.79]; Z=1.97; p=0.049), que sí era estadísticamente significativa para la *IL6* (32.20 pg/mL [3.79-104.53] vs 5.00 [5.00-6.55]; Z=2.45; p=0.014) e *IL8* (35.35 pg/mL [19.43-157.49] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=3.92; p<0.001). El *TNF α* presentaba una tendencia a estar también más elevado, pero no era significativa (8.62 pg/mL [0.00-10.30] vs 5.05 [4.10-8.15]; Z=1.68; p=0.094). A la semana estaba aumentada la *IL-6* de forma marcada (18.80 pg/mL [9.70-49.37] vs 5.00 [5.00-6.55]; Z=3.38; p=0.001), al igual que la *IL-8* (28.38 pg/mL [12.70-120.23] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=3.40; p=0.001). El resto no presentó diferencias.

	Controles	Ingreso	Valor p	Semana	Valor p
IL-4 (pg/mL)	0.53 [0.27-0.63]	3.34 [0.01-12.75]	Z=1.97 p=0.049	0.58 [0.01-6.43]	Z=0.13 p=0.901
IL6 (pg/mL)	5.00 [5.00-6.55]	32.20 [3.79-104.53]	Z=2.45 p=0.014	18.80 [9.70-49.37]	Z=3.38 p=0.001
IL-8 (pg/mL)	5.35 [5.00-7.50]	35.35 [19.43-157.49]	Z=3.92 p<0.001	28.38 [12.70-120.23]	Z=3.40 p=0.001
IFNγ (pg/mL)	0.64 [0.33-1.16]	0.85 [0.01-5.35]	Z=0.40 p=0.691	0.01 [0.01-3.12]	Z=1.24 p=0.217
TNFα (pg/mL)	5.05 [4.10-8.15]	8.62 [0.00-10.30]	Z=1.68 p=0.094	7.05 [0.00-8.33]	Z=0.42 p=0.676

Tabla R.34. Citocinas en pacientes sin corticoides vs controles

En la tabla R.35 se muestran las diferencias que existen entre los pacientes que tomaron corticoides y el grupo control. Se aprecia que tenían niveles de *IL-4 al ingreso* descendidos (0.01 pg/mL [0.01-1.79] vs 0.53 [0.27-0.63]; Z=2.49; p=0.013), al igual que de *IFN γ* (0.01 pg/mL [0.01-0.57] vs 0.64 [0.33-1.16]; Z=3.62; p<0.001) y *TNF α* (0.00 pg/mL [0.00-5.34] vs 5.05 [4.10-8.15]; Z=3.19; p=0.001). En cambio, los niveles de *IL-8* eran más elevados en nuestro de grupo de pacientes tratados con corticoides (183.00 pg/mL

[50.40-267.69] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=4.58; p<0.001). Tras la primera semana, los pacientes seguían teniendo niveles descendidos de *IL-4* (0.01 pg/mL [0.01-0.01] vs 0.53 [0.27-0.63]; Z=3.54; p<0.001), *IFN γ* (0.01 pg/mL [0.01-0.01] vs 0.64 [0.33-1.16], Z=4.00, p<0.001) y *TNF α* (0.00 pg/mL [0.00-0.00] vs 5.05 [4.10-8.15]; Z=4.92; p<0.001). De la misma forma, los niveles de *IL-8* seguían estando más elevados que en el grupo control (126.65 pg/mL [78.58-443.47] vs 5.35 [5.00-7.50]; Z=4.42; p<0.001).

	Controles	Ingreso	Valor p	Semana	Valor p
IL-4 (pg/mL)	0.53 [0.27-0.63]	0.01 [0.01-1.79]	Z=2.49 p=0.013	0.01 [0.01-0.01]	Z=3.54 p<0.001
IL6 (pg/mL)	5.00 [5.00-6.55]	2.67 [0.00-19.50]	Z=0.39 p=0.694	0.00 [0.00-16.86]	Z=0.61 p=0.694
IL-8 (pg/mL)	5.35 [5.00-7.50]	183.00 [50.40-267.69]	Z=4.58 P<0.001	126.65 [78.58-443.47]	Z=4.42 p<0.001
IFNγ (pg/mL)	0.64 [0.33-1.16]	0.01 [0.01-0.57]	Z=3.62 p<0.001	0.01 [0.01-0.01]	Z=4.00 p<0.001
TNFα (pg/mL)	5.05 [4.10-8.15]	0.00 [0.00-5.34]	Z=3.19 p=0.001	0.00 [0.00-0.00]	Z=4.92 p<0.001

Tabla R.35. Citocinas en pacientes con corticoides vs controles

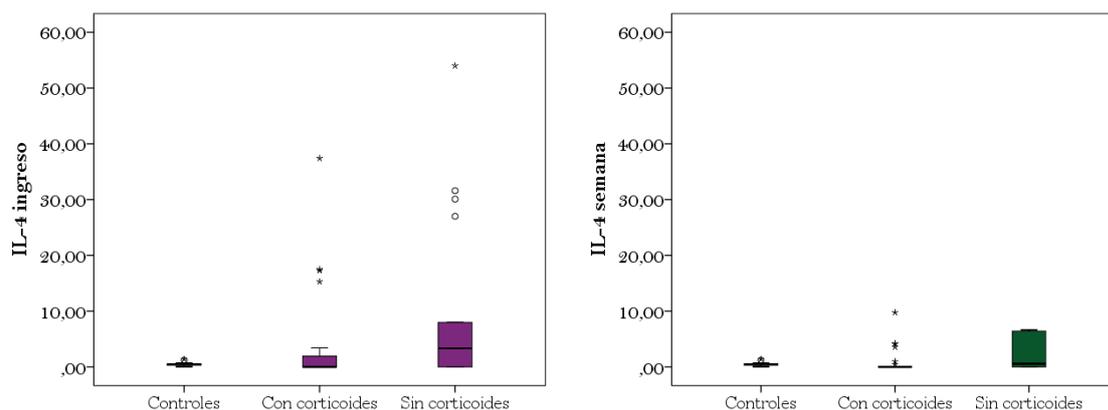


Figura R.38. Efecto de los corticoides en la IL-4 al ingreso y a la semana

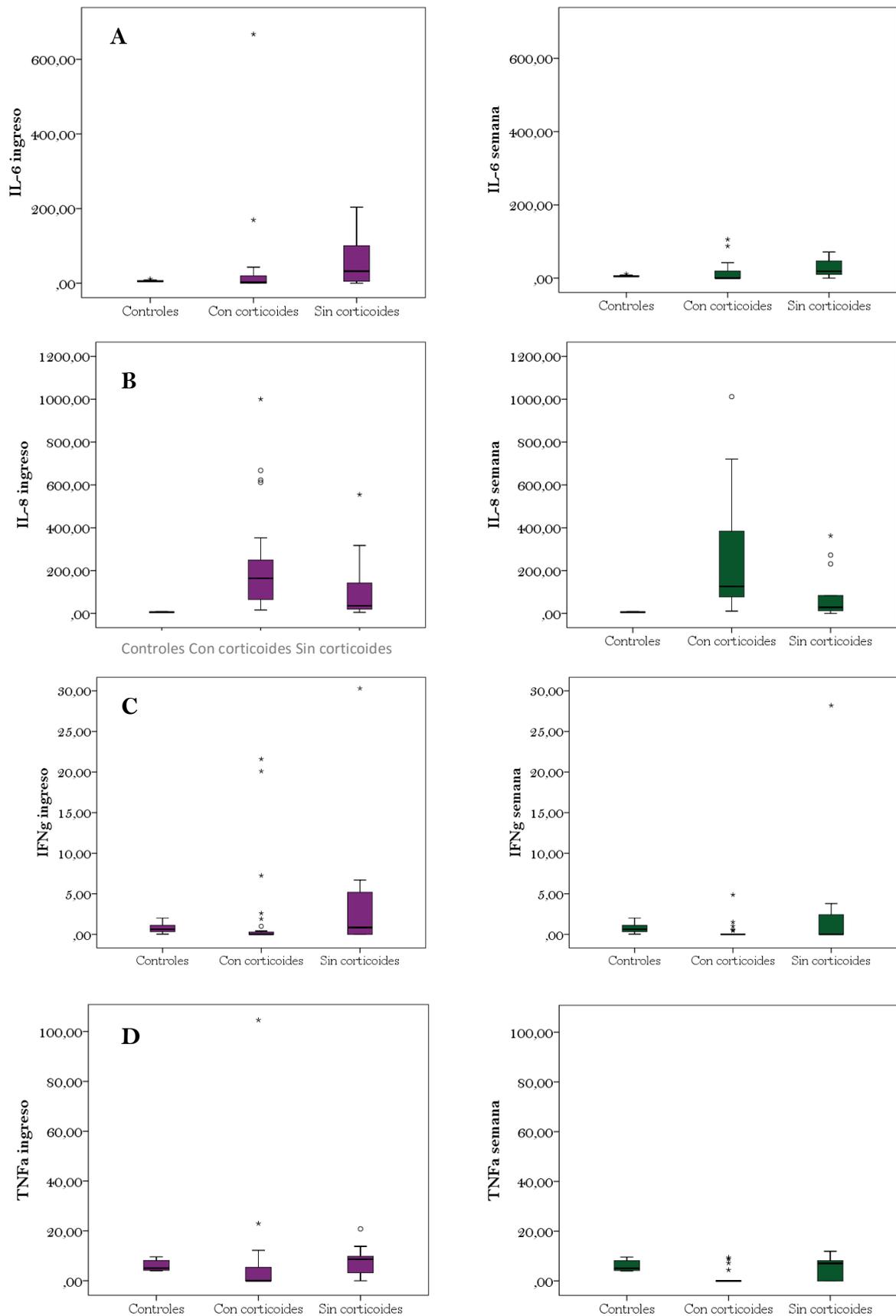


Figura R.39. Efectos de los corticoides en las citocinas. A: IL-6. B: IL-8. C: IFN γ . D: TNF α

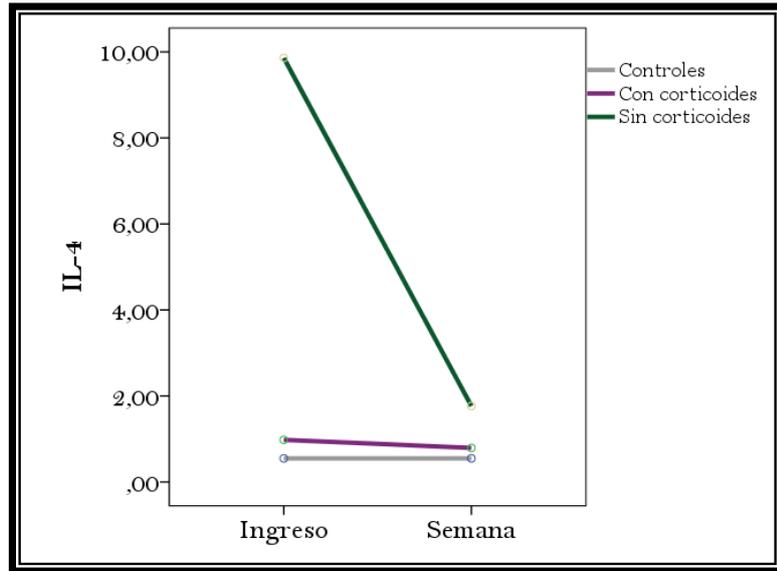


Figura R.40. Influencia de los corticoides en la evolución de la IL-4

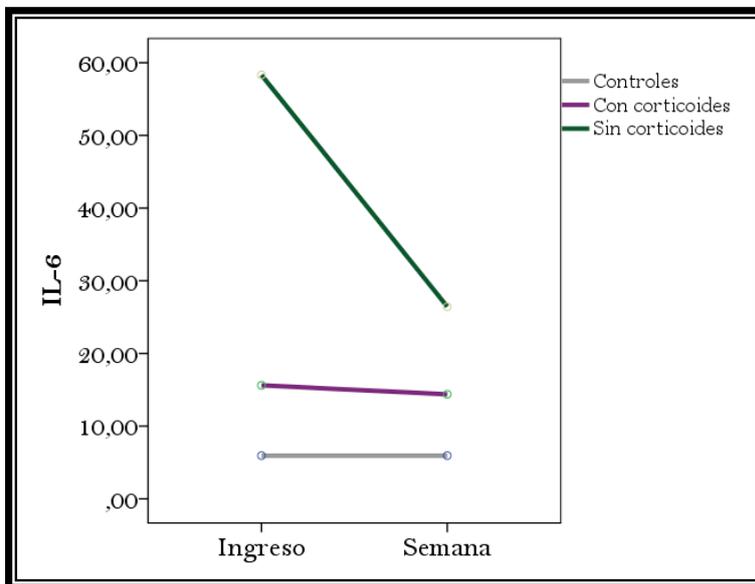


Figura R.41. Influencia de los corticoides en la evolución de la IL-6

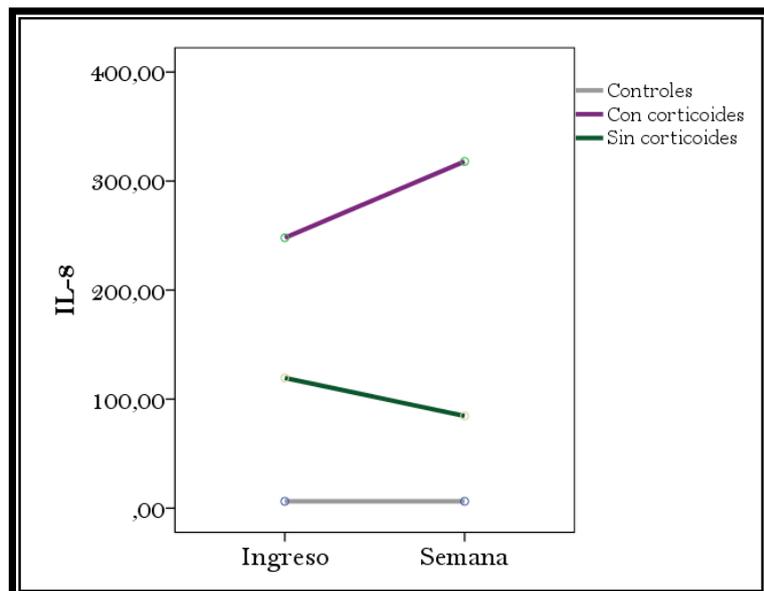


Figura R.42. Influencia de los corticoides en la evolución de la IL-8

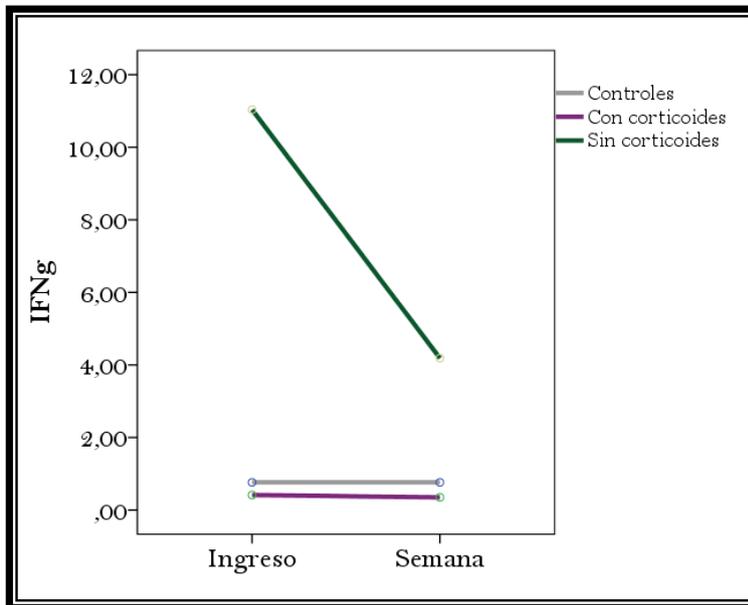


Figura R.43. Influencia de los corticoides en la evolución de la IFN γ

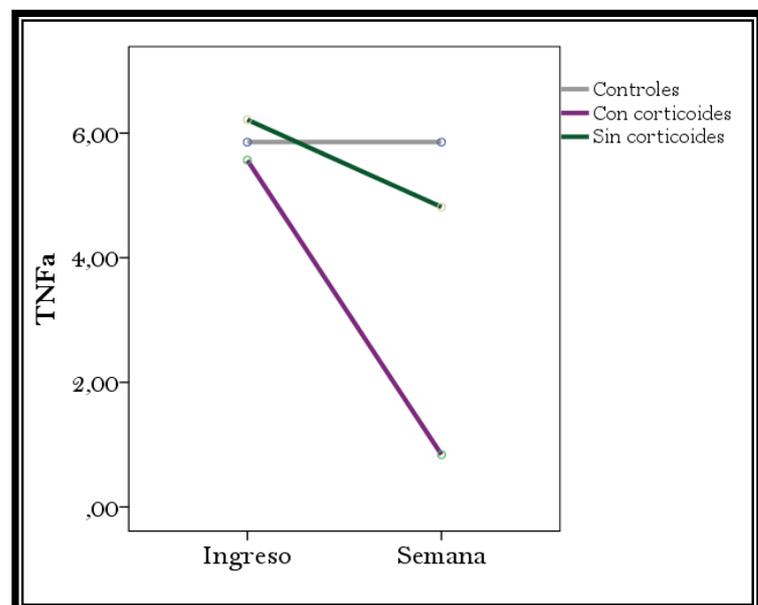


Figura R.44. Influencia de los corticoides en la evolución de la TNF α

En resumen, se puede apreciar que los pacientes con hepatitis aguda alcohólica que no reciben tratamiento tienen unos niveles elevados de citocinas inflamatorias, excepto el IFN γ . Al analizar el efecto de los corticoides, apreciamos que disminuyen sus niveles, incluso por debajo de las cifras que presentan los controles sanos, como ocurre con la IL-4, el IFN γ y el TNF α . Mención aparte merece la IL-8. Encontramos que los pacientes con corticoides tuvieron cifras más elevadas que aquellos que no recibieron tratamiento.

Una explicación para comprender estos hallazgos sería que en muchos casos el inicio de tratamiento precedió a la toma de la muestra para el análisis, por lo que el efecto de los corticoides sobre las diferentes citocinas se podría apreciar desde la primera determinación. Es de destacar que los corticoides no influyen, o incluso tienen un efecto contrario, en la IL-8, que tiene un papel fundamental en la infiltración neutrofílica.

2.5. Efecto de los corticoides sobre la peroxidación lipídica

Cuando analizamos la influencia de los corticoides, encontramos que existía una tendencia no significativa a que los pacientes tratados con corticoides tuvieran niveles de *MDA* más elevados que los que no recibieron tratamiento, tanto *al ingreso* (11.50 nmol/mL [7.45-23.78] vs 7.66 [4.72-12.55]; Z=1.68, p=0.092), como *a la semana* (10.69 [6.16-22.22] vs 6.00 nmol/mL [4.42-13.98]; Z=1.90, p=0.059). Por último, no existía influencia del tratamiento esteroideo en la variación en la concentración de *MDA*.

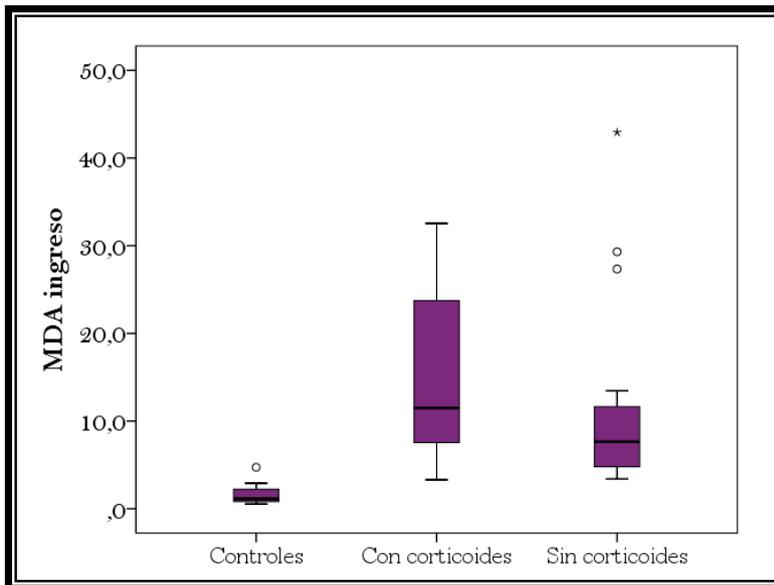


Figura R.45. Efecto de los corticoides en el MDA al ingreso

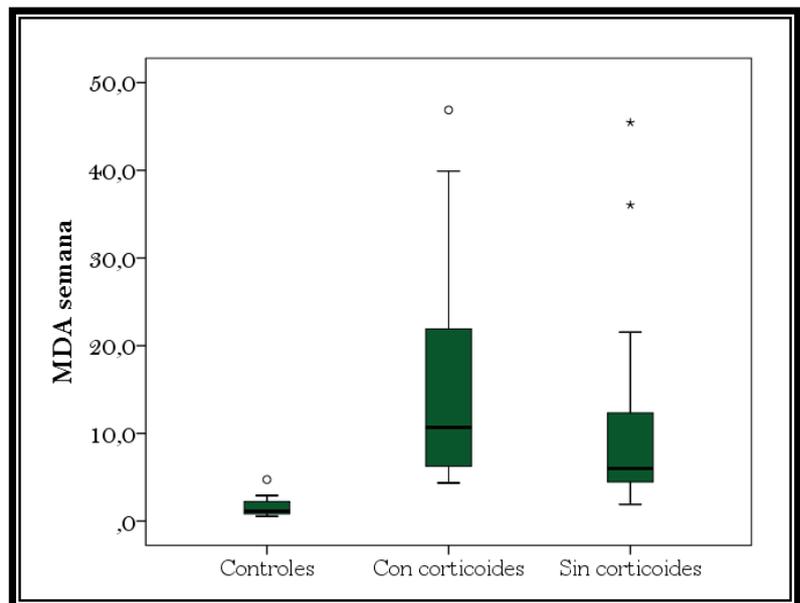


Figura R.46. Efecto de los corticoides en el MDA a la semana

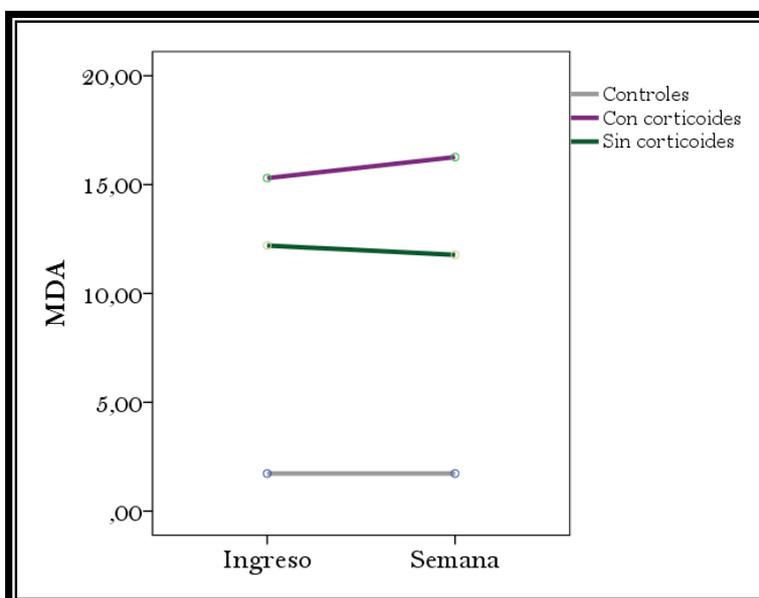


Figura R.47. Influencia de los corticoides en la evolución del MDA

2.6. Efecto de los corticoides sobre los índices pronósticos

Como se muestra en la tabla R.36, salvo en el *Glasgow score en el ingreso*, que fue mayor en los pacientes que no recibieron tratamiento (9 [8-10] vs 8 [7-8]; $Z=2.1$, $p=0.036$). No existieron diferencias en los otros índices medidos entre los pacientes tratados con corticoides y los que no los recibieron, ni en el momento del ingreso ni tras la primera semana, salvo una tendencia no significativa en la *clasificación de Child-Pugh*, que era ligeramente menor en los pacientes tratados en los dos momentos (10 [10-11] vs 11 [10-12], $Z=1.77$, $p=0.077$; 9 [8-10.5] vs 10 [9-12], $Z=1.58$, $p=0.113$).

	Al ingreso			A la semana		
	Con corticoides Media (\pm DE)*	Sin corticoides Media (\pm DE)*	Valor p	Con corticoides Media (\pm DE)*	Sin corticoides Media (\pm DE)*	Valor p
Maddrey	55.6 (\pm 21.4)	56.4 (\pm 17.9)	t=0.15 p=0.879	47.5 (\pm 24.1)	48.5 (\pm 19.6)	t=0.17 p=0.869
Child-Pugh**	10 [10-11]	11 [10-12]	Z=1.77 p=0.077	9 [8-10.5]	10 [9-12]	Z=1.58 p=0.113
MELD	25.8 (\pm 6.3)	26.1 (\pm 5.3)	t=0.19 p=0.851	23.2(\pm 7.9)	21.9(\pm 5.8)	t=0.65 p=0.519
MELD-Na	27.6 (\pm 5.5)	28.1(\pm 5.2)	t=0.30 p=0.765	26.1 (\pm 7.0)	24.7(\pm 5.7)	t=0.80 p=0.429
Glasgow	8 [7-9]	9 [8-10]	Z=2.1 p=0.036	8 [7-9]	8 [6-9]	Z=0.79 p=0.427
ABIC	8.3 (\pm 1.8)	8.8 (\pm 1.2)	t=1.00 p=0.322	8.1 (\pm 1.7)	7.9 (\pm 1.3)	t=0.44 p=0.665

*excepto Child-Pugh y Glasgow, que se expresan en mediana [RIC]

**se expone la puntuación del Pugh

Tabla R.36. Índices pronósticos en pacientes con corticoides vs sin corticoides

Al analizar la variación, apreciamos que los pacientes que no recibieron corticoides tenían una diferencia más acentuada en la puntuación del *Glasgow score* (0 [-1- +1] vs -2 [-2 -0]; Z=2.82, p=0.005) y del *índice ABIC* (-0.1 (±1.4) vs -0.9 (±1.2); t=2.09, p=0.042) que en los que recibieron tratamiento (tabla R.37).

	Con corticoides Media (±DE)*	Sin corticoides Media (±DE)*	Valor p
Maddrey	-8.9 (±17.6)	-8.9 (±13.7)	t=0.01 p=0.991
Child-Pugh**	-1 [-2 -0]	-1 [-2 -+1]	Z=0.47 p=0.636
MELD	-2.2 (±5.1)	-4.6 (±5.2)	t=1.67 p=0.101
MELD-Na	-1.1 (±5.3)	-3.3 (±5.1)	t=1.55 p=0.128
Glasgow	0 [-1- +1]	-2 [-2 -0]	Z=2.82 p=0.005
ABIC	-0.1 (±1.4)	-0.9 (±1.2)	t=2.09 p=0.042
Lille	0.44 (±0.36)	0.45 (±0.31)	t=0.11 p=0.916

*salvo el Child-Pugh y el Glasgow, que se expresan en mediana [RIC]

**se expone la puntuación del Pugh

Tabla R.37. Variación de los índices pronósticos en pacientes con corticoides vs sin corticoides

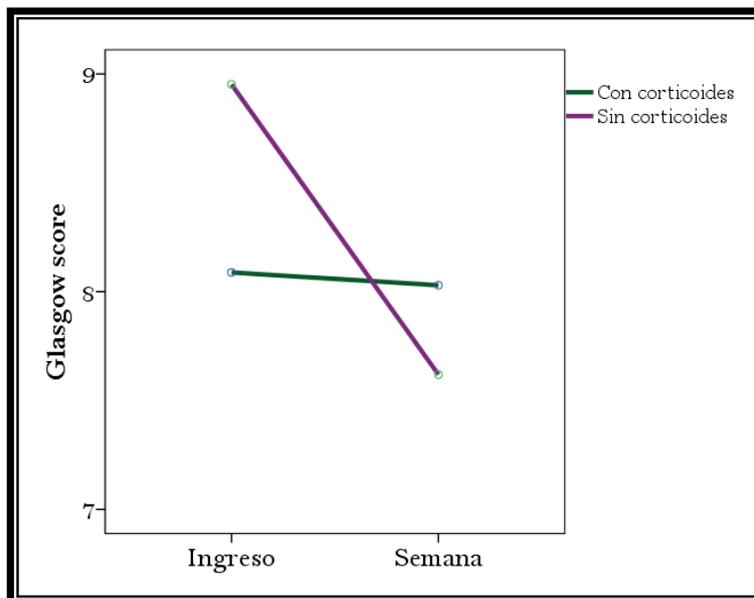


Figura R.48. Influencia de los corticoides en la evolución del Glasgow score

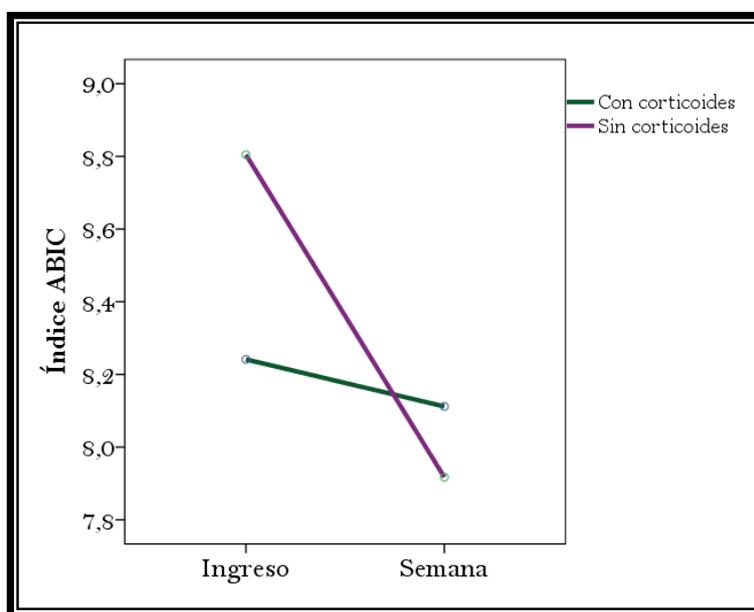


Figura R.49. Influencia de los corticoides en la evolución del índice ABIC

3. Mortalidad durante el ingreso

De los 62 pacientes incluidos en el estudio, 22 fallecieron durante el ingreso (35.5%). En la tabla R.38. se especifican las causas de los fallecimientos durante el ingreso.

Causa de exitus	Número de pacientes (%)
Fallo hepático	3 (13.6%)
Sangrado por varices esofágicas	2 (9.1%)
Sepsis	13 (59.1%)
Síndrome hepatorenal	3 (13.6%)
Desconocida	1 (4.5%)

Tabla R.38. Causas de exitus durante el ingreso

Los fallecimientos por HDA y síndrome hepatorenal se enmarcan dentro de un cuadro de insuficiencia hepática severa.

3.1. Características clínicas

Ni la edad en el momento del ingreso, ni los gramos diarios de etanol ingeridos o los años de abuso se relacionaron con la mortalidad. Por el contrario, todos los fallecidos fueron hombres y de las 13 mujeres incluidas en el estudio, ninguna falleció (44.9 vs 0.0%; $X^2=7.19$; $p=0.007$; Log Rank=7.64, $p=0.006$; Breslow=7.44, $p=0.006$). La comorbilidad, relativamente escasa como se expuso previamente, no influyó en la probabilidad de exitus.

Al analizar los hallazgos clínicos en el momento del ingreso, encontramos que ninguno de los descritos se relacionaba con la mortalidad. Tras la primera semana de ingreso, la existencia de *ascitis* sí se relacionó con la probabilidad de exitus (57.7 vs 17.2%; $X^2=8.03$; $p=0.002$; Log Rank=10.58, $p=0.001$; Breslow=10.94, $p=0.001$), al igual que la presencia de *encefalopatía hepática* (53.8 vs 28.2%; $X^2=1.81$, $p=0.178$; Log Rank=4.33, $p=0.038$; Breslow=5.24, $p=0.022$).

3.2. Valoración nutricional

Ninguno de los parámetros nutricionales descritos se relacionaba con la mortalidad durante el ingreso, salvo el peso corporal y la VNS. Curiosamente, los pacientes fallecidos tenían mayor *peso* (78.5 ± 14.0 vs 69.7 ± 13.8 Kg; $t=2.18$, $p=0.034$). Teniendo en cuenta que todos los pacientes fallecidos eran varones, al analizar la muestra separada por sexos encontramos que esta diferencia desaparecía. Por otra parte, existía una tendencia no significativa que relacionaba una peor *VNS* y un mayor riesgo de exitus durante el ingreso (5 [3-9] vs 3 [0-6], $Z=1.96$, $p=0.051$; ≥ 4 , 42.3 vs 22.2%, Log Rank=2.79, $p=0.095$; Breslow=3.13, $p=0.077$).

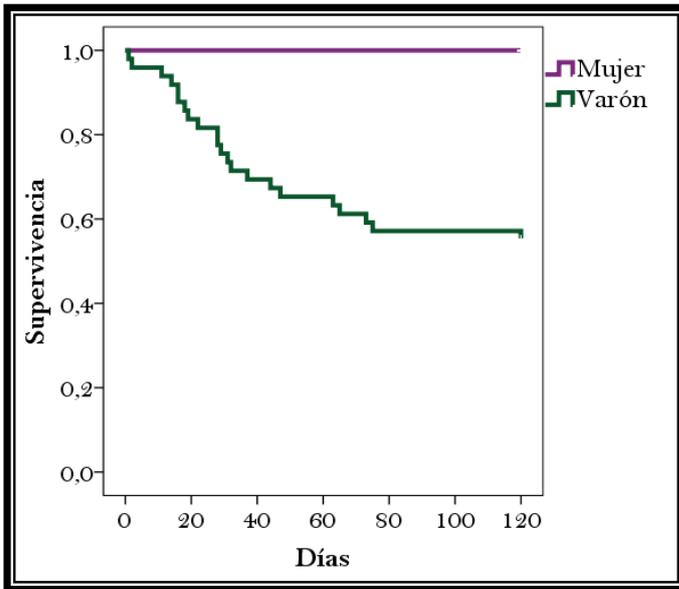


Figura R.50. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el sexo

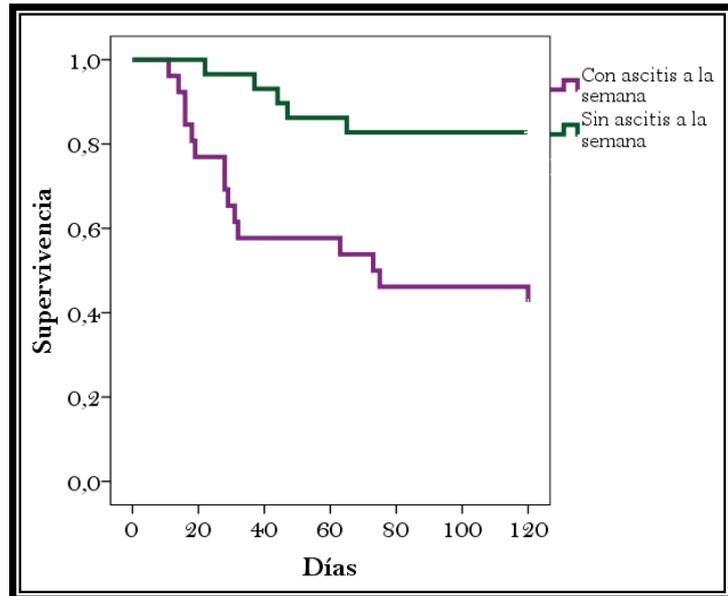


Figura R.51. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la presencia de ascitis a la semana

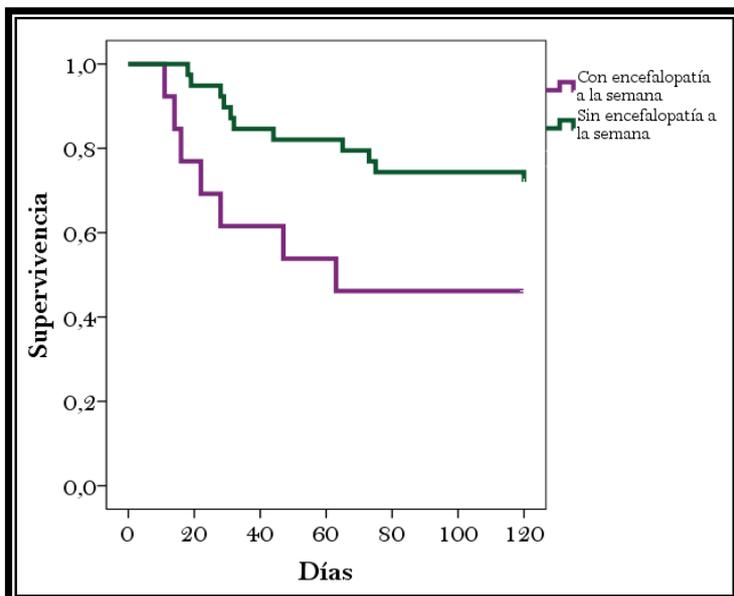


Figura R.52. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la presencia de encefalopatía a la semana

3.3. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Ninguno de los criterios de SIRS se relacionó de forma individual con la probabilidad de exitus durante el ingreso hospitalario. Por otra parte, tampoco lo hizo el cumplir el criterio para el diagnóstico de SIRS (≥ 2). No obstante, sí encontramos que los pacientes que tenían 3 ó 4 criterios de SIRS fallecían en una proporción mayor, aunque sólo 8 pacientes de la muestra tenían esa puntuación (75.0 vs 28.3%; $X^2=4.81$, $p=0.028$; Log Rank=13.48, $p<0.001$; Breslow=14.61, $p<0.001$).

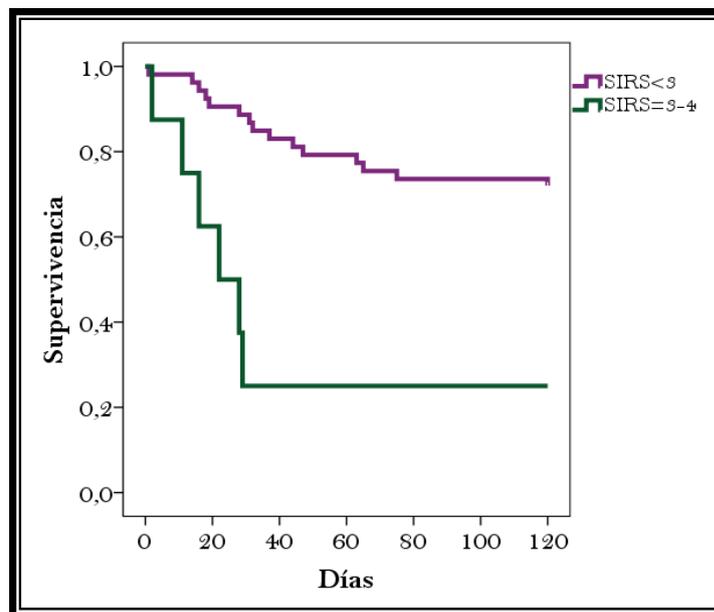


Figura R.53. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según SIRS

3.4. Complicaciones durante el ingreso

Dentro de las complicaciones registradas encontramos que la *neumonía nosocomial* (12 casos) se relacionó con la muerte durante el ingreso (66.7 vs 28.0%; $X^2=4.74$; $p=0.029$; Log Rank=7.21, $p=0.007$; Breslow=6.28, $p=0.012$), pero no las infecciones en conjunto, ni al ingreso ni adquiridas incidentalmente durante la estancia hospitalaria, aunque éstas presentaban una tendencia no significativa (56.2 vs 28.3%; $X^2=2.93$, $p=0.087$; Log Rank=3.70, $p=0.056$; Breslow=2.96, $p=0.086$). Por otro lado, los pacientes con *hemorragia digestiva alta incidental* (5 casos) presentaron una tendencia no significativa a fallecer en mayor proporción (80 vs 31.6%; $X^2=2.83$; $p=0.093$; Log Rank=3.43, $p=0.064$; Breslow=2.17,

$p=0.140$). Tampoco la HDA al ingreso se relacionó con la mortalidad. Por último, el desarrollo de *síndrome hepatorenal* estuvo fuertemente asociado con el exitus durante el ingreso (5 casos, todos fallecidos; $X^2=6.68$; $p=0.010$; Log Rank=18.85, $p<0.001$; Breslow=17.68, $p<0.001$).

Es importante aclarar en este punto que se analiza la mortalidad global, no por causas, es decir, los 4 pacientes fallecidos por HDA y los 5 pacientes fallecidos por SHR no lo hicieron por estas causas necesariamente.

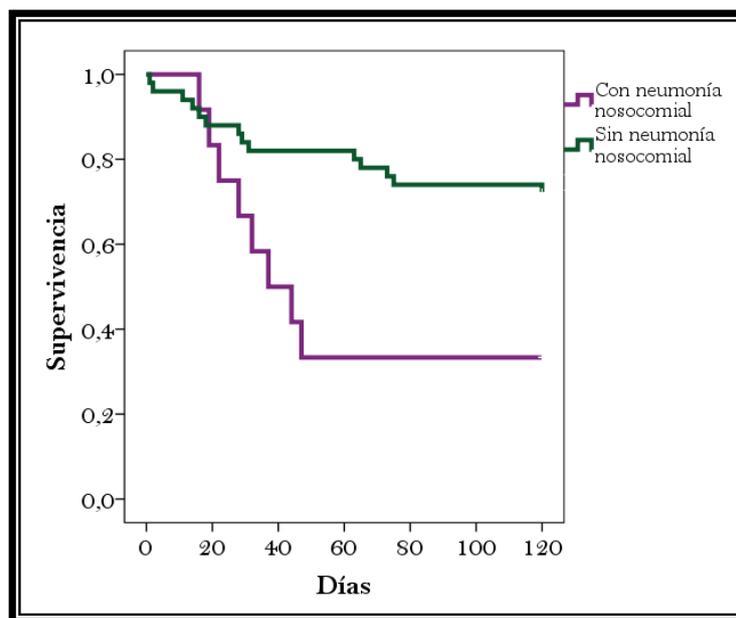


Figura R.54. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso si se desarrolla neumonía nosocomial

3.5. Variables de laboratorio

- Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno, ferritina, albúmina)

De las variables analizadas, tanto al ingreso como a la semana, sólo se encontró una tendencia no significativa entre los fallecidos a tener un recuento de *plaquetas* tras la primera semana menor que los supervivientes (90300 ± 56428 /mm³ vs 135795 ± 93892 ; $t=1.99$; $p=0.052$; <150000 /mm³, 40.1 vs 16.7%; Log Rank=3.18, $p=0.075$; Breslow=3.35, $p=0.067$).

- Función hepática (actividad de protrombina, albúmina y bilirrubina)

Al ingreso, sólo la *bilirrubina total* se relacionó con la mortalidad (14.8 mg/dL [9.4-27.6] vs 8.1 [4.8-14.5]; Z=2.79; p=0.005; ≥ 16.1 mg/dL -4to cuartil-; 66.7 vs 25.5%; Log Rank=9.32, p=0.002; Breslow=8.57, p=0.003). Tras la primera semana, la *bilirrubina* también se relacionó con la mortalidad (20.7 mg/dL [11.1-30.8] vs 5.2 [3.7-15.8]; Z=3.83; p<0.001; ≥ 20.1 mg/dL -4to cuartil-; 73.2 vs 20.5%; Log Rank=17.77, p<0.001; Breslow=17.17, p<0.001), así como la *actividad de protrombina* (42.9 \pm 11.2% vs 51.7 \pm 16.1; t=2.44; p=0.018; <54.9% -3er tercil-; 46.2 vs 10.0%; Log Rank=6.64, p=0.010; Breslow=5.96, p=0.015). Al analizar las diferencias entre los valores el ingreso y la semana, encontramos que la variación de la *actividad de protrombina* se relacionaba con la mortalidad durante el ingreso (+4.1 \pm 10.1% vs +11.4 \pm 13.4; t=2.14; p=0.036; <+11% -3er tercil-; 46.2 vs 10.0%; Log Rank=6.68, p=0.010; Breslow=6.04, p=0.014). Por último, la variación de la *bilirrubina total* también se relacionó con la mortalidad (+2.9 [-0.7 - +9.6] vs -1.2 [-2.7 - +0.9]; Z=2.44; p=0.001; $\geq +2.40$ mg/dL -3er tercil-; 55.0 vs 23.1%; Log Rank=7.55, p=0.006; Breslow=8.20, p=0.004). La concentración de albúmina, tanto al ingreso como a la semana, ni su variación se relacionaron con la mortalidad.

- Variables relacionadas con la inflamación hepática y la colestasis

Ninguna de las variables de citolisis y colestasis se relacionaron con la mortalidad.

Variable	Fallecidos vs vivos	Valor p	Supervivencia	Log Rank	Breslow
Bilirrubina (mg/dL)					
Ingreso	14.8 [9.4-27.6] vs 8.1 [4.8-14.5]	Z=2.79 p=0.005	≥16.1 mg/dL (4 ^{to} cuartil) 66.7 vs 25.5%	9.32 p=0.002	8.57 p=0.003
Semana	20.7 [11.1-30.8] vs 5.2 [3.7-15.8]	Z=3.83 p<0.001	≥20.1 mg/dL (4 ^{to} cuartil) 73.2 vs 20.5%	17.77 p<0.001	17.17 p<0.001
Variación	+2.9 [-0.7- +9.6] vs -1.2 [-2.7 +0.9]	Z=2.44 p=0.001	≥+2.40 mg/dL (3 ^{er} tercil) 55.0 vs 23.1%	7.55 p=0.006	8.20 p=0.004
AP (%)					
Ingreso	38.5 ±9.9 vs 40.8 ±10.4	NS		NS	NS
Semana	42.9 ±11.2 vs 51.7 ±16.1	t=2.44 p=0.018	≤54.9% (3 ^{er} tercil) 46.2 vs 10.0%	6.64 p=0.010	6.04 p=0.014
Variación	+4.1 ±10.1% vs +11.4 ±13.4	t=2.14 p=0.036	≤+11.0% (3 ^{er} tercil) 46.2 vs 10.0%	6.68 p=0.010	6.04 p=0.014
Albúmina (g/dL)					
Ingreso	2.8 ±0.5 vs 2.8 ±0.5	NS		NS	NS
Semana	2.9 ±0.6 vs 3.1 ±0.5	NS		NS	NS
Variación	+0.2 ±0.6 vs +0.3 ±0.5	NS		NS	NS

Tabla R.39. Función hepática. Relación con la mortalidad durante el ingreso

Figura R.55. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según los niveles de bilirrubina al ingreso

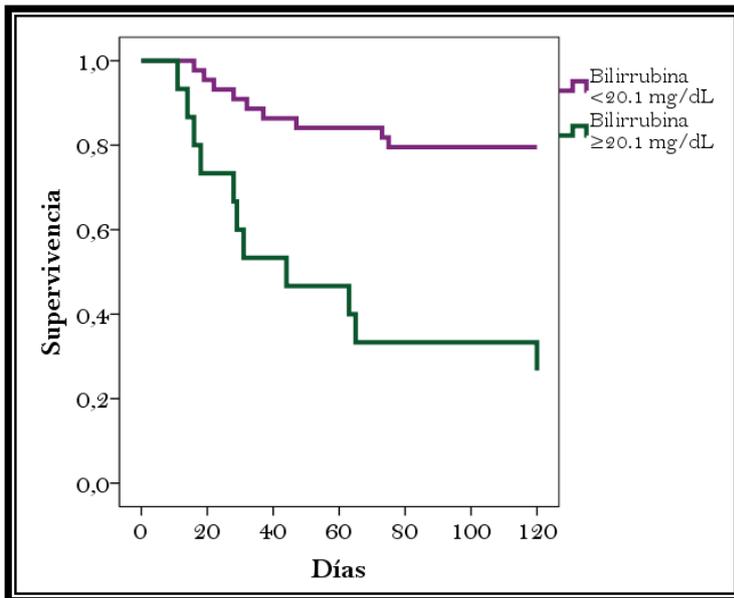
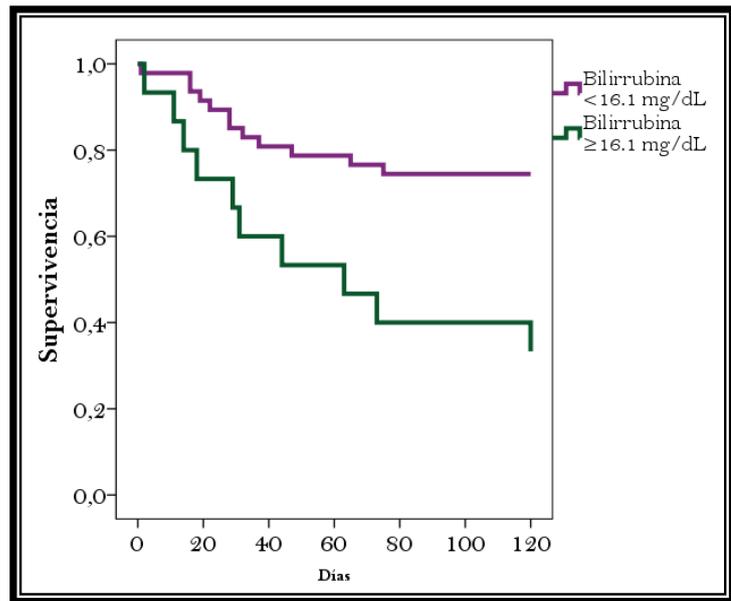
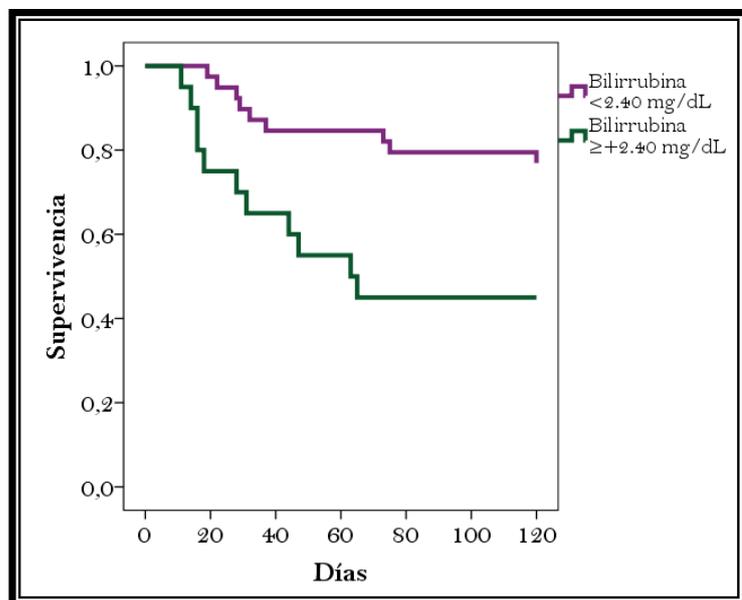


Figura R.56. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según los niveles de bilirrubina a la semana

Figura R.57. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación de la bilirrubina



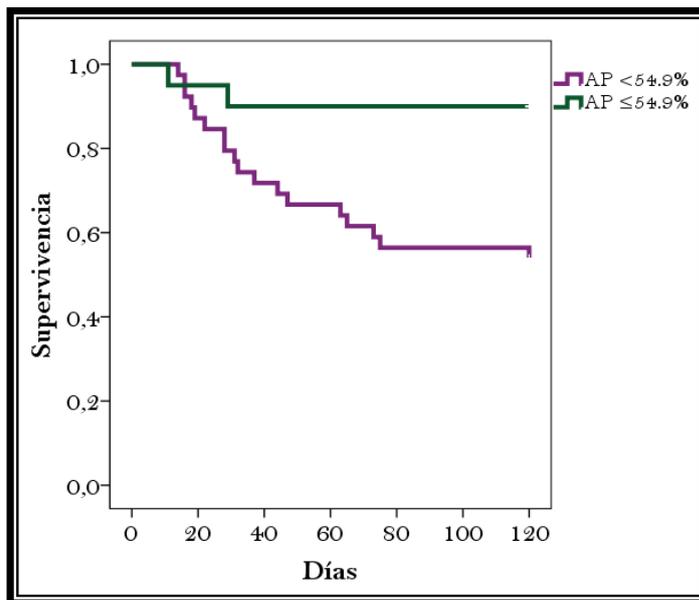


Figura R.58. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la AP a la semana

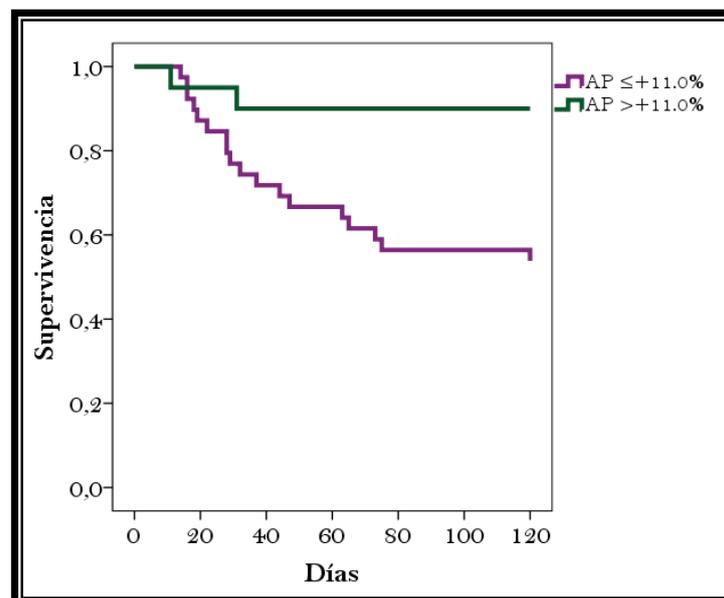


Figura R.59. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación de la AP

- Función renal y iones

Al ingreso, la *creatinina* estaba más elevada en los pacientes fallecidos (1.0 mg/dL [0.6-2.2] vs 0.6 [0.5-0.8]; $Z=2.59$; $p=0.010$; ≥ 1.0 mg/dL, 57.9 vs 25.6%; Log Rank=7.14, $p=0.008$; Breslow=7.32, $p=0.007$), al igual que el *BUN* (23.5 mg/dL [9.0-42.5] vs 11.0 [6.0-16.0], $Z=2.84$, $p=0.005$; ≥ 25.0 mg/dL; 62.5 vs 26.1%; Log Rank=7.94, $p=0.005$; Breslow=7.79, $p=0.005$). La *hiponatremia* era más frecuente en los pacientes fallecidos (68.2 vs 13.3%; $X^2=5.55$; $p=0.019$; Log Rank=5.90, $p=0.015$; Breslow=4.85, $p=0.028$). Ningún otro ion al ingreso se relacionó con

la mortalidad. Tras la primera semana, la *creatinina* seguía siendo más elevada en los fallecidos (0.8 mg/dL [0.6-1.2] vs 0.7 [0.5-0.8]; $Z=2.22$; $p=0.026$; ≥ 1.0 mg/dL; 57.9 vs 25.6%; Log Rank=7.65, $p=0.006$; Breslow=6.71, $p=0.010$), al igual que el *BUN* (19.5 mg/dL [11.3-44.0] vs 14.0 [10.0-19.0], $Z=2.10$, $p=0.036$; ≥ 25 mg/dL; 66.7 vs 26.1%; Log Rank=6.94, $p=0.008$; Breslow=5.81, $p=0.016$). Ninguno de los iones se relacionó con la mortalidad, tampoco el sodio. La variación de los parámetros de función renal no se relacionaron con la probabilidad de fallecimiento, y tampoco la de ningún ion.

- Estudio del hierro e inmunoglobulinas

Ningún parámetro del estudio del hierro se relacionó con el exitus.

Variable	Fallecidos vs vivos	Valor p	Supervivencia	Log Rank	Breslow
Creatinina (mg/dL)					
Ingreso	1.0 [0.6-2.2] vs 0.6 [0.5-0.8]	$Z=2.59$ $p=0.010$	≥ 1.0 mg/dL 57.9 vs 25.6%	7.14 $p=0.008$	7.32 $p=0.007$
Semana	0.8 [0.6-1.2] vs 0.7 [0.5-0.8]	$Z=2.22$ $p=0.026$	≥ 1.0 mg/dL 75.0 vs 28.0%	7.65 $p=0.006$	6.71 $p=0.010$
BUN (mg/dL)					
Ingreso	23.5 [9.0-42.5] vs 11.0 [6.0-16.0]	$Z=2.84$ $p=0.005$	≥ 25.0 mg/dL 62.5 vs 26.1%	7.94 $p=0.005$	7.79 $p=0.05$
Semana	19.5 [11.3-44.0] vs 14.0 [10.0-19.0]	$Z=2.10$ $p=0.036$	≥ 25.0 mg/dL 66.7 vs 26.1%	6.64 $p=0.010$	5.94 $p=0.016$
[Na⁺] (mEq/L)					
Ingreso	<135 mEq/L 68.2 vs 13.3%	$\chi^2=5.55$ $p=0.019$	<135 mEq/L 68.2 vs 13.3%	5.90 $p=0.015$	4.85 $p=0.028$
Semana	<135 mEq/L 34.5 vs 33.7%	NS		NS	NS

Tabla R.40. Función renal y iones. Relación con la mortalidad durante el ingreso

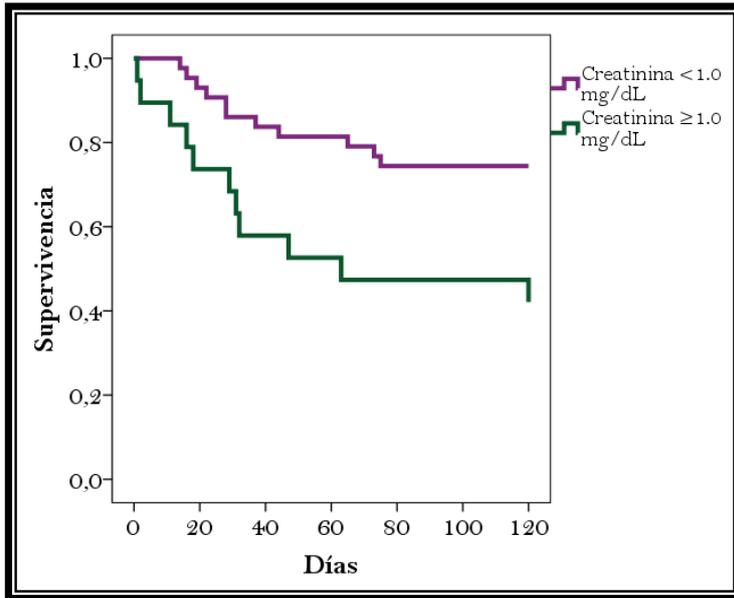


Figura R.60. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la creatinina al ingreso

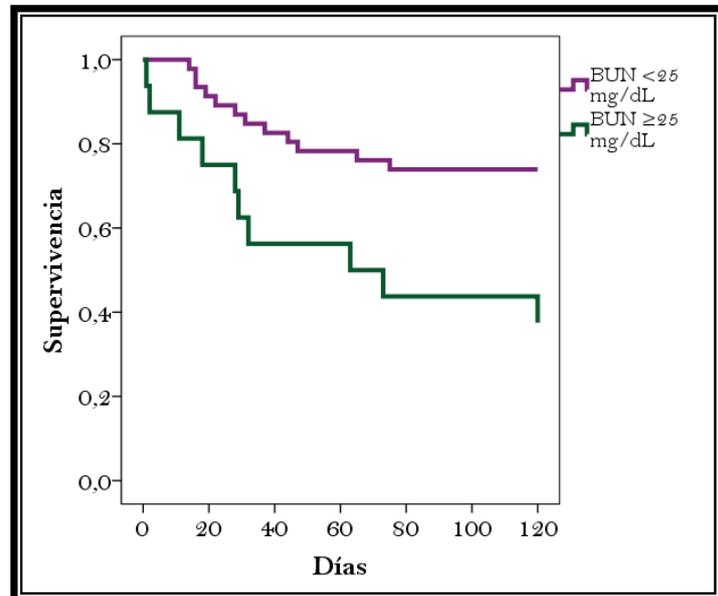


Figura R.61. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el BUN al ingreso

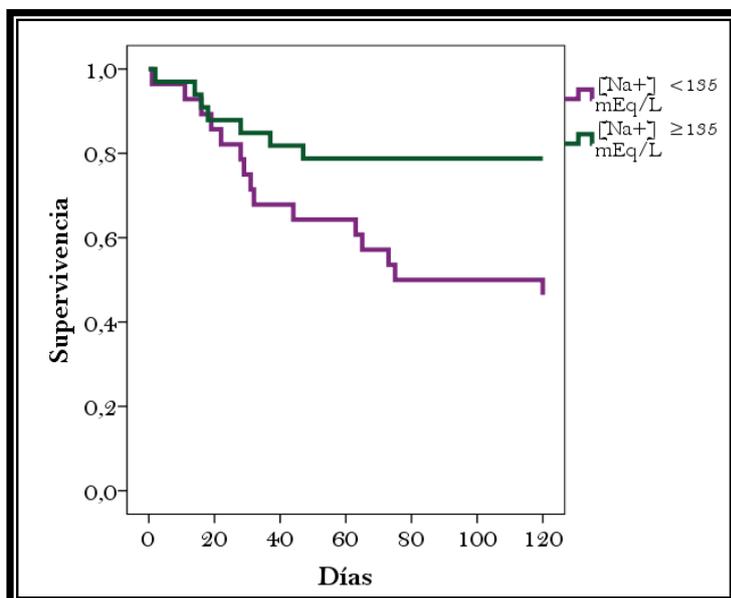


Figura R.62. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la $[Na^+]$ al ingreso

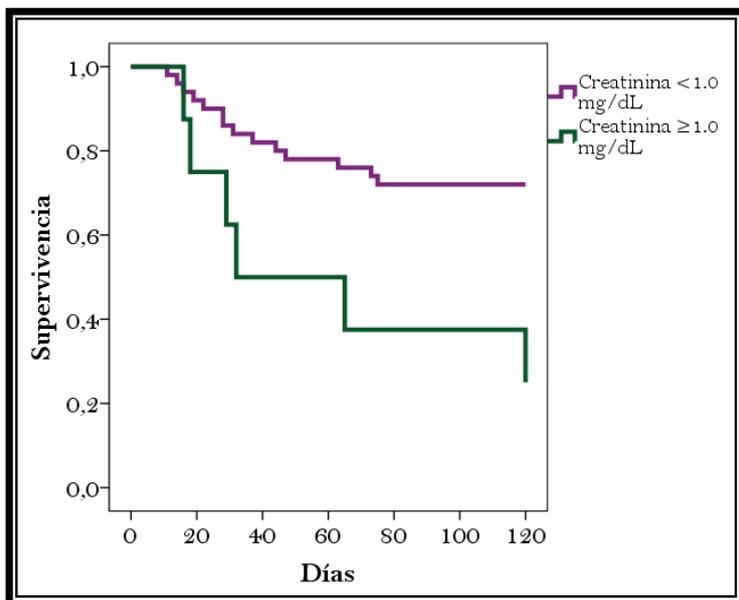


Figura R.63. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la creatinina a la semana

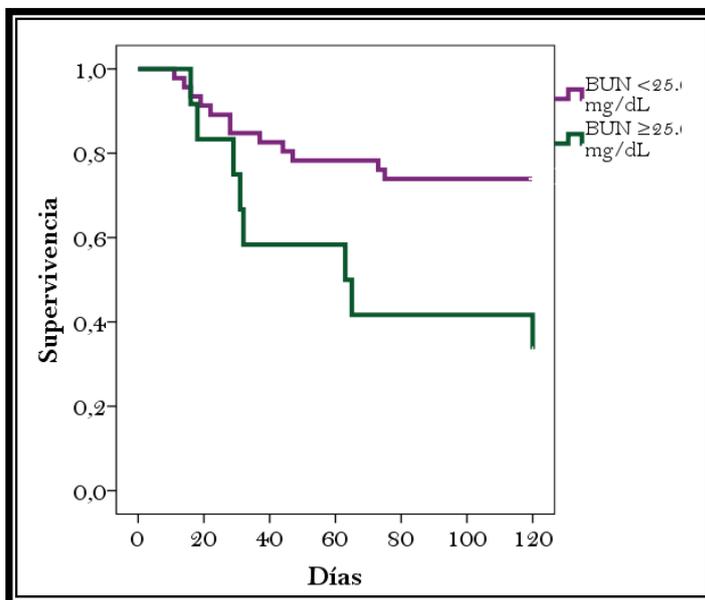


Figura R.64. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el BUN a la semana

3.6. Citocinas inflamatorias

Encontramos que los pacientes fallecidos presentaron niveles más elevados de *IL-8* en el momento del ingreso (≥ 188.93 pg/mL -3^{er} tercil; 52.6 vs 27.0%; Log Rank=4.01, $p=0.045$; Breslow=3.99, $p=0.046$) y de *TNF α* (≥ 8.70 pg/mL -4^{to} cuartil; 71.4 vs 24.4%; Log Rank=8.50, $p=0.004$; Breslow=6.44, $p=0.011$). Cuando las determinamos tras la primera semana, sólo la *IL-6* se relacionó con la mortalidad (≥ 33.29 pg/mL -4^{to} cuartil; 60.0 vs 25.0; Log Rank=5.05, $p=0.025$; Breslow=5.07, $p=0.024$).

	Fallecidos vs vivos	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
IL-8 ingreso ≥ 188.93 pg/mL (3 ^{er} tercil)	52.6 vs 27.0%	4.01	0.045	3.99	0.046
TNFα ingreso ≥ 8.70 pg/mL (4 ^{to} cuartil)	71.4 vs 24.4%	8.50	0.004	6.44	0.011
IL-6 semana ≥ 33.29 pg/mL (4 ^{to} cuartil)	60.0 vs 25.0%	5.05	0.025	5.07	0.024

Tabla R.41. Citocinas inflamatorias. Relación con la mortalidad durante el ingreso

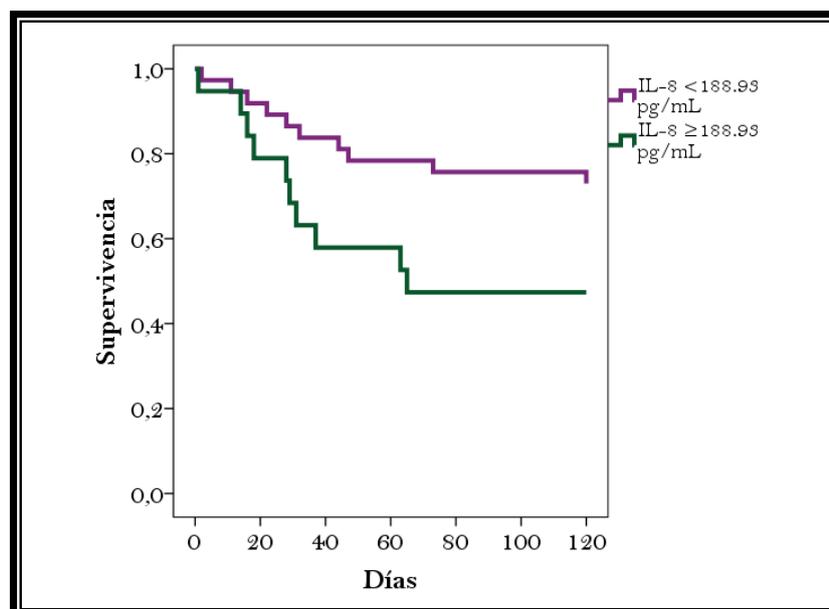


Figura R.65. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la IL-8 al ingreso

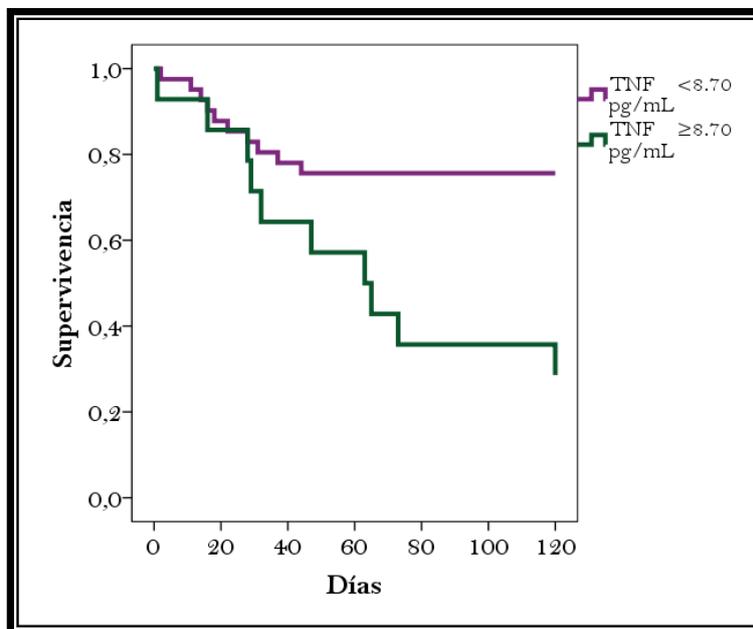


Figura R.66. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el TNF α al ingreso

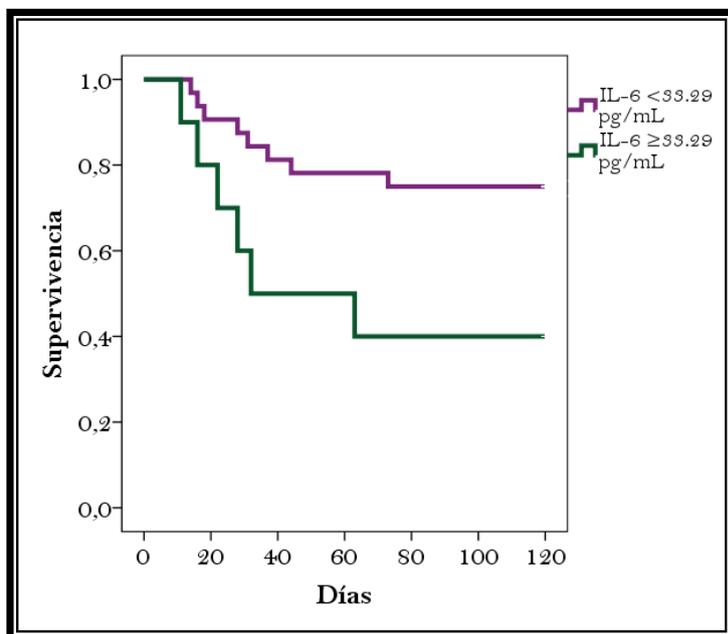


Figura R.67. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la IL-6 a la semana

3.7. Peroxidación lipídica

Los niveles séricos de MDA se relacionaron fuertemente con la mortalidad durante el ingreso. Al determinarlos en el momento de la admisión, vemos que los pacientes fallecidos tuvieron concentraciones mayores (20.64 [8.26-27.96] vs ; 8.09 nmol/mL [5.06-11.92], Z=3.02, p=0.003; ≥ 20.95 nmol/mL -4^{to} cuartil-, 66.7 vs 22.9%; Log Rank=8.66, p=0.003; Breslow=8.16, p=0.004). Esta relación persiste tras la primera semana (21.73 [9.68-37.46] vs 6.36 nmol/mL [4.65-12.25], Z=3.50, p<0.001; ≥ 21.55 nmol/mL -4^{to} cuartil-, 80.0 vs 18.8%; Log Rank=17.28, p<0.001; Breslow=16.82, p<0.001) y en los que empeoraban las cifras tras este período (+1.39 [-0.63 - +9.63] vs -1.27 [-4.00 - +1.14], Z=2.18, p=0.029; 47.6 vs 21.1%; Log Rank=3.88, p=0.049; Breslow=4.63, p=0.031).

	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
MDA ingreso ≥ 20.95 nmol/mL (4 ^{to} cuartil)	66.7 vs 22.9	8.66	0.003	8.16	0.004
MDA semana ≥ 21.55 nmol/mL (4 ^{to} cuartil)	80.0 vs 18.8	8.50	0.004	6.44	0.011
Δ MDA Mejor/peor	60.0 vs 25.0	5.05	0.025	5.07	0.024

Tabla R.42. MDA sérico. Relación con la mortalidad durante el ingreso

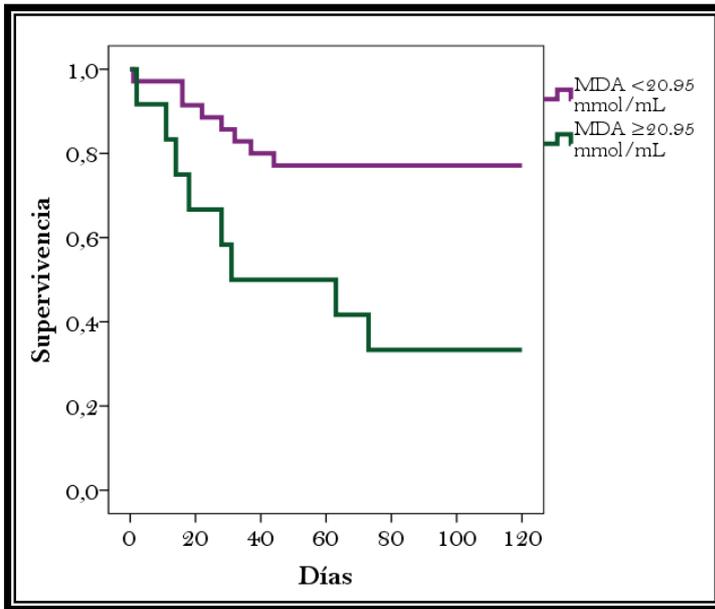


Figura R.68. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MDA al ingreso

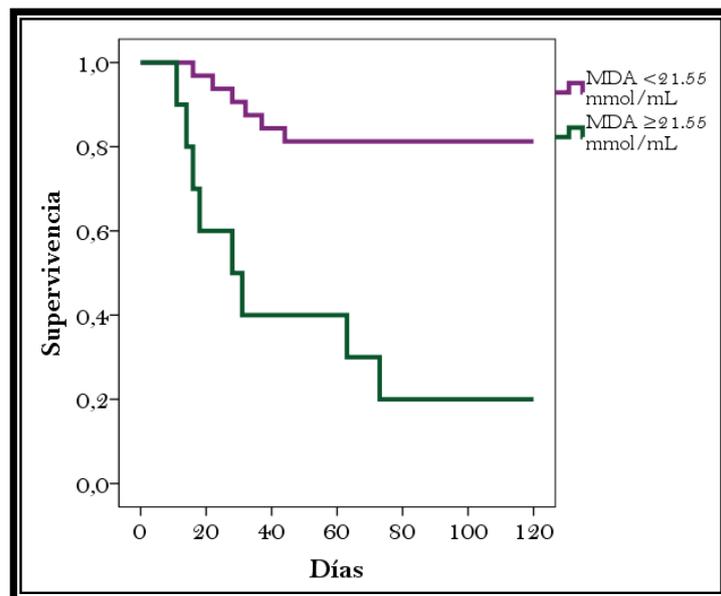


Figura R.69. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MDA a la semana

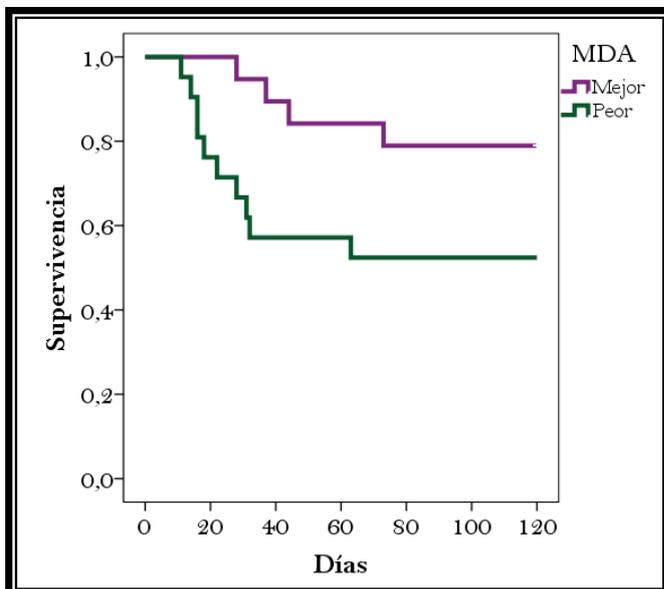


Figura R.70. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación del MDA

3.8. Índices pronósticos

3.8.1. Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica

Ninguno de los índices determinado en el momento del ingreso se relacionó con la mortalidad. Tras la primera semana se relacionaron con la mortalidad la *FD Maddrey* (59.5 [52.5-74.3] vs 38.4 [25-51.5], $Z=3.72$, $p<0.001$; ≥ 56.6 -3er tercil-, 65.0 vs 17.9%; Log Rank=15.71, $p<0.001$; Breslow=15.67, $p<0.001$), *índice ABIC* (8.9 [8.0-9.2] vs 7.7 [6.8-8.4], $Z=3.15$, $p=0.002$; ≥ 8 -mediana-, 55.2 vs 11.1%; Log Rank=12.28, $p<0.001$; Breslow=12.18, $p<0.001$) y *Glasgow score* (9 [8-9] vs 7 [6-8], $Z=3.00$, $p=0.003$; $\geq 8,0$ -mediana-, 61.9 vs 20.0%; Log Rank=10.33, $p=0.001$; Breslow=9.57, $p=0.002$). También la *variación del Maddrey* se relacionó con la mortalidad (-0.3 [-8.2 - +11.6] vs -7.7 [-21.7 - -0.2], $Z=2.52$, $p=0.012$; 47.6 vs 26.3%; Log Rank=2.94, $p=0.086$; Breslow=2.97, $p=0.085$), al igual que la *variación del Glasgow score* (0 [-1 - +1] vs -1 [-2 - 0], $Z=2.08$, $p=0.038$; 55.6 vs 17.2%; Log Rank=9.96, $p=0.002$; Breslow=10.25, $p=0.001$). Por último, el *modelo de Lille* también se relacionó con la mortalidad (0.75 [0.27-0.92] vs 0.30 [0.06-0.63], $Z=2.96$, $p=0.003$; ≥ 0.45 , 48.1 vs 21.9%; Log Rank=5.36, $p=0.021$; Breslow=5.89, $p=0.015$).

3.8.2. Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación

Encontramos que , en el momento del ingreso, la *clasificación de Child-Pugh* se relacionaba con la mortalidad (11 [10-11] vs 10 [9-11], $Z=1.95$, $p=0.052$; B vs C, 42.0 vs 8.3%; Log Rank=4.36, $p=0.037$; Breslow=4.55, $p=0.033$), al igual que el *MELD* (29 [22-34.5] vs 23.5 [21-26.8], $Z=2.49$, $p=0.013$; ≥ 27 -3er tercil-, 58.3 vs 21.1%; Log Rank=9.51, $p=0.002$; Breslow=9.09, $p=0.003$) y su variante *MELD-Na* (32 [26.5-36] vs 26 [23-30], $Z=2.85$, $p=0.004$; ≥ 27 -mediana-, 53.1 vs 17.2%; Log Rank=9.00, $p=0.003$; Breslow=9.20, $p=0.002$). Tras la primera semana, el *Child-Pugh* sigue relacionándose con la probabilidad de exitus (11 [10-12] vs 9 [8-10], $Z=2.92$, $p=0.004$; C vs A/B, 53.1 vs 12.5%; Log Rank=9.82, $p=0.002$; Breslow=9.93, $p=0.002$), al igual que el *MELD* (26 [24.3-30.5] vs 23 [19-24], $Z=4.08$, $p<0.001$; ≥ 26 -3er tercil-, 70.0 vs 15.4%; Log Rank=17.95, $p<0.001$; Breslow=15.75, $p<0.001$) y el *MELD-Na* (29.5 [27.3-31.8] vs 23 [19-27], $Z=4.23$, $p<0.001$; ≥ 28 -3er tercil-, 65.2 vs 13.9%; Log Rank=18.39, $p<0.001$; Breslow=17.83, $p<0.001$). También analizamos el valor pronóstico de la variación durante el período estudiado. Encontramos que el *empeoramiento del Child-Pugh* hacía más probable el exitus durante

la estancia hospitalaria (0 [-1 - 0] vs -1 [-2 - 0], Z=2.26, p=0.024; 47.6 vs 20.7%, Log Rank=4.66, p=0.031; Breslow=5.03, p=0.025), al igual que el *empeoramiento del MELD* (-1.0 [-3.8 - +3.3] vs -4 [-6 - -1], Z=2.57, p=0.010; 60.0 vs 25.0%; Log Rank=7.61, p=0.006; Breslow=7.82, p=0.005).

	Ingreso	Valor p	Semana	Valor p	Variación	Valor p
Maddrey		NS	59.5 [52.5-74.3] vs 38.4 [25-51.5]	Z=3.72 p<0.001	-0.3 [-8.2 - +11.6] vs -7.7 [-21.7 - -0.2]	Z=2.52 p=0.012
Glasgow		NS	9 [8-9] vs 7 [6-8]	Z=3.00 p=0.003	0 [-1 - +1] vs -1 [-2 - 0]	Z=2.08 p=0.038
ABIC		NS	8.9 [8.0-9.2] vs 7.7 [6.8-8.4]	Z=3.15 p=0.002		NS
Lille					0.75 [0.27-0.92] vs 0.30 [0.06-0.63]	Z=2.96 p=0.003
Child-Pugh	11 [10-11] vs 10 [9-11]	Z=1.95 p=0.052	11 [10-12] vs 9 [8-10]	Z=2.92 p=0.004	0 [-1 - 0] vs -1 [-2 - 0]	Z=2.26 p=0.024
MELD	29 [22-34.5] vs 23.5 [21-26.8]	Z=2.49 p=0.013	26 [24.3-30.5] vs 23 [19-24]	Z=4.08 p<0.001	-1 [-3.8 - +3.3] vs -4 [-6 - -1]	Z=2.57 p=0.010
MELD-Na	32 [26.5-36] vs 26 [23-30]	Z=2.85 p=0.004	29.5 [27.3-31.8] vs 23 [19-27]	Z=4.23 p<0.001		NS

Tabla R.43. Índices pronósticos. Relación con la mortalidad durante el ingreso

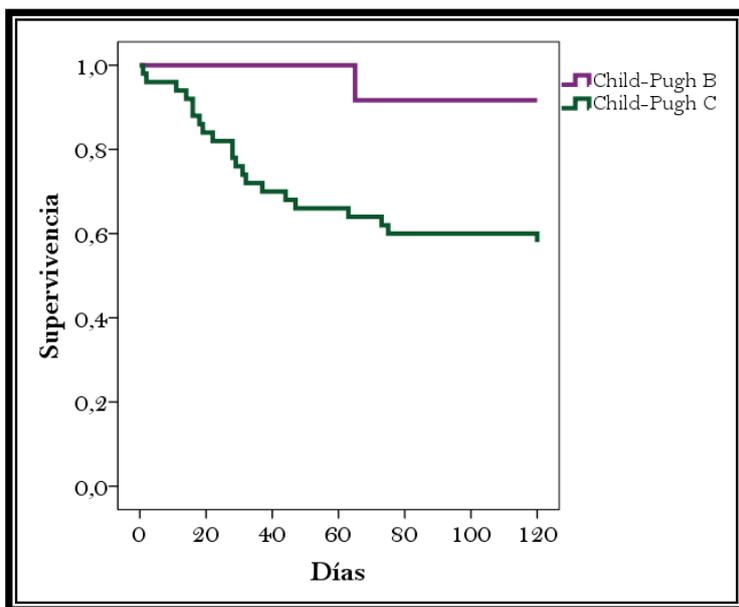


Figura R.71. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el Child-Pugh al ingreso

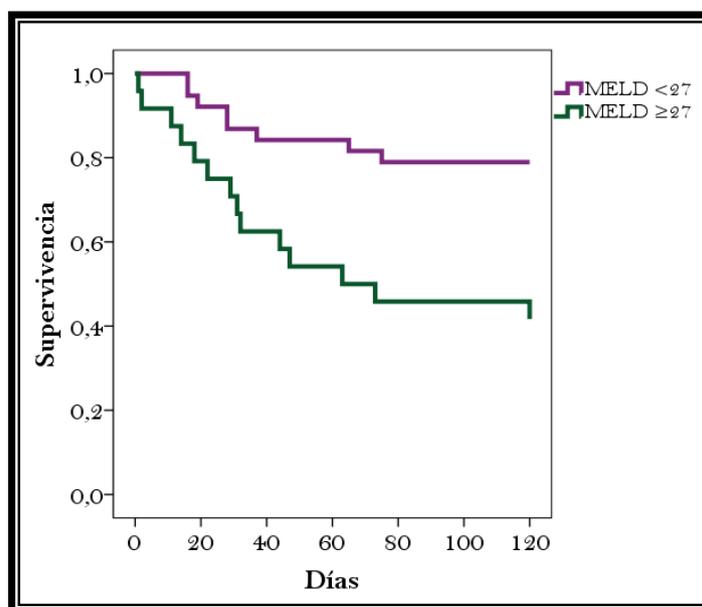


Figura R.72. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MELD al ingreso

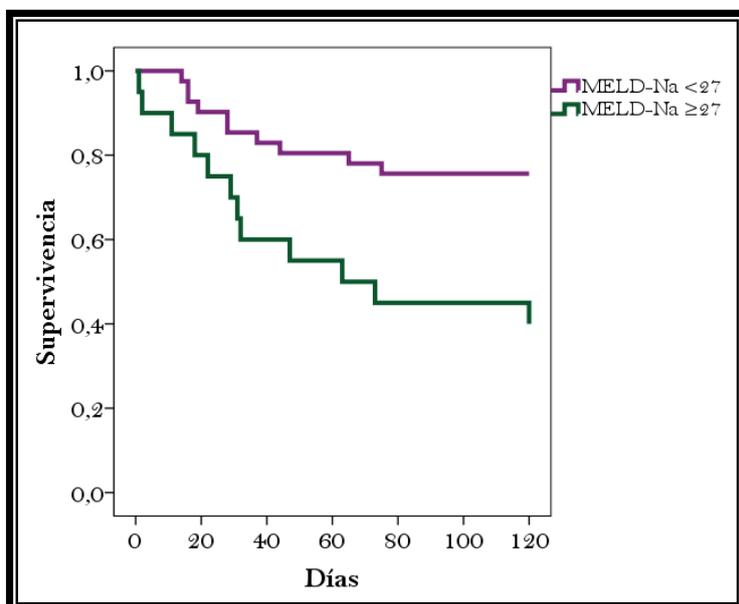


Figura R.73. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MELD-Na al ingreso

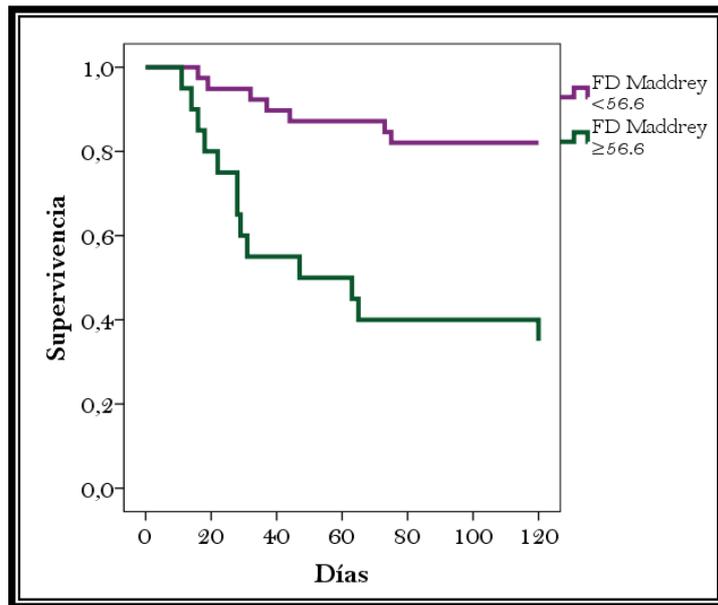


Figura R.74. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la FD Maddrey a la semana

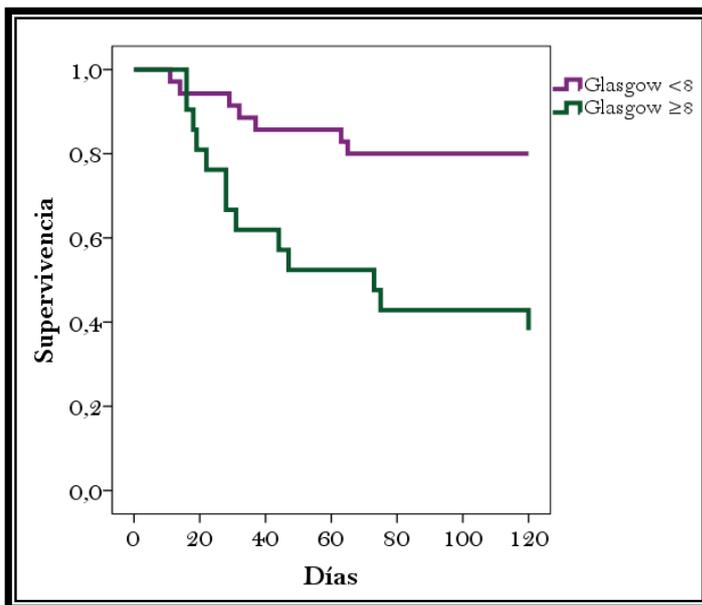


Figura R.75. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el Glasgow score a la semana

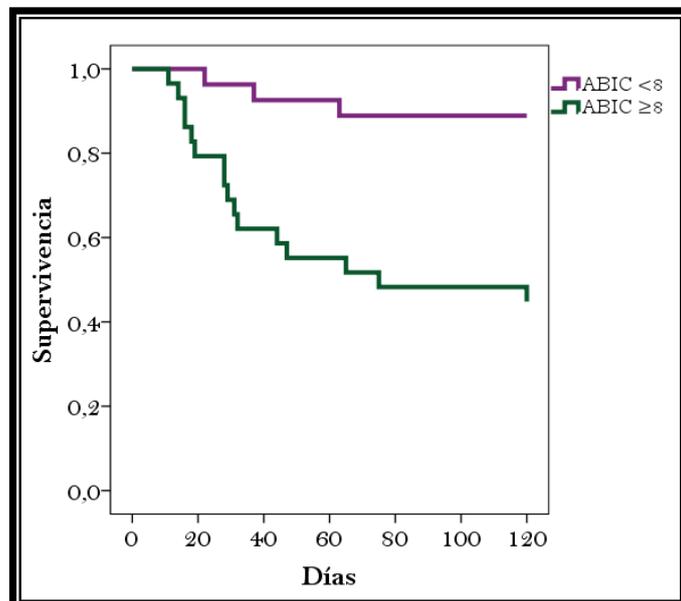


Figura R.76. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el índice ABIC a la semana

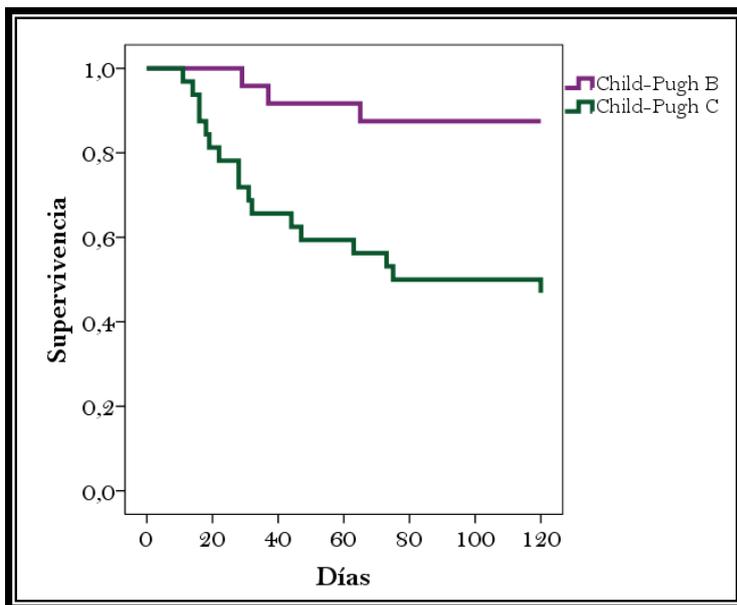


Figura R.77. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el Child-Pugh a la semana

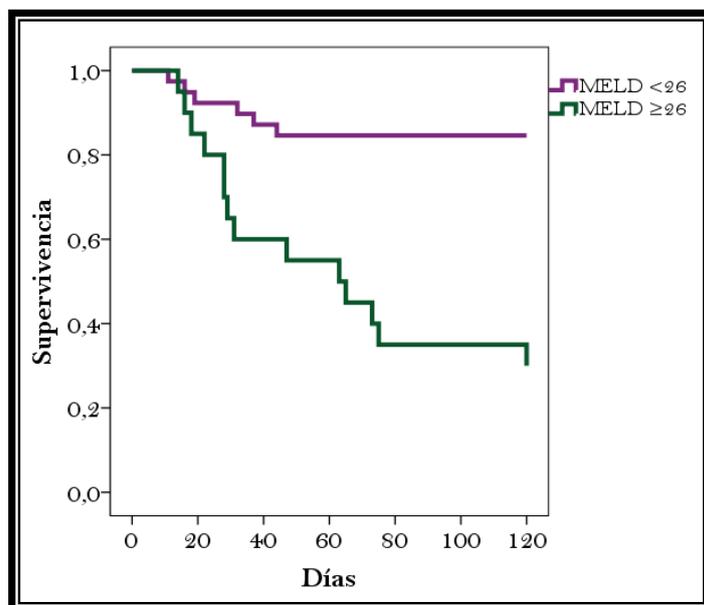


Figura R.78. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MELD a la semana

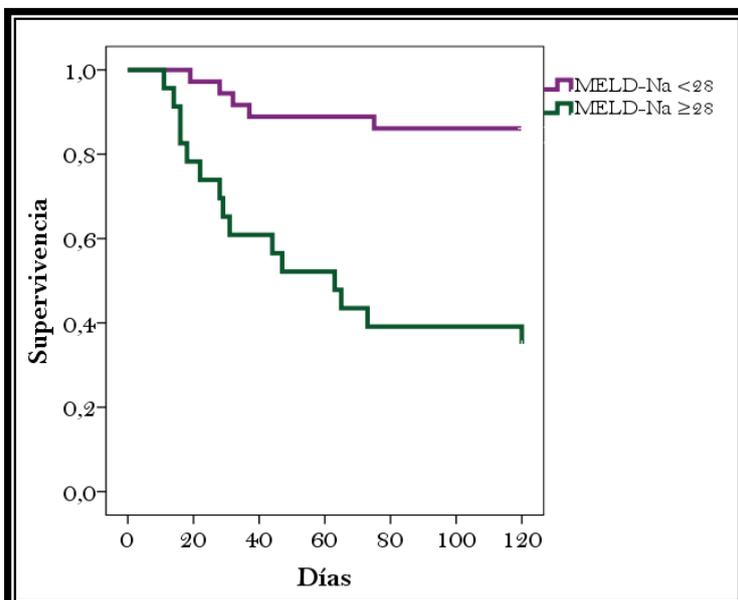


Figura R.79. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el MELD-Na a la semana

Figura R.80. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación de la FD Maddrey

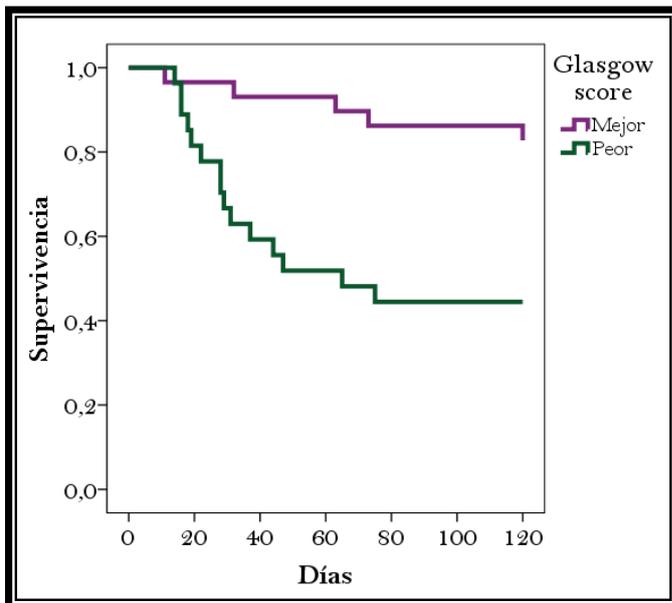
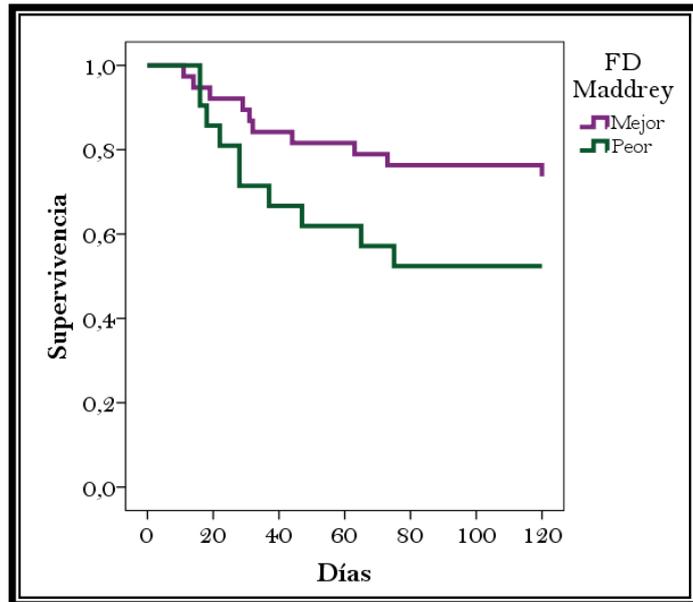
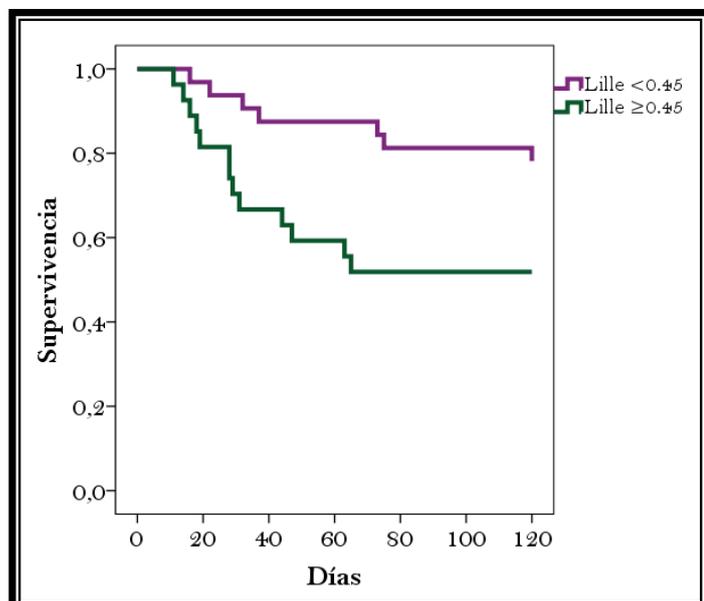


Figura R.81. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación del Glasgow score

Figura R.82. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el modelo de Lille



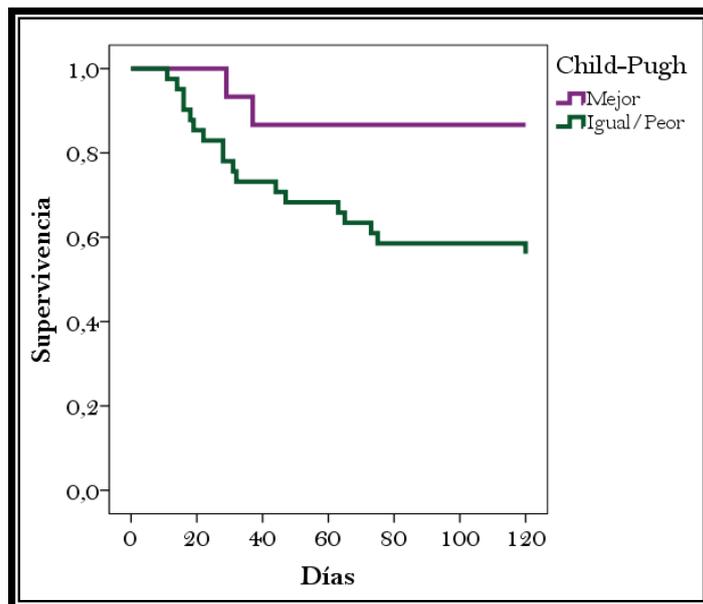


Figura R.83. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación del Child-Pugh

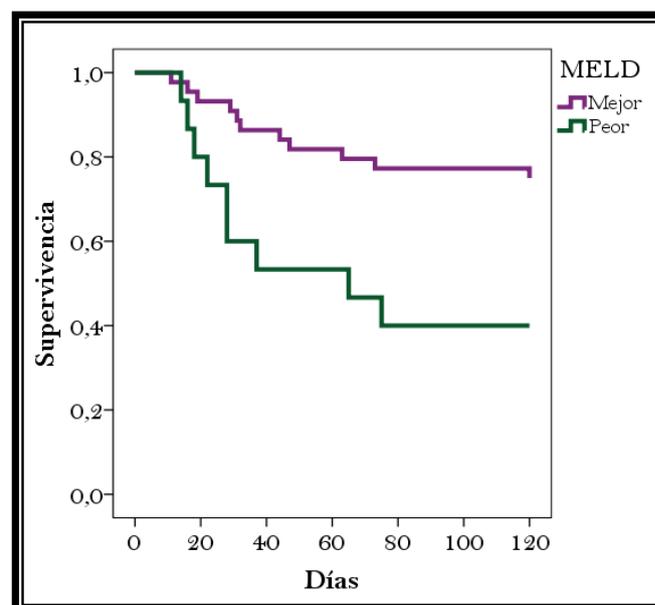


Figura R.84. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la variación del MELD

3.9. Tratamiento con corticoides

Los pacientes tratados con corticoides tenían una mortalidad ligeramente superior, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (41.0 vs 28.6%; $X^2=0.99$; $p=0.753$; Log Rank=1.13, $p=0.289$; Breslow=1.38, $p=0.241$).

3.10. Análisis multivariante

Para el correcto análisis de los datos, realizamos una regresión de Cox con aquellas variables que tenían una relación significativa al realizar las curvas de Kaplan-Meier. El análisis se realizó por separado con las variables determinadas al ingreso, a la semana y, por último, la variación. Decidimos excluir los índices pronósticos, para evitar la colinealidad con aquellas variables individuales que los componen y se relacionaban también con la mortalidad, como la bilirrubina o la creatinina, por ejemplo. Consideramos que, aunque no había significación estadística en nuestra muestra, el tratamiento con corticoides era una variable que podía ser relevante, así que la incluimos en el análisis. Por otra parte, introdujimos inicialmente las variables clínicas y aquellas variables analíticas disponibles en la práctica habitual y posteriormente lo realizamos añadiendo el MDA y las citocinas.

- Al ingreso.

Como se aprecia en la tabla R.44, la creatinina al ingreso se relacionó independientemente con la mortalidad. Encontramos que, al añadir el MDA, la IL-8 y el TNF α , se relacionaron con la mortalidad la creatinina, el MDA y tener 3 ó más criterios SIRS (tabla R.45).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	44.9 vs 0.0	7.64	0.006	7.44	0.006
VNS (≥ 4)	42.3 vs 22.2	2.79	0.095	3.13	0.077
SIRS (≥ 3)	75.0 vs 28.3	13.48	<0.001	14.61	<0.001
Bilirrubina total (≥ 16.1 mg/dL)	66.7 vs 25.5	9.32	0.002	8.57	0.003
Creatinina (≥ 1.0 mg/dL)	57.9 vs 25.6	7.14	0.008	7.32	0.007
Hiponatremia (< 135 mEq/L)	68.2 vs 13.3	5.90	0.015	4.85	0.028
Corticoides	41.0 vs 28.6	1.13	0.289	1.38	0.241
IL-8 (≥ 188.93 pg/mL)	52.6 vs 27.0	4.01	0.045	3.99	0.046
TNFα (≥ 8.70 pg/mL)	71.4 vs 24.4	8.50	0.004	6.44	0.011
MDA (≥ 20.95 mmol/mL)	66.7 vs 22.9	8.66	0.003	8.16	0.004

Tabla R.44. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Creatinina (mg/dL)	0.65	0.15	17.90	1.91 (1.42-2.58)	<0.001

Tabla R.45. Análisis multivariante de las variables al ingreso (sin MDA ni citocinas)

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Creatinina	1.46	0.40	13.14	4.30 (1.96-9.47)	<0.001
Paso 2	Creatinina	1.44	0.40	13.41	4.23 (1.96-9.15)	<0.001
	MDA (nmol/mL)	0.07	0.03	5.16	1.07 (1.01-1.14)	0.023
Paso 3	Creatinina	1.47	0.42	12.12	4.35 (1.90-9.95)	<0.001
	SIRS (≥3)	1.34	0.66	4.16	3.81 (1.05-13.76)	0.041
	MDA (nmol/mL)	0.65	0.15	17.90	1.91 (1.42-2.58)	<0.001

Tabla R.46. Análisis multivariante de las variables al ingreso (con MDA y citocinas)

- *A la semana.*

Al incluir las variables clínicas y analíticas habituales en el análisis, encontramos que tanto la presencia de encefalopatía hepática como la bilirrubina total se relacionaban independientemente con la mortalidad durante el ingreso (tabla R.48). Al añadir al análisis el MDA y la IL-6, la bilirrubina persistía como factor independientemente y se añadía la IL-6 sérica (tabla R.49).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	44.9 vs 0.0	7.64	0.006	7.44	0.006
Ascitis	57.7 vs 17.2	10.58	0.001	10.94	0.001
Encefalopatía	53.8 vs 28.2	4.33	0.038	5.24	0.022
Bilirrubina total (≥ 20.7 mg/dL)	73.2 vs 20.5	17.77	<0.001	17.17	<0.001
Act protrombina ($< 54.9\%$)	46.2 vs 10.0	6.64	0.010	5.96	0.015
Creatinina (≥ 1.0 mg/dL)	68.2 vs 13.3	5.90	0.015	4.85	0.028
Corticoides	41.0 vs 28.6	1.13	0.289	1.38	0.241
IL-6 (≥ 33.29 pg/mL)	60.0 vs 25.0	5.05	0.025	5.07	0.024
MDA (≥ 21.55 mmol/mL)	80.0 vs 18.8	17.28	<0.001	16.82	<0.001

Tabla R.47. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Bilirrubina (mg/dL)	0.83	0.20	17.49	1.09 (1.05-1.13)	<0.001
Paso 2	Bilirrubina	0.92	0.22	17.54	1.10 (1.05-1.14)	<0.001
	Encefalopatía	1.11	0.50	4.82	3.02 (1.13-8.10)	0.028

Tabla R.48. Análisis multivariante de las variables a la semana (sin MDA ni citocinas)

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	IL-6 (pg/mL)	0.22	0.10	4.41	1.02 (1.00-1.04)	0.036
Paso 2	Bilirrubina	0.99	0.29	11.89	1.10 (1.04-1.17)	0.001
	IL-6	0.22	0.10	5.24	1.02 (1.00-1.04)	0.022

Tabla R.49. Análisis multivariante de las variables a la semana (con MDA y citocinas)

- Variación

Ninguna variable se relacionó independientemente con la mortalidad, pero tras añadir la variación del MDA en el análisis, encontramos que se era el único factor independiente (tabla R.51).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	44.9 vs 0.0	7.64	0.006	7.44	0.006
Act protrombina (<+11.0%)	46.2 vs 10.0	6.68	0.010	6.04	0.014
Bilirrubina total (≥+2.40 mg/dL)	55.0 vs 23.1	7.55	0.006	8.20	0.004
Corticoides	41.0 vs 28.6	1.13	0.289	1.38	0.241
Δ MDA (mejor/peor)	47.6 vs 21.1	3.88	0.049	4.63	0.031

Tabla R.50. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Δ MDA (mejor/peor)	0.10	0.39	7.29	1.11 (1.03-1.20)	0.007

Tabla R.51. Análisis multivariante de la evolución de las variables (con MDA)

4. Mortalidad a los 180 días

De los 62 pacientes estudiados, 24 fallecieron tras 180 días de seguimiento (38.7%). En la tabla R.52 se detallan las causas.

Causa de exitus	Número de pacientes (%)
Fallo hepático	4 (16.7)
Sangrado por varices esofágicas	2 (8.3)
Sepsis	13 (54.2)
Síndrome hepatorenal	3 (12.5)
Neoplasia	1 (4.2)
Desconocida	1 (4.2)

Tabla R.52. Causas de exitus a los 180 días

4.1. Características clínicas

Ni la edad en el momento del ingreso, ni los gramos diarios de etanol ingeridos o los años de abuso se relacionaron con la mortalidad. Nuevamente, el *sexo* sí guardó relación con la probabilidad de exitus, siendo más frecuente en los hombres (46.9 vs 7.7%; $X^2=5.12$, $p=0.024$; Log Rank=5.73, $p=0.017$; Breslow=5.60, $p=0.018$). Ni la encefalopatía hepática ni la ascitis al ingreso se relacionaban con la mortalidad, pero sí lo hicieron al ser analizadas tras la primera semana, tanto la *encefalopatía* (61.5 vs 30.8%; $X^2=2.71$, $p=0.10$; Log Rank=5.33, $p=0.021$; Breslow=5.94, $p=0.015$) como la *ascitis* (57.7 vs 24.1%; $X^2=5.11$, $p=0.024$; Log Rank=7.68, $p=0.004$; Breslow=8.52, $p=0.004$).

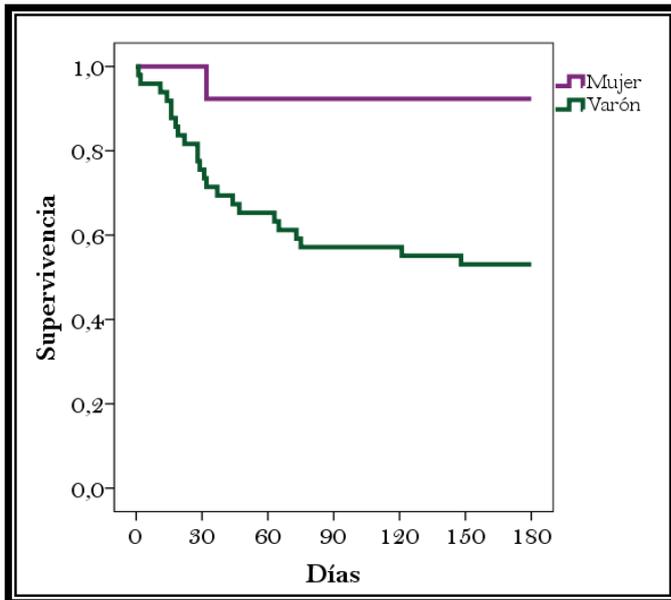


Figura R.85. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el sexo

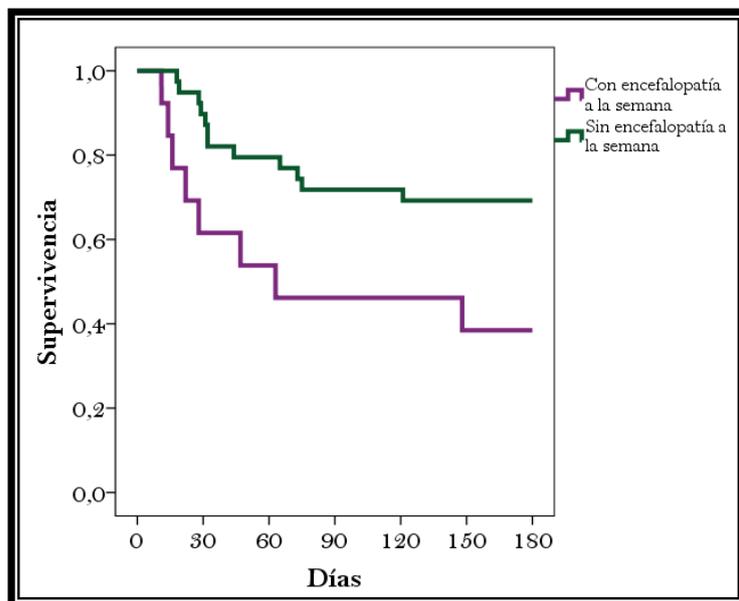


Figura R.86. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la presencia de encefalopatía a la semana

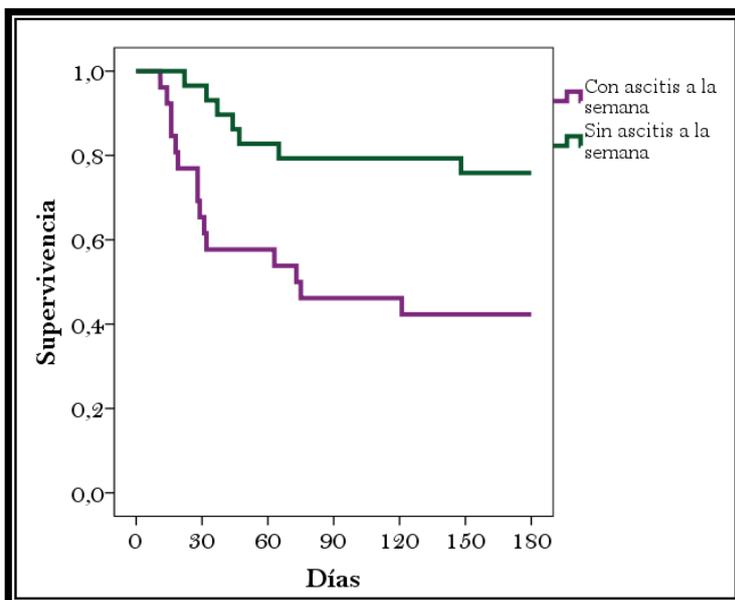


Figura R.87. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la presencia de ascitis a la semana

4.2. Valoración nutricional

Ninguno de los parámetros nutricionales se relacionó con la probabilidad de éxitus a los 180 días, salvo el *peso corporal* (79.0 (± 13.8) vs 69.2 Kg (± 13.6), $t=2.49$, $p=0.016$). Como se explicó anteriormente, al analizar por separado a hombres y mujeres esta diferencia desaparecía.

4.3 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Al analizar por separado los criterios de SIRS, encontramos que sólo el *criterio de FC* (46.9 vs 27.6%; Log Rank=3.25, $p=0.072$; Breslow=4.13, $p=0.042$) y el *respiratorio* (53.9 vs 31.8%; Log Rank=3.93, $p=0.047$; Breslow=5.13, $p=0.023$) se relacionaron con la mortalidad a los 180 días. Por otra parte, cumplir el criterio para el diagnóstico de SIRS (≥ 2) no se relacionaba, pero sí cuando el punto de corte fue ≥ 3 (75.0 vs 32.1%; Log Rank=12.09, $p=0.001$; Breslow=13.65, $p<0.001$).

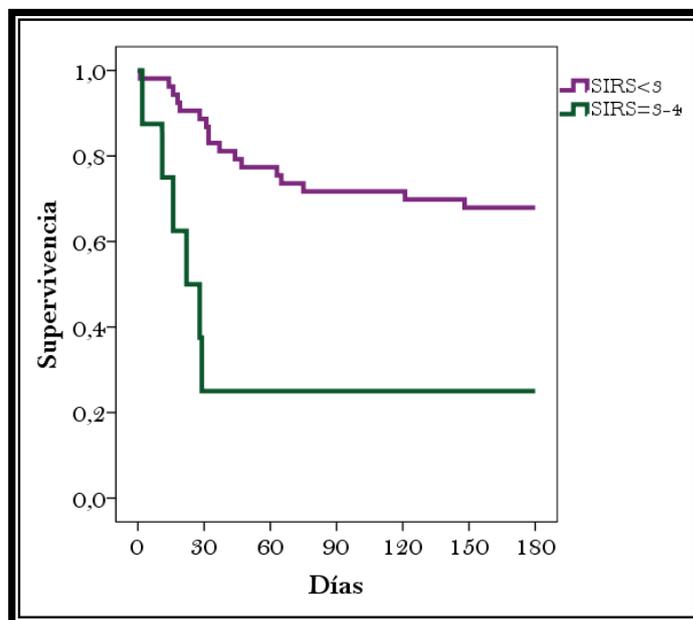


Figura 88. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según SIRS

4.4. Complicaciones durante el ingreso

De las complicaciones registradas durante el ingreso hospitalario inicial, encontramos que había diferencias en la mortalidad a los 180 días en los siguientes casos: *infección nosocomial* (62.5 vs 30.4%; $X^2=3.88$, $p=0.049$; Log Rank=4.43, $p=0.035$; Breslow=3.33, $p=0.068$), *neumonía nosocomial* (75.0 vs 30.0%; $X^2=6.47$, $p=0.011$; Log Rank=8.92, $p=0.003$; Breslow=7.31, $p=0.007$) y *síndrome hepatorenal tipo I* (100 vs 33.9%; $X^2=5.86$, $p=0.016$; Log Rank=18.11, $p<0.001$; Breslow=17.09, $p<0.001$).

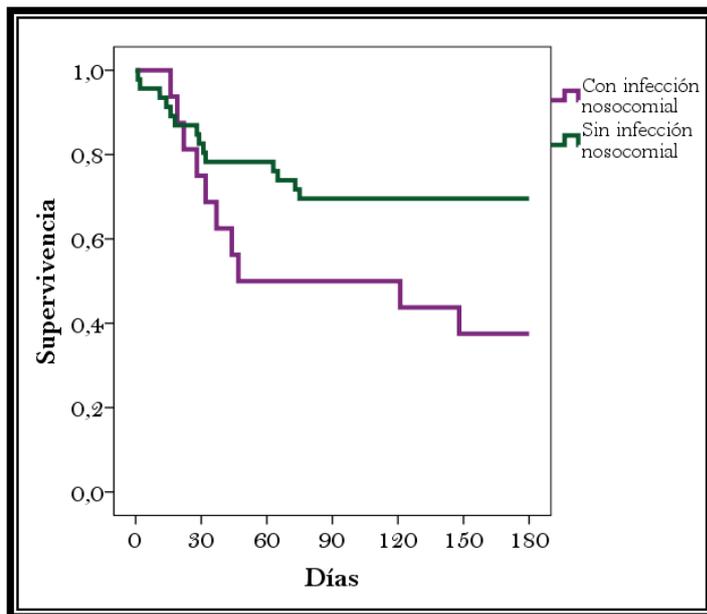


Figura R.89. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el desarrollo de infección nosocomial

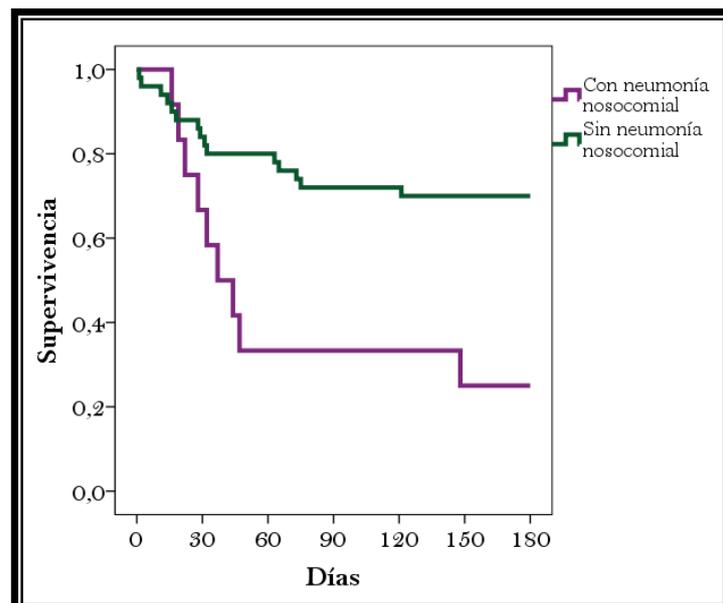


Figura R.90. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el desarrollo de neumonía nosocomial

4.5. Valores de laboratorio

- Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno y ferritina)

Ninguna de las variables estudiadas se relacionó con la probabilidad de éxitus a los 180 días.

- Función hepática (actividad de protrombina, albúmina y bilirrubina)

En el momento del ingreso, sólo la *bilirrubina total* se relacionó de forma clara con la muerte a los 180 días (14.5 [9.6-26.5] vs 7.5 mg/dL [4.6-14.4], $Z=3.01$, $p=0.003$; ≥ 16.1 mg/dL -4to cuartil-, 66.7 vs 29.8%; Log Rank=7.62, $p=0.006$; Breslow=7.18, $p=0.007$). Esta asociación era mayor al determinarla tras la primera semana (19.7 [10.9-29.6] vs 5.1 mg/dL [3.6-15.4], $Z=3.58$, $p<0.001$; ≥ 20.1 mg/dL -4to cuartil-, 73.3 vs 25%; Log Rank=15.10, $p<0.001$; Breslow=14.93, $p<0.001$). En la primera semana, también la *actividad de protrombina* se relacionó significativamente con la mortalidad (44.8% ± 14.0 vs 51.3 ± 15.3 , $t=1.64$, $p=0.106$; $\leq 54.9\%$ -3er tercil-, 48.7 vs 15.0%; $p=0.024$; Log Rank=5.86, $p=0.016$; Breslow=5.52, $p=0.019$). Por último, la *variación de la bilirrubina* se relacionó también con una mortalidad mayor (+2.9 [-1.4 - +8.7] vs -1.2 [-2.7 - +0.7], $Z=2.23$, $p=0.025$; $\leq +2.40$ mg/dL -3er tercil-, 60.0 vs 25.6%; Log Rank=8.86, $p=0.003$; Breslow=9.67, $p=0.002$), así como la de la *actividad de protrombina* (+5.3% ± 11.6 vs +11.0 ± 13.1 , $t=1.70$, $p=0.094$; $\leq +11\%$ -3er tercil-, 48.7 vs 15.0%; Log Rank=5.89, $p=0.015$; Breslow=5.60, $p=0.018$).

- Variables relacionadas con la inflamación hepática (GOT, GPT) y colestasis (GGT y FA)

Ninguna de las variables de citolisis y colestasis se relacionaron con la mortalidad.

Variable	Fallecidos vs vivos	Valor p	Supervivencia	Log Rank	Breslow
Bilirrubina (mg/dL)					
Ingreso	14.5 [9.6-26.5] vs 7.5 mg/dL [4.6-14.4]	Z=3.01 p=0.003	≥16.1 mg/dL (4 ^{to} cuartil) 66.7 vs 29.8%	7.62 p=0.006	7.18 p=0.007
Semana	19.7 [10.9-29.6] vs 5.1 [3.6-15.4]	Z=3.58 p<0.001	≥20.1 mg/dL (4 ^{to} cuartil) 73.3 vs 25.0%	15.10 p<0.001	14.93 p<0.001
Variación	+2.9 [-1.4 - +8.7] vs -1.2 [-2.7 - +0.7]	Z=2.23 p=0.025	≥+2.40 mg/dL (3 ^{er} tercil) 60.0 vs 25.6%	8.86 p=0.003	9.67 p=0.002
AP (%)					
Ingreso	40.2 ±8.8 vs 40.2 ±11.2	NS		NS	NS
Semana	44.8% ±14.0 vs 51.3 ±15.3	t=1.64 p=0.106	≤54.9% (3 ^{er} tercil) 48.7 vs 15.0%	5.86 p=0.016	5.52 p=0.019
Variación	+5.3% ±11.6 vs +11.0 ±13.1	t=1.70 p=0.094	≤+11.0% (3 ^{er} tercil) 48.7 vs 15.0%	5.89 p=0.015	5.60 p=0.018
Albúmina (g/dL)					
Ingreso	2.8 ±0.4 vs 2.8 ±0.5	NS		NS	NS
Semana	3.0 ±0.5 vs 3.1 ±0.6	NS		NS	NS
Variación	+0.2 ±0.5 vs +0.3 ±0.5	NS		NS	NS

Tabla R.53. Función hepática. Relación con la mortalidad a los 180 días

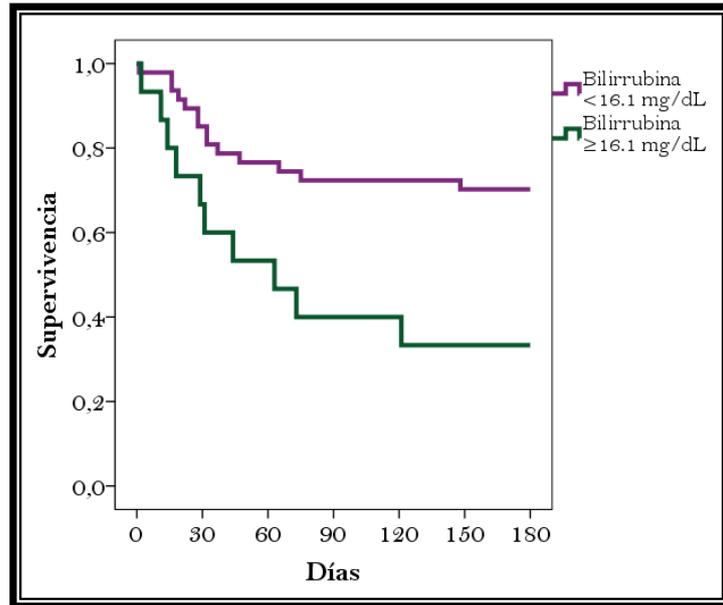


Figura R.91. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la bilirrubina al ingreso

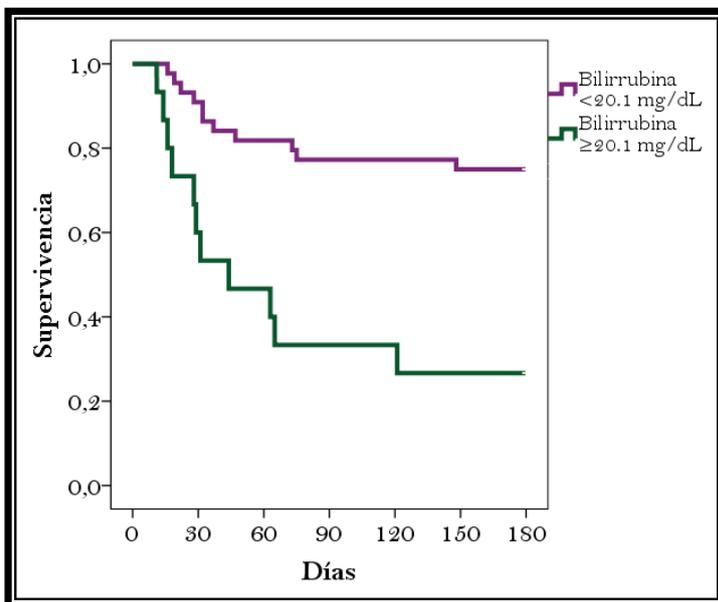


Figura R.92. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la bilirrubina a la semana

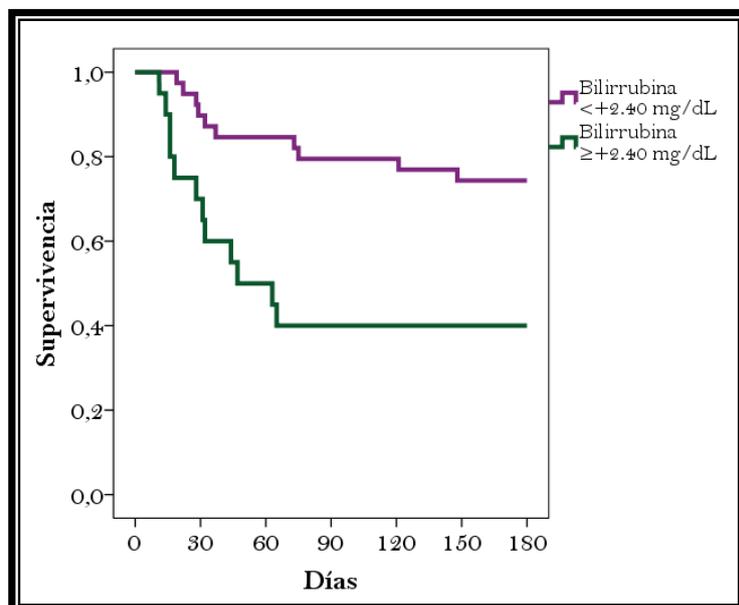


Figura R.93. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación de la bilirrubina

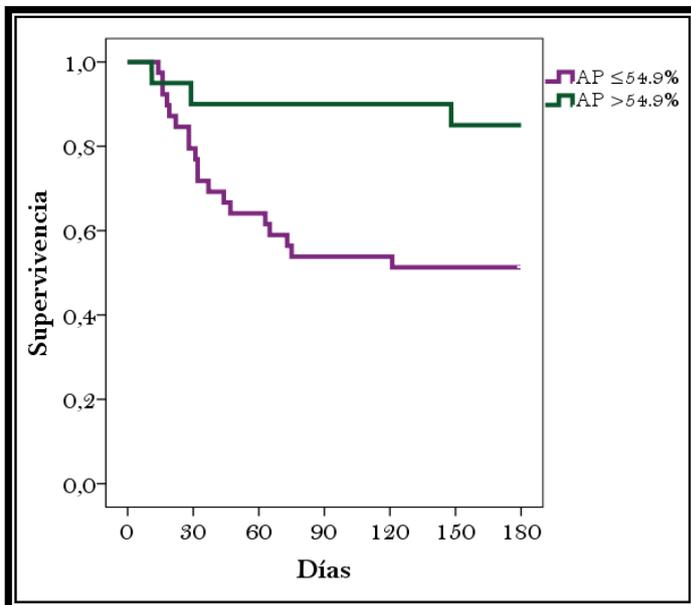


Figura R.94. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la AP a la semana

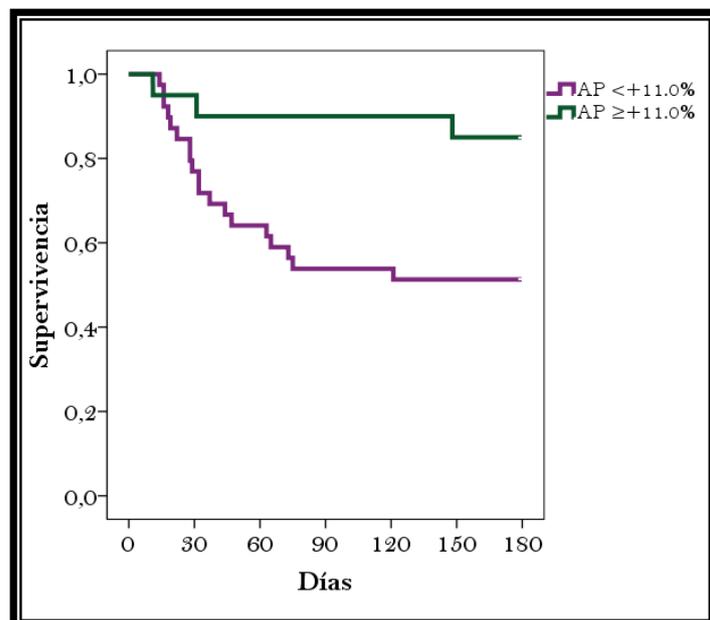


Figura R.95. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación de la AP

- Función renal y iones

Los niveles séricos de *creatinina* elevados al ingreso se relacionaron con la probabilidad de exitus (0.8 mg/dL [0.6-2.0] vs 0.6 [0.5-0.8], $Z=2.47$, $p=0.013$; ≥ 1.0 mg/dL, 57.9 vs 30.2%; Log Rank=5.43, $p=0.020$; Breslow=5.89, $p=0.015$), al igual que los de *BUN* (20.5 mg/dL [11.8-42.0] vs 11.5 [6.0-16.3], $Z=2.28$, $p=0.023$; ≥ 25 mg/dL, 62.5 vs 30.4%; Log Rank=6.29, $p=0.012$; Breslow=6.44, $p=0.011$). La presencia de *hiponatremia* también predecía una mayor mortalidad (57.1 vs 24.2%; $X^2=5.56$, $p=0.018$; Log Rank=5.75, $p=0.016$; Breslow=4.57, $p=0.033$). Tras la primera semana, la concentración sérica de *creatinina* también se asoció con la mortalidad (0.8 mg/dL [0.7-1.3] vs 0.6 [0.5-0.8], $Z=2.79$, $p=0.005$; 75.0 vs 32.0%; ≥ 1.0 mg/dL; Log Rank=6.44, $p=0.011$; Breslow=5.76, $p=0.016$). Los niveles de *BUN a la semana* también (20.5 mg/dL [11.8-42.0] vs 13.0 [10.0-18.0], $Z=2.64$, $p=0.008$; ≥ 25 mg/dL, 75.0 vs 28.3%; Log Rank=8.52, $p=0.004$; Breslow=6.77, $p=0.009$). La evolución de estas variables no se relacionó con la probabilidad de exitus a los 180 días.

Variable	Fallecidos vs vivos	Valor p	Supervivencia	Log Rank	Breslow
Creatinina (mg/dL)					
Ingreso	0.8 [0.6-2.0] vs 0.6 [0.5-0.8]	$Z=2.47$ $p=0.013$	≥ 1.0 mg/dL 57.9 vs 30.2%	5.43 $p=0.020$	5.89 $p=0.015$
Semana	0.8 [0.7-1.3] vs 0.6 [0.5-0.8]	$Z=2.79$ $p=0.005$	≥ 1.0 mg/dL 75.0 vs 32.0%	6.44 $p=0.011$	5.76 $p=0.016$
BUN (mg/dL)					
Ingreso	20.5 [11.8-42.0] vs 11.5 [6.0-16.3]	$Z=2.28$ $p=0.023$	≥ 25.0 mg/dL 62.5 vs 30.4%	6.29 $p=0.012$	6.44 $p=0.011$
Semana	20.5 [11.8-42.0] vs 13.0 [10.0-18.0]	$Z=2.64$ $p=0.008$	≥ 25.0 mg/dL 75.0 vs 28.3%	8.52 $p=0.004$	6.77 $p=0.009$
[Na⁺] (mEq/L)					
Ingreso	<135 mEq/L 57.1 vs 24.2%	$X^2=5.56$ $p=0.018$	<135 mEq/L 57.1 vs 24.2%	5.75 $p=0.016$	4.57 $p=0.033$
Semana	<135 mEq/L 37.9 vs 36.7%	NS		NS	NS

Tabla R.54. Función renal y iones. Relación con la mortalidad a los 180 días

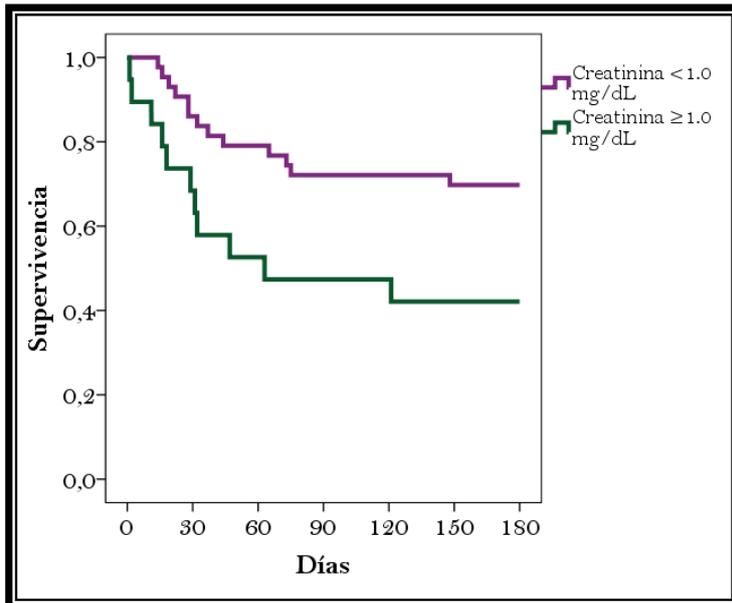


Figura R.96. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la creatinina al ingreso

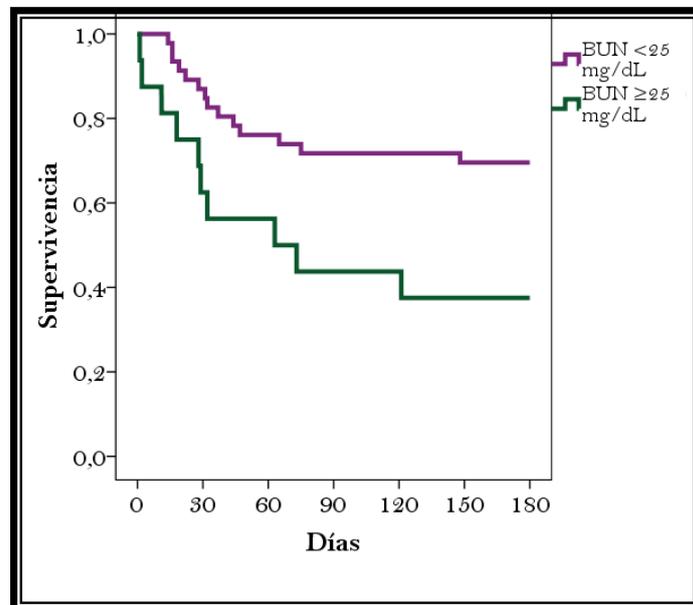


Figura R.97. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el BUN al ingreso

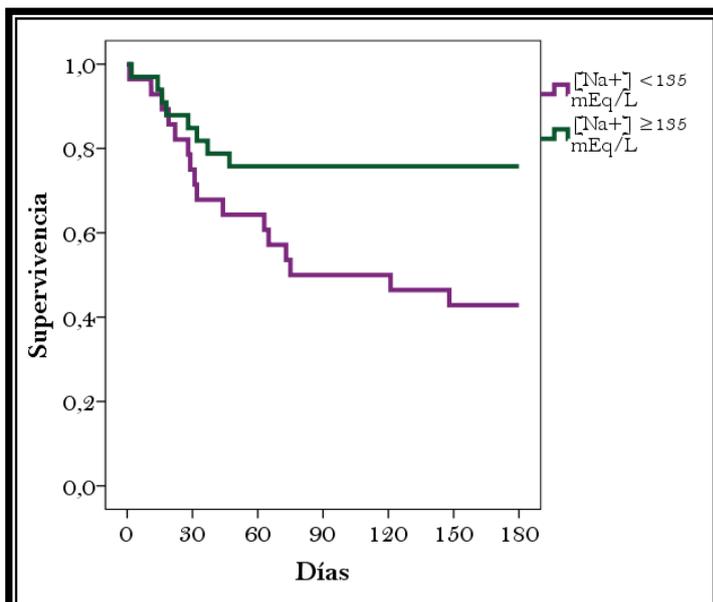


Figura R.98. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la [Na+] al ingreso

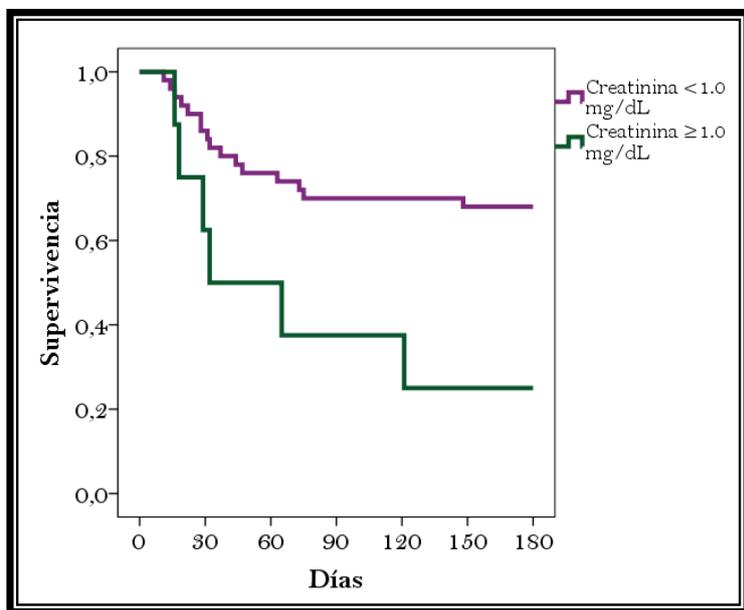
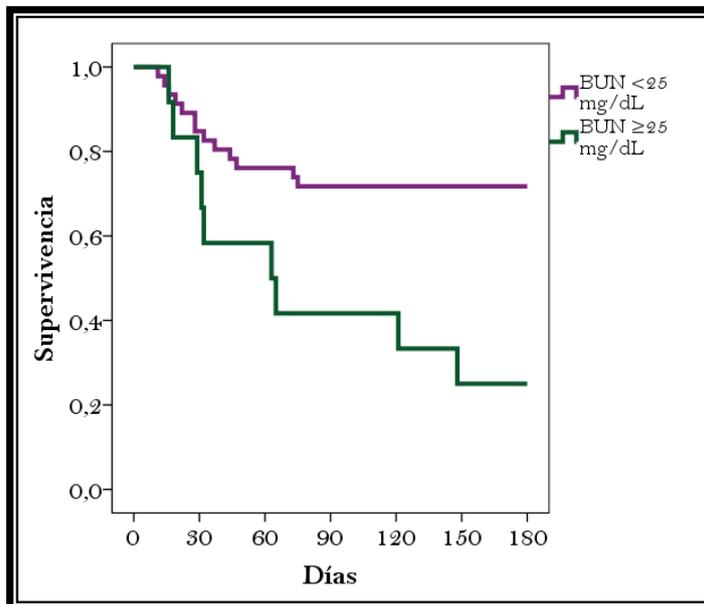


Figura R.99. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la creatinina a la semana

Figura R.100. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el BUN a la semana



4.6. Citocinas inflamatorias

En el momento del ingreso hospitalario, los niveles de *IL-8* se relacionaron con la probabilidad de exitus (≥ 188.93 pg/mL -3^{er} tercil-, 57.9 vs 29.7%; $X^2=3.08$, $p=0.079$; Log Rank=4.45, $p=0.035$; Breslow=4.22, $p=0.040$), al igual que los de *TNF α* (≥ 8.70 pg/mL -4^{to} cuartil-, 71.4 vs 29.3%; $X^2=6.07$, $p=0.014$; Log Rank=6.76, $p=0.009$; Breslow=5.12, $p=0.024$). Al determinar los niveles séricos tras la primera semana, encontramos que la *IL-8* continuó relacionándose con la mortalidad a los 180 días (≥ 254.79 pg/mL -4^{to} cuartil-, 52.4 vs 20.0%; $X^2=3.34$, $p=0.068$; Log Rank=4.41, $p=0.036$; Breslow=4.11, $p=0.043$). Por último, la concentración de *IL-6 a la semana* también se relacionó con la mortalidad (≥ 33.29 pg/mL -4^{to} cuartil-, 60.0 vs 31.2%; $X^2=1.59$, $p=0.207$; Log Rank=3.57, $p=0.059$; Breslow=3.88, $p=0.049$).

	Fallecidos vs vivos	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
IL-8 ingreso ≥ 188.93 pg/mL (3 ^{er} tercil)	57.9 vs 29.7%	4.45	0.035	4.22	0.040
TNFα ingreso ≥ 8.70 pg/mL (4 ^{to} cuartil)	71.4 vs 29.3%	6.76	0.009	5.12	0.024
IL-6 semana ≥ 33.29 pg/mL (4 ^{to} cuartil)	60.0 vs 31.2%	3.57	0.059	3.88	0.049
IL-8 semana ≥ 254.79 pg/mL (4 ^{to} cuartil)	52.4 vs 20.0%	4.41	0.036	4.11	0.043

Tabla R.55. Citocinas inflamatorias. Relación con la mortalidad a los 180 días

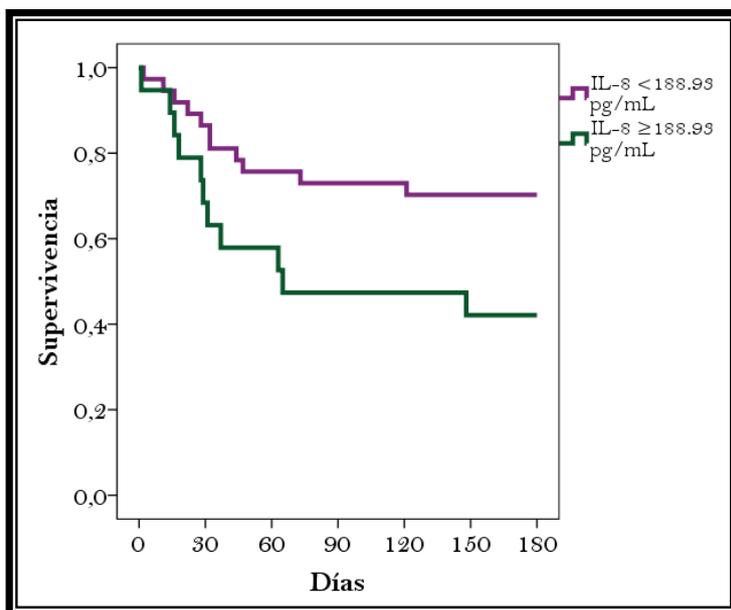


Figura R.101. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la IL-8 al ingreso

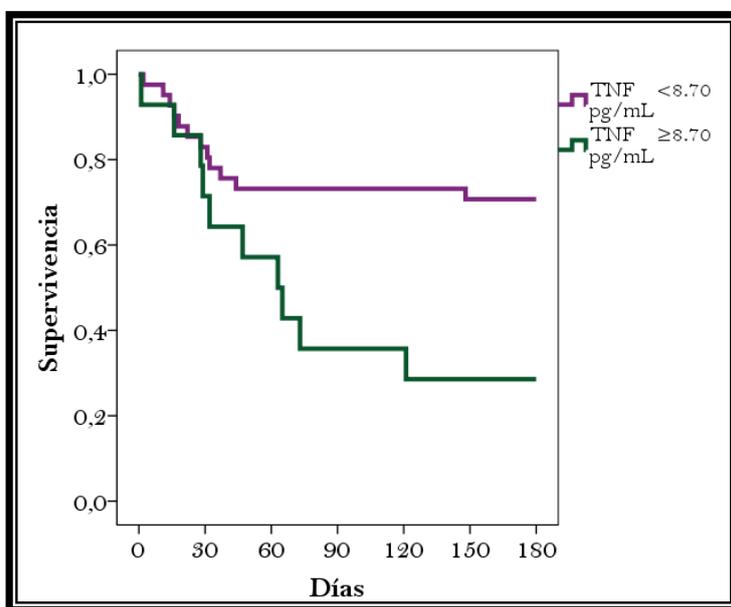


Figura R.102. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el TNFα al ingreso

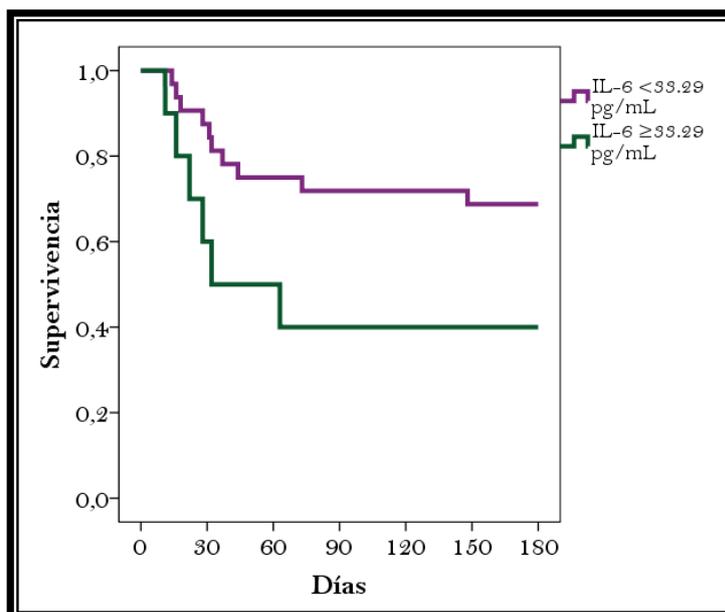


Figura R.103. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la IL-6 a la semana

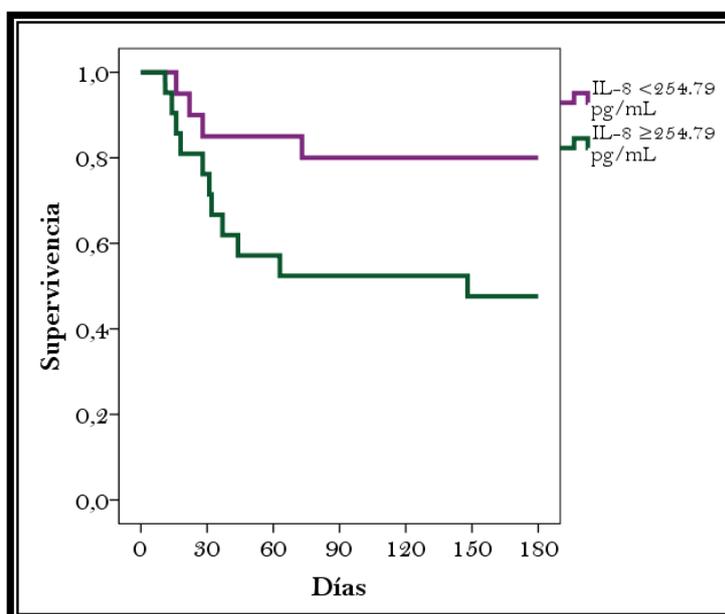


Figura R.104. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la IL-8 a la semana

4.7. Peroxidación lipídica

En el momento del ingreso, las concentraciones séricas de *MDA* se relacionaron con la probabilidad de exitus a los 180 días (19.12 nmol/mL [9.31-27.55] vs 7.73 [4.85-11.03], $Z=3.38$, $p=0.001$; ≥ 13.46 nmol/mL -3er tercil-, 68.8 vs 22.6%; Log Rank=9.06, $p=0.003$; Breslow=7.62, $p=0.006$). Tras la primera semana, los niveles elevados de *MDA* también se relacionaron de forma muy marcada con la mortalidad (21.73 nmol/mL [8.72-36.49] vs 6.07 [4.60-11.21], $Z=3.76$, $p<0.001$; ≥ 19.59 nmol/mL-4to cuartil-, 90.0 vs 21.9%; Log Rank=23.08, $p<0.001$; Breslow=21.84, $p<0.001$). Por último, la variación durante este tiempo de los niveles séricos también lo hizo (-1.39 nmol/mL [+1.36 - +8.37] vs -1.27 [-3.67 - +1.01], $Z=2.02$, $p=0.044$; $\leq +1.18$ nmol/mL -3er tercil-, 60.0 vs 33.3%; Log Rank=5.82, $p=0.016$; Breslow=7.05, $p=0.008$).

	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
MDA ingreso ≥ 13.46 nmol/mL (3 ^{er} tercil)	68.8 vs 22.6	9.06	0.003	7.62	0.006
MDA semana ≥ 19.59 nmol/mL (4 ^{to} cuartil)	90.0 vs 21.9	23.08	<0.001	21.84	<0.001
MDA $\leq +1.18$ nmol/mL (3 ^{er} tercil)	61.5 vs 28.6	5.82	0.016	7.05	0.008

Tabla R.56. MDA sérico. Relación con la mortalidad a los 180 días

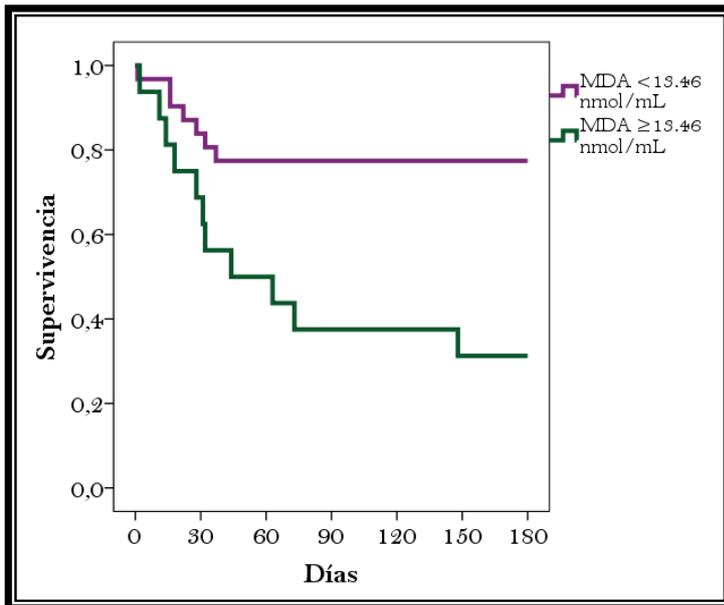


Figura R.105. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MDA al ingreso

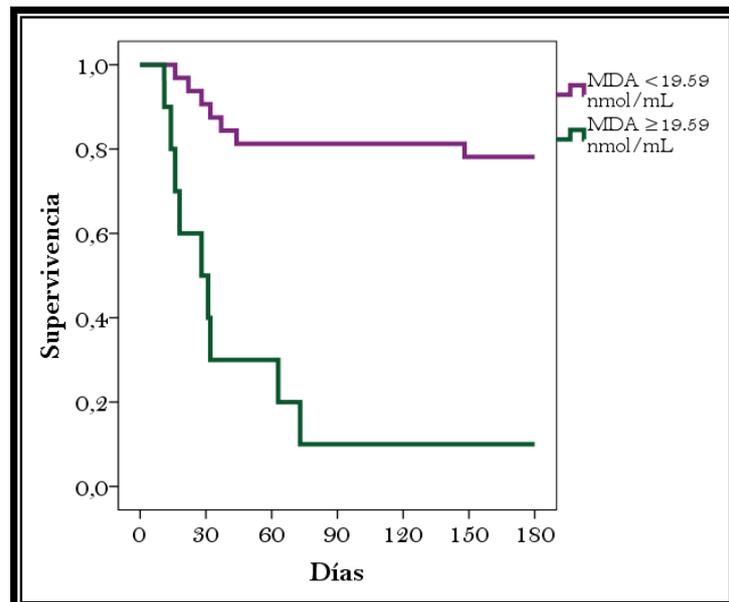


Figura R.106. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MDA a la semana

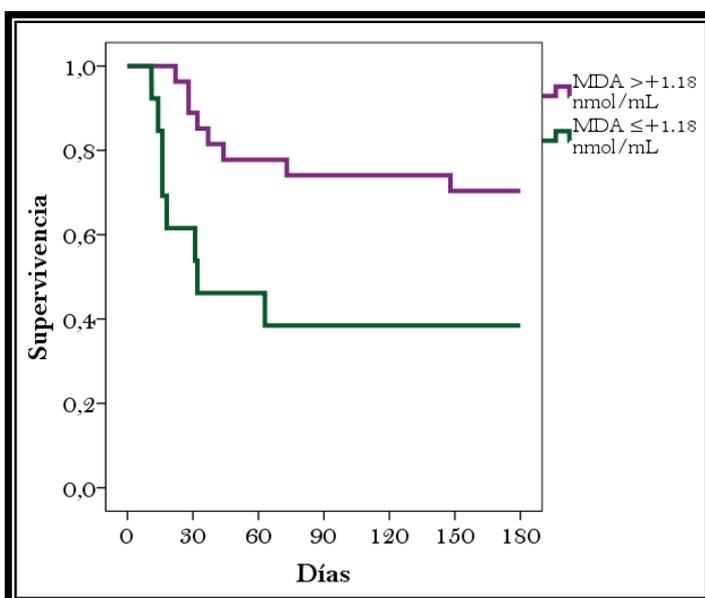


Figura R.107. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación del MDA

4.8. Índices pronósticos

4.8.1 Índices pronósticos desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica

Ninguno de los índices determinado en el momento del ingreso se relacionó con la mortalidad. Tras la primera semana se relacionaron con la mortalidad el índice *ABIC* (8.7 [8.0-9.1] vs 7.7 [6.9-8.4], $Z=2.84$, $p=0.004$; ≥ 8.0 -3^{er} tercil-, 68.4 vs 21.6%; Log Rank=14.50, $p<0.001$; Breslow=14.25, $p<0.001$), la *FD Maddrey* (58.3 [49.0-73.5] vs 38.4 [25.2-52.3], $Z=3.19$, $p=0.001$; ≥ 56.6 -3^{er} tercil, 65.0 vs 23.1%; Log Rank=12.78, $p<0.001$; Breslow=13.23, $p<0.001$), y el *Glasgow score* (9 [8-9] vs 7 [6-8], $Z=2.89$, $p=0.004$; ≥ 9 -mediana-, 66.7 vs 22.9%; Log Rank=11.69, $p=0.001$; Breslow=11.01, $p=0.001$). Por último, el empeoramiento tanto de de la *FD Maddrey* (-0.3 [-8.5 -+7.1] vs -7.7 [-21.1- +0.2], $Z=2.41$, $p=0.016$; 52.4 vs 28.9%, Log Rank=3.64, $p=0.056$; Breslow=3.76, $p=0.053$), como del *Glasgow* (0 [-1 - +1] vs -1 [-2 - 0], $Z=2.02$, $p=0.043$; 59.3 vs 20.7%, Log Rank=10.40, $p=0.001$; Breslow=11.00, $p=0.001$) se relacionaron con la mortalidad. El *modelo de Lille* predijo la mortalidad a los 180 días cuando se establecía el punto de corte fijado en el estudio original (0.73 [0.24-0.91] vs 0.30 [0.05-0.62], $Z=2.85$, $p=0.004$; ≥ 0.45 ; 51.9 vs 25.0%; Log Rank=5.75, $p=0.017$; Breslow=6.53, $p=0.011$).

4.8.2 Índices pronósticos utilizados en la hepatitis aguda alcohólica, pero que no fueron creados específicamente para su evaluación

Como se expone en la tabla R.56, sólo el *MELD* (27.5 [22.0-33.5] vs 24 [20.8-27.0], $Z=2.14$, $p=0.032$; ≥ 27.0 -3^{er} tercil-, 58.3 vs 26.3%; Log Rank=7.17, $p=0.007$; Breslow=7.16, $p=0.007$) y el *MELD-Na* (≥ 27.0 -mediana-, 53.1 vs 24.1%; Log Rank=6.24, $p=0.012$; Breslow=6.86, $p=0.009$) predijeron la mortalidad cuando fueron calculados en el ingreso. Por el contrario, tras las primera semana de ingreso, tanto el *MELD* (26.0 [23.8-29.5] vs 19.0 [16.0-24.0], $Z=3.61$, $p<0.001$; ≥ 26.0 -3^{er} tercil-, 70.0 vs 20.5%; Log Rank=14.82, $p<0.001$; Breslow=13.23, $p<0.001$) como el *MELD-Na* (29.0 [27.0-31.3] vs 23.0 [19.5-27.0], $Z=3.82$, $p<0.001$; ≥ 28 -3^{er} tercil-, 69.6 vs 16.7%; Log Rank=19.95, $p<0.001$; Breslow=19.51, $p<0.001$) y la *clasificación de Child-Pugh* (10 [9-12] vs 9 [8-10], $Z=2.37$, $p=0.018$; A y B vs C, 53.1 vs 20.8%; Log Rank=6.53, $p=0.011$; Breslow=7.09, $p=0.008$), se relacionaron con la mortalidad a los 180 días. Por último, el *empeoramiento del MELD* (-1.0 [-4.0 - +1.8] vs -4.0 [-6.0 - -1.0], $Z=2.41$, $p=0.016$; 66.7 vs 27.3%; Log Rank=9.93, $p=0.002$; Breslow=10.15, $p=0.001$) y del *Child-Pugh* (0 [-1 - 0] vs -1 [-2 - 0], $Z=2.03$, $p=0.042$; 47.6 vs 27.6%, Log Rank=2.77, $p=0.096$; Breslow=3.27, $p=0.070$) se relacionaron con la mortalidad a los 180 días.

	Ingreso	Valor p	Semana	Valor p	Variación	Valor p
Maddrey		NS	58.3 [49.0-73.5] vs 38.4 [25.2-52.5]	Z=3.19 p<0.001	-0.3 [-8.5 - +7.1] vs -7.7 [-21.1- +0.2]	Z=2.41 p=0.016
Glasgow		NS	9 [8-9] vs 7 [6-8]	Z=2.89 p=0.004	0 [-1 - +1] vs -1 [-2 - 0]	Z=2.02 p=0.043
ABIC		NS	8.7 [8.0-9.1] vs 7.7 [6.9-8.4]	Z=2.84 p=0.004		NS
Lille					0.73 [0.24-0.91] vs 0.30 [0.05-0.62]	Z=2.85 p=0.004
Child-Pugh		NS	10 [9-12] vs 9 [8-10]	Z=2.37 p=0.018	0 [-1 - 0] vs -1 [-2 - 0]	Z=2.03 p=0.042
MELD	27.5 [22-33.5] vs 24 [20.8-27]	Z=2.14 p=0.032	26 [23.8-29.5] vs 19 [16-24]	Z=3.61 p<0.001	-1 [-4 - +1.8] vs -4 [-6 - -1]	Z=2.41 p=0.016
MELD-Na	31 [27-35.5] vs 26 [22.5-30]	Z=2.44 p=0.015	29 [27-31.3] vs 23 [19.5-27],	Z=3.82 p<0.001		NS

Tabla R.57. Índices pronósticos. Relación con la mortalidad a los 180 días

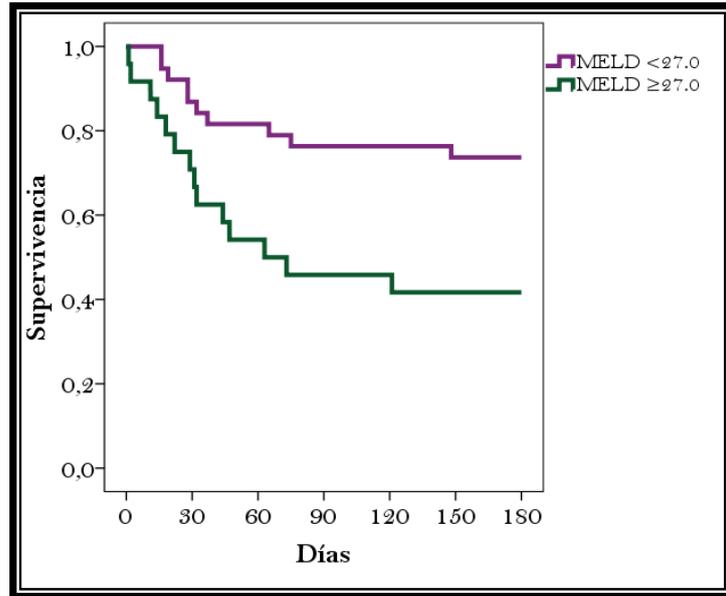


Figura R.108. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MELD al ingreso

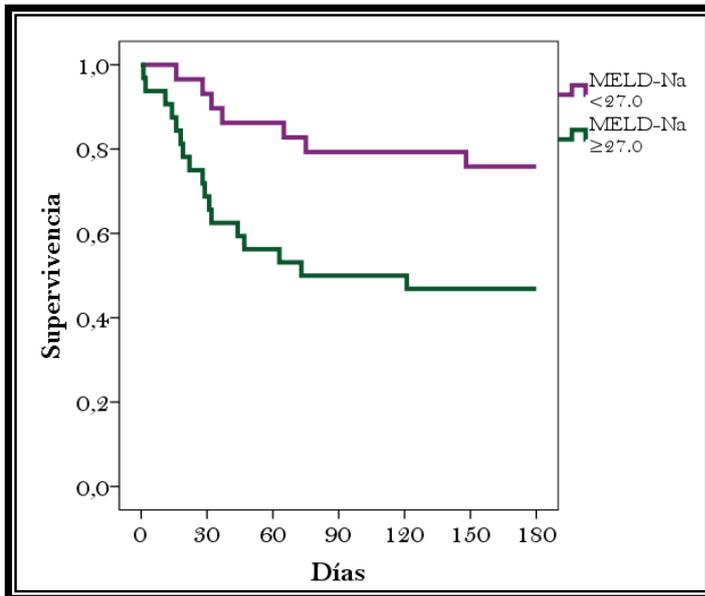


Figura R.109. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MELD-Na al ingreso

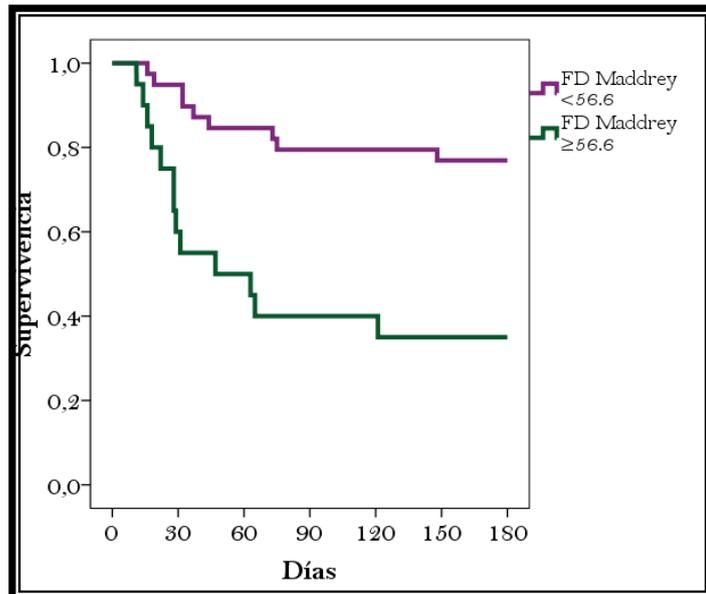


Figura R.110. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la FD Maddrey a la semana

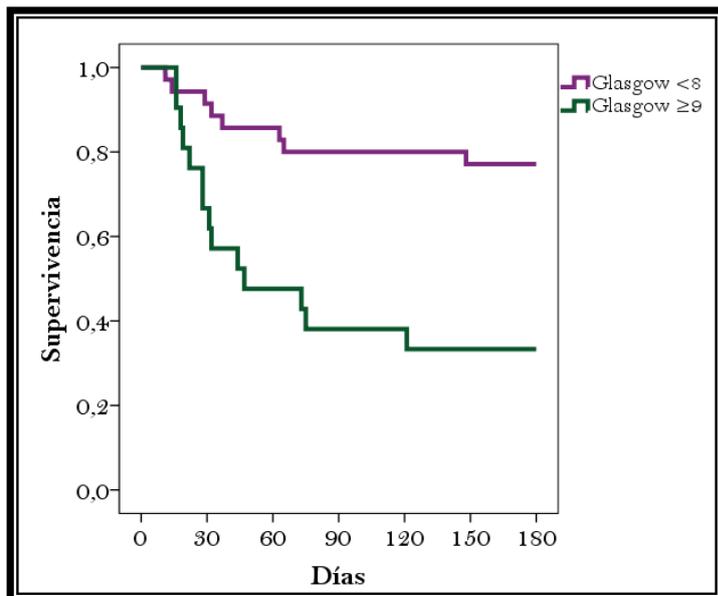


Figura R.111. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el Glasgow a la semana

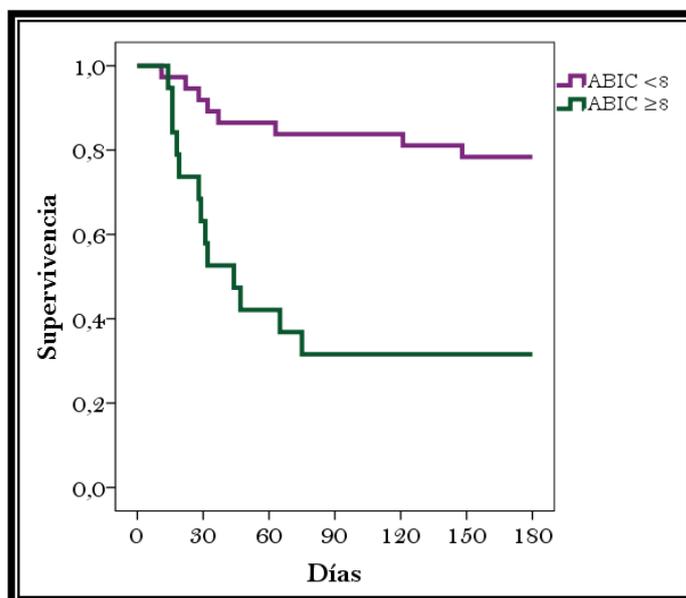


Figura R.112. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el ABIC a la semana

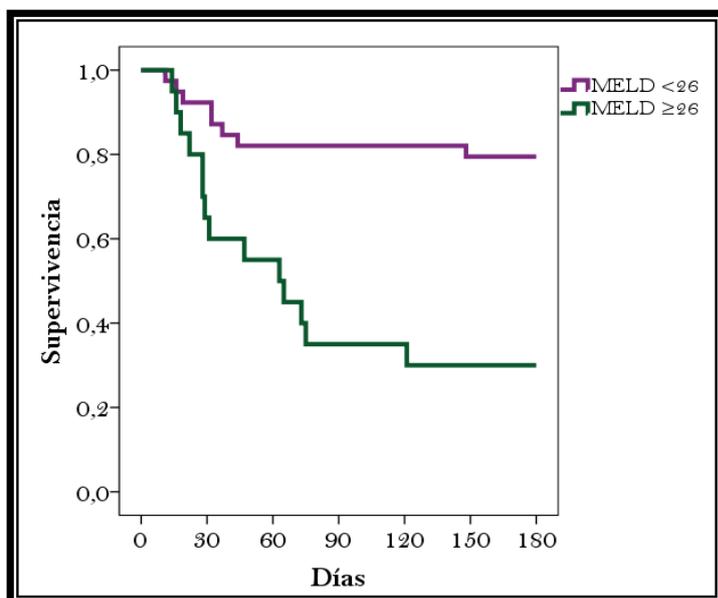


Figura R.113. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MELD a la semana

Figura R.114. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el MELD-Na a la semana

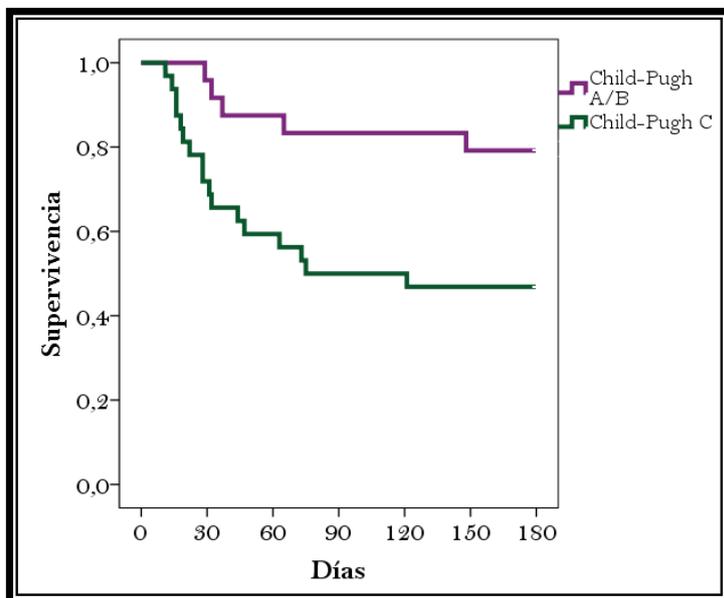
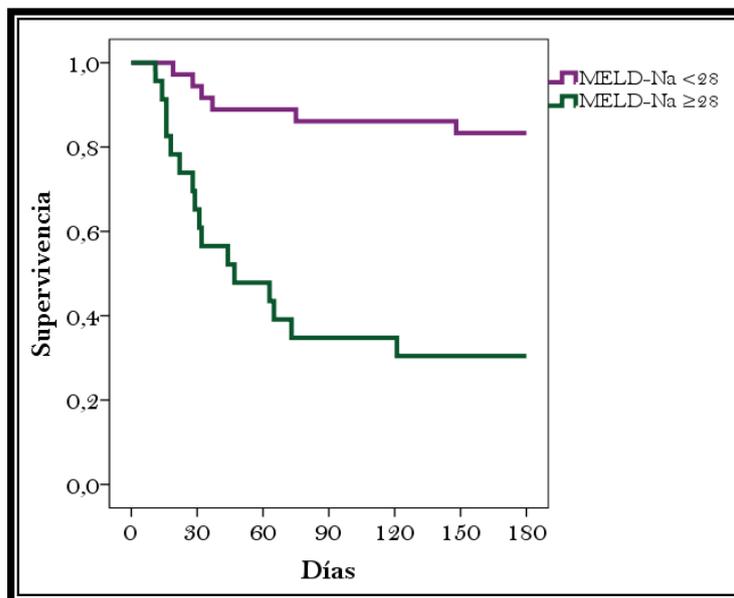


Figura R.115. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el Child-Pugh a la semana

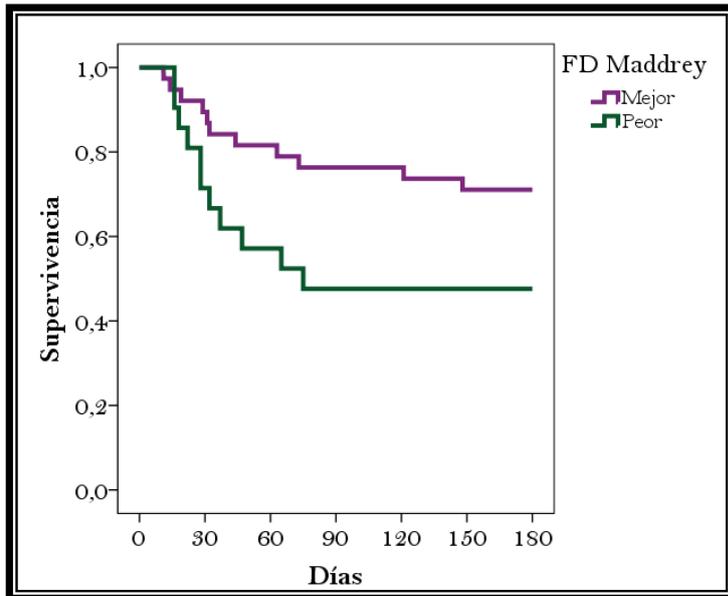


Figura R.116. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación de la FD Maddrey

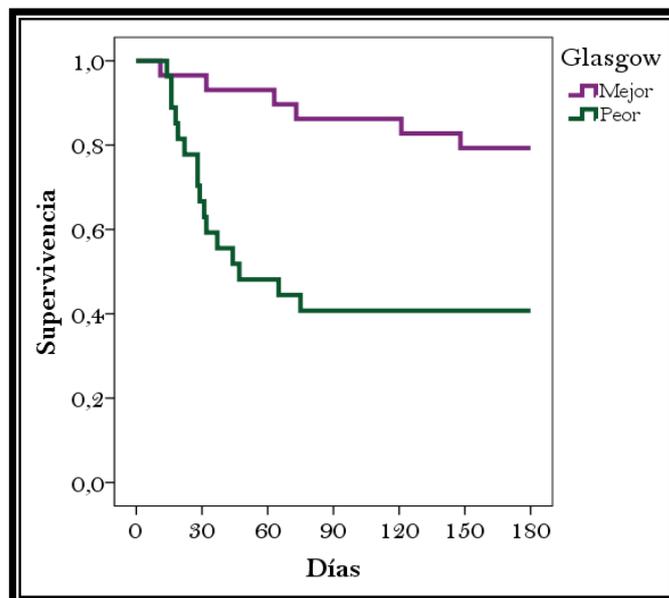


Figura R.117. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación del Glasgow score

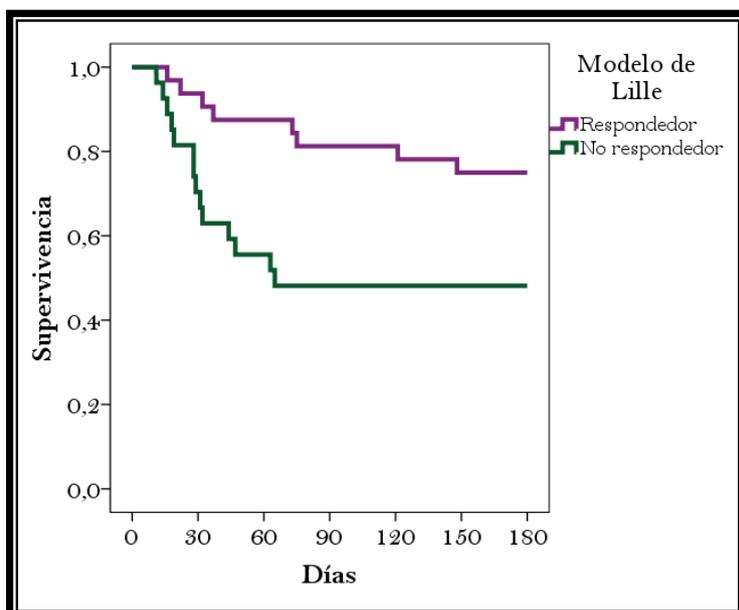


Figura R.118. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el modelo de Lille

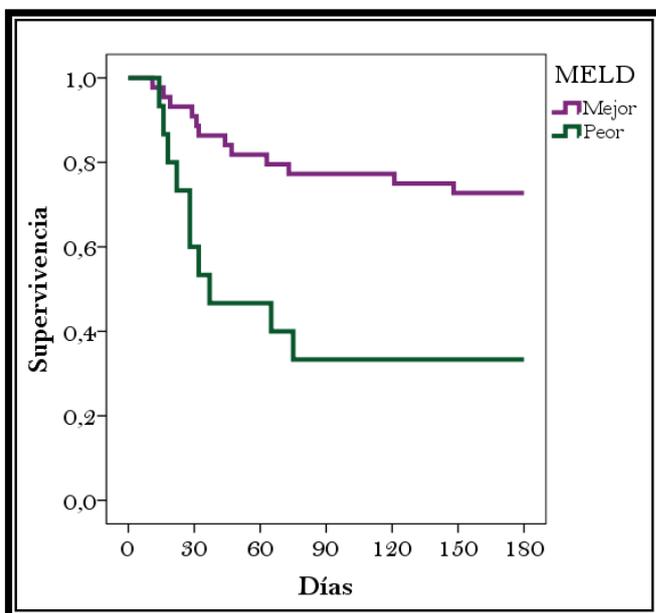


Figura R.119. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación del MELD

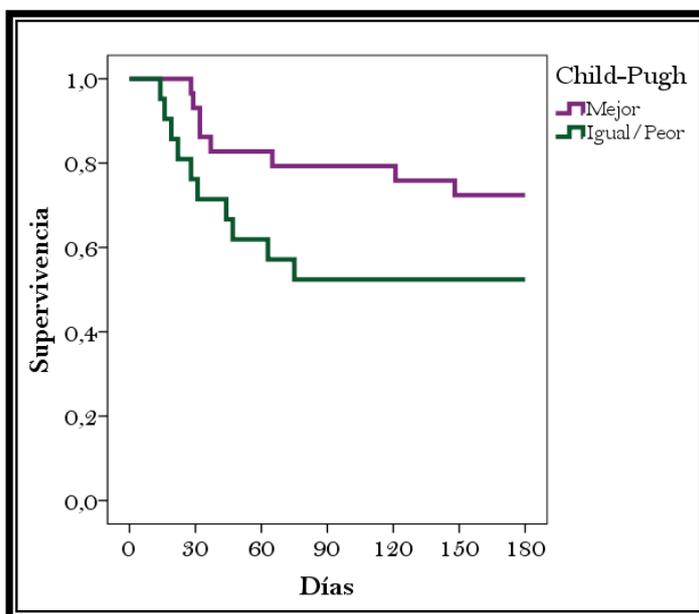


Figura R.120. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según la variación del Child-Pugh

4.9. Tratamiento con corticoides

El tratamiento con corticoides no parecía influir en la mortalidad a los 180 días (46.2 vs 28.6%; $X^2=1.10$; $p=0.294$; Log Rank=1.92, $p=0.166$; Breslow=2.13, $p=0.144$).

4.10. Análisis multivariante

Llevamos a cabo una regresión de Cox con aquellas variables clínicas y analíticas que se relacionaron individualmente con la mortalidad a los 180 días. Al igual que cuando analizamos la mortalidad durante el ingreso, excluimos los índices pronósticos para evitar la colinealidad. Asimismo, añadimos el tratamiento con corticoides por su potencial importancia. Posteriormente, añadimos el MDA y las citocinas. Analizamos por separado el momento de la admisión, la primera semana y la variación.

- *Al ingreso*

En el momento de la admisión, encontramos que la *creatinina sérica* es el único factor que se relacionaba con la mortalidad a los 180 días (HR=1.73 (1.33-2.26), $p<0.001$). Al añadir el MDA, la IL-8 y el TNF α , encontramos que, además de la *creatinina* (HR=4.80 (1.96-11.78), $p=0.001$) se suman el *SIRS* (3.00 (1.60-5.60), $p=0.001$), el *MDA* (HR=1.11 (1.05-1.18), $p=0.001$) y, curiosamente, el *tratamiento con corticoides*, que aparece como otro factor que se relaciona con la mortalidad (HR=5.62 (1.34-23.64), $p=0.018$).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	46.9 vs 7.7	5.73	0.017	5.60	0.018
SIRS (≥ 3)	75.0 vs 32.1	12.09	0.001	13.65	<0.001
Bilirrubina (≥ 16.1 mg/dL)	66.7 vs 29.8	7.62	0.006	7.18	0.007
Creatinina (≥ 1.0 mg/dL)	57.9 vs 30.2	5.43	0.020	5.89	0.015
Hiponatremia (< 135 mEq/L)	57.1 vs 24.2	5.75	0.016	4.57	0.033
Corticoides	46.2 vs 28.6	1.92	0.166	2.13	0.144
IL-8 (≥ 188.93 pg/mL)	57.9 vs 29.7	4.45	0.035	4.22	0.040
TNFα (≥ 8.70 pg/mL)	71.4 vs 29.3	6.76	0.009	5.12	0.024
MDA (≥ 13.46 nmol/mL)	68.8 vs 22.6	9.06	0.003	7.62	0.006

Tabla R.58. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Creatinina (mg/dL)	0.55	0.14	16.38	1.73 (1.33-2.26)	<0.001

Tabla R.59. Análisis multivariante de las variables al ingreso (sin MDA ni citocinas)

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Creatinina	1.46	0.40	13.14	4.30 (1.96-9.47)	<0.001
Paso 2	Creatinina	1.44	0.40	13.41	4.23 (1.96-9.15)	<0.001
	MDA (nmol/mL)	0.07	0.03	5.16	1.07 (1.01-1.14)	0.023
Paso 3	Creatinina	1.47	0.42	12.12	4.35 (1.90-9.95)	<0.001
	SIRS (≥3)	1.34	0.66	4.16	3.81 (1.05-13.76)	0.041
	MDA (nmol/mL)	0.65	0.15	17.90	1.91 (1.42-2.58)	<0.001
Paso 4	Creatinina	1.57	0.46	11.73	4.80 (1.96-11.78)	0.001
	Corticoides	1.73	0.73	5.56	5.62 (1.34-23.64)	0.018
	SIRS	1.10	0.32	11.81	3.00 (1.60-5.60)	0.001
	MDA	0.11	0.03	11.66	1.11 (1.05-1.18)	0.001

Tabla R.60. Análisis multivariante de las variables al ingreso (con MDA y citocinas)

- A la semana

Tras la primera semana de ingreso, sólo la *bilirrubina total* (HR=1.09 (1.04-1.13), $p<0.001$) y la presencia de *encefalopatía hepática* (HR=2.93 (1.16-7.36), $p=0.023$) se relacionaron independientemente con la mortalidad. Cuando añadimos al análisis el MDA, la IL-6 y la IL-8, encontramos que los *niveles séricos de MDA* desplazan a las demás variables, quedando como único factor relacionado con la mortalidad a los 180 días (HR=1.08 (1.04-1.13), $p=0.001$).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	44.9 vs 0.0	7.64	0.006	7.44	0.006
Ascitis	57.7 vs 17.2	10.58	0.001	10.94	0.001
Encefalopatía	53.8 vs 28.2	4.33	0.038	5.24	0.022
Bilirrubina total (≥ 20.7 mg/dL)	73.2 vs 20.5	17.77	<0.001	17.17	<0.001
Act protrombina ($<54.9\%$)	46.2 vs 10.0	6.64	0.010	5.96	0.015
Creatinina (≥ 1.0 mg/dL)	68.2 vs 13.3	5.90	0.015	4.85	0.028
Corticoides	46.2 vs 28.6	1.92	0.166	2.13	0.144
IL-6 (≥ 33.29 pg/mL)	60.0 vs 25.0	5.05	0.025	5.07	0.024
IL-8 (≥ 254.79 pg/mL)	52.4 vs 20.0	4.41	0.036	4.11	0.043
MDA (≥ 21.55 mmol/mL)	80.0 vs 18.8	17.28	<0.001	16.82	<0.001

Tabla R.61. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	Bilirrubina (mg/dL)	0.77	0.02	16.56	1.08 (1.04-1.12)	<0.001
Paso 2	Encefalopatía hepática	1.09	0.47	5.39	2.98 (1.19-7.49)	0.020
	Bilirrubina	0.09	0.02	16.67	1.09 (1.05-1.14)	<0.001

Tabla R.62. Análisis multivariante de las variables la semana (sin MDA ni citocinas)

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	IL-6 (pg/mL)	0.02	0.01	2.03	1.02 (0.99-1.03)	0.155
Paso 2	IL-6	0.01	0.01	0.69	1.01 (0.99-1.03)	0.405
	MDA (nmol/mL)	0.08	0.02	11.84	1.08 (1.04-1.13)	0.001

Tabla R.63. Análisis multivariante de las variables a la semana (con MDA y citocinas)

- Variación

Al incluir la variación de la *actividad de protrombina* y la *bilirrubina* en el análisis, encontramos que ninguna de ellas se relaciona independientemente con la mortalidad. No obstante, al incluir la *variación del MDA*, vemos que ésta sí se relaciona de forma independientemente con la mortalidad a los 180 días (HR=1.10 (1.02-1.18), p=0.012).

Variable	Exitus (%)	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Sexo (H vs M)	44.9 vs 0.0	7.64	0.006	7.44	0.006
Act protrombina (<+11.0%)	48.7 vs 15.0	5.89	0.015	5.60	0.018
Bilirrubina total (≥+2.40 mg/dL)	60.0 vs 25.6	8.86	0.003	9.67	0.002
Corticoides	46.2 vs 28.6	1.92	0.166	2.13	0.144
MDA (mejor/peor)	61.5 vs 28.6	5.82	0.016	7.05	0.008

Tabla R.64. Variables incluidas en el análisis multivariante

	Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Paso 1	MDA (nmol/mL)	0.09	0.04	6.27	1.09 (1.02-1.18)	0.012

Tabla R.65. Análisis multivariante de la evolución de las variables (con MDA)

5. Estudio comparativo de los índices pronósticos

A continuación procedemos a realizar un estudio comparativo entre los diferentes índices pronósticos. Para ello, construiremos las curvas ROC de los índices estudiados y calcularemos su área bajo la curva. De la misma forma que hemos procedido en el resto del estudio, analizaremos el valor pronóstico de los índices para predecir la muerte durante el ingreso hospitalario y a los 180 días. De la misma forma, también analizaremos su valor en el momento del ingreso, tras la primera semana y en la variación entre ambos momentos. Incluiremos también el MDA sérico, para comparar su valor predictivo frente a los índices pronósticos más usados en la práctica clínica habitual.

5.1. Mortalidad durante el ingreso

- *Al ingreso*

Como se aprecia en la tabla R.66, sólo el *MELD* (AUROC=0.68 (0.53-0.83), $p=0.024$) y su variante, *MELD-Na* (AUROC=0.71 (0.57-0.85), $p=0.008$), tenían valor predictivo en el momento del ingreso. Como se aprecia en la tabla R.66, el *MDA al ingreso* tiene un valor predictivo superior a los índices (AUROC=0.77 (0.63-0.92), $p=0.003$).

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.60 (0.45-0.76)	0.077	0.190
Índice ABIC	0.62 (0.47-0.77)	0.074	0.074
Glasgow score	0.57 (0.42-0.72)	0.076	0.390
Child-Pugh	0.64 (0.50-0.78)	0.071	0.077
MELD	0.68 (0.53-0.83)	0.076	0.024
MELD-Na	0.71 (0.57-0.85)	0.073	0.008
MDA	0.77 (0.63-0.92)	0.074	0.003

Tabla R.66. Estudio comparativo de los índices al ingreso (mortalidad durante el ingreso)

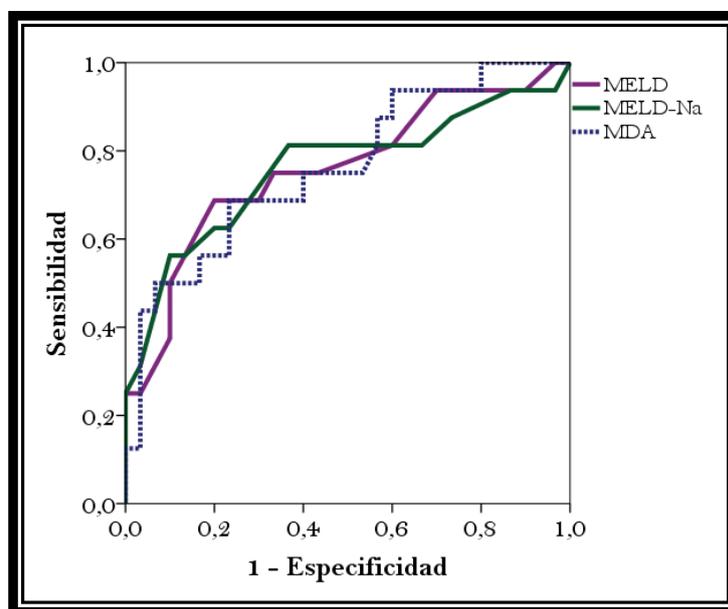


Figura R.121. Curvas ROC de los índices y MDA al ingreso (mortalidad durante el ingreso)

- A la semana

Tras la primera semana, todos los índices pronósticos tienen un valor predictivo estadísticamente significativo, siendo el *MELD-Na* el que presenta mayor área bajo la curva (AUROC=0.80 (0.68-0.93), $p=0.001$), seguido del *MELD* (AUROC=0.79 (0.65-0.92), $p=0.001$) y la *FD Maddrey* (AUROC=0.76 (0.62-0.90), $p=0.003$). Al analizar el *MDA a la semana*, comprobamos que tiene un valor superior a los índices (AUROC=0.83 (0.71-0.96), $p<0.001$).

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.76 (0.62-0.90)	0.071	0.003
Índice ABIC	0.74 (0.59-0.89)	0.076	0.007
Glasgow score	0.71 (0.55-0.86)	0.079	0.019
Child-Pugh	0.73 (0.58-0.88)	0.076	0.009
MELD	0.79 (0.65-0.92)	0.067	0.001
MELD-Na	0.80 (0.68-0.93)	0.064	0.001
MDA	0.83 (0.71-0.96)	0.066	<0.001

Tabla R.67. Estudio comparativo de los índices a la semana (mortalidad durante el ingreso)

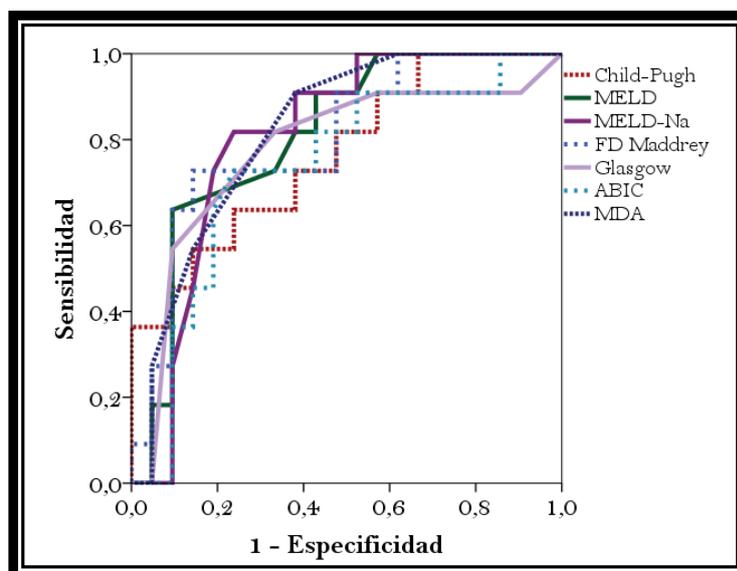


Figura R.122. Curvas ROC de los índices y MDA a la semana (mortalidad durante el ingreso)

- Variación

Al analizar la variación entre el momento del ingreso y la primera semana de los índices pronósticos, encontramos que el que mejor valor predictivo tiene es el *modelo de Lille* (AUROC=0.74 (0.59-0.89), $p=0.008$), seguido de la *clasificación de Child-Pugh* (AUROC=0.71 (0.56-0.86), $p=0.020$) y del *MELD* (AUROC=0.68 (0.51-0.85), $p=0.047$). La *FD Maddrey* roza la significación estadística (AUROC=0.68 (0.52-0.84), $p=0.051$). La *variación del MDA sérico* tenía un valor predictivo estadísticamente significativo (AUROC=0.71 (0.54-0.88), $p=0.029$), pero no superaba al modelo de Lille.

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.68 (0.52-0.84)	0.081	0.051
Índice ABIC	0.62 (0.44-0.79)	0.090	0.193
Glasgow score	0.66 (0.49-0.83)	0.085	0.074
Child-Pugh	0.71 (0.56-0.86)	0.075	0.020
MELD	0.68 (0.51-0.85)	0.086	0.047
MELD-Na	0.61 (0.44-0.78)	0.088	0.221
Modelo Lille	0.74 (0.59-0.89)	0.077	0.008
MDA	0.71 (0.54-0.88)	0.087	0.029

Tabla R.68. Estudio comparativo de la variación de los índices (mortalidad durante el ingreso)

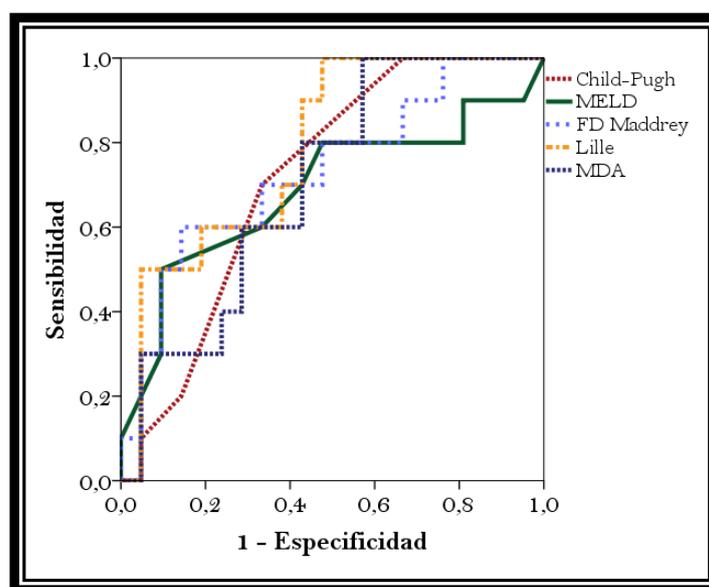


Figura R.123. Curvas ROC de la variación de los índices y MDA (mortalidad durante el ingreso)

5.2. Mortalidad a los 180 días

- Al ingreso

Sólo el *MELD-Na* tuvo un valor predictivo estadísticamente significativo (AUROC=0.68 (0.53-0.82), $p=0.024$). El *MELD* rozó la significación (AUROC=0.65 (0.50-0.79), $p=0.058$). Como se aprecia en la tabla R.69, el *MDA sérico* fue muy superior (AUROC=0.80 (0.66-0.93), $p=0.001$).

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.58 (0.43-0.73)	0.076	0.298
Índice ABIC	0.58 (0.43-0.73)	0.076	0.291
Glasgow score	0.55 (0.41-0.70)	0.075	0.499
Child-Pugh	0.60 (0.45-0.74)	0.073	0.212
MELD	0.65 (0.50-0.79)	0.075	0.058
MELD-Na	0.68 (0.53-0.82)	0.073	0.024
MDA	0.80 (0.66-0.93)	0.067	0.001

Tabla R.69. Estudio comparativo de los índices al ingreso (mortalidad a los 180 días)

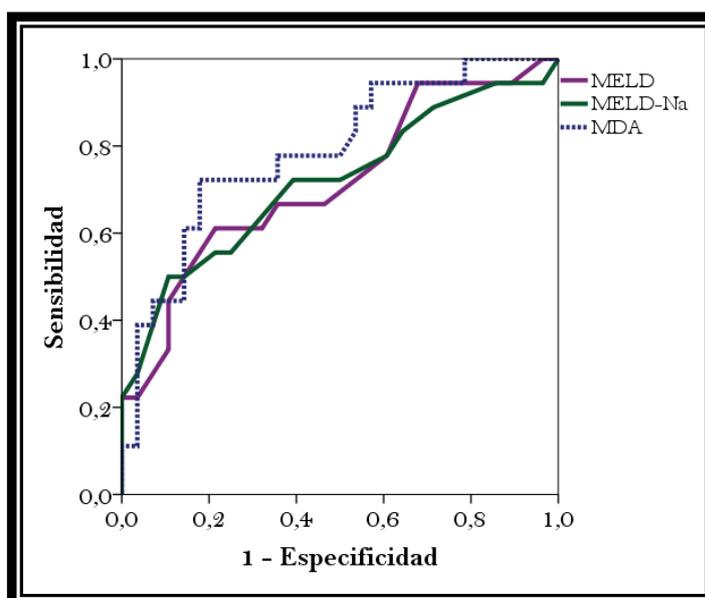


Figura R.124. Curvas ROC de los índices y MDA al ingreso (mortalidad a los 180 días)

- A la semana

Tras la primera semana de ingreso, todos los índices predecían significativamente la mortalidad a los 180 días. El índice pronóstico que mejor predecía la mortalidad cuando se determinaba en la primera semana era el *MELD-Na* (AUROC=0.76 (0.61-0.90), $p=0.003$), seguido del *MELD* (AUROC=0.74 (0.61-0.90), $p=0.006$) y de la *FD Maddrey* (AUROC=0.71 (0.55-0.86), $p=0.016$). Al igual que en el momento del ingreso, tras la primera semana el *MDA* siguió teniendo un valor predictivo superior a los índices (AUROC=0.84 (0.73-0.96), $p<0.001$).

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.71 (0.55-0.86)	0.078	0.016
Índice ABIC	0.71 (0.55-0.86)	0.081	0.017
Glasgow score	0.70 (0.53-0.86)	0.082	0.023
Child-Pugh	0.68 (0.52-0.83)	0.079	0.040
MELD	0.74 (0.59-0.88)	0.076	0.006
MELD-Na	0.76 (0.61-0.90)	0.074	0.003
MDA	0.84 (0.73-0.96)	0.060	<0.001

Tabla R.70. Estudio comparativo de los índices a la semana (mortalidad a los 180 días)

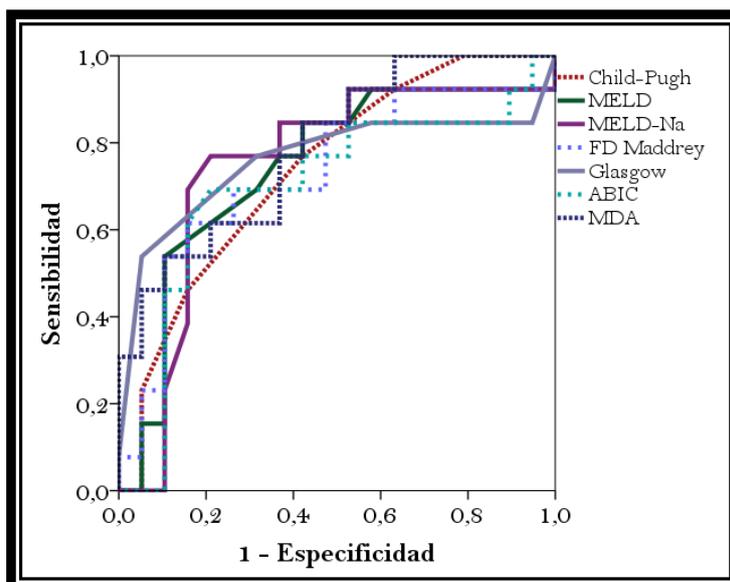


Figura R.125. Curvas ROC de los índices y MDA a la semana (mortalidad a los 180 días)

- Variación

Al analizar la variación entre el ingreso y la primera semana, comprobamos que sólo el *modelo de Lille* (AUROC=0.73 (0.57-0.88), p=0.010) y la *clasificación de Child-Pugh* tenían un valor predictivo significativo (AUROC=0.69 (0.54-0.84), p=0.032). Tal y como ocurrió cuando se hizo el análisis de la mortalidad al ingreso, la variación *del MDA sérico* en la primera semana tenía un valor predictivo estadísticamente significativo (AUROC=0.69 (0.51-0.87), p=0.044), pero no superó al modelo de Lille.

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
FD Maddrey	0.66 (0.50-0.83)	0.082	0.082
Índice ABIC	0.61 (0.44-0.78)	0.087	0.220
Glasgow score	0.65 (0.49-0.82)	0.085	0.088
Child-Pugh	0.69 (0.54-0.84)	0.076	0.032
MELD	0.66 (0.49-0.83)	0.088	0.066
MELD-Na	0.60 (0.42-0.77)	0.090	0.264
Modelo Lille	0.73 (0.57-0.88)	0.078	0.010
MDA	0.69 (0.51-0.87)	0.090	0.044

Tabla R.71. Estudio comparativo de la variación de los índices (mortalidad a los 180 días)

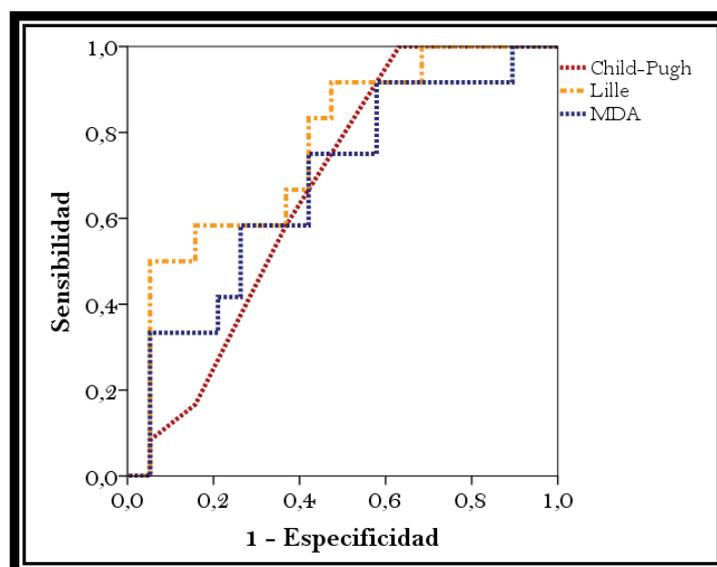


Figura R.126. Curvas ROC de la variación de los índices y MDA (mortalidad a los 180 días)

6. Desarrollo de un nuevo índice pronóstico

Como ha sido detallado en el apartado de *Material y Métodos* de este estudio, procedimos a integrar la variable MDA sérico en el MELD. La fórmula diseñada fue la siguiente:

$$\text{Índice MELD-MDA} = a \cdot [\text{MDA}] + \text{MELD}$$

Para establecer el valor del parámetro a , partimos del valor de la HR de la concentración sérica de MDA en el momento del ingreso como factor pronóstico de la mortalidad a los 180 días, que fue 1.11. A continuación aproximamos el valor del HR a los números enteros entre los que se encuentra, es decir, $a=1$ y $a=2$, quedando la fórmula del nuevo índice de la siguiente forma:

$$\text{Opción 1: } [\text{MDA}] + \text{MELD}$$

$$\text{Opción 2: } 2 \cdot [\text{MDA}] + \text{MELD}$$

A continuación, analizamos el área bajo la curva que generan las dos opciones al analizar la muerte a los 180 días, tanto en el momento del ingreso como a la semana y la variación entre ambos momentos. A su vez, lo comparamos con el área generada por el MELD y el MDA por separado.

- Al ingreso

Como se aprecia en la tabla R.72, tanto la opción 1 como la dos tienen un área bajo la curva mayor que el MELD y el MDA por separado.

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
MELD	0.65 (0.50-0.79)	0.075	0.058
MDA	0.80 (0.66-0.93)	0.067	0.001
MELD-MDA (opción 1)	0.84 (0.72-0.96)	0.061	<0.001
MELD-MDA (opción 2)	0.83 (0.72-0.95)	0.060	<0.001

Tabla R.72. Estudio comparativo del MELD y MDA al ingreso con el nuevo índice

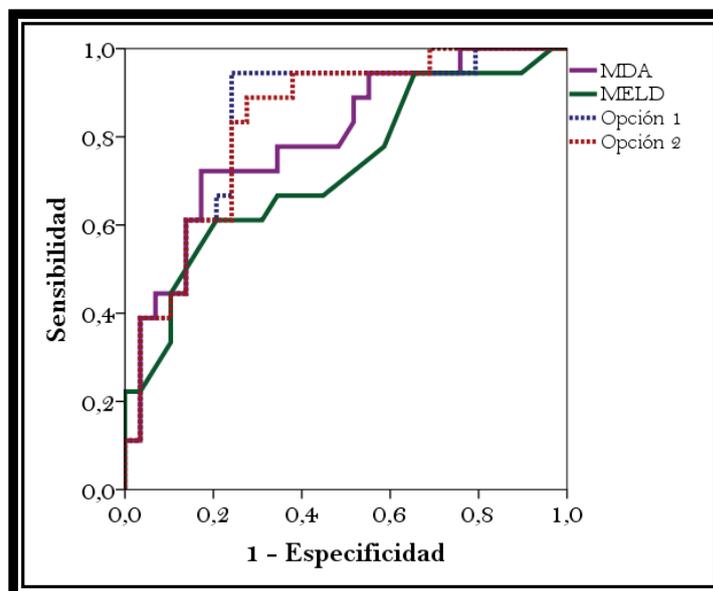


Figura R.127. Curvas ROC de MELD, MDA y el nuevo índice al ingreso

- A la semana

Tras la primera semana, la opción 2 tiene un área mayor que el MELD y el MDA. La opción 1 tiene un valor mayor que el MELD, pero es ligeramente inferior al MDA (tabla R.73).

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
MELD	0.74 (0.59-0.88)	0.076	0.006
MDA	0.84 (0.73-0.96)	0.060	<0.001
MELD-MDA (opción 1)	0.84 (0.70-0.97)	0.071	<0.001
MELD-MDA (opción 2)	0.85 (0.72-0.97)	0.064	<0.001

Tabla R.73. Estudio comparativo del MELD y MDA al ingreso con el nuevo índice

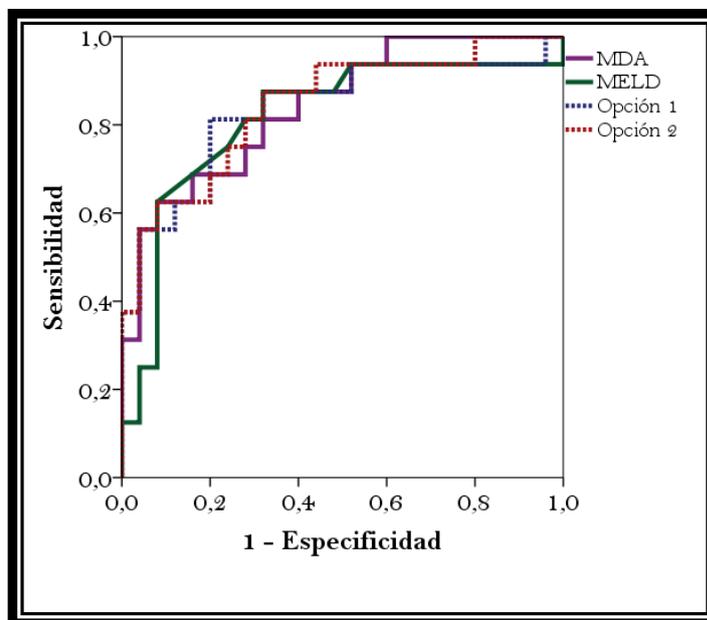


Figura R.128. Curvas ROC de MELD, MDA y el nuevo índice a la semana

- Variación

Por último, al analizar la variación entre el momento del ingreso y la primera semana, encontramos que la opción 2 del nuevo índice es el que mayor área tiene, seguido de la opción 1 con un resultado muy cercano. El MDA y el MELD tienen un área bajo la curva menor a la combinación de ambos.

Índice	AUROC (IC 95%)	Error estándar	Valor p
MELD	0.66 (0.49-0.83)	0.088	0.066
MDA	0.69 (0.51-0.87)	0.090	0.046
MELD-MDA (opción 1)	0.73 (0.55-0.90)	0.089	0.018
MELD-MDA (opción 2)	0.73 (0.56-0.90)	0.088	0.016

Tabla R.74. Estudio comparativo de la variación del MELD y MDA al ingreso con el nuevo índice

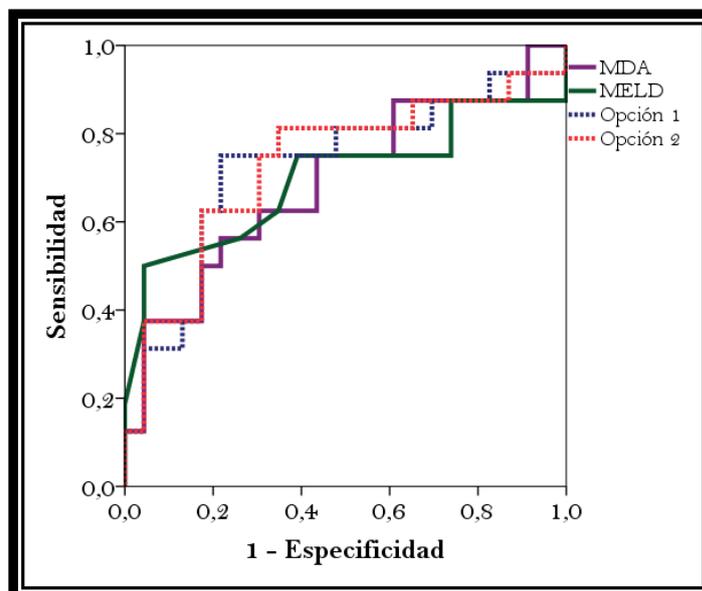


Figura R.129. Curvas de ROC de la variación de los índices y MDA

7. Infecciones nosocomiales en la hepatitis aguda alcohólica

En nuestra muestra encontramos que 16 de los 62 pacientes (25.8%) sufrieron una infección durante su estancia hospitalaria. Con diferencia, el foco más frecuente fue el pulmonar (12 pacientes, 75% de los casos), siendo el resto mucho menos frecuentes: 2 infecciones de catéter, una endocarditis infecciosa y un episodio de PBE. El tiempo que ocurrió desde el ingreso hasta la infección fue de 21 días [7.8-39.8].

Foco	Número de casos (Porcentaje)
Neumonía	12 (75.0)
Catéter	2 (12.5)
PBE	1 (6.3)
Endocarditis	1 (6.3)

Tabla R.75. Localización de las infecciones nosocomiales

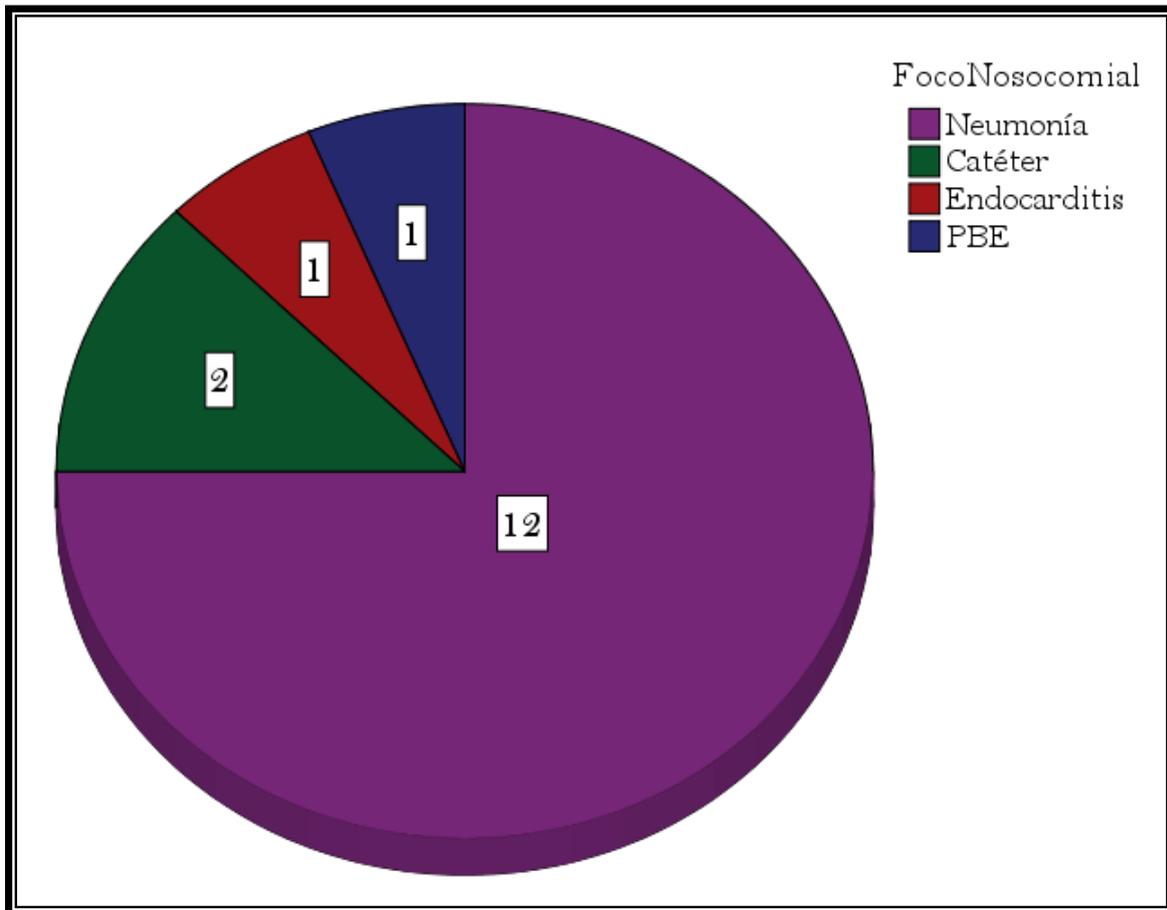


Figura R.130. Localización de las infecciones nosocomiales

7.1. Variables clínicas y analíticas en el momento de la infección

Variable	Mediana [RIC] o porcentaje
Hemoglobina (g/dL)	9.1 [8.1-12.7]
Leucocitos (/mm ³)	10200 [5900-21000]
Neutrófilos (/mm ³)	7920 [4990-17970]
PCR (mg/L)	31.0 [22.9-74.8]
Fibrinógeno (mg/dL)	229 [148-329]
AP (%)	41.4 [27.0-58.0]
Bilirrubina (mg/dL)	12.2 [6.6-16.6]
Albúmina (g/dL)	3.0 [2.5-3.3]
Creatinina (mg/dL)	0.6 [0.5-0.9]
BUN (mg/dL)	11.0 [7.0-41.0]
Sodio (mEq/L)	134 [130-139]
Encefalopatía (%)	62.5
Ascitis (%)	62.5

Tabla R.76. Variables clínicas y analíticas en las infecciones nosocomiales

7.2. Índices pronósticos en el momento de la infección

Índice	Mediana [RIC]	Variación	% Peor
Child	C [C-C]	0 [0-0]	16.7
Pugh	11.5 [10.3-12.8]	+1 [-0.8 - +2.8]	62.5
FD Maddrey	48.0 [37.8-86.5]	+1.1 [-0.5 - +24.0]	61.5
MELD	24.0 [20.5-32.5]	+1.0 [-2.0 - +4.5]	53.8
MELD-Na	29.0 [25.0-33.0]	+1.0 [-2.0 - +6.5]	53.8
Glasgow	8.5 [7.3-10.0]	0.0 [0.0-1.0]	41.7
ABIC	7.2 [7.0-9.2]	+0.2 [-0.6 - +1.4]	58.3

Tabla R.77. Índices pronósticos en las infecciones nosocomiales

7.3. Pronóstico en el paciente con infección nosocomial

Como se analizó previamente, los pacientes con *infección nosocomial* tuvieron una tasa de mortalidad que presentó una tendencia no significativa a ser mayor que la de aquellos pacientes que no fallecieron (56.3 vs 28.3%; $X^2=2.93$, $p=0.087$; Log Rank=3.30, $p=0.069$; Breslow=3.32, $p=0.068$), aunque tras un seguimiento de 180 días, esta diferencia sí fue significativa (62.5 vs 30.4%; $X^2=3.88$, $p=0.049$; Log Rank=4.49, $p=0.034$; Breslow=4.57, $p=0.032$). Cuando este análisis se hace con los casos de *neumonía nosocomial*, encontramos que la tasa de mortalidad es mayor, durante el ingreso (66.7 vs 28.0%; $X^2=4.74$, $p=0.029$; Log Rank=7.21, $p=0.007$; Breslow=6.28, $p=0.012$) y tras 180 días de seguimiento (75.0 vs 30.0%; $X^2=6.47$, $p=0.011$; Log Rank=8.92, $p=0.003$; Breslow=7.31, $p=0.007$). También conviene destacar que en el momento del ingreso, 18 pacientes fueron diagnosticados de infección (29.0%). No obstante, la infección en el momento del ingreso no se relacionó con la mortalidad y tampoco con la aparición posterior de infección durante el ingreso (sólo 4 de los pacientes infectados en el momento inicial sufrieron una infección posterior durante el ingreso).

7.4. Factores predictivos del desarrollo de infección nosocomial

- Características clínicas

De las variables clínicas estudiadas, sólo encontramos que la *encefalopatía hepática*, analizada de forma global, se relacionó de forma independiente con la aparición de infección durante el ingreso (44.0 vs 22.5%; $X^2=4.57$, $p=0.033$; Log Rank=7.43, $p=0.006$; Breslow=7.23, $p=0.007$).

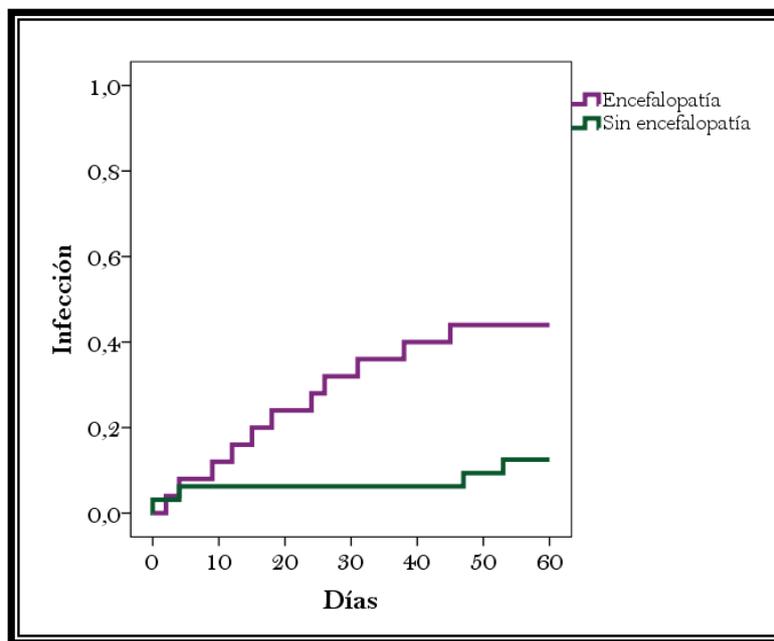


Figura R.131. Relación entre la presencia de encefalopatía y el desarrollo de infección

- Valoración nutricional

Ninguna de las variables analizadas se relacionaron con la aparición de infecciones.

- *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*

La presencia de SIRS en el momento del ingreso no predijo la aparición posterior de infección nosocomial. Lógicamente, el *SIRS al ingreso* sí se relacionó con la presencia en ese momento de infección (50.0 vs 16.2%, $X^2=6.45$, $p=0.011$).

- *Complicaciones durante el ingreso*

No hubo relación entre la existencia de otras complicaciones durante el ingreso y el desarrollo de infecciones.

- *Variables de laboratorio*

Los niveles séricos de *fibrinógeno* disminuidos tras una semana de ingreso se relacionaron de forma clara con el desarrollo de infecciones (≤ 200 mg/dL; 45.5 vs 14.3%; $X^2=5.66$, $p=0.017$; Log Rank=5.30, $p=0.021$; Breslow=4.45, $p=0.035$), así como la concentración de *bilirrubina* tras la primera semana (≥ 5.0 mg/dL -1^{er} tercil-; 37.2 vs 6.2%; $X^2=4.04$, $p=0.044$; Log Rank=4.52, $p=0.033$; Breslow=4.37, $p=0.037$) y su variación entre la primera semana y el ingreso ($\geq +0.2$ mg/dL -mediana-; 38.7 vs 11.1%; $X^2=3.29$, $p=0.070$; Log Rank=5.91, $p=0.015$; Breslow=6.13, $p=0.013$). También encontramos que la evolución de la *albúmina* se relacionó con la infección nosocomial (≤ -0.3 g/dL -1^{er} cuartil-; 34.2 vs 10.0%; $X^2=4.39$, $p=0.036$; Log Rank=7.55, $p=0.006$; Breslow=7.21, $p=0.007$). Por último, encontramos una tendencia no significativa estadísticamente entre la *variación de la actividad de protrombina* y la infección nosocomial ($\leq +11.0\%$ -3^{er} tercil-; 34.2 vs 10.0%; $X^2=3.27$, $p=0.070$; Log Rank=3.67, $p=0.100$; Breslow=3.54, $p=0.060$), así como entre la presencia de *hiponatremia* en el momento del ingreso y la infección (37.0 vs 15.2%; $X^2=3.40$, $p=0.065$; Log Rank=3.82, $p=0.051$; Breslow=3.72, $p=0.054$).

	Infección Sí vs No	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
Fibrinógeno a la semana (<200 mg/dL)	45.5 vs 14.3%	5.30	0.021	4.45	0.035
Bilirrubina a la semana (≥ 5.0 mg/dL)	37.2 vs 6.2%;	4.52	0.033	4.37	0.037
Δ Bilirrubina ($\geq +0.2$ mg/dL)	38.7 vs 11.1	5.91	0.015	6.13	0.013
Δ Albúmina (<-0.3 g/dL)	34.2 vs 10.0%	7.55	0.006	7.21	0.007

Tabla R.78. Relación entre las variables de laboratorio y el desarrollo de infección

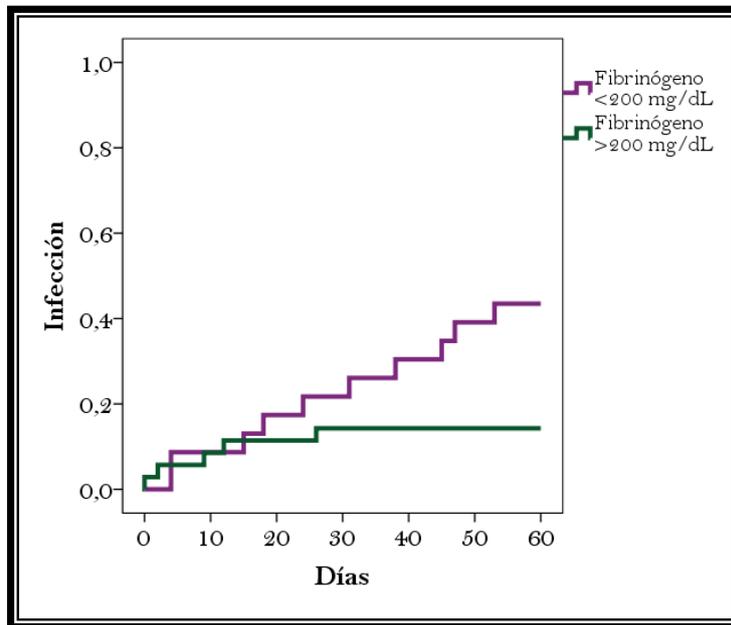


Figura R.132. Relación entre el fibrinógeno a la semana y el desarrollo de infección

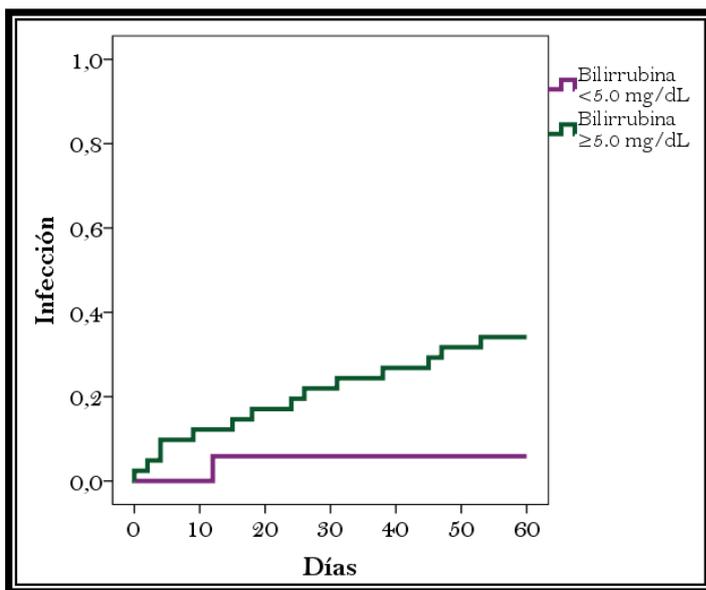


Figura R.133. Relación entre la bilirrubina a la semana y el desarrollo de infección

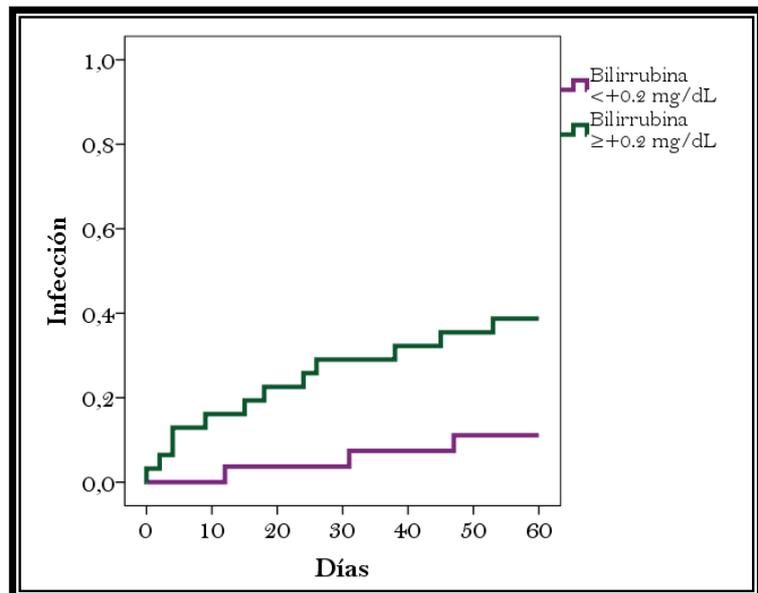


Figura R.134. Relación entre la variación de la bilirrubina y el desarrollo de infección

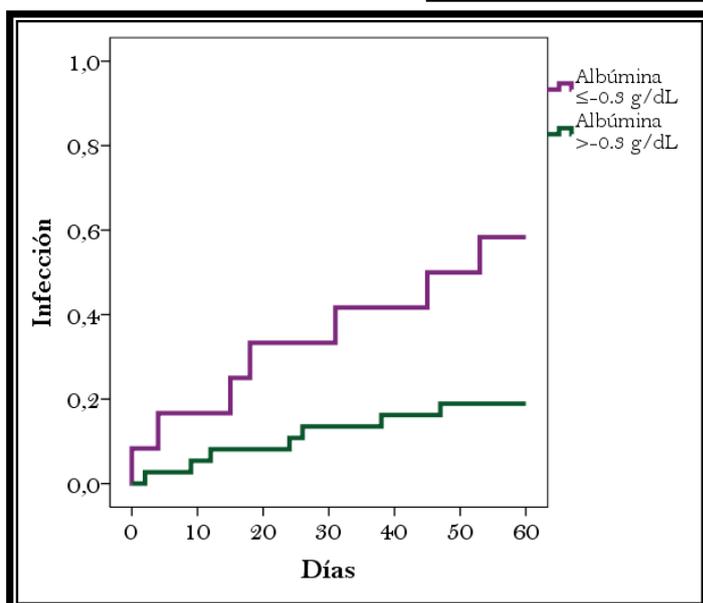


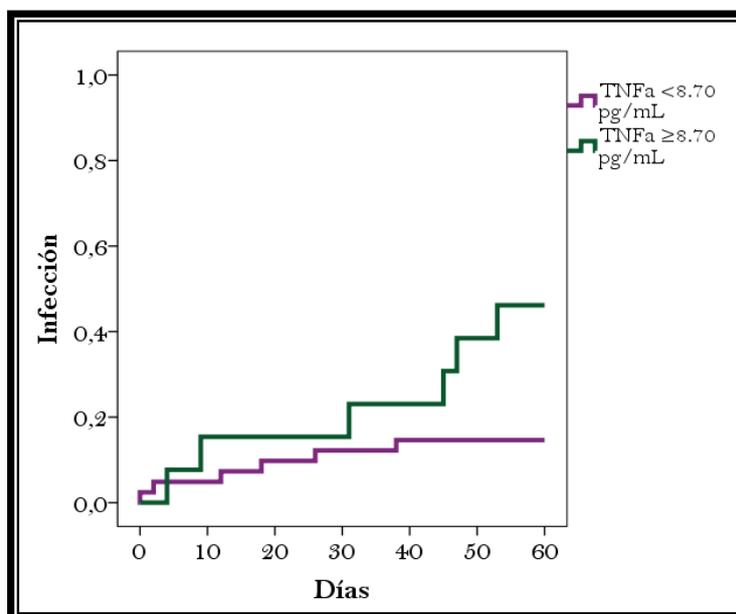
Figura R.135. Relación entre la variación de la albúmina y el desarrollo de infección

- *Citocinas inflamatorias*

Sólo el *TNF α* , determinado en el momento del ingreso, se relacionó con la infección nosocomial (≥ 8.70 pg/mL -4^{to} cuartil-; 46.2 vs 14.6%; $X^2=5.41$, $p=0.020$; Log Rank=5.17, $p=0.023$; Breslow=4.52, $p=0.034$). También hubo una tendencia no significativa con los niveles de *IFN γ* al ingreso (≥ 0.42 pg/mL -3^{er} tercil-; 38.9 vs 14.7%; $X^2=2.64$, $p=0.105$; Log Rank=3.77, $p=0.052$; Breslow=3.53, $p=0.060$) y con los de *IL-8* tras la primera semana (≥ 149.92 pg/mL -3^{er} tercil-; 38.9 vs 14.7%; $X^2=1.29$, $p=0.256$; Log Rank=3.31, $p=0.069$; Breslow=3.22, $p=0.073$).

	Infección Sí vs No	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
TNFα ingreso (≥ 8.70 pg/mL)	46.2 vs 14.6%	5.17	0.023	4.52	0.034
IFNγ ingreso (≥ 0.42 pg/mL)	38.9 vs 14.7%	3.77	0.052	3.53	0.060
IL-8 semana (≥ 149.92 pg/mL)	38.9 vs 14.7%	3.31	0.069	3.22	0.073

Tabla R.79. Relación entre las citocinas y el desarrollo de infección

Figura R.136. Relación entre el TNF α en el ingreso y el desarrollo de infección

No existía una relación entre los niveles séricos de MDA y el riesgo de infección, pero hubo una tendencia no significativa estadísticamente, tanto al ingreso (≤ 20.95 nmol/mL -4^{to} cuartil-; 26.5 vs 0.0%; $X^2=2.82$, $p=0.093$; Log Rank=3.63, $p=0.057$; Breslow=3.60, $p=0.058$) como a la semana (≥ 5.15 nmol/mL -1^{er} cuartil-; 29.0 vs 0.0%; $X^2=2.56$, $p=0.110$; Log Rank=3.36, $p=0.067$; Breslow=3.33, $p=0.068$). Al analizar el MDA como variable continua, apreciamos que los niveles entre los pacientes que tenían infección y los que no eran prácticamente similares al ingreso: (10.45 vs 9.56 nmol/mL) y había una pequeña tendencia no significativa tras la primera semana: (9.27 vs 7.63 nmol/mL).

	Infección Sí vs No	Log Rank	Valor p	Breslow	Valor p
MDA ingreso (≤ 20.95 nmol/mL)	26.5 vs 0.0%	3.63	0.057	3.60	0.058
MDA semana (≥ 5.15 nmol/mL)	29.0 vs 0.0%	3.36	0.067	3.33	0.068

Tabla R.80. Relación entre el MDA y el desarrollo de infección

- *Índices pronósticos*

Ninguno de los índices analizados en este estudio se relacionó con la probabilidad de que se produjera una infección durante el ingreso.

- *Análisis multivariante*

Realizamos una regresión de Cox con las variables que tuvieron una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de infecciones durante el ingreso. Encontramos que la *encefalopatía hepática*, desarrollada en cualquier momento del ingreso, fue el único factor independiente relacionado con la infección nosocomial (HR=6.25 [1.21-32.32], $p=0.029$). No obstante, aunque no tuviera una relación estadísticamente significativa en nuestra muestra, decidimos añadir el tratamiento con corticoides, puesto que es un factor que se ha relacionado con el riesgo de infecciones en general y en el paciente alcohólico en particular. Encontramos que, junto con la *encefalopatía hepática* (HR=13.54 [2.02-90.93], $p=0.007$), los *corticoides* también tuvieron valor independiente en la aparición de infecciones (HR=8.22 [1.16-58.36], $p=0.035$).

Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Encefalopatía	1.83	0.84	4.77	6.25 [1.21-32.32]	0.029
TNFα ingreso	0.02	0.01	2.43	1.02 [0.99-1.04]	0.119
Fibrinógeno semana	-0.01	0.01	0.50	1.00 [0.99-1.00]	0.481
Bilirrubina semana	-0.02	0.03	0.28	0.98 [0.92-1.05]	0.598
Δ Bilirrubina	-0.08	0.07	1.26	0.93 [0.81-1.06]	0.262
Δ Albúmina	-0.55	0.68	0.66	0.58 [0.15-2.17]	0.417

Tabla R.81. Variables incluidas en el análisis multivariante (sin los corticoides)

Variable	B	EE	Wald	HR (IC 95%)	Valor p
Encefalopatía	2.61	0.97	7.20	13.54 [2.02-90.93]	0.007
TNFα ingreso	0.01	0.01	1.38	1.01 [0.99-1.04]	0.241
Fibrinógeno semana	-0.01	0.01	1.24	1.00 [0.99-1.00]	0.266
Bilirrubina semana	-0.08	0.05	2.49	0.93 [0.85-1.02]	0.114
Δ Bilirrubina	-0.07	0.07	0.72	0.94 [0.82-1.08]	0.941
Δ Albúmina	-0.07	0.71	0.01	0.93 [0.23-3.73]	0.917
Corticoides	2.11	1.00	4.43	8.22 [1.16-58.36]	0.035

Tabla R.82. Variables incluidas en el análisis multivariante (con los corticoides)

8. Adipocinas

8.1. Comparación con controles sanos

En 30 de los pacientes incluidos en el estudio se determinaron también los niveles séricos de adiponectina, resistina, leptina e insulina, todas ellas tanto en el momento del ingreso como tras una semana de estancia. Al comparar los valores obtenidos con los niveles de 10 controles sanos sin consumo abusivo de alcohol (16 para la adiponectina), encontramos que los pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave tienen niveles elevados de *resistina al ingreso* (7.73 ng/mL [4.41-13.74] vs 4.97 [3.32-5.29]; $Z=2.22$, $p=0.026$), así como de *adiponectina tras la primera semana* (32.91 $\mu\text{g/mL}$ [20.70-40.25] vs 19.05 [13.53-21.58]; $Z=2.30$, $p=0.021$). La concentración sérica de *insulina* también estaba elevada en los pacientes respecto a los controles sanos tras una semana (17.0 $\mu\text{UI/mL}$ [7.45-27.80] vs 7.15 [5.08-10.63]; $Z=2.447$, $p=0.013$).

	Pacientes (30) Mediana [RIC]	Controles (10)* Mediana [RIC]	Valor p
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	20.40 [15.31-32.44]	19.05 [13.53-21.58]	Z=0.85 p=0.393
Resistina (ng/mL)	7.73 [4.41-13.74]	4.97 [3.32-5.29]	Z=2.22 p=0.026
Leptina (ng/mL)	8.22 [4.11-20.02]	12.89 [4.65-34.42]	Z=0.78 p=0.45
Insulina ($\mu\text{UI/mL}$)	13.30 [6.05-30.33]	7.15 [5.08-10.63]	Z=1.64 p=0.102
HOMA-IR	5.25 [1.84-9.74]		

*16 para la adiponectina

Tabla R.83. Adipocinas al ingreso. Comparación con controles sanos

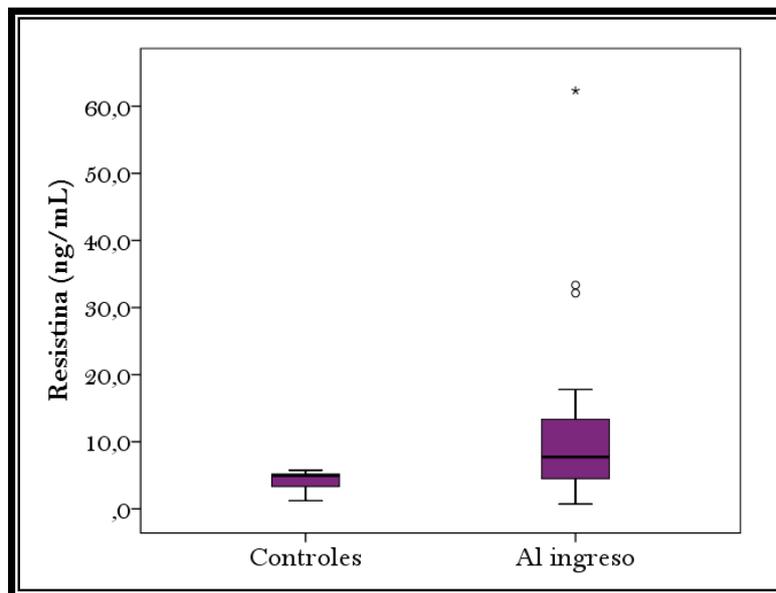


Figura R.137. Resistina al ingreso. Comparación con controles sanos

	Pacientes (25) Mediana [RIC]	Controles (10)* Mediana [RIC]	p-valor
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$)	32.91 [20.70-40.25]	19.05 [13.53-21.58]	Z=2.30 p=0.021
Resistina (ng/mL)	5.62 [3.47-16.75]	4.97 [3.32-5.29]	Z=1.24 p=0.225
Leptina (ng/mL)	11.14 [3.34-15.86]	12.89 [4.65-34.42]	Z=1.02 p=0.321
Insulina ($\mu\text{UI/mL}$)	17.0 [7.45-27.80]	7.15 [5.08-10.63]	Z=2.447 p=0.013
HOMA-IR	4.79 [1.60-7.15]		

*16 para la adiponectina

Tabla R.84. Adipocinas tras la primera semana. Comparación con controles sanos

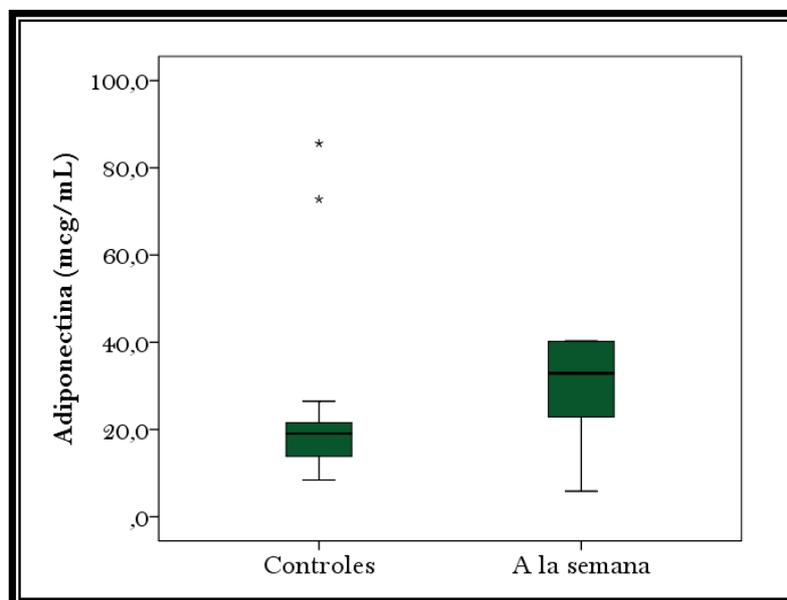


Figura R.138. Adiponectina a la semana. Comparación con controles sanos

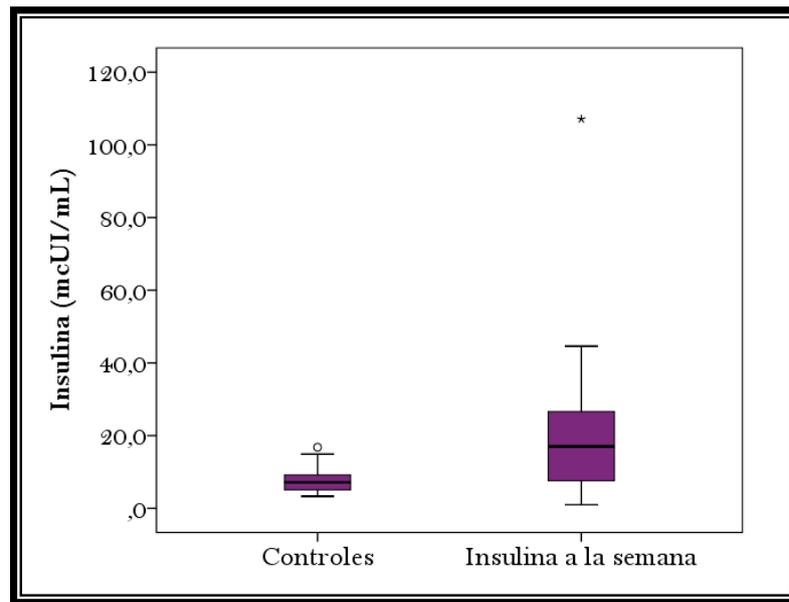


Figura R.139. Insulina a la semana. Comparación con controles sanos

Al aplicar el test de Wilcoxon en los pacientes con hepatitis aguda alcohólica para analizar las diferencias entre las adipocinas en el momento del ingreso y tras la primera semana, encontramos que sólo la *adiponectina* presentaba una variación estadísticamente significativa, siendo sus niveles más elevados en la segunda medida ($Z=2.65$, $p=0.008$).

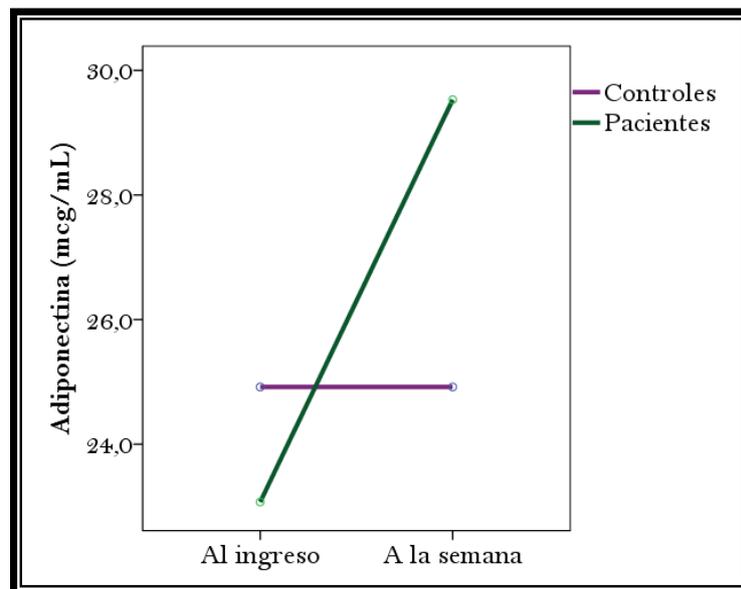


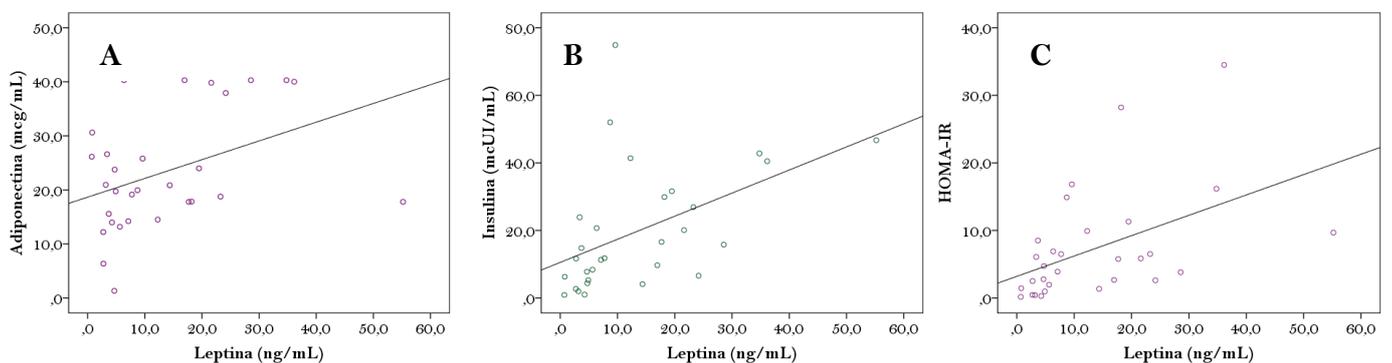
Figura R.140. Evolución de la adiponectina en la primera semana

8.2. Correlación entre adipocinas

Como se describe en la tabla R.85, en el momento del ingreso la *adiponectina* se relacionó de forma directa con la *leptina* ($\rho=0.37$, $p=0.046$), y ésta última lo hizo, también de forma directa con la *insulina* ($\rho=0.63$, $p<0.001$) y con la resistencia insulínica, establecida por el *HOMA-IR* ($\rho=0.60$, $p<0.001$). Como era razonable prever, la *insulina* y el *HOMA-IR* tienen una correlación que casi alcanza la unidad ($\rho=0.93$, $p<0.001$).

	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Adiponectina	$\rho=0.11$ $p=0.575$	$\rho=0.37$ $p=0.046$	$\rho=0.20$ $p=0.299$	$\rho=0.21$ $p=0.265$
Resistina		$\rho=0.17$ $p=0.369$	$\rho=0.01$ $p=0.595$	$\rho=-0.12$ $p=0.524$
Leptina			$\rho=0.63$ $p<0.001$	$\rho=0.60$ $p<0.001$
Insulina				$\rho=0.93$ $p<0.001$

Tabla R.85. Correlación entre las adipocinas al ingreso

Figura R.141. Correlación entre adipocinas al ingreso. **A:** entre leptina y adiponectina.

B: entre leptina e insulina. **C:** entre leptina y HOMA-IR

Tras la primera semana, persiste la correlación entre la leptina y la insulina ($\rho=0.51, p=0.011$) y con el HOMA-IR ($\rho=0.54, p=0.005$). Otra vez encontramos que la insulinemia y la resistencia insulínica tienen una intensa correlación ($\rho=0.94, p<0.001$).

	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Adiponectina	$\rho=0.24$ $p=0.241$	$\rho=0.26$ $p=0.205$	$\rho=0.21$ $p=0.319$	$\rho=0.11$ $p=0.600$
Resistina		$\rho=-0.03$ $p=0.893$	$\rho=-0.07$ $p=0.744$	$\rho=-0.19$ $p=0.379$
Leptina			$\rho=0.54$ $p=0.005$	$\rho=0.51$ $p=0.011$
Insulina				$\rho=0.94$ $p<0.001$

Tabla R.86. Correlación entre las adipocinas a la semana

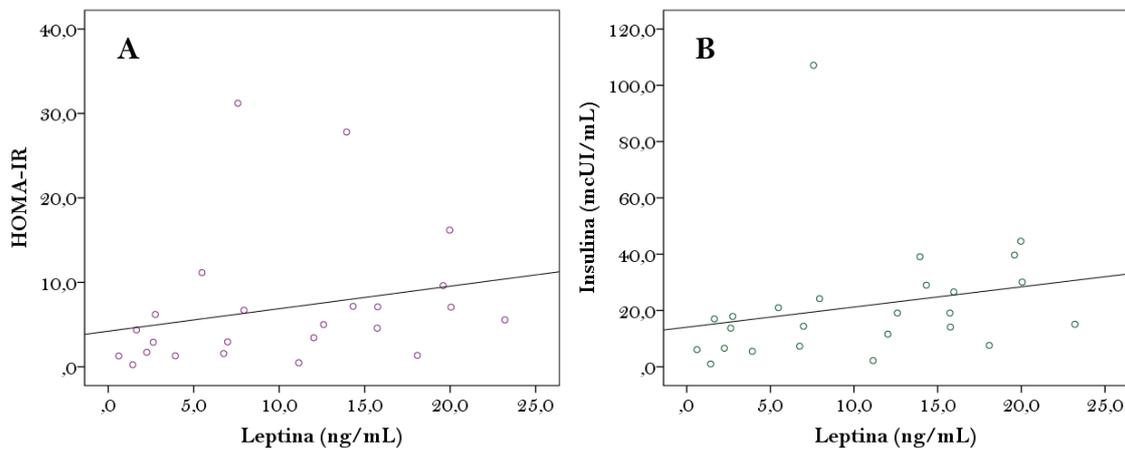


Figura R.142. Correlación entre las adipocinas a la semana. **A:** entre leptina y HOMA-IR. **B:** entre leptina e insulina

Cuando se analizó la relación entre las adipocinas al ingreso y a la semana (tabla R.87), se pudo ver que la *adiponectina* al ingreso se correlacionaba con su valor tras la primera semana ($\rho=0.52$; $p=0.008$), así como la *resistina* ($\rho=0.53$; $p=0.006$) y la *leptina* ($\rho=0.78$; $p<0.001$). Por el contrario, no existía correlación entre la insulina al ingreso y a la semana ni tampoco entre el HOMA-IR al ingreso y a la semana.

INGRESO SEMANA	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Adiponectina	$\rho=0.52$ $p=0.008$	$\rho=0.24$ $p=0.250$	$\rho=0.24$ $p=0.755$	$\rho=0.07$ $p=0.755$	$\rho=0.15$ $p=0.475$
Resistina	$\rho=0.02$ $p=0.913$	$\rho=0.53$ $p=0.006$	$\rho=-0.3$ $p=0.893$	$\rho=-0.35$ $p=0.091$	$\rho=-0.42$ $p=0.035$
Leptina	$\rho=0.38$ $p=0.058$	$\rho=0.11$ $p=0.606$	$\rho=0.78$ $p<0.001$	$\rho=0.48$ $p=0.017$	$\rho=0.53$ $p=0.007$
Insulina	$\rho=0.15$ $p=0.488$	$\rho=-0.10$ $p=0.620$	$\rho=0.34$ $p=0.094$	$\rho=0.19$ $p=0.369$	$\rho=0.33$ $p=0.112$
HOMA-IR	$\rho=0.10$ $p=0.659$	$\rho=-0.29$ $p=0.170$	$\rho=0.30$ $p=0.152$	$\rho=0.07$ $p=0.762$	$\rho=0.23$ $p=0.288$

Tabla R.87. Correlación entre adipocinas al ingreso y a la semana

A su vez, todas las adipocinas al ingreso se relacionaron de manera inversa con su variación posterior (tabla R.88), siendo la *resistencia insulínica* la que mejor lo hacía ($\rho=-0.69$; $p<0.001$) pero sólo el *HOMA-IR* y los niveles de *insulina* a la semana se relacionaron directamente con su variación ($\rho=0.45$, $p=0.028$; $\rho=0.56$; $p=0.004$, respectivamente) (tabla R.89).

INGRESO VARIACIÓN	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Adiponectina	$\rho=-0.62$ p=0.001	$\rho=0.06$ p=0.760	$\rho=-0.45$ p=0.025	$\rho=-0.36$ p=0.075	$\rho=-0.28$ p=0.180
Resistina	$\rho=-0.07$ p=0.748	$\rho=-0.57$ p=0.003	$\rho=-0.29$ p=0.163	$\rho=-0.42$ p=0.038	$\rho=-0.38$ p=0.062
Leptina	$\rho=-0.23$ p=0.263	$\rho=-0.26$ p=0.215	$\rho=-0.46$ p=0.021	$\rho=-0.17$ p=0.419	$\rho=-0.11$ p=0.606
Insulina	$\rho=-0.11$ p=0.598	$\rho=-0.30$ p=0.152	$\rho=-0.27$ p=0.187	$\rho=-0.62$ p=0.001	$\rho=-0.47$ p=0.018
HOMA-IR	$\rho=-0.20$ p=0.361	$\rho=-0.22$ p=0.293	$\rho=-0.38$ p=0.067	$\rho=-0.74$ p<0.001	$\rho=-0.69$ p<0.001

Tabla R.88. Correlación entre las adipocinas al ingreso y su variación

SEMANA VARIACIÓN	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Adiponectina	$\rho=0.23$ p=266	$\rho=0.08$ p=0.701	$\rho=-0.31$ p=0.128	$\rho=-0.03$ p=0.897	$\rho=0.02$ p=0.913
Resistina	$\rho=0.03$ p=901	$\rho=0.27$ p=0.194	$\rho=0.03$ p=0.881	$\rho=0.06$ p=0.764	$\rho=0.19$ p=0.384
Leptina	$\rho=-0.01$ p=966	$\rho=-0.09$ p=0.693	$\rho=0.06$ p=0.773	$\rho=0.18$ p=0.391	$\rho=0.25$ p=0.245
Insulina	$\rho=0.19$ p=353	$\rho=0.11$ p=0.612	$\rho=0.05$ p=0.824	$\rho=0.56$ p=0.004	$\rho=0.63$ p=0.001
HOMA-IR	$\rho=0.04$ p=0.871	$\rho=0.23$ p=0.282	$\rho=-0.15$ p=0.475	$\rho=0.30$ p=0.154	$\rho=0.45$ p=0.028

Tabla R.89. Correlación entre las adipocinas a la semana y su variación

8.3. Influencia del estado nutricional en los niveles de adipocinas

Analizamos la influencia que pudiera tener el estado nutricional de los pacientes en las concentraciones de adipocinas, y encontramos que los pacientes normonutridos ($VNS \leq 2$) tenían niveles de *leptina al ingreso* más elevados (20.41 ng/mL [5.85-35.80] vs 6.35 [3.39-18.19]; $Z=2.07$, $p=0.038$), al igual que los pacientes con mayor *peso* (mediana=73 Kg; 16.95 ng/mL [4.73-28.56] vs 5.99 [2.57-10.22]; $Z=2.00$, $p=0.046$) y mayor *IMC* (mediana=26.6 Kg/m²; 16.95 ng/mL [4.90-28.56] vs 5.63 [3.16-7.73]; $Z=2.36$, $p=0.018$). Por el contrario, las mediciones que valoran la masa muscular, como la fuerza de la mano (mediana=33 unidades) y el área muscular del brazo (mediana=104.9 cm²), no influían en los niveles de ninguna de las adipocinas analizadas.

	Mediana [RIC]	Z; valor p
VNS (≤ 2)	20.41 ng/mL [5.85-35.80] vs 6.35 [3.39-18.19]	$Z=2.07$ $p=0.038$
Peso (≥ 73.0 Kg)	16.95 ng/mL [4.73-28.56] vs 5.99 [2.57-10.22]	$Z=2.00$ $p=0.046$
IMC (≥ 26.6 Kg/m²)	16.95 ng/mL [4.90-28.56] vs 5.63 [3.16-7.73]	$Z=2.36$ $p=0.018$

Tabla R.90. Relación entre niveles de leptina y estado nutricional

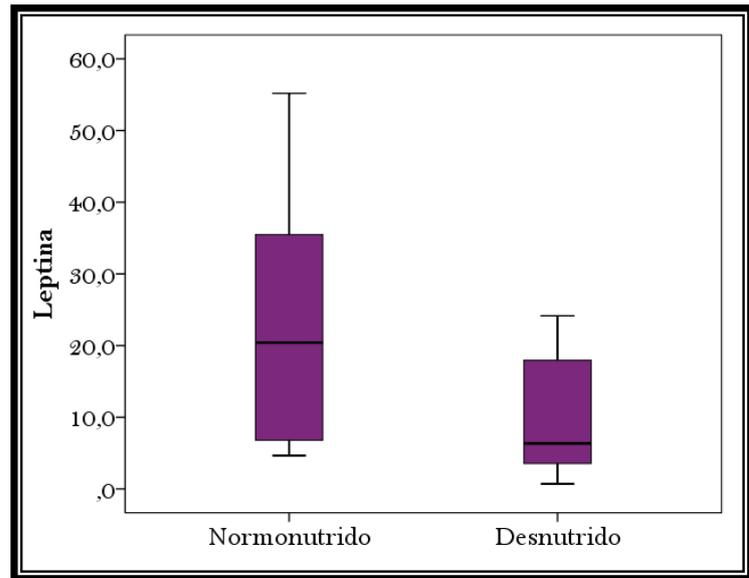


Figura R.143. Relación entre los niveles de leptina al ingreso y VNS

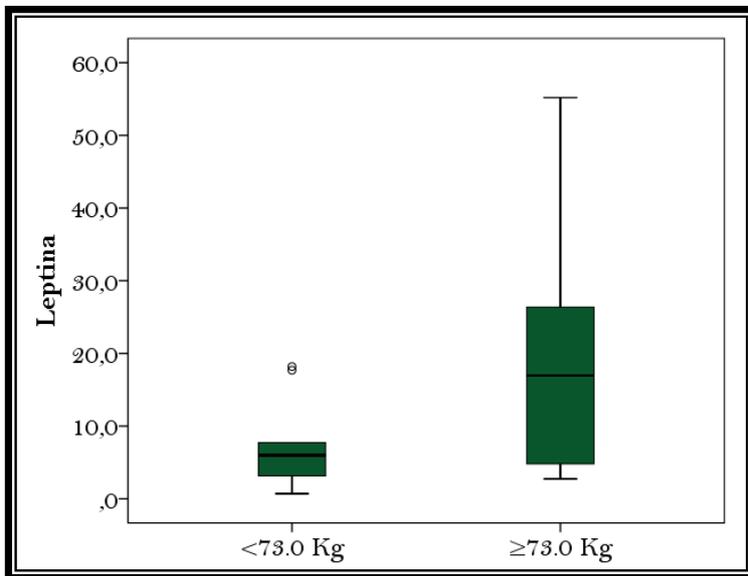


Figura R.144. Relación entre los niveles de leptina al ingreso y peso corporal

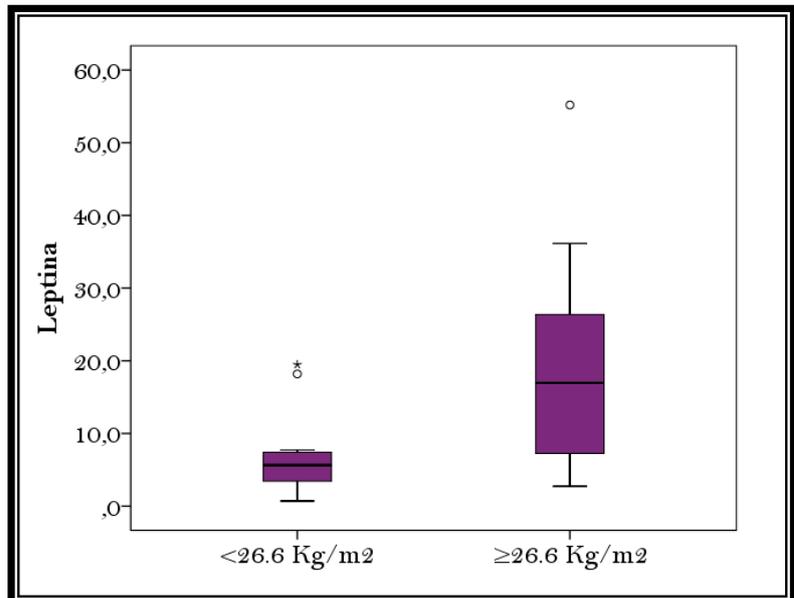


Figura R.145. Relación entre los niveles de leptina al ingreso e IMC

8.4. Correlación entre las adipocinas y las citocinas

Encontramos que los niveles séricos de *IL-6* determinados al ingreso se relacionaron de forma directa con los niveles séricos de *resistina al ingreso* ($\rho=0.40$, $p=0.027$), y de forma indirecta, aunque sólo fue una tendencia no significativa, con los niveles de *leptina al ingreso* ($\rho=-0.36$, $p=0.051$), y con los niveles de *insulina al ingreso* ($\rho=-0.57$, $p=0.001$) y el *HOMA-IR al ingreso* ($\rho=-0.71$, $p<0.001$). También se apreció en el momento del ingreso que los niveles de *TNF α* se relacionaban de forma directa con los de *resistina* ($\rho=0.38$, $p=0.040$).

	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
IL-4	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
IL-6	$\rho=-0.14$ $p=0.466$	$\rho=0.40$ $p=0.027$	$\rho=-0.36$ $p=0.051$	$\rho=-0.57$ $p=0.001$	$\rho=-0.71$ $p<0.001$
IL-8	$\rho=-0.01$ $p=0.992$	$\rho=-0.15$ $p=0.423$	$\rho=-0.09$ $p=0.654$	$\rho=-0.13$ $p=0.505$	$\rho=-0.01$ $p=0.967$
IFNγ	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
TNFα	$\rho=-0.10$ $p=0.588$	$\rho=0.38$ $p=0.040$	$\rho=-0.15$ $p=0.442$	$\rho=-0.26$ $p=0.168$	$\rho=-0.29$ $p=0.126$

Tabla R.91. Correlación entre las adipocinas y las citocinas al ingreso

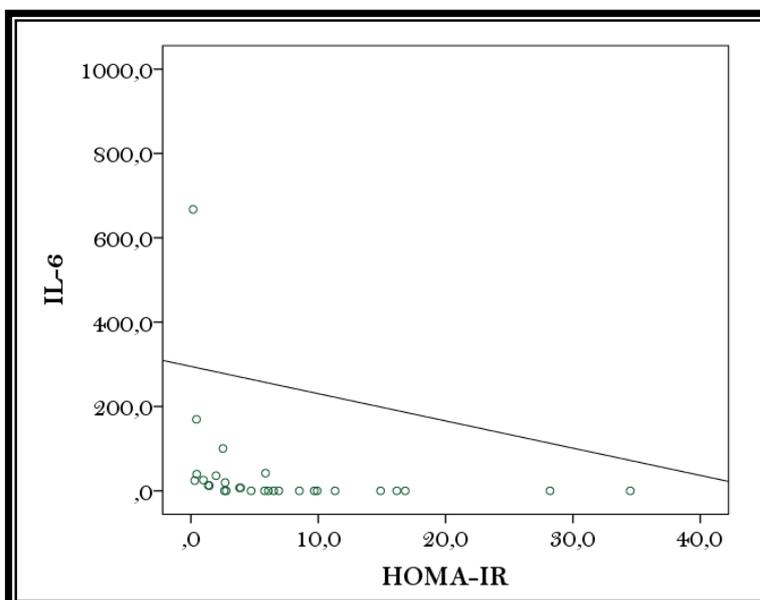


Figura R.146. Correlación entre el índice HOMA-IR e IL-6 al ingreso

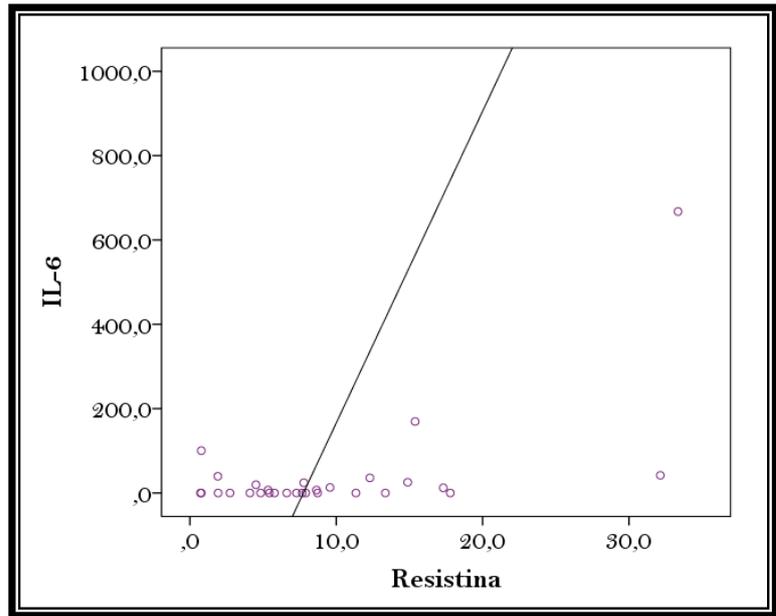


Figura R.147. Correlación entre los niveles de resistina e IL-6 al ingreso

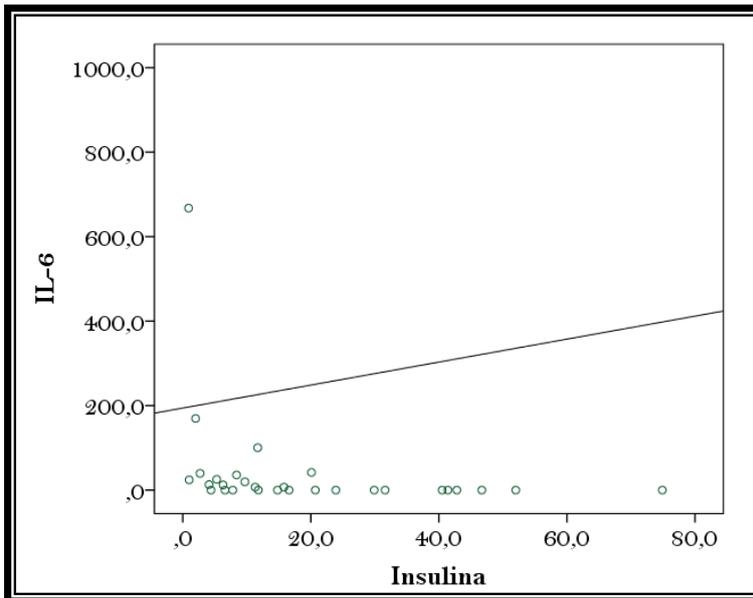


Figura R.148. Correlación entre los niveles de insulina e IL-6 al ingreso

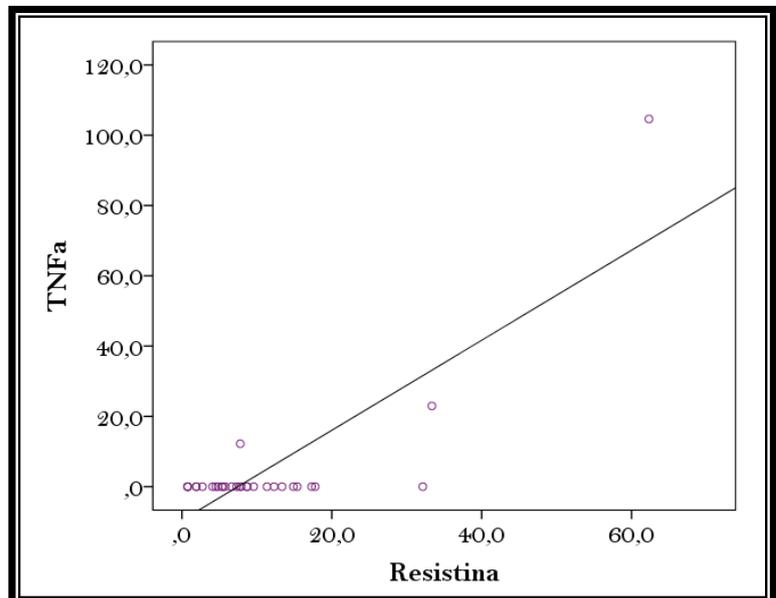


Figura R.149. Correlación entre los niveles de resistina y TNFα al ingreso

Tras la primera semana, la *IL-6* se correlacionó con los niveles de *resistina* ($\rho=0.49$, $p=0.013$), así como de forma indirecta con el *HOMA-IR* ($\rho=-0.42$, $p=0.042$). La *IL-8* se correlacionó de forma inversa con la *adiponectina* ($\rho=-0.44$, $p=0.028$) y con la insulina ($\rho=-0.49$, $p=0.013$).

	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
IL-4	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
IL-6	$\rho=-0.14$ $p=0.521$	$\rho=0.49$ $p=0.013$	$\rho=-0.33$ $p=0.102$	$\rho=-0.30$ $p=0.151$	$\rho=-0.42$ $p=0.042$
IL-8	$\rho=-0.44$ $p=0.028$	$\rho=-0.09$ $p=0.669$	$\rho=-0.25$ $p=0.239$	$\rho=-0.49$ $p=0.013$	$\rho=-0.29$ $p=0.177$
IFNγ	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
TNFα	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$

Tabla R.92. Correlación entre las adipocinas y las citocinas a la semana

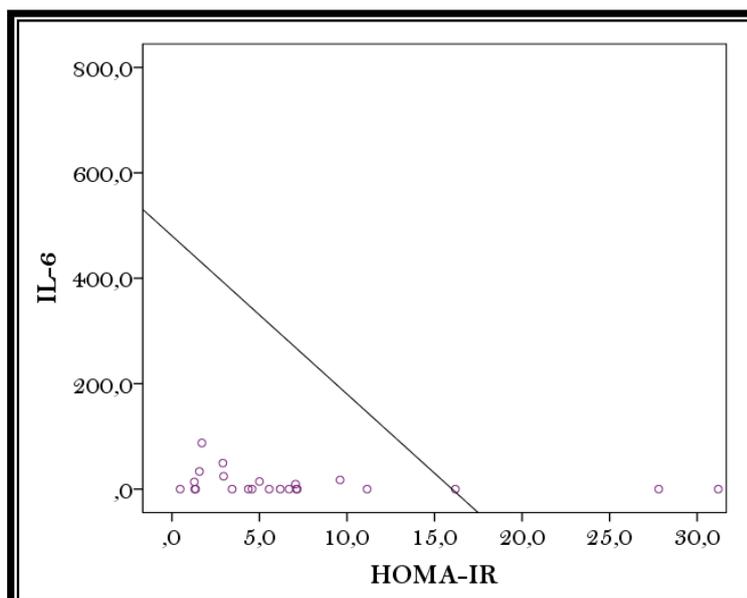


Figura R.150. Correlación entre el índice HOMA-IR e IL-6 a la semana

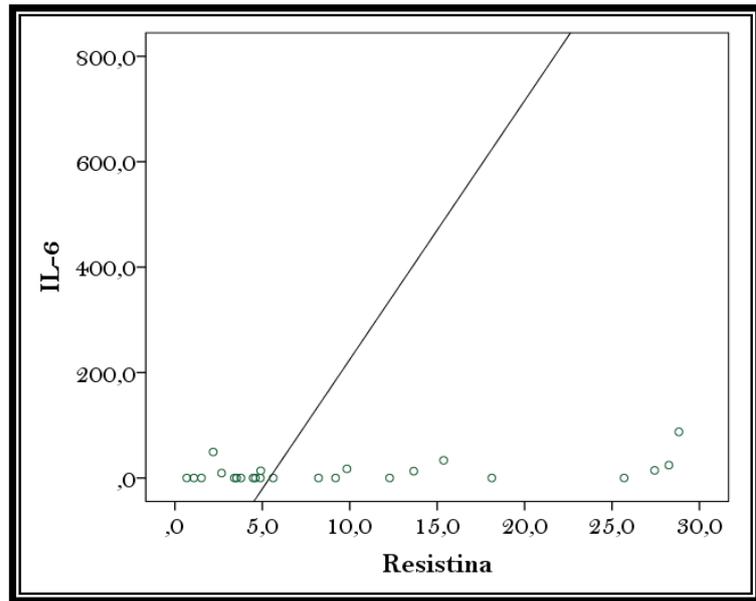


Figura R.151. Correlación entre los niveles de resistina e IL-6 a la semana

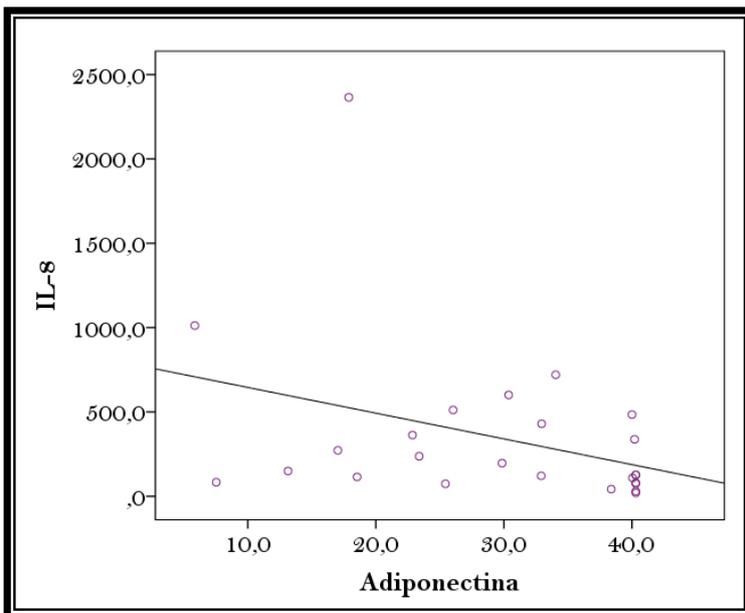


Figura R.152. Correlación entre los niveles de adiponectina e IL-8 a la semana

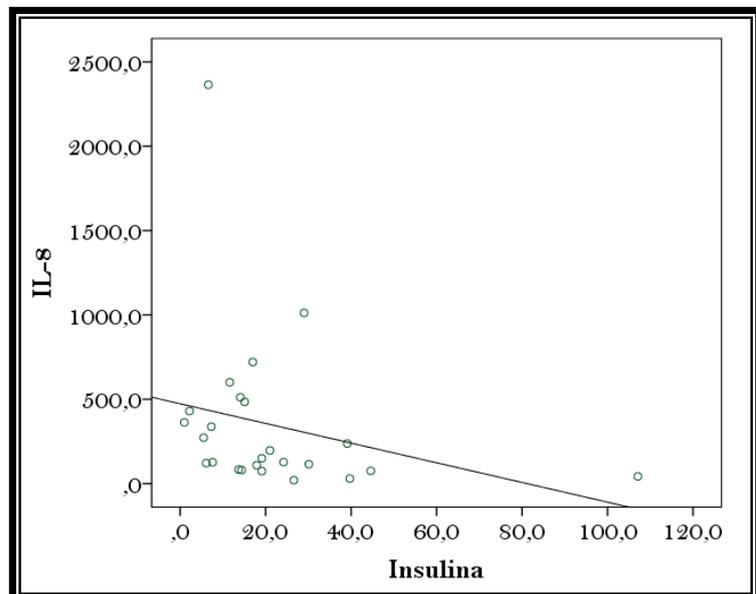


Figura R.153. Correlación entre los niveles de insulina e IL-8 a la semana

En la tabla R.93 se puede comprobar que los niveles séricos de *IL-6 al ingreso* se correlacionaron con los niveles de *leptina a la semana* de manera inversa ($\rho=-0.45$, $p=0.025$), y directa con los de *resistina* ($\rho=0.57$, $p=0.003$). También hubo una tendencia no significativa entre la *IL-6 al ingreso* y el HOMA-IR a la semana ($\rho=-0.37$, $p=0.073$), pero no con la insulina a la semana. Asimismo, la *IL-8 al ingreso* se correlacionó inversamente con la *resistina a la semana* ($\rho=-0.43$, $p=0.032$) y el *TNF α al ingreso* hizo lo propio con la *resistina a la semana*, pero de manera directa ($\rho=0.43$, $p=0.033$), así como una tendencia significativa indirecta con la *adiponectina a la semana* ($\rho=-0.37$, $p=0.067$). No hubo relaciones estadísticamente significativas entre las adipocinas el ingreso y la citocinas a la primera semana. Tampoco las citocinas en ninguno de los dos momentos se correlacionaron con la variación de las adipocinas.

SEMANA INGRESO	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
IL-4	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
IL-6	$\rho=-0.10$ $p=0.648$	$\rho=0.57$ $p=0.003$	$\rho=-0.45$ $p=0.025$	$\rho=-0.27$ $p=0.187$	$\rho=-0.37$ $p=0.037$
IL-8	$\rho=-0.33$ $p=0.107$	$\rho=-0.43$ $p=0.032$	$\rho=-0.08$ $p=0.704$	$\rho=-0.21$ $p=0.322$	$\rho=-0.05$ $p=0.828$
IFNγ	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$	$\rho=-$ $p=-$
TNFα	$\rho=-0.37$ $p=0.067$	$\rho=0.43$ $p=0.033$	$\rho=-0.13$ $p=0.523$	$\rho=-10$ $p=0.621$	$\rho=-0.10$ $p=0.631$

Tabla R.93. Correlación entre las adipocinas a la semana y las citocinas al ingreso

8.5. Correlación entre las adipocinas y la peroxidación lipídica

No hubo relaciones estadísticamente significativas entre las adipocinas y el MDA, salvo entre los niveles de *insulina a la semana* y la *variación del MDA* en ese período ($\rho=-0.52$, $p=0.010$).

8.6. Correlación entre las adipocinas y los índices pronósticos

Como se puede apreciar en la tabla R.94, que la puntuación del *Child-Pugh en el ingreso* se correlacionó inversamente con los niveles de *insulina al ingreso* ($\rho=-0.37$, $p=0.046$). Además, tuvo una tendencia no significativa con el *HOMA-IR*, tanto al ingreso ($\rho=-0.37$, $p=0.051$) como a la semana ($\rho=-0.36$, $p=0.090$). Por último, también hubo una tendencia no significativa entre el *Child-Pugh al ingreso* y la *leptina al ingreso* ($\rho=-0.36$, $p=0.053$). Tras la primera semana, el *Child-Pugh* sólo se correlacionó, pero no de forma significativa, con la *adiponectina a la semana* ($\rho=0.39$, $p=0.078$) y con la variación de los niveles de *resistina* ($\rho=0.42$, $p=0.061$). Sí hubo una relación estadísticamente significativa entre la *variación del Child-Pugh* y los niveles de *adiponectina a la semana* ($\rho=0.47$, $p=0.036$) y la *variación de la resistina* ($\rho=0.54$, $p=0.013$). Por otra parte, la *FD Maddrey* se correlacionó de manera inversa con los niveles de *resistina al ingreso* ($\rho=-0.42$, $p=0.023$). El *Glasgow score en el ingreso* se correlacionó de forma inversa con los niveles de *resistina al ingreso* ($\rho=-0.45$, $p=0.014$) y también con su variación ($\rho=-0.45$, $p=0.026$). De la misma forma, la evolución del Glasgow se correlacionó con los niveles de *resistina al ingreso* ($\rho=0.42$, $p=0.028$) y con la variación de los niveles de *resistina* ($\rho=-0.40$, $p=0.045$). Por último, el *modelo de Lille* sólo se correlacionó, pero sin llegar a la significación estadística, con el *HOMA-IR al ingreso* ($\rho=-0.37$, $p=0.056$).

	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Maddrey	$\rho=0.07$ $p=0.726$	$\rho=-0.42$ $p=0.023$	$\rho=0.07$ $p=0.715$	$\rho=-0.01$ $p=0.964$	$\rho=0.09$ $p=0.644$
ABIC	$\rho=-0.10$ $p=0.593$	$\rho=0.01$ $p=0.972$	$\rho=0.03$ $p=0.864$	$\rho=-0.20$ $p=0.284$	$\rho=-0.27$ $p=0.158$
Glasgow	$\rho=-0.02$ $p=0.921$	$\rho=-0.45$ $p=0.014$	$\rho=-0.10$ $p=0.611$	$\rho=-0.09$ $p=0.657$	$\rho=-0.09$ $p=0.655$
Child-Pugh	$\rho=0.04$ $p=0.833$	$\rho=-0.05$ $p=0.803$	$\rho=-0.36$ $p=0.053$	$\rho=-0.37$ $p=0.046$	$\rho=-0.37$ $p=0.051$
MELD	$\rho=-0.07$ $p=0.726$	$\rho=-0.09$ $p=0.632$	$\rho=0.02$ $p=0.927$	$\rho=-0.20$ $p=0.293$	$\rho=-0.15$ $p=0.429$
MELD-Na	$\rho=0.07$ $p=0.714$	$\rho=-0.14$ $p=0.461$	$\rho=0.12$ $p=0.545$	$\rho=-0.20$ $p=0.287$	$\rho=-0.15$ $p=0.420$

Tabla R.94. Correlación entre adipocinas e índices pronósticos al ingreso

	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Maddrey	$\rho=0.13$ $p=0.539$	$\rho=-0.02$ $p=0.936$	$\rho=0.03$ $p=0.887$	$\rho=-0.25$ $p=0.232$	$\rho=-0.18$ $p=0.405$
ABIC	$\rho=0.12$ $p=0.564$	$\rho=0.11$ $p=0.619$	$\rho=0.23$ $p=0.281$	$\rho=-0.10$ $p=0.645$	$\rho=-0.08$ $p=0.703$
Glasgow	$\rho=0.12$ $p=0.572$	$\rho=0.10$ $p=0.644$	$\rho=0.15$ $p=0.485$	$\rho=-0.18$ $p=0.401$	$\rho=-0.12$ $p=0.563$
Lille	$\rho=-0.05$ $p=0.795$	$\rho=0.06$ $p=0.762$	$\rho=0.03$ $p=0.877$	$\rho=-0.37$ $p=0.050$	$\rho=-0.37$ $p=0.056$
Child-Pugh	$\rho=0.39$ $p=0.078$	$\rho=0.24$ $p=0.286$	$\rho=0.28$ $p=0.226$	$\rho=0.14$ $p=0.547$	$\rho=0.08$ $p=0.731$
MELD	$\rho=0.18$ $p=0.379$	$\rho=-0.04$ $p=0.862$	$\rho=0.07$ $p=0.726$	$\rho=-0.20$ $p=0.334$	$\rho=-0.11$ $p=0.600$
MELD-Na	$\rho=0.27$ $p=0.186$	$\rho=0.06$ $p=0.793$	$\rho=0.05$ $p=0.817$	$\rho=-0.23$ $p=0.273$	$\rho=-0.17$ $p=0.429$

Tabla R.95. Correlación entre adipocinas e índices pronósticos a la semana

INGRESO SEMANA	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Maddrey	$\rho=-0.03$ $p=0.868$	$\rho=-0.21$ $p=0.286$	$\rho=-0.15$ $p=0.453$	$\rho=-0.26$ $p=0.176$	$\rho=-0.15$ $p=0.441$
ABIC	$\rho=-0.05$ $p=0.804$	$\rho=-0.12$ $p=0.544$	$\rho=0.06$ $p=0.776$	$\rho=-0.27$ $p=0.168$	$\rho=-0.20$ $p=0.324$
Glasgow	$\rho=0.06$ $p=0.787$	$\rho=-0.10$ $p=0.611$	$\rho=-0.04$ $p=0.855$	$\rho=-0.15$ $p=0.455$	$\rho=-0.09$ $p=0.642$
Lille	$\rho=-0.05$ $p=0.795$	$\rho=0.06$ $p=0.762$	$\rho=0.03$ $p=0.877$	$\rho=-0.37$ $p=0.050$	$\rho=-0.37$ $p=0.056$
Child-Pugh	$\rho=0.15$ $p=0.498$	$\rho=-0.21$ $p=0.334$	$\rho=-0.10$ $p=0.633$	$\rho=-0.28$ $p=0.192$	$\rho=-0.17$ $p=0.429$
MELD	$\rho=-0.06$ $p=0.772$	$\rho=-0.11$ $p=0.592$	$\rho=-0.08$ $p=0.691$	$\rho=-0.22$ $p=0.260$	$\rho=-0.12$ $p=0.561$
MELD-Na	$\rho=-0.05$ $p=0.809$	$\rho=-0.14$ $p=0.488$	$\rho=-0.08$ $p=0.683$	$\rho=-0.29$ $p=0.132$	$\rho=-0.22$ $p=0.270$

Tabla R.96. Correlación entre adipocinas al ingreso e índices a la semana

SEMANA INGRESO	Adiponectina	Resistina	Leptina	Insulina	HOMA-IR
Maddrey	$\rho=0.16$ $p=0.434$	$\rho=-0.21$ $p=0.315$	$\rho=0.03$ $p=0.884$	$\rho=-0.31$ $p=0.135$	$\rho=-0.23$ $p=0.277$
ABIC	$\rho=0.11$ $p=0.611$	$\rho=0.28$ $p=0.180$	$\rho=0.23$ $p=0.280$	$\rho=-0.01$ $p=0.961$	$\rho=-0.07$ $p=0.738$
Glasgow	$\rho=-0.07$ $p=0.736$	$\rho=-0.15$ $p=0.461$	$\rho=0.25$ $p=0.229$	$\rho=0.02$ $p=0.916$	$\rho=0.08$ $p=0.713$
Child-Pugh	$\rho=-0.02$ $p=0.921$	$\rho=-0.09$ $p=0.664$	$\rho=-0.13$ $p=0.560$	$\rho=-0.29$ $p=0.173$	$\rho=-0.36$ $p=0.090$
MELD	$\rho=0.06$ $p=0.792$	$\rho=-0.06$ $p=0.764$	$\rho=0.10$ $p=0.632$	$\rho=-0.24$ $p=0.245$	$\rho=-0.17$ $p=0.440$
MELD-Na	$\rho=0.05$ $p=0.830$	$\rho=-0.14$ $p=0.497$	$\rho=0.14$ $p=0.521$	$\rho=-0.11$ $p=0.588$	$\rho=-0.08$ $p=0.700$

Tabla R.97. Correlación entre adipocinas a la semana e índices al ingreso

8.7. Efecto del tratamiento con corticoides en los niveles de adipocinas

Al analizar la influencia del tratamiento con corticoides, encontramos que los pacientes tratados tenían una concentración sérica de *resistina al ingreso* mayor que los que no los recibieron (8.65 ng/mL [5.09-15.13] vs 2.73 [1.34-6.67]; $Z=2.06$, $p=0.039$). Esta diferencia no se mantuvo tras una semana de ingreso. El resto de adipocinas no variaba en función de este parámetro en ninguno de los dos momentos. Al analizar la variación de las adipocinas entre el ingreso y la semana, sólo la *resistina* presentaba una diferencia estadísticamente significativa (-1.74 ng/mL [-5.46- +0.82] vs 1.92 [1.22-19.56]; $Z=2.45$, $p=0.014$).

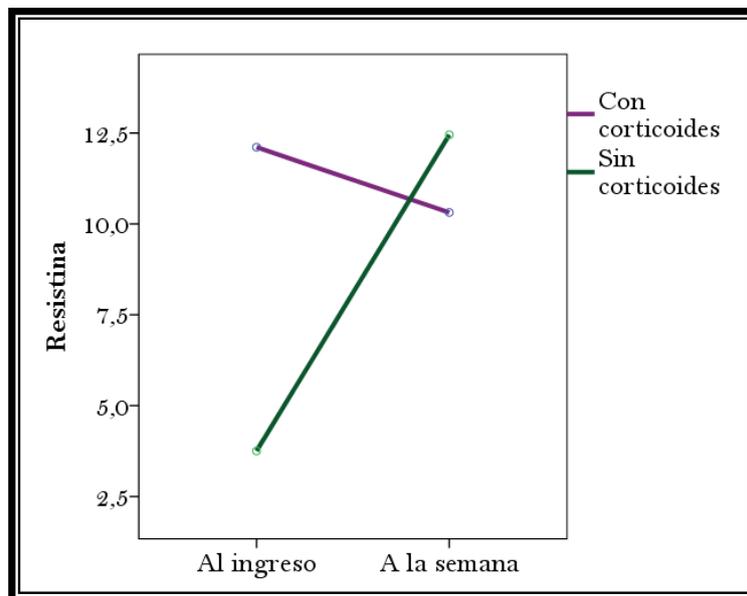


Figura R.154. Evolución de la resistina en relación con los corticoides

8.8. Valor pronóstico de las adipocinas

8.8.1. Mortalidad durante el ingreso

- Al ingreso

No apreciamos relación con la mortalidad durante el ingreso de la adiponectina ni de la resistina. Por otra parte, los pacientes fallecidos tuvieron niveles menores de *leptina* (4.45 ng/mL [3.15-18.75] vs 10.94 [5.26-21.09], $Z=-1.54$, $p=0.131$; ≤ 4.79 ng/mL -1^{er} tercil-; 60.0 vs 20.0%; Log Rank=5.26, $p=0.022$; Breslow=5.17, $p=0.023$), así como de *insulina* (7.20 μ UI/mL [1.75-10.98] vs 20.40 [11.40-38.95], $Z=2.73$, $p=0.005$; ≤ 13.30 μ UI/mL - mediana-; 53.3 vs 13.3%; Log Rank=5.45, $p=0.020$; Breslow=5.47, $p=0.019$) y una resistencia insulínica menor, establecida por el *HOMA-IR* (2.30 [0.40-4.21] vs 6.29 [3.84-10.96]; $Z=2.29$, $p=0.022$; ≤ 5.25 -mediana-, 53.3 vs 13.3%; Log Rank=5.45, $p=0.020$; Breslow=5.47, $p=0.019$).

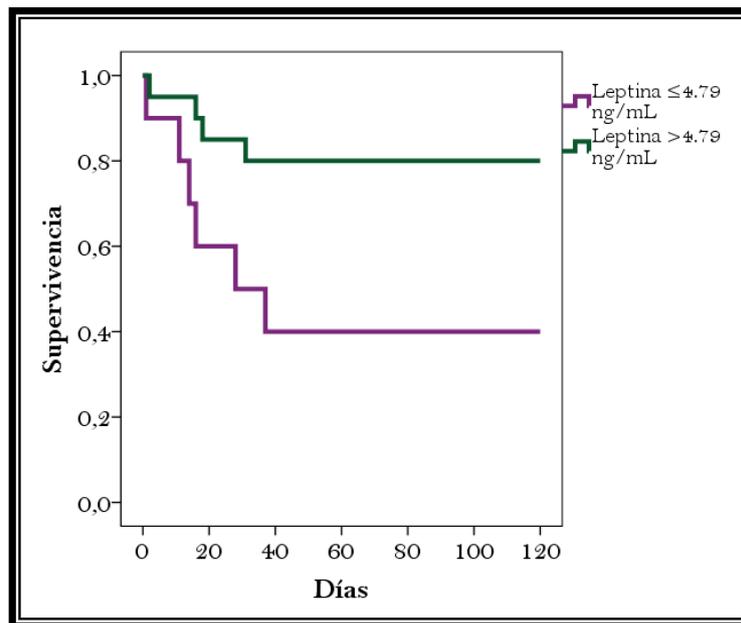


Figura R.155. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según los niveles de leptina al ingreso

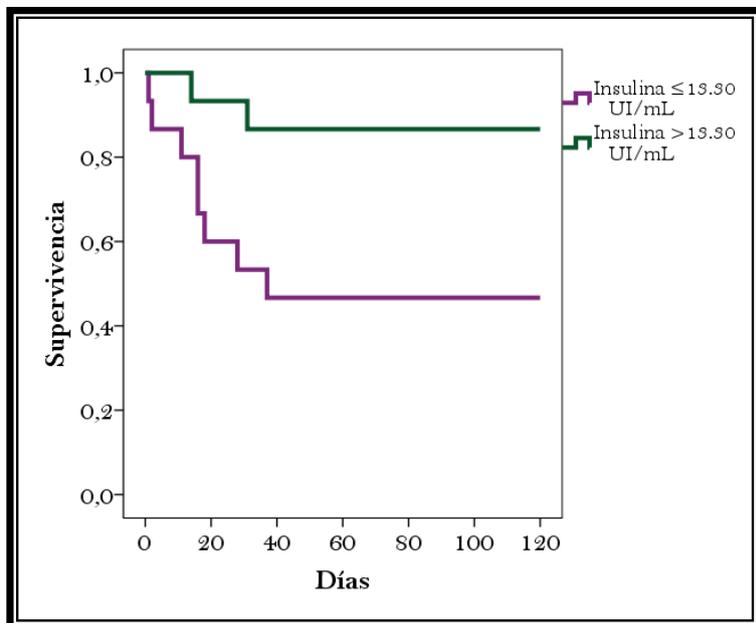


Figura R.156. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según los niveles de insulina al ingreso

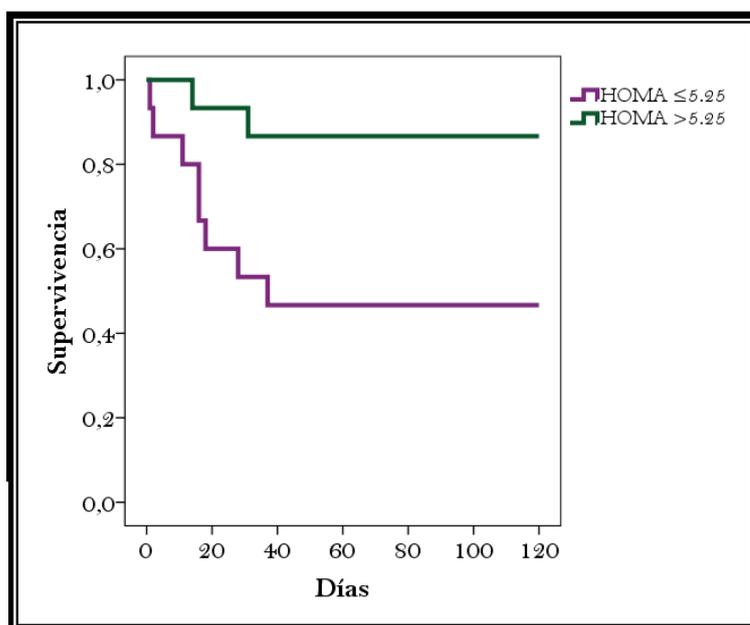


Figura R.157. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según el índice HOMA-IR al ingreso

- A la semana

Tras la primera semana de ingreso, sólo la *leptina* se relacionó con la mortalidad. Al igual que en el ingreso, los pacientes fallecidos tenían niveles menores (9.35 ng/mL [1.80-15.91] vs 11.14 [6.12-17.66], $Z=0.76$, $p=0.475$; ≤ 3.34 ng/mL -1^{er} cuartil-; 66.7 vs 21.1%; Log Rank=6.82, $p=0.009$; Breslow=7.56, $p=0.006$).

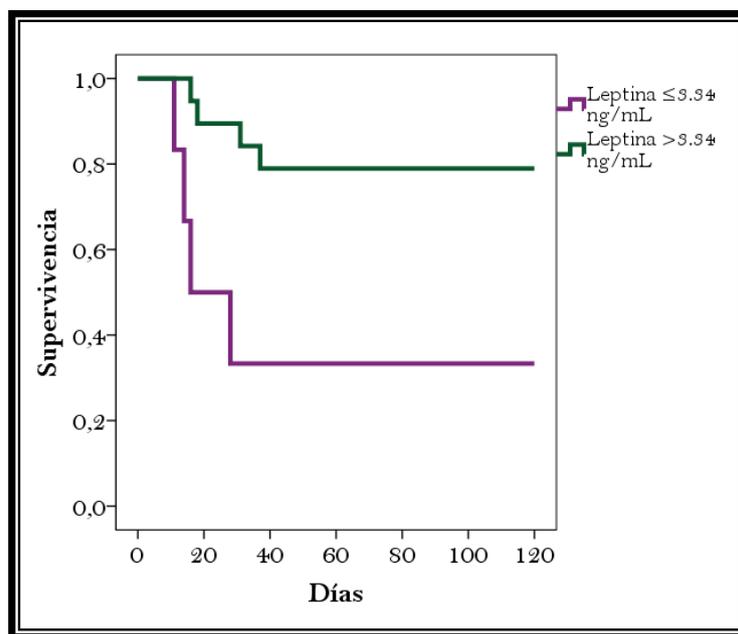


Figura R.158. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según los niveles de leptina a la semana

- Variación

Por último, los pacientes a los que les disminuían los niveles de *leptina* entre el ingreso y la primera semana también fallecían con mayor frecuencia (-1.40 ng/mL [-6.80-0.95] vs 0.21 [-3.56-1.86]), $Z=1.34$, $p=0.194$; 46.7 vs 10.0%; Log Rank=3.87, $p=0.049$; Breslow=4.19, $p=0.041$).

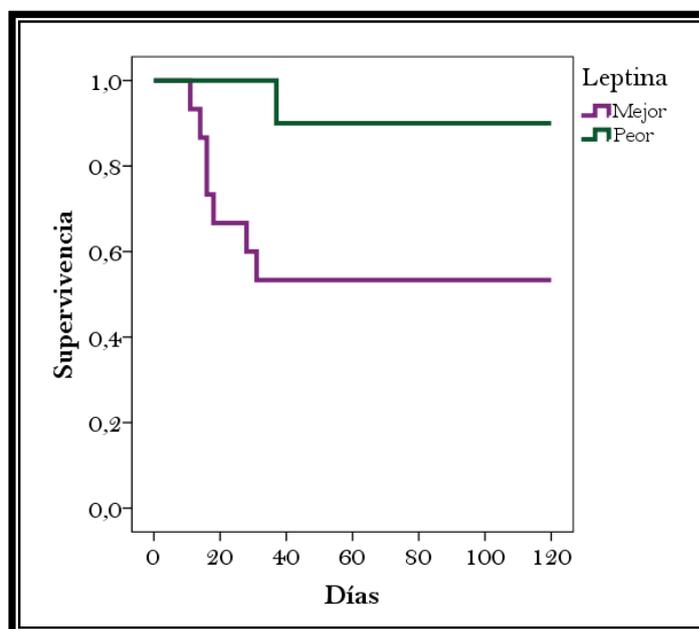


Figura R.159. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia durante el ingreso según la evolución de la leptina

8.8.2. Mortalidad a los 180 días

- Al ingreso

No encontramos relación entre la mortalidad y los niveles de adiponectina ni resistina. Los niveles menores de *leptina* se relacionaron con la mortalidad a los 180 días (4.70 ng/mL [3.29-14.89] vs 13.31 [5.99-22.03], $Z=1.69$, $p=0.095$; ≤ 4.79 ng/mL -1^{er} tercil-; 70.0 vs 25.0%; Log Rank=6.07, $p=0.014$; Breslow=5.76, $p=0.016$), al igual que los niveles menores de *insulina* (7.20 μ UI/mL [2.18-13.53] vs 20.40 [11.60-34.05], $Z=2.46$, $p=0.013$; ≤ 13.30 μ UI/mL - mediana-; 60.0 vs 20.0%; Log Rank=5.16, $p=0.023$; Breslow=5.24, $p=0.022$) y la menor *resistencia insulínica* (2.65 [0.44-7.57] vs 6.29 [3.50-10.27], $Z=1.78$, $p=0.079$; HOMA-IR ≤ 5.25 -mediana-; 60.0 vs 20.0%; Log Rank=5.16, $p=0.023$; Breslow=5.24, $p=0.022$).

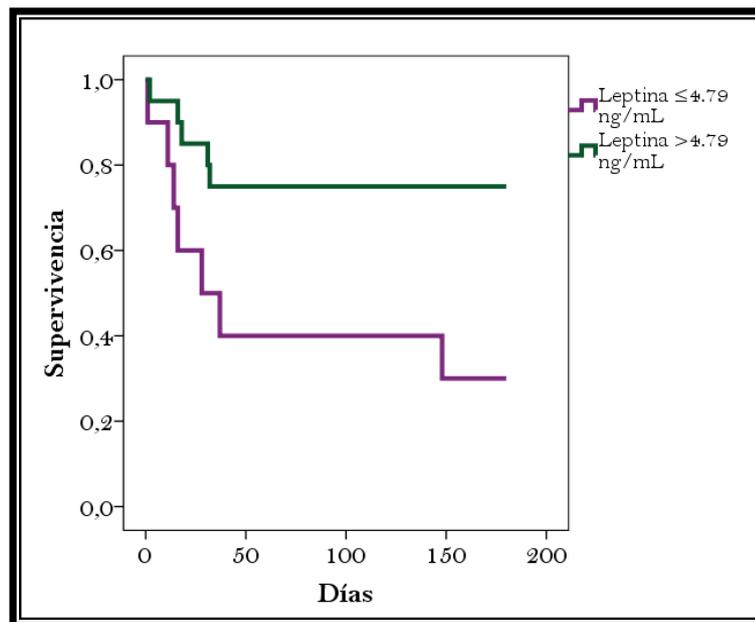


Figura R.160. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según los niveles de leptina al ingreso

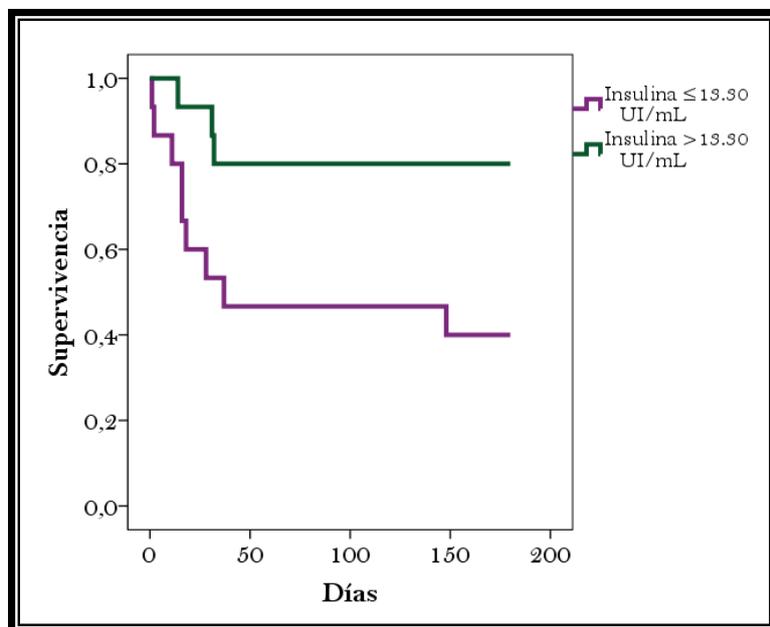


Figura R.161. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según los niveles de insulina al ingreso

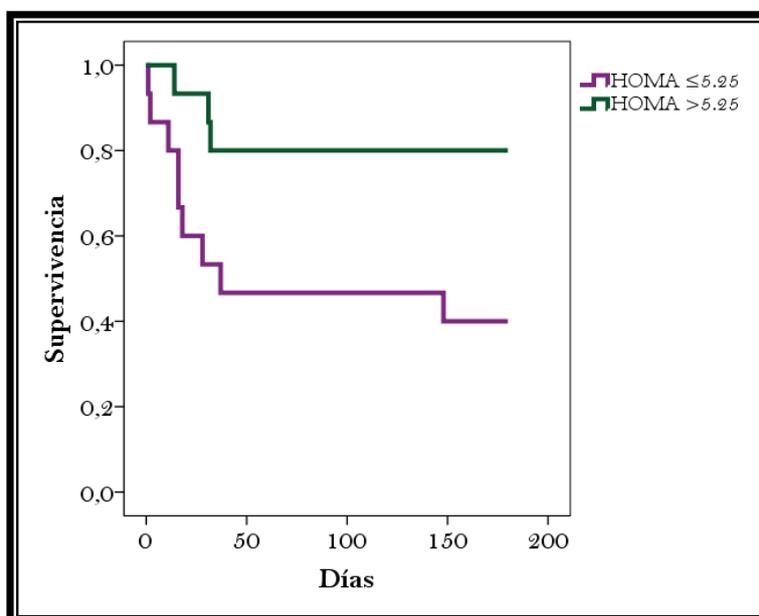


Figura R.162. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según el HOMA-IR al ingreso

- A la semana

Tras la primera semana de ingreso, sólo la *leptina* se relacionó con la mortalidad. Al igual que en el ingreso, los pacientes fallecidos tenían niveles menores (8.75 ng/mL [2.10-15.81] vs 11.14 [6.75-19.59], $Z=0.94$, $p=0.346$; ≤ 3.34 ng/mL -1^{er} cuartil-; 66.7 vs 31.6%; Log Rank=4.71, $p=0.030$; Breslow=5.97, $p=0.015$).

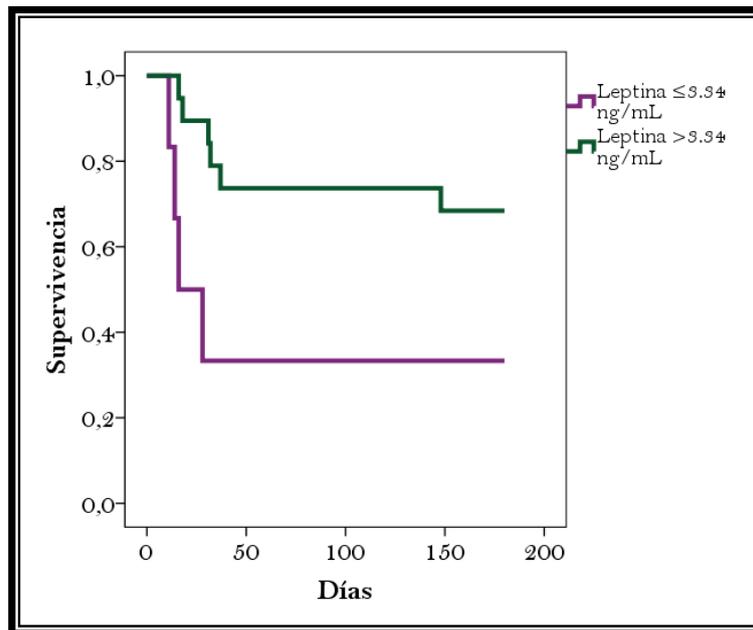


Figura R.163. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia a los 180 días según los niveles de leptina a la semana

- Variación

Ninguna de las variables estudiadas tenía relación con la mortalidad a los 180 días.

8.9. Relación entre las adipocinas y las infecciones nosocomiales

Aunque el número de eventos fue escaso, analizamos la relación entre los niveles de adipocinas y el riesgo de desarrollar una infección nosocomial durante el ingreso. En este sentido, encontramos que los niveles descendidos de *adiponectina al ingreso* se relacionaban con un riesgo mayor de infección (14.50 $\mu\text{g/mL}$ [7.65-21.26] vs 20.94 [17.78-38.87], $Z=1.92$, $p=0.057$; $\leq 15.31 \mu\text{g/mL}$ -1^{er} cuartil-; 42.9 vs 8.7%; Log Rank=5.41, $p=0.020$; Breslow=5.69, $p=0.017$). Por otra parte, los niveles de *adiponectina a la semana* descendidos también se relacionaban con un riesgo mayor, aunque sólo fue una tendencia no significativa (23.38 $\mu\text{g/mL}$ [15.51-31.40] vs 36.21 [23.50-40.30], $Z=1.64$, $p=0.112$; $\leq 40.01 \mu\text{g/mL}$ -3^{er} tercil-; 29.4 vs 0.0%; Log Rank=2.69, $p=0.101$; Breslow=2.67, $p=0.102$).

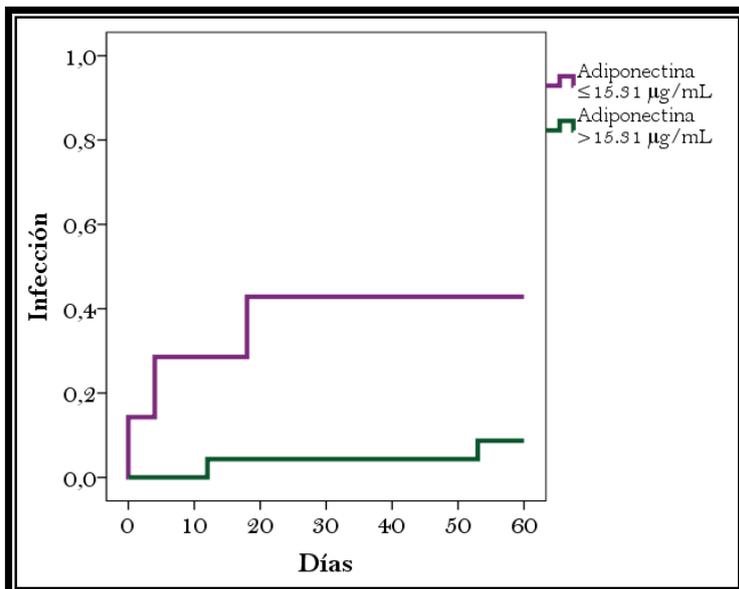


Figura R.164. Relación entre la adiponectina al ingreso y el desarrollo de infección

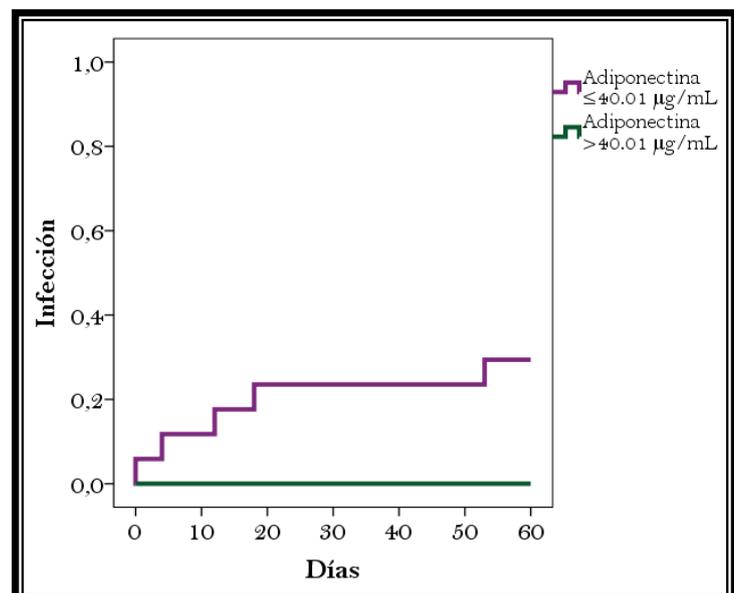


Figura R.165. Relación entre la adiponectina a la semana y el desarrollo de infección

Discusión

Mortalidad en la hepatitis aguda alcohólica grave

En nuestro estudio incluimos 62 pacientes afectos de hepatitis aguda alcohólica grave, definida por la FD de Maddrey, índice pronóstico desarrollado para intentar diferenciar aquellos pacientes con un riesgo elevado de fallecer y que serían potencialmente candidatos a un tratamiento específico [Maddrey WC, 1978; Carithers RL, 1989]. Como se ha descrito en la introducción de este trabajo, éste índice combina la actividad de protrombina y la bilirrubina, dos de las principales variables de insuficiencia hepática. En nuestra serie, la mortalidad fue de casi el 40% a los 6 meses, la mayor parte durante el ingreso inicial. En otros estudios recientes, la mortalidad fue similar. El ensayo STOPAH [Thursz MR, 2015], reportó una mortalidad a largo plazo de casi el 40%, y en otro estudio observacional realizado en hospitales de Reino Unido [Potts JR, 2013], fue del 31.8% tras 5 años de seguimiento. Al analizar los factores que se relacionaban con la mortalidad, vimos que la creatinina sérica era uno de ellos. El valor pronóstico de la función renal en la HAA, y en el paciente cirrótico en general, ha sido reportado en muchos estudios previos, incluido el artículo en el que se desarrolló el índice MELD [Malinchoc M, 2000] y los nuevos índices específicamente desarrollados para la evaluación de la HAA: el índice ABIC [Domínguez M, 2008], el modelo de Lille [Louvet A, 2007] o el Glasgow score, aunque éste último no incluía la creatinina sino el BUN [Forrest EH, 2005]. Otro hallazgo consistente de nuestro estudio fue que la bilirrubina era otro de los factores pronósticos, siendo esta variable

una constante en los estudios sobre hepatitis aguda alcohólica, al igual que la alteración de la coagulación, aunque ésta no tiene valor pronóstico independiente en nuestro estudio. La encefalopatía hepática es otra variable derivada de la función hepática que se relacionó con la mortalidad, siendo este resultado congruente con los publicados en estudios previos [Poots JR, 2013 y Thursz MR, 2015].

Estos datos del presente trabajo sirven para confirmar que en la hepatitis aguda alcohólica tanto el deterioro de la función hepática como de la función renal son factores predictivos, como se ha descrito de forma casi constante en los estudios publicados previamente. Parece lógico que el deterioro de la función hepática se relacione con la extensión y la intensidad del daño hepático y, consecuentemente, con el pronóstico. Por otra parte, el empeoramiento de la función renal en estos pacientes tiene un origen más complejo. Por un lado, es bien conocido que en la hepatitis aguda alcohólica (así como en la enfermedad hepática en general) existen alteraciones hemodinámicas que producen una situación de hipovolemia relativa y disminución funcional del filtrado glomerular. Además, existen otros factores que pueden favorecer su aparición, como el uso de fármacos nefrotóxicos o complicaciones propias de la enfermedad, como el sangrado por varices o la sepsis. Además de las infecciones, la propia traslocación bacteriana desencadena una respuesta inflamatoria sistémica que puede disminuir el flujo renal y el filtrado glomerular.

Por otra parte, en nuestro estudio hallamos que los criterios SIRS se relacionaban con la probabilidad de exitus de forma independiente. Este dato se había descrito en un estudio previo [Michelena J, 2015] en el que se vio que el desarrollo de SIRS se relacionaba con los niveles de LPS y con el pronóstico. Aunque la tasa de infecciones al ingreso fue elevada, como se expondrá más adelante, y es conocido que la principal causa de SIRS es la infección, en ese estudio se describe que también se puede desarrollar sin infección. El aumento de permeabilidad intestinal secundario al consumo de alcohol, tanto agudo como crónico, provoca un aumento del trasvase de enterobacterias a la circulación portal. Su llegada al hígado desencadena una reacción inflamatoria al estimular el lipopolisacárido a la célula de Kupffer que en última instancia tiene efectos sistémicos, como la aparición de taquicardia, taquipnea o, incluso fiebre y leucocitosis, hallazgos habitualmente asociados a las infecciones. En nuestra muestra la incidencia de estos criterios fue muy elevada, incluso en los pacientes sin infección en el momento del ingreso (27.9% tenían dos o más criterios SIRS).

Por último, casi dos de cada tres de nuestros pacientes estaban desnutridos. Encontramos una fuerte tendencia a que los pacientes más desnutridos fallecieran con mayor frecuencia durante el ingreso, aunque a largo plazo esa relación se perdía. Como se ha descrito en otros estudios previos, el IMC no es un buen marcador de desnutrición y, desde luego, tampoco un buen factor pronóstico [Martín González C, 2011]. De hecho, en nuestra muestra el valor medio se encontraba en el rango del sobrepeso, incluso tras ser corregido por la ascitis. Por el contrario, resulta de mayor utilidad la valoración nutricional subjetiva del HUC (VNS), escala que ha sido validada de manera global [Morales Rodríguez P, 1990] y en los pacientes alcohólicos en particular [Santolaria Fernández F, 2000]. En este último estudio se describe que la VNS se relacionaba con la cantidad diaria de alcohol ingerida, con los hábitos nutricionales y con la función hepática. En nuestro estudio el consumo de alcohol siempre fue muy elevado y, lógicamente, la función hepática estaba muy deteriorada. Es posible que esto introduzca un sesgo en nuestro trabajo que haga que la relación de la VNS con la mortalidad no sea robusta y que se pierda a medio plazo: todos nuestros pacientes habían consumido alcohol en cantidades muy elevadas y durante muchos años, y en el momento de la inclusión tenían un importante deterioro de la función hepática.

Valor pronóstico de la peroxidación lipídica

El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar el valor pronóstico de la peroxidación lipídica en la hepatitis aguda alcohólica grave. Como se expuso en la introducción, el propio metabolismo del alcohol, independientemente de la vía metabólica, se asocia a un incremento de la producción de radicales libres de oxígeno. Estos radicales tienen alta reactividad y son capaces de unirse al DNA, a lípidos y a diversas proteínas. Estos productos, como el malonildialdehído (que es el determinado en el presente trabajo) o el 4-hidroxinonenal, podrían unirse al acetaldehído o con otras proteínas. Estos aductos son capaces de unirse a macromoléculas de la pared celular y los microtúbulos citosólicos, comportándose como neoantígenos y potenciando la respuesta inmune y el daño hepático [Duryee MJ, 2007]. Por otro lado, el exceso de radicales libres de oxígeno pueden activar al FN-KB y, de esta manera, inducir la síntesis de citocinas inflamatorias, lo que acrecienta la intensidad de la lesión hepatocitaria y promueven la fibrosis hepática. En nuestro estudio encontramos que los niveles de MDA estaban francamente elevados en los pacientes al compararlos con controles sanos y abstemios. Además, hubo una relación clara entre los niveles de MDA elevados y el riesgo de exitus, tanto al determinarlos el momento del ingreso como tras la primera semana de estancia. Esta asociación tuvo un valor predictivo independiente al incluirlo en una regresión de Cox con las variables descritas previamente.

Por otra parte, en la patogenia de la hepatitis aguda alcohólica hay otro factor fundamental: el aumento de la permeabilidad intestinal, la traslocación bacteriana y la consecuente llegada del lipopolisacárido de la pared bacteriana al hígado, estimulando a las células de Kupffer al unirse a sus Toll-like receptor (tipo IV) e induciendo la liberación de citocinas inflamatorias, principalmente el TNF α , la IL-6 y la IL-8. Este incremento en la síntesis de citocinas se une al derivado del exceso de ROS, ya comentado. El TNF α tiene múltiples efectos, entre ellos aumentar el estrés oxidativo y la formación de ROS, lo cual se suma al efecto directo del alcohol, así como desencadenar la cascada apoptótica en el hepatocito [Ceccanti M, 2006]. Por lo tanto, se cierra así un asa de retroalimentación positiva en la cual el exceso de ROS

incrementa la producción de citocinas y éstas aumentan más la producción de ROS. Por eso, la elevación de citocinas se ha relacionado con una mayor mortalidad en el paciente con HAA [Rodríguez Rodríguez E, 1995].

La IL-6 es un mediador de la respuesta inflamatoria y se ha descrito que su efecto en la enfermedad hepática por alcohol es complejo, pues se ha visto que puede tener un efecto regenerador. No obstante, también se ha descrito que en la hepatitis aguda alcohólica la IL-6 produce la perpetuación de la lesión hepática [Hill DB, 1992] y que, de hecho, podría tener valor pronóstico, relacionándose los niveles más elevados con un aumento de la mortalidad [Rachakonda V, 2014]. En parte, los niveles de IL-6 pueden estar elevados en la HAA porque su aclaramiento es fundamentalmente hepático, lo que podría justificar el valor pronóstico descrito (causado por el fallo hepático), pero también se ha visto que su producción está aumentada por el estímulo que produce el TNF α y que ambas se relacionan con la inflamación y fibrosis hepática [Kliaritskaia IL, 2013].

Por último, la IL-8 tiene un efecto quimiotáctico sobre los neutrófilos, induciendo la infiltración inflamatoria del hígado y contribuyendo a la peroxidación de lípidos al liberar los neutrófilos activados los potentes pro-oxidantes contenidos en sus gránulos. En este sentido, encontramos que IL-8 se correlacionaba de forma directa con el MDA. Además, es capaz contrarrestar el efecto que tiene el TNF α sobre el hepatocito. Así, inhibe la potenciación de la apoptosis celular mediada por el TNF α y contrarresta la inhibición del crecimiento celular [Osawa Y, 2002]. También esta molécula se ha relacionado con la mortalidad, tanto en la HAA [Patel OP, 2015] como en la cirrosis hepática [Homann C, 2000] y es una de las dianas que se están estudiando para desarrollar tratamientos efectivos frente a la enfermedad [Wieser V, 2016].

En este sentido, en nuestro estudio las tres moléculas se relacionaron con la mortalidad, pero sólo la IL-6 tras la primera semana de ingreso tuvo un valor pronóstico independiente, lo cual es coherente con la hipótesis de que su liberación es uno de los factores implicados en la persistencia de la inflamación y el daño hepatocitario. No obstante, con la salvedad que acabamos de describir, el valor pronóstico de las citocinas fue desplazado por el de la peroxidación lipídica.

Índices pronósticos en la HAA

Otro aspecto importante del presente trabajo fue el estudio comparativo de los diferentes índices pronósticos. El primer hallazgo que nos resultó llamativo fue que sólo los índices que no fueron desarrollados específicamente para la hepatitis aguda alcohólica tuvieron valor pronóstico cuando fueron determinados en el momento del ingreso. Probablemente, los índices específicos de HAA, como la FD Maddrey, el índice ABIC o el Glasgow score, no tuvieron valor predictivo porque fueron diseñados específicamente para detectar aquellos casos graves y que eran susceptibles de recibir tratamiento, siendo este hecho uno de los criterios de inclusión de este estudio. El segundo hallazgo fue que el hecho de que todos los índices aumentaban su valor predictivo tras la primera semana de ingreso. En este sentido, existen dos estudios previos con resultados contrapuestos [Louvet A, 2015; Bargalló García A, 2013]. Este hallazgo enlaza con el hecho patogénico descrito de la perpetuación y amplificación del daño hepatocitario una vez ha cesado el consumo de alcohol, tanto por el aumento de la concentración de LPS en sangre y de la respuesta inflamatoria desencadenada en el hígado, como por la formación de neoantígenos por efecto del daño oxidante inicial, que también producen una respuesta inmune sostenida. Un dato que podría sostener esta hipótesis es que la concentración sérica de MDA se relacionó de forma directa con todos los índices pronósticos, siendo esta relación más intensa tras la primera semana. Además, encontramos también que la evolución de los niveles de MDA se relacionaron de manera directa con la evolución de la mayoría de los índices, es decir, los pacientes cuyos niveles de MDA empeoraban tras la primera semana tenían un empeoramiento de los índices pronóstico, y este hecho se relacionaba con la mortalidad.

Potencial utilidad del MDA en la práctica clínica

Con los resultados expuestos queda claro que la peroxidación lipídica es un hecho patogénico que tiene un valor pronóstico relevante pero ¿aportarí­a algo a la práctica clínica que se pudiera determinar el MDA sérico en los laboratorios de forma habitual? Para responder a esta pregunta realizamos un estudio comparativo entre los índices pronósticos y el propio MDA, construyendo para esto curvas ROC de cada uno de ellos. Tanto en el momento del ingreso, como tras la primera semana, el MDA sérico presentaba un área bajo la curva mayor que los índices. Por otra parte, nos planteamos otra cuestión: ¿sería útil integrar al MDA junto con otras variables con valor pronóstico para predecir mejor el pronóstico de estos pacientes? Decidimos comprobar el efecto que tendría añadir el MDA al índice MELD, de la misma forma que se publicó hace años una variación de este índice asociándole la natremia [Ruf AE, 2005]. Para su construcción, utilizamos un mecanismo similar al que se usó para, por ejemplo, el índice de comorbilidad de Charlson [Charlson ME, 1987], tal y como se describe tanto en el material y métodos como en el apartado de los resultados correspondiente. Comprobamos que la asociación tenía un valor predictivo mayor que el de sus componentes por separado. En nuestra opinión, este ejercicio teórico sirve para mostrar que la peroxidación lipídica no sólo forma parte de la teoría patogénica de la hepatitis aguda alcohólica, sino que tiene un valor pronóstico independiente y que este valor es superior al de los índices pronósticos que se usan habitualmente en la práctica clínica. Lógicamente, será necesario validar este nuevo índice MELD-MDA en una cohorte externa para comprobar correctamente su utilidad, pero consideramos que los datos expuestos en este trabajo sugieren que nuestra hipótesis es altamente probable.

Utilidad de los corticoides en la HAA

Otro aspecto fundamental en la hepatitis aguda alcohólica, y que aun constituye un problema sin resolver, es el tratamiento de los casos graves. Múltiples ensayos clínicos han sido publicado en los últimos 40 años con resultados dispares. Hoy en día, en tratamiento incluido en la mayoría de las guías son los corticoides. Por su efecto antiinflamatorio, mediado por el bloqueo de la transcripción del factor nuclear kappa-beta, los corticoides podrían tener un efecto beneficioso, evitando la progresión de la lesión hepática. En nuestro trabajo encontramos que los pacientes que recibieron corticoides tenían niveles disminuidos de citocinas inflamatorias, siendo incluso más bajos que los de los controles sanos. Curiosamente, al contrario que las otras citocinas, la IL-8 no sólo no estaba disminuida en los pacientes que recibieron corticoides sino que sus niveles séricos eran mayores. Un estudio previo muestra que los pacientes con hepatitis aguda alcohólica tratados con corticoides tenían niveles elevados de TNF α e IL-8 en el momento del ingreso y que tras 28 días estos niveles descendían [Taïeb J, 2000]. No obstante, en este estudio no se hace una comparación entre pacientes tratados y sin tratar, por lo que no es posible delimitar cuál fue el efecto que pudieran tener los esteroides y cuál fue la propia evolución natural de la enfermedad. Añadido a estos hallazgos, vimos que los pacientes que recibieron corticoides tuvieron una tendencia a tener niveles mayores de MDA y, en cualquier caso, podemos afirmar que los corticoides no disminuyeron su formación y por tanto, la intensidad de la peroxidación lipídica. Estos datos nos hacen pensar que, aunque no dispusiéramos de muestra histológica, es posible que los corticoides no disminuyeran el daño hepático ni la infiltración neutrofílica, puesto que no mostraron un efecto positivo frente a sus principales marcadores y, quizá, incluso pudieron tener un efecto nocivo. Enlazando estos hallazgos con aspectos clínicos, encontramos que el uso de corticoides no tuvo influencia sobre la evolución de los índices pronósticos, salvo una variación marginal del índice ABIC, y un leve empeoramiento del Glasgow score en los pacientes tratados, probablemente por su efecto sobre los leucocitos, variable incluida en el índice. Por todo ello, quizá sea comprensible que, tras la realización de una regresión de Cox, los corticoides tuvieran un efecto nocivo para la supervivencia, aunque somos conscientes de que nuestro estudio es observacional, no un ensayo clínico.

Infecciones en la HAA

Otro aspecto analizado en este trabajo fue la incidencia de infecciones en la HAA. Como se ha descrito previamente, la incidencia de infecciones en el momento del ingreso es elevada. En nuestro estudio encontramos que un 29% de los pacientes presentaban datos de infección en el momento del ingreso, dato que es superponible al publicado en series previas [Louvet A, 2009]. Mención aparte merecen las infecciones adquiridas durante la estancia hospitalaria, que en nuestro estudio alcanzaron un 25.8%, siendo con diferencia el foco pulmonar el más frecuente. En este sentido, estudios previos han descrito que la infección nosocomial es una de las complicaciones más frecuentes en el paciente con HAA [Wernlund PG, 2014]. Además, su desarrollo fue la principal causa de muerte en nuestros pacientes, muy por delante de la insuficiencia hepática o el sangrado por varices esofágicas. En relación con la predisposición a las infecciones, se ha descrito que en el alcohólico crónico, especialmente en el cirrótico, existe un aumento de permeabilidad intestinal que facilita la endotoxemia. Si bien la llegada del LPS al hígado es uno de los factores promotores de la activación de neutrófilos y el daño inflamatorio hepático, se ha visto que la endotoxemia persistente termina provocando disfunción del neutrófilo. Es decir, que aunque está potentemente estimulada, la función neutrofilica no es óptima en estos pacientes [Fiuza C, 2000]. Por otra parte, el principal mecanismo causante de neumonía, que es el foco más habitual con gran diferencia, es la aspiración de secreción orofaríngea. La composición de la flora oral del paciente alcohólico es un tema relativamente poco estudiado, pero parece ser que la proporción de enterobacterias gram negativas se incrementa de forma parecida a como ocurre en el paciente anciano. En este sentido, el poder proteolítico de la saliva podría ser un factor influyente, destruyendo la fibronectina y dejando expuestos los receptores para gram negativos. Además la pésima higiene bucal es una constante entre los pacientes alcohólicos. En una observación preliminar realizada en 130 pacientes alcohólicos observamos que la prevalencia de enfermedad periodontal y pérdida premortem de piezas dentarias era elevadísima, muy superior a la del grupo control, siendo la higiene bucal uno de los principales factores determinantes de estas alteraciones dentarias [Hernández Luis R, 2014]. Por lo tanto, en el alcohólico existen alteraciones cualitativas y cuantitativas en

la flora bucal, que modifican las características y el tamaño del inóculo. [Mackowiak PA, 1979]. De hecho, en el estudio mencionado observamos una asociación significativa entre la incidencia de neumonía y la mala higiene bucal. En otro sentido, la activación de la célula de Kupffer mediada por el LPS produce la liberación de TNF α . Se ha visto que esta citocina circula en sangre a niveles elevados, y que es capaz de aumentar la permeabilidad a nivel pulmonar, favoreciendo que la infección se produzca y que haya una mayor tendencia al distress respiratorio [Massey VL, 2015]. De hecho, en nuestro estudio apreciamos que los pacientes que desarrollaron infecciones tenían niveles de TNF α más elevados. Por otra parte, no hubo una relación significativa entre los índices pronósticos y el riesgo de infección nosocomial, pero sí la apreciamos con el empeoramiento de la función hepática, tanto por el aumento de las cifras de bilirrubina como por el descenso de la concentración de albúmina en la primera semana. No obstante, todos estos parámetros fueron desplazados por dos variables: el desarrollo de encefalopatía hepática y el tratamiento con corticoides, mostrando ambos un efecto favorecedor de la aparición de infección durante el ingreso. Lógicamente, el deterioro del nivel de consciencia es un factor de riesgo innegable para la macroaspiración orofaríngea, mecanismo principal para el desarrollo de neumonía en estos pacientes. Por otra parte, y como se ha descrito ampliamente, los pacientes con fracaso hepático presentan una situación de inmunosupresión, a la que hay que sumar el aumento de la permeabilidad intestinal y traslocación bacteriana, junto a un empeoramiento de la situación hemodinámica portal, por lo que existe un aumento del shunt portosistémico y del paso de enterobacterias a la circulación general. En este contexto, el uso de un tratamiento con efecto inmunosupresor tiene un riesgo considerable. En este sentido, estudios previos han mostrado que los corticoides podrían aumentar el riesgo de infecciones [Thursz MR, 2015], al igual que el uso de otros tratamientos inmunosupresores, que finalmente cayeron en desuso precisamente por este motivo, como el Infliximab [Naveau S, 2004] o el Etanercept [Boetticher NC, 2008]. Otro factor que se ha relacionado de manera indirecta con la aparición de infecciones es el daño oxidante, pues en un ensayo clínico reciente se describió un descenso en la incidencia de infecciones en la HAA cuando se asociaba al tratamiento corticoideo una molécula con actividad antioxidante como la N-acetilcisteína [Nguyen-Khac E, 2011]. No obstante, en nuestro estudio no hallamos relación entre los niveles de MDA y la aparición de infecciones, aunque sí apreciamos una ligera tendencia tras

la primera semana a que los pacientes que desarrollarían una infección posteriormente tenían niveles de MDA más elevados. De la misma forma, existía una tendencia no significativa entre los pacientes que desarrollaron una infección a tener niveles más elevados de IL-8 tras la primera semana. Estos hallazgos nos hacen pensar que sería conveniente ampliar el estudio para confirmar el verdadero valor que pudiera tener el daño oxidante en la inmunosupresión y la aparición de infecciones durante el ingreso en el paciente con HAA.

Conclusiones

1. La mortalidad a los 180 días de la hepatitis aguda alcohólica grave fue del 39%. El 90% de estas muertes se produjo en el ingreso inicial.
2. La peroxidación lipídica guarda relación estrecha con la mortalidad, tanto cuando se determina en el momento del ingreso, como tras la primera semana y su variación en ese tiempo.
3. La creatinina al ingreso y los criterios SIRS tuvieron valor pronóstico independiente, junto con el tratamiento con corticoides, que aumentó la mortalidad. La bilirrubina y los niveles de IL-6 tras la primera semana tuvieron valor pronóstico, pero a largo plazo eran desplazadas por el MDA sérico.
4. Los índices pronósticos tienen mayor valor pronóstico en la HAA grave cuando se determinan tras la primera semana.
5. La asociación del MDA al MELD aumenta su valor pronóstico, tanto al ingreso como a la semana y su variación.
6. La peroxidación lipídica se relacionó directamente con los niveles de IL-8, tanto al ingreso como tras la primera semana. Además, la peroxidación lipídica se relacionó de forma directa con los índices pronósticos.
7. El tratamiento corticoideo tiene un efecto supresor sobre las citocinas, excepto la IL-8, que fue mayor en los pacientes tratados. Hubo una tendencia a que los corticoides aumentaran la peroxidación lipídica. No produjo mejoría de los índices pronósticos.
8. La infección nosocomial se produjo en el 25.8% de los pacientes ingresados por HAA grave, siendo la principal causa de muerte. El foco más frecuente fue el pulmonar (75%). Junto con los corticoides, la encefalopatía fue uno de los factores que se relacionaron de forma independiente con su desarrollo.

Bibliografía

Addolorato G, Capristo E, Greco AV, Stefanini GF, Gasbarrini G. Energy expenditure, substrate oxidation, and body composition in subjects with chronic alcoholism: new findings from metabolic assessment. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:962–967.

Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Dec;119(6):1637-48.

Albano E. Role of adaptative immunity in alcoholic liver disease. *Int J Hepatol* 2012.

Alcohol and Public Policy Group. Alcohol: No Ordinary Commodity – a summary of the second edition. *Addiction*. 2010 May 1;105(5):769–79.

Bailey SM, Cunningham CC. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med* 2002;32:11-16.

Baker PT, Hunt EE, Sent T. The growth and interrelations of skinfolds and brachial tissues in man. *Am J Phys Anthropol* 1958;16:39-58.

Balbo S, Hashibe M, Gundy S, Brennan P, Canova C, Simonato L et al. N²-ethyldeoxyguanosine as a potential biomarker for assessing effects of alcohol consumption on DNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3026-3032.

Baptista A, Bianchu L, de Groote J, Desmet VJ, Korb G, MacSween RNM et al. Alcoholic Liver Disease: morphological manifestations. *Lancet*. 1981 Mar 28;1(8222):707-11.

Bargalló-García A, Serra-Matamala I, Marín-Fernández I, Masnou-Ridaaura H, Leal-Valdivieso C, Marcos-Neira P et al. Prognostic factors associated with mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:513-520.

Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011 May 27;3(5):108–13.

Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18.

Beier JJ, Guo L, von Montfort C, Kaiser JP, Joshi-Barve S, Arteel GE. New role of resistin in lipopolysaccharide-induced liver damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;325:801-808.

Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990;112:917-20.

Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Agel B et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008 Dec;135(6):1953-60.

Bondy SC. Ethanol toxicity and oxidative stress. *Toxicol Lett* 1992;63:31-241.

Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol*. 1991 Sep;86(9):1200-8.

Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl*. 2002 Mar;8(3):278-84.

Cabr e E, Rodr guez Inglesias P, Caballer a J, Quer JC, S nchez Lombra na JL, Par s A. Short and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000 Jul;32(1):36-42.

Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1989 May 1;110(9):685-90.

Casafont F, S nchez E, Mart n L, Ag ero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997;25:1334-7.

- Ceccanti M, Attili A, Balducci G, Attilia F, Giacomelli S, Rotondo C et al. Acute Alcoholic Hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:833–841.
- Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Arch Biochem Biophys* 2013;536:189-96.
- Cook R, Garvey M, Booth B, Goeken JA, Stewart B, Noel M. Activated CD-8 cells and HLA DR expression in alcoholics without overt liver disease. *J Clin Immunol* 1991;11:246–53.
- Chan CC, Hwang SJ, Lee FY, Wang SS, Chang FY, Li CP, et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:942-6.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
- Chen X, Sebastian BM, Tang H, McMullen MM, Axhemi A, Jacobsen DW et al. Taurine supplementation prevents ethanol-induced decrease in serum adiponectin and reduces hepatic steatosis in rats. *Hepatology* 2009;49:1554-62.
- Child, CG; Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
- De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 7;15(13):1613-9.
- Deitch EA, Xu DZ, Qi L, Specian RD, Berg RD. Protein malnutrition alone and in combination with endotoxin impairs systemic and gut-associated immunity. *JPEN* 1992;16:25-31.
- Deng XS, Deitrich RA. Putative role of brain acetaldehyde in ethanol addiction. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:3-8.

Dhanda AD, Collins PL, McCune CA. Is liver biopsy necessary in the management of alcoholic hepatitis? *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 28;19(44):7825–9.

Dinda PK, Leddin DJ, Beck IT. Histamine is involved in ethanol-induced jejuna microvascular injury in rabbits. *Gastroenterology* 1988; 95:1227-33.

Domínguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero L, Bellot P. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2747-56.

Donohue TM, Cederbaum AI, French SW, Barve S, Gao B, Osna NA. Role of the proteasome in ethanol-induced liver pathology. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1446-59.

Dorio RJ. The effect of ethanol on signal transduction in the rat alveolar macrophage. *Prog Clin Biol Res*. 1990;325:135-43.

Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):353-8.

Dupont B, Dao T, Joubert C, Dupont-Lucas C, Gloro R, Nguyen-Khac E. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 May;35(10):1166-74.

Duryee MJ, Klassen LW, Jones BL, Willis MS, Tuma DJ, Thiele GM. Increased immunogenicity to P815 cells modified with malondialdehyde and acetaldehyde. *Int Immunopharmacol* 2008; 8:1112-8

Elamin E, Jonkers D, Juuti-Uusitalo K, van Ijzendoorn S, Troost F, Duimel H, et al. Effects of ethanol and acetaldehyde on tight junction integrity: in vitro study in a three dimensional intestinal epithelial cell culture model. *PLoS One*. 2012;7(4):e35008.

Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, Jones J, Gleeson D. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):780-8.

Eriksson CJ, Fukunaga T, Sarkola T, Chen WJ, Chen CC, Ju JM et al. Functional relevance of human adh polymorphism. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:157S-63S.

Fagundes DS, Grasa L, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD. Ca²⁺-activated K⁺ channels involved in duodenal dismotility induced by ethanol. *Alcohol Alcohol* 2007;42:291-5

Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Diffus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med.* 1996;11:410-4.

Fernandes ML, Mendes ME, Brunialti MKC, Salomao R. Human monocytes tolerant to LPS retain the ability to phagocytose bacteria and generate reactive oxygen species. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:860-8.

Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis.* 2000 Aug;182(2):526-33.

Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994 20:1495-501.

Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1174-9.

Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut.* 2007 Dec;56(12):1743-6.

Forsyth CB, Tang Y, Shaikh M, Zhang L, Keshavarzian A. Role of snail activation in alcohol-induced iNOS-mediated disruption of intestinal epithelial cell permeability. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1635-43.

Freeman TL, Tuma DJ, Thiele GM, Klassen LW, Worrall S, Niemelä O et al. Recent advances in alcohol-induced adduct formation. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1310-6.

Gamble L, Mason CM, Nelson S. The effects of alcohol on immunity and bacterial infection in the lung. *Medicine et Maladies Infectieuses* 2006; 36: 72–77.

Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141:1572-85.

Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832:1061-9.

Garrido García JR, Sánchez Hernández G, Melchor López A, Elizalde Barrera CI, Sánchez Vargas L. Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa. *Med Int Mex*. 2012;28(3):227-33.

Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res* 2009 ;50:90-7.

Golin V, Mimica IM, Mimica LM. Oropharynx microbiota among alcoholics and non-alcoholics. *Sao Paulo Med J*. 1998 May-Jun;116(3):1727-33.

González-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Pérez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine* 2000;12:1437-40.

González-Reimers E, Galindo-Martín L, Santolaria-Fernández F, Sánchez-Pérez MJ, Alvisa-Negrín J, García-Valdecasas-Campelo E et al. Prognostic value of serum selenium levels in alcoholics. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Oct;125(1):22-9.

González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, González-Pérez JM, de la Vega-Prieto MJ, Medina-Vega L et al. TH-1 and TH-2 cytokines in stable chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 2012;47:390-6.

González Reimers E, Martín González C, Alvisa Negrín J, Pérez Ramírez A, Martín Ponce ,E Fernández Rodríguez C et al. IL-17 en el alcoholismo. Póster publicado en el XV Congreso de la SOCAMI, Adeje (2014).

González-Suárez B, Guarner C, Villanueva C, Minana J, Soriano G, Gallego A, et al. Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:49-55

Grittner U, Kuntsche S, Graham K, Bloomfield K. Social inequalities and gender differences in the experience of alcohol-related problems. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2012 Oct;47(5):597-605.

Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.

Guengerich FP, Beaune PH, Umbenhauer DR, Churchill PF, Bork RW, Dannan GA et al. Cytochrome P-450 enzymes involved in genetic polymorphism of drug oxidation in humans. *Biochem Soc Trans* 1987;15: 576-8.

Gustot T, Lemmers A, Moreno C, Nagy N, Quertinmont E, Nicaise C et al. Differential liver sensitization to toll-like receptor pathways in mice with alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2006;43:989-1000.

Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002 May-Jun;34(5):573-7.

Hansson T, Tindberg N, Ingelman-Sundberg M, Köhler C. Regional distribution of ethanol-inducible cytochrome P450 IIE1 in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1990; 34:451-63.

Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med*. 1971 Mar;74(3):311-21.

Hemström O. Alcohol-related deaths contribute to socioeconomic differentials in mortality in Sweden. *Eur J Public Health*. 2002 Dec;12(4):254-62.

Hernández Luis R, García Rosa S, González Gracianteparaluceta L, González Reimers E, Alemán Valls R, Ros Vilamajó R et al. Patología oral y neumonía en pacientes alcohólicos. Póster publicado en el XV Congreso de la SOCAMI, Adeje (2014).

Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, de Smet MB, Draisma A, van der Hoeven et al. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock* 2009;32:374-8.

Hill DB, Marsano L, Cohen D, Allen J, Shedlofsky S, McClain CJ. Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *J Lab Clin Med.* 1992 May;119(5):547-52.

Holstege A, Bedossa P, Poynard T, Kollinger M, Chaput JC, Houglum K et al. Acetaldehyde-modified epitopes in liver biopsy specimens of alcoholic and nonalcoholic patients: localization and association with progression of liver fibrosis. *Hepatology* 1994;19:367-74.

Homann C, Benfield TL, Graudal NA, Garred P. Neopterin and interleukin-8. Prognosis in alcohol-induced cirrhosis. *Liver.* 2000 Dec;20(6):442-9.

Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K et al. The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008;48:1224-31.

Ikejima K, Takei Y, Honda H, Hirose M, Yoshikawa M, Zhang YJ, et al. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:1399-1410.

Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N, Degenshein GA, Kozinn PJ. Endotoxin and bacteria in portal blood. *Gastroenterology* 1977;72:1268-70.

Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, Depaoli AM, Premkumar A, et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. *Hepatology* 2005;41:753-760.

Jerrells T, Peritt D, Marietta C, Eckardt M. Mechanisms of suppression of cellular immunity induced by ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1989;13(4):490-3.

Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125:1796-1807.

Kang L, Chen X, Sebastian BM, Pratt BT, Bederman IR, Alexander JC, et al. Chronic ethanol and triglyceride turnover in white adipose tissue in rats: inhibition of the antilipolytic action of insulin after chronic ethanol contributes to increased triglyceride degradation. *J Biol Chem* 2007;282:28465–28473.

Keutsch GT. The history of nutrition: malnutrition, infection, and immunity. *J Nutr* 2003;133:336S–40S.

Kliaritskaia IL, Stilidi EI. Pathogenetic importance of proinflammatory cytokines in the formation and progression of fibrosis in alcoholic hepatitis. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2013;(4):13–20.

Kremer M, Thomas E, Milton RJ, Perry AW, van Rooijen N, Wheeler MD, et al. Kupffer cell and interleukin-12-dependent loss of natural killer T cells in hepatoesteatosis. *Hepatology* 2010;51:130–41.

Lambert JC, Zhou Z, Wang L, Song Z, McClain CJ, Kang YJ. Prevention of alterations in intestinal permeability is involved in zinc inhibition of acute ethanol-induced liver damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:880–6.

Latif O, Peterson J, Waltenbaugh C. Alcohol-mediated polarization of type 1 and type 2 immune responses. *Front Biosci* 2002;1(7):a135–a147.

Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1755–62.

Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:646–57.

Li CJ, Nanji AA, Siakotos AN, Lin RC. Acetaldehyde-modified and 4-hydroxynonenal-modified proteins in the livers of rats with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;26:650–7.

Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):714–9.

Lieber CS. Metabolism of ethanol and alcoholism: racial and acquired factors. *Ann Intern Med* 1972; 76:326-7.

Lin RS, Lee FY, Lee SD, Tsai YT, Lin HC, Lu RH, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation. *J Hepatol* 1995;22:165-72.

Lischner MW, Alexander JF, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. I. The acute disease. *Am J Dig Dis* 1971;16:481-94.

López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, Aguirre-García J, Ledezma-Soto Y, León-Cabrera S et al. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci* 2011;7:1273-86.

López Prieto J, González Reimers E, Pelazas González R, Hernández Luis R, Durán Castellón MC, Elvira Cabrera O et al. Adipokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis. Póster publicado en el XII European Congress of Internal Medicine, Praga (2013).

Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007 Jun;45(6):1348-54.

Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):541-8.

Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim FJ, O'Grady J et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):398-406.

Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* 2008;44:723-38.

- Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels, measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:232-6.
- Mackowiak PA, Martin RM, Smith JW. The role of bacterial interference in the increased prevalence of oropharyngeal gram-negative bacilli among alcoholics and diabetics. *Am Rev Respir Dis.* 1979 Sep;120(3):589-93.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1978 Aug;75(2):193-9.
- Madrid AM, Cumsille F, Defilippe C. Altered small bowel motility in patients with liver cirrhosis depends on severity of liver disease. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 738-42.
- Mäkelä K, Mustonen H. Relationships of drinking behaviour, gender and age with reported negative and positive experiences related to drinking. *Addict Abingdon Engl.* 2000 May;95(5):727-36.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-71.
- Mandal P, Roychowdhury S, Park PH, Pratt BT, Roger T, Nagy LE. Adiponectin and heme oxygenase-1 suppress TLR4/MyD88-independent signaling in rat Kupffer cells and in mice after chronic ethanol exposure. *J Immunol* 2010;185:4928-37.
- Mandayam S, Jarnal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004 Aug;24(3):217-32.
- Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009 Sep;50(3):957-69.
- Massey VL, Poole LG, Siow DL, Torres E, Warner NL, Schmidt RH et al. Chronic Alcohol Exposure Enhances Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury in Mice: Potential Role of Systemic Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Oct;39(10):1978-88.

Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1790-800.

Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 11;310(10):1033-41.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9.

Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry.* 1974 Oct;131(10):1121-3.

Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med.* 2004 Jul 12; 164(13):1405-12.

McHutchison JG, Runyon BA, Draguescu JO, Cominelli F, Person JL, Castracane J. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 1991;14:96A.

McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q, Millward CA, Croniger CM, Nagy LE. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology* 2005;128:2066-76.

Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417-41.

Mendelhall CL et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Clin Nutr* 1986;43:213-8.

Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Nov;55(11):973-9.

Molina PE, Happel KI, Zhang P, Kolls JK, Nelson S. Focus on: Alcohol and the immune system. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):97-108.

Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003; 52 :1182-7.

Muse ED, Lam TK, Scherer PE, Rossetti L. Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2007;117:1670-1678.

Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008;70:537-556.

Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. *J Toxicol Sci* 2007; 32:453-68.

Nanji AA. Role of Kupffer cells in alcoholic hepatitis. *Alcohol* 2002;27:13-5.

Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998;27:1227-32

Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1390-7.

Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC, et al. Alcohol-Attributable Cancer Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States. *Am J Public Health*. 2013 Apr;103(4):641-8.

Neuman MG. Cytokines—central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(4):307-16.

Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10;365(19):1781-9.

Nilsson E, Lidstrom P, Patarroyo M, Ringertz B, Lerner R, Rincon J, et al. Ethanol impairs certain aspects of neutrophil adhesion in vitro: comparisons with inhibition of expression of the CD18 antigen. *J Infect Dis* 1991;163:591-7.

Nolan JP The role of endotoxin in liver injury. *Gastroenterology* 1975;69:1346-56.

Nouri-Aria K, Alexander G, Portmann B, Hegarty J, Eddleston A, Williams R. T and B cell function in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1986;2(2):195-207.

Orntoft NW, Sandahl TD, Jepsen P, Vilstrup H. Short-term and Long-term Causes of Death in Patients With Alcoholic Hepatitis in Denmark. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;12(10):1739-44.e1.

Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Asano T, Nozawa Y et al. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes. *Infect Immun*. 2002 Nov;70(11):6294-301.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307-28.

Paladugu HS, Sawant P, Dalvi L. Role of pentoxifylline in treatment of severe acute alcoholic hepatitis -a randomized controlled trial. *J. Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:A459.

Papastergiou V, Tsochatzis EA, Pieri G, Thalassinou E, Dhar A et al. Nine scoring models for short-term mortality in alcoholic hepatitis: cross-validation in a biopsy-proven cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):721-32.

Park SH, Kim DJ, Kim YS, Yim HJ, Tak WY, Lee HJ et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol*. 2014 Oct;61(4):792-8.

Parlesak A, Schäfer C, Schütz T, Bode JC, Bode C. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol.* 2000 May;32(5):742-7.

Patel OP, Noor MT, Kumar R, Thakur BS. Serum interleukin 8 and 12 levels predict severity and mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2015 May;34(3):209-215.

Porter HP, Simon FR, Pope CE 2nd, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med.* 1971 Jun 17;284(24):1350-5.

Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:584–595.

Powell LW, Axelsen E. Corticosteroids in liver disease: studies on the biological conversion of prednisone to prednisolone and plasma protein binding. *Gut* 1972 Sep;13(9):690-6.

Poznyak V. and Rekve D (Executive editors). WHO. Global status report on alcohol and health 2014. 2015. WHO. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/

Preedy VR, Watson RR. *Comprehensive Handbook of Alcohol Related Pathology.* Academic Press; 2004. 3113 p.

Pritchard MT, Nagy LE Ethanol-induced liver injury: potential roles for egr-1. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29(11 Suppl):146S-150S.

Pugh RN et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646.

Quintero-Platt G, González-Reimers E, Martín-González MC, Jorge-Ripper C, Hernández-Luis R, Abreu-González P et al. Vitamin D, vascular calcification and mortality among alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2015 Jan;50(1):18-23.

Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741-751

Rachakonda V, Gabbert C, Raina A, Li H, Malik S, DeLany JP, Behari J. Stratification of risk of death in severe acute alcoholic hepatitis using a panel of adipokines and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014 Nov;38(11):2712-21.

Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis. A Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun;;27(12)1167-78.

Rao R. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009; 50:638-44.

Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro M, Gmel G, Sempos CT. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addict Abingdon Engl*. 2003 Sep;98(9):1209-28.

Rehm J, Baliunas D, Borges GLG, Graham K, Irving H, Kehoe T, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addict Abingdon Engl*. 2010 May;105(5):817-43.

Rehm J, Kailasapillai S, Larsen E, Rehm MX, Samokhvalov AV, Shield KD, et al. A systematic review of the epidemiology of unrecorded alcohol consumption and the chemical composition of unrecorded alcohol. *Addict Abingdon Engl*. 2014 Jun;109(6):880-93.

Rodríguez-Rodríguez E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Moreno F, Oramas-Rodríguez J et al. Cytokine levels in acute alcoholic hepatitis: a sequential study. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Jul;39(1):23-7.

Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Urbanos R, Pasarín MI, Rico A, Fraile M et al. Power relations and premature mortality in Spain's autonomous communities. *Int J Health Serv*. 2003;33(4):687-722; discussion 743-9.

Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010 Mar 15;171(6):633–44.

Rolla R, Vay D, Mottaran E, Parodi M, Traverso N, Aricó S et al. Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol induced liver disease. *Hepatology* 2000;31:878-84.

Roselle G, Mendenhall C, Grossman C, Weesner R. Lymphocyte subset alterations in patients with alcoholic hepatitis. *J Clin Lab Immunol* 1988;26(4):169–73.

Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005 Mar;11(3):336-43.

Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2010 Dec;138(12):1789-95.

Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab* 2009;10:22-8.

Santolaria F, Pérez-Manzano JL, Milena A, González-Reimers E, Gómez-Rodríguez MA, Martínez-Riera A et al. Nutritional assessment in alcoholic patients. Its relationship with alcoholic intake, feeding habits, organic complications and social problems. *Drug Alcohol Depend* 2000 ;59:295-304.

Santolaria F, Pérez-Cejas A, Alemán MR, González-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ et al. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol.* 2003 Jan-Feb;38(1):60-6.

Sartor CE, Lynskey MT, Heath AC, Jacob T, True W. The role of childhood risk factors in initiation of alcohol use and progression to alcohol dependence. *Addict Abingdon Engl.* 2007 Feb;102(2):216–25.

Sarvary E, Seregely Z, Fazakas J, Kovacs F, Gaal I, Beko G et al. Small difference in international normalized ratio may yield a significant impact on prioritizing patients listed for liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2010 Jul-Aug;42(6):2317-22.

Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addict Abingdon Engl.* 1993 Jun;88(6):791-804.

Sheth P, Seth A, Atkinson KJ, Gheyi T, Kale G, Giorgianni F, et al. Acetaldehyde dissociates the PTP1B-E-cadherin-beta-catenin complex in Caco-2 cell monolayers by a phosphorylation-dependent mechanism. *Biochem J.* 2007;402:291-300.

Shi L, Kishore R, McMullen MR, Nagy LE. Chronic ethanol increases lipopolysaccharide-stimulated EGR-1 expression in RAW 264.7 macrophages: contribution to enhanced tumor necrosis factor alpha production. *J Biol Chem* 2002;277:14777-85.

Shi L, Stevens GD. Vulnerability and Unmet Health Care Needs. *J Gen Intern Med.* 2005 Feb 1;20(2):148-54.

Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res Curr Rev.* 2013;35(2):155-73.

Sidhu S, Singla M, Bhatia KL. Pentoxifylline reduces disease severity and prevents renal impairment in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind placebo controlled trial. *Hepatology.* 2006;44(Suppl.1):373A.

Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci.* 2012 Jun;57(6):1664-71.

Singal AK,, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology.* 2012 May;55(5):1398-405.

Singhal NS, Patel RT, Qi Y, Lee YS, Ahima RS. Loss of resistin ameliorates hyperlipidemia and hepatic steatosis in leptin-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E331-E338.

Sozio M, Crabb DW. Alcohol and lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 ;295(1):e10-6.

Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2005 May;42(5):700-6.

Støy S, Sandahl TD, Dige AK, Agnholt J, Rasmussen TK, Grønbaek H et al. Highest Frequencies of Interleukin-22-Producing T Helper Cells in Alcoholic Hepatitis Patients with a Favourable Short-Term Course . *Plos One* 2013; 8 (1): e55101.

Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, Muti P, Farinaro E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension.* 2004 Dec;44(6):813-9.

Szabo G, Mandrekar P, Catalano D. Inhibition of superantigen-induced T-cell proliferation and monocyte IL-1 α TNF and IL-6 production by acute ethanol. *Journal of Leukocyte Biology* 1995;58:342-350.

Szabo G, Mandrekar P. A recent perspective on alcohol, immunity, and host defense. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009 Feb;33(2):220-32.

Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B et al. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effects of corticosteroids. *J. Hepatol.* 2000 Apr;32(4):579-86.

Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet Lond Engl.* 1995 Oct 14;346(8981):987-90.

Terelius Y, Norsten-Höög C, Cronholm T, Ingelman-Sundberg M. Acetaldehyde as a substrate for ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1). *Biochem Biophys Res Commun* 1991;179:689-94.

Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhotics. *Gut* 2005;54:556-63.

Theise ND. Histopathology of alcoholic liver disease. *Clinical Liver Disease*, 2: 64-67.

Thompson WL. Management of alcohol withdrawal syndromes. *Arch Intern Med*. 1978 Feb;138(2):278-83.

Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1619-28.

Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49:91-102.

Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med* 2002;32:303-8.

Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8.

Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development. *World J Gastroenterol* 2010;16:1304-1.

Wang Y, Hu Y, Chao C, Yuksel M, Colle I, Flavell RA, et al. Role of IRAK-M in alcohol induced liver injury. *PLoS One*. 2013;8(2):e57085.

De Waziers I, Garlatti M, Bouguet J, Beaune PH, Barouki R. Insulin down-regulates cytochrome P450 2B and 2E expression at the post-transcriptional level in the rat hepatoma cell line. *Mol Pharmacol* 1995;47:474-9.

Wernlund PG, Støy S, Lemming L, Vilstrup H, Sandahl TD. Blood culture-positive infections in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Infect Dis*. 2014 Dec;46(12):902-5.

Vaa BE et al. Influence of Serum Sodium on MELD-Based Survival Prediction in Alcoholic Hepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):37-42.

WHO. International Classification of Diseases (ICD). 10th edition. 2010. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/#>

Wieser V, Adolph TE, Enrich B, Kuliopolus A, Kaser A, Tilg H, et al. Reversal of murine alcoholic steatohepatitis by pepducin-based functional blockade of interleukin-8 receptors. *Gut*. 2016 Feb 8.

Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 44-54.

Wilsnack SC, Wilsnack RW, Kantor LW. Focus on: women and the costs of alcohol use. *Alcohol Res Curr Rev*. 2013;35(2):219-28.

Wu YS, Salmela KS, Lieber CS. Microsomal acetaldehyde oxidation is negligible in the presence of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1165-9.

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.

Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557-2562.

Yamashina S, Takei Y, Ikejima K, Enomoto N, Kitamura T, Sato N. Ethanol-induced sensitization to endotoxin in Kupffer cells is dependent upon oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29(12 Suppl):246S-50S.

Yun YP, Casazza JP, Sohn DH, Veech RL, Song BJ. Pretranslational activation of cytochrome P450IIE during ketosis induced by a high fat diet. *Mol Pharmacol* 1992;41:474-9.

Zhang HY, Han de W, Su AR, Zhang LT, Zhao ZF, Ji JQ, et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors. *World J Gastroenterol* 2007;13:6385-95.

Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE, Nelson S. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008 Jan;1(1):56-67.

Zhong W, McClain CJ, Cave M, Kang YJ, Zhou Z The role of zinc deficiency in alcohol-induced intestinal barrier dysfunction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 ;298:G625-33.

Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Wei X, Shi X, Sun W, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol* 2012;180:998–1007.

