

**Caracterización de la profilaxis del síndrome de abstinencia en la hepatitis aguda alcohólica.**

**Alumna:** Mar Borges López, Universidad de La Laguna.

**Tutores:** Dra. Dalia Elena Morales Arráez y Dr. Manuel Hernández Guerra, Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna.

## RESUMEN

**Introducción:** Uno de los objetivos del tratamiento de la hepatitis aguda alcohólica (HAA) es evitar el desarrollo del síndrome de abstinencia que se puede manifestar con síntomas graves y alta mortalidad, sin que exista en las guías clínicas actuales recomendaciones específicas. El objetivo principal de este estudio es describir el uso de profilaxis en la HAA en nuestro medio y estudiar si supone un beneficio en el desarrollo del síndrome de abstinencia, la aparición de complicaciones y mortalidad. **Métodos:** Estudio observacional donde se incluyeron a mayores de 18 años con ingreso por HAA entre enero 2015 y diciembre 2020. Se recogieron variables demográficas, clínicas y de laboratorio. **Resultados:** Se registraron un total de 307 pacientes para finalmente incluir 144 pacientes. 78 (54,2%) pacientes recibieron profilaxis para el desarrollo del síndrome de abstinencia (74,4% fue su primer episodio y 37,2% con MELD >20). 20,5% desarrollaron síndrome de abstinencia pese a la profilaxis. En cuanto a la mortalidad, presentaron una mortalidad del 11,5% a los 28 días y del 16,7% a los 90 y 180 días. Comparando estos datos con la literatura existente, la profilaxis puede estar relacionada con una disminución del desarrollo del mismo, sus complicaciones y mortalidad. **Conclusiones:** Sólo la mitad de los ingresados con HAA recibieron profilaxis del síndrome de abstinencia. Dado la probable relación con la disminución de la aparición del mismo, complicaciones y mortalidad, estos datos suponen una oportunidad de estudio del impacto de la instauración de la profilaxis del síndrome de abstinencia en la HAA.

**PALABRAS CLAVE:** Alcohol, hepatitis aguda alcohólica, síndrome de abstinencia, profilaxis.

**Abreviaciones:** HAA: hepatitis aguda alcohólica

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Alcohol withdrawal syndrome is a serious medical condition that often complicates hospitalized patients admitted with alcoholic hepatitis (AH) and there are no specific recommendations in current clinical guidelines about its prophylactic therapy. This study aims to evaluate the use of prophylaxis therapy in our health area, incidence and outcomes including mortality. **Methods:** Patients over 18 years admitted for AH between January 2015 and December 2020 were analyzed. Demographic, clinical and laboratory variables were collected. **Results:** A total of 307 patients were registered to finally include 144 patients. 78 (54.2%) patients received prophylaxis for the development of ALCOHOL withdrawal syndrome (74.4% was the first episode and 37.2% of patients had a MELD score >20). 20.5% developed withdrawal syndrome despite prophylaxis. Mortality was 11.5% at 28 days and 16.7% at 90 and 180 days. Comparing these data with previous studies, the prophylaxis may be associated with lower risk of developing the withdrawal syndrome, complications and mortality. **Conclusions:** Only half of patients admitted with AH received prophylactic therapy for alcohol withdrawal syndrome. Prophylaxis is more likely associated with lower prevalence, complications and mortality. These data represent an opportunity for future prospective randomized studies to assess the use of prophylactic therapy for alcohol withdrawal syndrome in AH.

## ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La enfermedad hepática alcohólica es la causa más prevalente de enfermedad hepática avanzada y cirrosis en Europa incluyendo a España [1]. A pesar de su prevalencia, hay pocos avances en el manejo de la enfermedad en comparación con otras hepatopatías crónicas [2]. La enfermedad hepática alcohólica incluye una variedad de estadios que van desde la esteatosis hepática alcohólica hasta la cirrosis hepática alcohólica. La esteatosis hepática aparece aproximadamente en el 90% de los individuos que abusan del alcohol, y el 8-20% llegan a desarrollar una cirrosis hepática, pudiendo desarrollar a la largo de su curso evolutivo una entidad clínica grave asociada a un consumo excesivo de alcohol llamada hepatitis aguda alcohólica (HAA) con una prevalencia del 20% [3,4], y una alta mortalidad a corto plazo en torno al 30% a los 28 días [5]. Se trata de una entidad clínica caracterizada por ictericia, hipertransaminasemia, deterioro de estado general y, en ocasiones, descompensación hepática por hipertensión portal ya que además es frecuente que se presente sobre una cirrosis hepática [6].

Uno de los objetivos del tratamiento en la HAA a parte de mejorar el pronóstico con la utilización de corticoides en las formas graves [7], consiste la abstinencia al alcohol, y en evitar por tanto el desarrollo del síndrome de abstinencia que se puede manifestar con síntomas graves como el delirium tremens, la agitación y las convulsiones y con necesidad de intubación orotraqueal e ingreso en unidades de cuidados intensivos. No obstante, existen escasos estudios que demuestran un modesto beneficio de algunos fármacos sedantes como el clometiazol, las benzodiazepinas y el haloperidol en la prevención del síndrome de abstinencia [8, 9].

Una vez instaurado el síndrome de abstinencia, el tratamiento de elección son las benzodiazepinas, teniendo en cuenta el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática y broncoaspiración en los pacientes cirróticos [10].

Actualmente, no existen recomendaciones en las guías de práctica clínica de las sociedades científicas de la especialidad en cuanto a la profilaxis del síndrome de abstinencia en la HAA, por lo que dado la escasa evidencia disponible y la disparidad en el manejo terapéutico de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica, nos hemos propuesto valorar en nuestro medio la incidencia de la HAA, su gravedad, así como registrar el manejo de la profilaxis del síndrome de abstinencia asociada a la aparición de complicaciones y compararla con la bibliografía existente en nuestro país y globalmente.

## **MÉTODOS**

### **Hipótesis**

La profilaxis del síndrome de abstinencia en la HAA previene el desarrollo del mismo y se asocia a menores complicaciones incluido una mayor supervivencia.

### **Objetivos**

#### Objetivo principal:

Valorar el manejo de la profilaxis del síndrome de abstinencia en la HAA en nuestro medio, la aparición de complicaciones y mortalidad.

#### Objetivos secundarios:

Valorar la incidencia y gravedad de la HAA en nuestro medio.

### **Diseño**

Estudio observacional retrospectivo.

Se registraron todos los ingresos por HAA desde enero 2015 hasta diciembre 2020 en el Hospital Universitario de Canarias, que abarca un área de salud de 400.000 habitantes. La obtención de los registros se obtuvo mediante código CIE en los informes de alta registrados durante el periodo del estudio.

### **Sujetos del estudio**

#### Criterios de inclusión

- Pacientes >18 años con ingreso hospitalario por hepatitis aguda alcohólica entre enero 2015 y diciembre 2020.

#### Criterios de exclusión

- Edad >75 años.
- Síndrome de abstinencia por alcohol en el momento del ingreso
- Hepatitis aguda por otras causas.

## **Variables y definiciones**

Se recogerán las siguientes variables:

- **ANALÍTICAS:**  
sodio (mmol/L), bilirrubina (mg/dL), albúmina (g/dL), leucocitos (10<sup>3</sup>/μL), neutrófilos (10<sup>3</sup>/μL), linfocitos (10<sup>3</sup>/μL), plaquetas (10<sup>3</sup>/μL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), GOT (U/L), GPT (U/L), bilirrubina total (mg/dL), INR, I. Quick (%).
- **DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS:**  
Sexo (hombre/mujer), edad (años), índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>), presencia de diabetes mellitus, dislipemia, cirugía metabólica y otras causas concurrentes de hepatopatía crónica (vímica, enfermedad hepática metabólica o autoinmune), tratamiento crónico con fármacos sedantes (si/no), episodios previos de abstinencia alcohólica (si/no), consumo de alcohol diario (gramos/día)
- **HEPATITIS AGUDA ALCOHÓLICA:**
  - Inicio de los síntomas (fecha), fecha de ingreso.
  - Primer episodio de hepatitis aguda alcohólica: si/no.
  - Estadio de enfermedad hepática: no cirrosis, cirrosis compensada, cirrosis descompensada.
  - Tratamiento con corticoides: si/no, fecha de inicio y retirada.
  - Escalas pronósticas: MELD (Model for End-stage Liver Disease), Lille, ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine), GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), CLIF-ACLF (Acute on Chronic Liver Failure) [11].
  - Profilaxis del síndrome de abstinencia en el momento del ingreso con clometiazol o benzodiazepinas (si/no)
  - Complicaciones: Síndrome de abstinencia que requiere de tratamiento con benzodiazepinas: si/no, días de duración, caracterización de los síntomas (agitación [si/no], delirium tremens [si/no], convulsiones [si/no]); Ingreso en UCI: si/no, días de ingreso; Encefalopatía hepática: si/no; Neumonía por aspiración: si/no; Fracaso respiratorio: si/no, necesidad de soporte respiratorio con ventilación mecánica no invasiva (si/no), intubación orotraqueal (si/no); Infección: si/no, tipo de infección; Muerte: si/no, fecha, causa (relacionada con neumonía por aspiración [si/no]).

Definiciones [12]:

- Consumo excesivo de alcohol: consumo diario de alcohol de >40 gramos en las mujeres y >50 gramos en los hombres.

- Hepatitis aguda alcohólica: entidad clínica caracterizada por el desarrollo rápido de ictericia (bilirrubina total > 3 mg/dl) y de la elevación de AST>ALT en pacientes con consumo excesivo y activo de alcohol.
- Síndrome de abstinencia: cuadro clínico que puede presentarse cuando un sujeto reduce o detiene el consumo de alcohol después de un prolongado periodo de ingesta. Entre sus síntomas, destaca la agitación, alucinaciones, ansiedad, temblores delirium tremens y convulsiones.

### **Recogida de datos**

Las variables del estudio se registraron mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas y en papel (revisión de las unidades de tratamiento) para su registro en una base de datos excel no identificada sino codificada mediante el número de historia clínica a la que únicamente tenían acceso los investigadores del estudio. Las variables de interés se recogieron en el ingreso, el día 4 de hospitalización, día 7, día 30 y al alta hospitalaria o con el desenlace de algún evento de interés.

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS versión 25.0.

Se realizó un análisis descriptivo basal de los datos utilizando media y desviación estándar o mediana y rango cuando la distribución no fue normal para datos cuantitativos, y porcentaje para datos cualitativos.

Las variables con distribución normal se analizaron utilizando el test t de Student, mientras que para las variables no normales se empleó el test U de Mann-Whitney.

Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### **Plan de trabajo (cronograma, lugar de realización, fases de desarrollo y reparto de tareas)**

El presente estudio tuvo una duración de 1 año y se realizó en el Hospital Universitario de Canarias.

Fases de desarrollo: El trabajo se conforma de cinco fases diferenciadas, las cuales se desarrollaron en el plazo de 1 año.

- Primera fase: Revisión de la literatura (2 meses)

Búsqueda y revisión de la bibliografía publicada sobre el tema a tratar, la hepatitis aguda alcohólica y la profilaxis del síndrome de abstinencia, analizando y redactando los antecedentes y el estado actual de la misma. Para la revisión de literatura se emplean las siguientes bases de datos científicos: Medline, Pubmed, Scielo, AEEH, NIAAA, Cochrane... Y se utilizan las siguientes palabras claves tanto en español como en inglés: Alcohol, hepatitis aguda alcohólica, síndrome de abstinencia, profilaxis. Además, se planteó la hipótesis y los objetivos que se pretendían alcanzar.

Esta etapa se realizó en 2 meses y se llevó a cabo por alumna supervisada por los tutores.

- Segunda fase: Metodología (1 mes)

En esta segunda fase se describió la metodología, se identificaron los sujetos del estudio, criterios de exclusión e inclusión, y las variables a estudio, así como el diseño de la base de datos.

Esta etapa tuvo una duración de 1 mes y la realizaron los tutores junto a la alumna.

- Tercera fase: recogida de datos (6 meses)

Obtención de los registros a través de los códigos CIE de los informes de alta y de los datos a partir de la revisión de las historias clínicas electrónicas de la plataforma SAP y también fue necesario acceder a la historia clínica en papel para identificar la hoja de medicación durante el ingreso del paciente. Se recogieron en una base de datos de Excel codificada para imposibilitar la identificación del paciente.

La recogida de datos se hizo desde el despacho médico del Servicio de Endoscopias de Digestivo del HUC para trabajar y almacenar toda la información asegurando mantener el anonimato y confidencialidad de las pacientes.

Esta etapa fue realizada por la alumna principalmente ayudada por una investigadora colaboradora que hacía la función también de supervisión.

- Cuarta fase: Análisis e interpretación de resultados (2 meses)

La cuarta fase consistió en el análisis estadístico e interpretación de los datos.

- Quinta fase: Elaboración de la memoria (1 mes)

Esta fase duró un mes y fue realizada por la alumna y supervisada por los tutores.

### **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), Seúl (2008), Brasil (2013); y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a la aplicación de del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tienen acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el representante del promotor encargado de las tareas de monitorización, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el CEIm y las Autoridades Sanitarias.

El estudio con código CHUC\_2021\_33 fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Canarias el 26/10/2021.

No se obtuvo consentimiento informado de los pacientes dado que se trata de un estudio retrospectivo en una patología con elevada mortalidad y porque trata de evaluar la calidad de la asistencia sanitaria, además se garantizó la confidencialidad de los sujetos incluidos mediante la disociación con los datos personales. En todo momento se cumplirá la legislación vigente en cuanto a Investigación Biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica).

## RESULTADOS

Se registraron un total de 307 pacientes. Tras las exclusiones por tratarse de hepatitis aguda de otra etiología (n=128) e ingresos con síndrome de abstinencia en el momento del ingreso (n=35), se incluyeron finalmente 144 pacientes (figura 1).

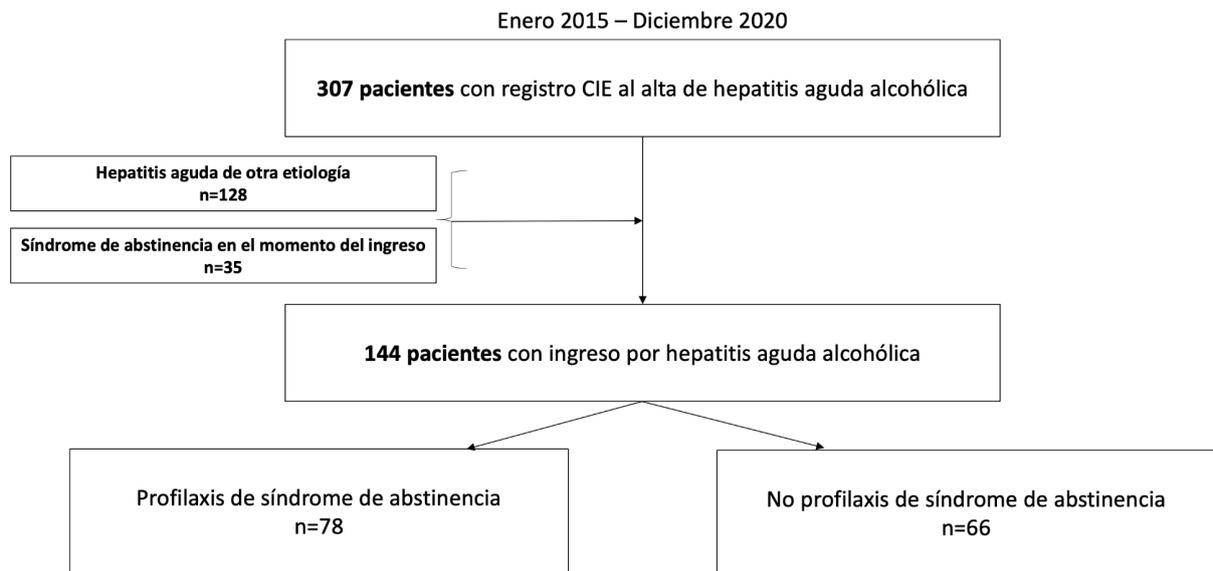


Figura 1: Diagrama de flujo de proceso de exclusión e inclusión.

El número de casos registrados de hepatitis aguda alcohólica por año de 2015 a 2020 fue similar (figura 2).

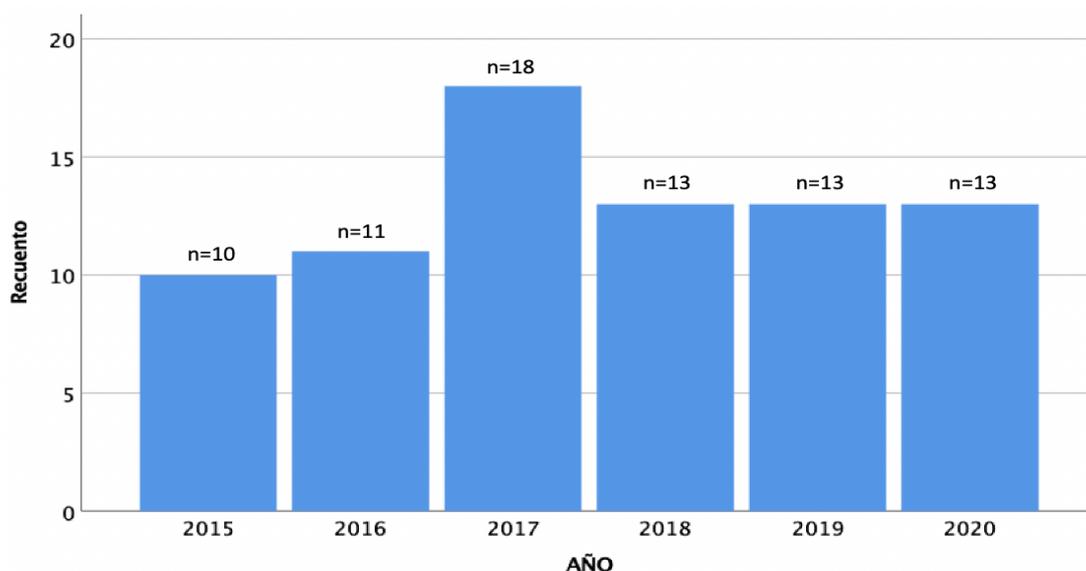


Figura 2: Recuento de casos registrados de hepatitis aguda alcohólica por año.

De los 144 pacientes con HAA, 78 (54,2%) recibieron profilaxis para el desarrollo del síndrome de abstinencia.

Los 78 pacientes que recibieron profilaxis del síndrome de abstinencia eran la mayoría hombres (91%) con una edad media de  $53,3 \pm 8,7$  años (*tabla 1*). En un 74,4% correspondía al primer episodio de HAA mientras que un 25,6% se correspondía con al menos el segundo episodio.

Los pacientes tenían un MELD medio de  $20,7 \pm 6,2$  puntos; con un 37,2% de las HAA con un MELD >20 y por tanto HAA clasificadas como graves.

89,7% eran cirróticos; 71,8% en un estadio descompensado.

El 20,5% desarrollaron síndrome de abstinencia pese a la profilaxis del mismo.

En cuanto a la mortalidad, presentaron una mortalidad del 11,5% a los 28 días y una mortalidad del 16,7% a los 90 y 180 días.

	<b>Pacientes que recibieron profilaxis</b> n=78
<b>Edad, años (media <math>\pm</math> DE)</b>	53,3 $\pm$ 8,7
<b>Sexo (varón, %)</b>	91
<b>Raza (caucásica, %)</b>	100
<b>Primer episodio (si, %)</b>	74,4
<b>MELD (media <math>\pm</math> DE)</b>	20,7 $\pm$ 6,2
<b>MELD &gt; 20 (si, %)</b>	37,2
<b>Fármaco utilizado para profilaxis (clometiazol, %)</b>	34,6
<b>Biopsia hepática (si, %)</b>	3,8
<b>Recibieron corticoides (si, %) n=42</b>	53,8

<b>lille al 7° día (media ± DE)</b>	0,31 ± 0,28
<b>respondedores (si, %)</b>	54,8
<b>No cirrosis (%)</b>	10,3
<b>Cirrosis compensada (%)</b>	17,9
<b>Cirrosis descompensada (%)</b>	71,8
<b>Hemorragia gastrointestinal (si, %)</b>	15,4
<b>Ascitis (si, %)</b>	62,8
<b>Encefalopatía hepática (si, %)</b>	23,1
<b>Síndrome de abstinencia (si, %)</b>	20,5
<b>Ingreso en cuidados intensivos (si, %)</b>	11,5
<b>Días de ingreso en unidad (media ± DE)</b>	17,3 ± 15
<b>Intubación orotraqueal (si, %)</b>	5,1
<b>Infección (si, %)</b>	26,9
<b>Tipo de infección (n=21)</b>	
- Neumonía (si, %)	28,6
- Peritonitis bacteriana espontánea (si, %)	9,5
- Infección de orina (si, %)	4,8
- Tejidos blandos (si, %)	4,8
- Bacteriemia (si, %)	23,8
- Otras (si, %)	28,6
<b>Deterioro de la función renal (si, %)</b>	12,8
<b>Terapia de reemplazo renal (si, %)</b>	2,6
<b>Fallo respiratorio (si, %)</b>	6,4
<b>Shock (si, %)</b>	5,1

<b>SIRS (si, %)</b>	11,5
<b>Sepsis (si, %)</b>	9
<b>Diabetes (si, %)</b>	9
<b>Dislipemia (si, %)</b>	16,7
<b>Mortalidad a los 28 días (exitus, %)</b>	11,5
<b>Mortalidad a los 90 días (exitus, %)</b>	16,7
<b>Mortalidad a los 180 días (exitus, %)</b>	16,7

*Tabla 1: Variables recogidas de pacientes que recibieron profilaxis.*

Los pacientes con HAA grave definida como MELD >20 presentaron una mortalidad del 13,8% vs 10,8% en los pacientes que con MELD  $\leq$  20 a los 28 días,  $p=0,723$ . A los 90 días, se registró una mortalidad del 24,1% vs 13,9%, respectivamente,  $p=0,346$ .

Aquellos pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia ( $n=16$ , 20,5%) comparado con los que no desarrollaron síndrome de abstinencia ( $n=62$ , 79,5%) registraron mayor porcentaje de infección (50% vs. 21%,  $p=0,028$ ), SIRS (37,5% vs. 4,8%,  $p=0,002$ ) y sepsis (25% vs. 4,8%,  $p=0,029$ ), sin diferencias significativas en ingreso en unidad de cuidados intensivos, complicaciones relacionadas, y mortalidad (*tabla 2*).

	<b>No síndrome de abstinencia</b> n=62	<b>Síndrome de abstinencia</b> n=16	<b>p</b>
Edad, años (media $\pm$ DE)	53,2 $\pm$ 9,4	53,5 $\pm$ 5,6	<b>0,868</b>
Sexo (varón, %)	88,7	100	<b>0,334</b>
Raza (caucásica, %)	100	100	-

Primer episodio (si, %)	74,2	75	<b>1,000</b>
MELD (media $\pm$ DE)	21,3 $\pm$ 6,3	18 $\pm$ 5,4	<b>0,095</b>
MELD > 20 (si, %)	48,1	25	<b>0,203</b>
Fármaco utilizado para profilaxis (clometiazol, %)	38,7	18,8	<b>0,155</b>
Biopsia hepática (si, %)	4,8	0	<b>1,000</b>
No cirrosis (%)	9,7	12,5	<b>0,390</b>
Cirrosis compensada (%)	21	6,3	
Cirrosis descompensada (%)	69,4	81,3	
Hemorragia gastrointestinal (si, %)	14,5	18,8	<b>0,703</b>
Ascitis (si, %)	66,1	50	<b>0,258</b>
Encefalopatía hepática (si, %)	24,2	18,8	<b>0,751</b>
Ingreso en cuidados intensivos (si, %)	9,7	18,8	<b>0,380</b>
Días de ingreso en unidad (media $\pm$ DE)	17,8 $\pm$ 17,7	16,3 $\pm$ 10,6	<b>0,898</b>
Intubación orotraqueal (si, %)	4,8	6,3	<b>1,000</b>
Infección (si, %)	21	50	<b>0,028</b>
<b>Tipo de infección</b>			<b>0,278</b>

<b>(n=21)</b>			
- Neumonía (si, %)	15,4 15,4	50 0	
- Peritonitis bacteriana espontánea (si, %)	0	12,5	
- Infección de orina (si, %)	7,7	0	
tejidos blandos (si, %)	30,8 30,8	12,5 25	
- Bacteriemia (si, %)			
- Otras (si, %)			
Deterioro de la función renal (si, %)	14,5	6,3	<b>0,678</b>
Terapia de reemplazo renal (si, %)	1,6	6,3	<b>0,370</b>
Fallo respiratorio (si, %)	4,8	12,5	<b>0,271</b>
Shock (si, %)	3,2	12,5	<b>0,185</b>
SIRS (si, %)	4,8	37,5	<b>0,002</b>
Sepsis (si, %)	4,8	25	<b>0,029</b>
Diabetes (si, %)	6,5	18,8	<b>0,148</b>
Dislipemia (si, %)	17,7	12,5	<b>1,000</b>
Mortalidad a los 28 días (exitus, %)	11,3	12,5	<b>1,000</b>
Mortalidad a los 90 días	18	12,5	<b>0,725</b>

(exitus, %)			
Mortalidad a los 180 días (exitus, %)	18	12,5	<b>0,725</b>

*Tabla 2: Registros de pacientes que desarrollaron síndrome de abstinencia respecto los que no desarrollaron síndrome de abstinencia.*

## DISCUSIÓN

Aunque hay estudios previos que evalúan la profilaxis del síndrome de abstinencia en el trastorno por consumo de alcohol crónico y en el contexto de la enfermedad hepática crónica [13], y escasos en el contexto de ingreso en una unidad de cuidados intensivos [8], no hay estudios en la prevención del síndrome de abstinencia en la HAA y en las guías clínicas actuales no se hace referencia a la recomendación de realizar la profilaxis del mismo en el momento del ingreso [6, 7]. En este estudio, sólo la mitad de los pacientes en nuestro medio recibieron profilaxis del síndrome de abstinencia en el momento del ingreso por una HAA. Dicha profilaxis podría relacionarse con menor incidencia del síndrome de abstinencia, mortalidad y complicaciones asociadas.

La enfermedad hepática por alcohol es la enfermedad hepática más frecuente en nuestro medio [14] y la hepatitis aguda alcohólica es una condición aguda con alta mortalidad del 30% a los 28 días y hasta del 50% a los 6 meses en las formas graves, asociada a un contexto de consumo excesivo de alcohol [15]. Según la literatura, hasta un 75% de las HAA presentan una cirrosis hepática no diagnosticada [16]. En nuestra cohorte, un 89,7% de los pacientes eran cirróticos y hasta un 71,8% se presentaron en un estadio ya descompensado, dato que confiere peor pronóstico al episodio de HAA.

En cuanto a la gravedad, se describió que más de un tercio de los pacientes analizados presentaban una forma grave de HAA, y una mortalidad de un 11,5% a los 28 días y de un 16,7% a los 90 días, teniendo en cuenta para extrapolar los datos de mortalidad, que nuestra cohorte analizada recibió profilaxis para la aparición de síndrome de abstinencia.

Una de las posibles complicaciones en la HAA es la aparición del síndrome de abstinencia, cuya incidencia en la HAA no está descrita. El síndrome de abstinencia puede ser grave con aparición de delirium tremens, agitación y convulsiones, con ingreso en unidad de cuidados intensivos, complicaciones respiratorias y necesidad de intubación orotraqueal [17], por lo que uno de los pilares fundamentales para el manejo de la HAA sería la profilaxis del síndrome de abstinencia para evitar su aparición.

Únicamente hay dos estudios que evalúan fármacos como el clometiazol o las benzodiacepinas en pacientes que ingresan en unidad de cuidados intensivos tras resección de tumores [9] y una revisión de ensayos clínicos escasos y con poco tamaño muestral además de causas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos variable y no homogénea que permita sacar conclusiones [8], todos ellos sin comparar con placebo para conocer la incidencia en población de riesgo con consumo excesivo de alcohol.

Es por ello que en las guías clínicas de la especialidad no se hace recomendación al respecto, pero sí que aparece recomendado realizar profilaxis de síndrome de abstinencia en el contexto de ingreso por HAA en varias publicaciones como recomendaciones de autores [18, 19].

En este estudio, analizando la mortalidad de la HAA que recibió profilaxis del síndrome de abstinencia resultó de un 11,5% a los 28 días y de un 16,7% a los 90 días, cifras inferiores de mortalidad a las registradas de forma global e incluso en nuestro país (con una mortalidad del 14,3% y 20,2% a los 28 y 90 días respectivamente registrada en una cohorte española) [20], dato que sugiere el beneficio de la profilaxis del síndrome de abstinencia en cuanto a mejora de la supervivencia por disminuir la aparición del mismo y de sus complicaciones, ya que la incidencia registrada de síndrome de abstinencia en nuestra cohorte de HAA con profilaxis fue del 20,5%. Comparando con literatura previamente publicada, sin datos específicos de su incidencia en la HAA, un estudio de Steel TL et al registró la incidencia del síndrome de abstinencia en los pacientes que ingresan en un centro hospitalario de Estados Unidos por cualquier motivo, entre ellos ingresos de causa hepática, con una tasa de síndrome de abstinencia del 13,9%, contabilizando todas las etiologías de patología hepática sin tener en cuenta la de causa alcohólica cuya incidencia presumiblemente sería mayor [21]. En cambio, la incidencia

estimada en un estudio del año 1999 del síndrome de abstinencia al alcohol es del 16% al 31% si tenemos en cuenta a pacientes con consumo de riesgo que ingresan por cualquier motivo en una unidad de cuidados intensivos, con una disminución hasta el 10-12% de la incidencia aproximadamente utilizando diferentes profilaxis farmacológicas pero en ensayos clínicos muy heterogéneos, sin control con placebo, y de bajo tamaño muestral [8].

A parte de prevenir el síndrome de abstinencia, uno de los principales factores pronósticos independientes para la supervivencia en la HAA, es el tratamiento para mantener la abstinencia a largo plazo [22], ya que la incidencia de la recidiva en el consumo de alcohol tras sobrevivir a un episodio de HAA varía hasta cifras registradas del 70% [23]. Se deben instaurar políticas y protocolos hospitalarios de actuación para derivar a estos pacientes a las unidades de atención a las drogodependencias o unidades de desintoxicación según se precise y preferiblemente hospitalarias, para mantener la abstinencia al alcohol a largo plazo [24], abordaje que se relaciona directamente con la supervivencia registrándose una supervivencia a los 5 años del 75% en aquellos pacientes que mantienen la abstinencia frente a una del 27-21% en aquellos que recaen o continúan con el consumo de alcohol respectivamente [25]

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no se analizó el grupo de pacientes que no recibió profilaxis del síndrome de abstinencia para poder extraer conclusiones más robustas en cuanto a la disminución de la incidencia del mismo y de sus complicaciones asociadas incluyendo la mortalidad. En segundo lugar, no separamos los grupos de pacientes que recibieron un tipo u otro de profilaxis para el síndrome de abstinencia (clometiazol y benzodiazepinas) por el escaso tamaño muestral. No obstante, ambos fármacos se han visto eficaces en disminuir la incidencia del síndrome de abstinencia [9]. Por último, no se incluyeron únicamente las HAA identificadas con biopsia hepática. Sin embargo, revisamos las historias clínicas y los parámetros analíticos al ingreso de todos los pacientes para confirmar los diagnósticos al alta utilizando criterios de inclusión muy estrictos especificados en las guías clínicas actuales [6], que recomiendan únicamente la realización de biopsia hepática en aquellos pacientes con dudas diagnósticas o que no cumplan los criterios clínico-analíticos.

En conclusión, sólo la mitad de los pacientes que ingresaban en nuestro medio con HAA recibían profilaxis para el desarrollo del síndrome de abstinencia, y cuya profilaxis puede estar en relación con una disminución del desarrollo del mismo, sus complicaciones y mortalidad. Por tanto, y dado la falta de estudios sobre el abordaje en estos pacientes, supone una oportunidad de estudio para valorar mediante estudios de casos y controles o ensayos clínicos, el impacto de la instauración de la profilaxis del síndrome de abstinencia en el desarrollo de complicaciones en la HAA y en su influencia sobre la mortalidad en esta entidad.

### **¿Qué he aprendido durante este TFG?**

La importancia de las investigaciones en el ámbito científico, y más aún en la rama sanitaria, que contribuyen a la mejora del conocimiento y la práctica clínica habitual en beneficio de los pacientes. Promocionar la investigación permite una atención médica integral de calidad y el desarrollo de programas de prevención, rehabilitación y nuevos tratamientos, así como protocolos de manejo clínico. Dada la alta prevalencia de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol y los escasos avances en el manejo, este proyecto de investigación supuso una oportunidad de estudio para valorar el impacto de la instauración de la profilaxis del síndrome de abstinencia, así como, instaurar bases e hipótesis para futuros ensayos clínicos y modificar las guías de práctica clínica actuales añadiendo aspectos tan relevantes como la prevención del síndrome de abstinencia al alcohol en el manejo de la hepatitis aguda alcohólica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* (London, England). 2009;373: 2223-33.
2. Ndugga N, Lightbourne TG, Javaherian K, et al. Disparities between research attention and burden in liver diseases: Implications on uneven advances in pharmacological therapies in Europe and the USA. *BMJ open*. 2017;7:e013620.
3. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S38-46.
4. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1778-85.
5. Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, et al. Epidemiology of alcoholic liver disease in Denmark 2006-2011: A population-based study. *Alcohol Alcohol*. 2015;50:352-7.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81.
7. Bataller R, Cabezas J, Aller R, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. Enfermedad hepática por alcohol. Guías de práctica clínica. Documento de consenso auspiciado por la AEEH. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(10):657-676.
8. Ungur LA, Neuner B, John S, et al. Prevention and therapy of alcohol withdrawal on intensive care units: systematic review of controlled trials. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013;37(4):675-86
9. Spies CD, Dubisz N, Funk W, et al. Prophylaxis of alcohol withdrawal syndrome in alcohol-dependent patients admitted to the intensive care unit after tumour resection. *Br J Anaesth*. 1995;75(6):734-9.
10. Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD005063.

11. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):398-e17.
12. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785-790.
13. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs*. 2013;27:287---99.
14. Singal AK, Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):165-176.
15. Bennett K, Enki DG, Thursz M, et al. Systematic review with metaanalysis: high mortality in patients with non-severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:249-257.
16. Gougol A, Clemente-Sanchez A, Argemi J, Bataller R. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Sep 19;18(2):90-95.
17. Jesse S, Brathen G, Ferrara M, et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurol Scand* 2017;135:4–16.
18. Babineaux MJ, Anand BS. General aspects of the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2011 May 27;3(5):125-9.
19. Maddur H. Current Therapies for Alcohol-Associated Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021 Aug;25(3):595-602.
20. Morales-Arráez D, Ventura-Cots M, Altamirano J, et al. The MELD Score Is Superior to the Maddrey Discriminant Function Score to Predict Short-Term Mortality in Alcohol-Associated Hepatitis: A Global Study. *Am J Gastroenterol*. 2021 Dec 28.
21. Steel TL, Malte CA, Bradley KA, Lokhandwala S, Hough CL, Hawkins EJ. Prevalence and Variation of Clinically Recognized Inpatient Alcohol Withdrawal Syndrome in the Veterans Health Administration. *J Addict Med*. 2020 Jul/Aug;14(4):300-304.

22. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1464-1473.
23. Sidhu SS, Goyal O, Kishore H, Sidhu S. New paradigms in management of alcoholic hepatitis: a review. *Hepatol Int*. 2017 May;11(3):255-267.
24. López-Pelayo H, Miquel L, Altamirano J, et al. Treatment retention in a specialized alcohol programme after an episode of alcoholic hepatitis: Impact on alcohol relapse. *J Psychosom Res*. 2019 Jan;116:75-82.
25. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:584–595.