

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MEDICINA INTERNA



Tesis para Optar al Título de Especialista en Medicina Interna

“Efectividad de la terapia combinada de corticoide y N-acetil cisteína vs monoterapia con corticoide en el manejo de la hepatitis alcohólica.”

Autor:

Dr. Enrique Téllez Centeno.

Tutores:

Dr. Sergio Danilo Guzmán García

Especialista en Medicina Interna.

Diplomado en Medicina Transfusional

Dr. Carlos Francisco López Carrillo

Medico y Cirujano

Especialista en Medicina Interna

Febrero del año 2015

RESUMEN

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. Recientemente se han realizado algunos estudios en los que se han combinado el tratamiento corticoide estándar y antioxidante como la N Acetil Cisteína con resultados prometedores.

Nuestro estudio fue de tipo Ensayo clínico controlado y aleatorizado a simple ciego. En el período de estudio de mayo 2012 a septiembre 2014, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello. Con un total de 140 pacientes dividido en dos grupos de 70 individuos.

En los resultados se observó; que procedencia de los pacientes con hepatitis alcohólica que estuvieron en este estudio la mayoría eran del municipio de león (71%); rangos etarios fue de predominio de 30 a 40 años(50%); los niveles de bilirrubinas fueron menores en los pacientes expuestos a la terapia conjunta con NAC ($p=0.00$); al comportamiento de la ALT y AST se observó descensos significativos en el grupo experimental ($p=0.00$); la estancia hospitalaria se redujo en un promedio de 2 a 3 días en los pacientes con terapia combinada.

Conclusión: la terapia combina de N-acetil cisteína junto con prednisolona tiene mayor eficacia que solo la terapia con esteroide en los pacientes con hepatitis alcohólica grave

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
MARCO TEÓRICO.....	11
DISEÑO METODOLÓGICO.....	21
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	40
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENCIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	45
ANEXOS.....	48

DIDICATORIA

DEDICADO:

A DIOS: Que me ha fortalecido, bendecido y permitido llevar a cabo mi estudio a pesar de las dificultades a lo largo del camino.

A MI ESPOSA E HIJOS: Por brindarme su apoyo incondicional y siendo una fuente de inspiración de superación personal.

A MIS TUTORES: Por brindarme su ayuda científica en mi trabajo monográfico.

A MIS PADRES: Que me han permitido con sus sacrificios llegar a ser un profesional de la salud.

AGRADECIMIENTO.

Al Dr. Carlos López por su gran apoyo desinteresado y disposición.

Al Dr. Sergio Guzmán por sus consejos y correcciones.

Al Lic. Haroldo Argeñal por su contribución en el análisis de los datos.

A los pacientes que colaboraron voluntariamente brindándome la información necesaria para elaborar mi estudio monográfico.

INTRODUCCIÓN

El consumo de bebidas alcohólicas es un hecho socialmente aceptado en el que se encuentra implicada, en mayor o menor medida, la gran mayoría de la población occidental. El alcohol es una de las sustancias tóxicas más perjudiciales tanto para el propio individuo como para la sociedad que lo rodea. La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio, esto debido a los altos índices de consumo en la población, según se describe en el reporte que realizado por la OMS. El alcohol se considera una toxina hepática directa; sin embargo, sólo alrededor de 10 a 20% de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica (HA). (1, 2, 3)

Recientemente se han realizado algunos estudios (profesor Nguyen-Khac; CHU Amiens y equipo de investigadores del Inserm) en los que se han combinado el tratamiento corticoide estándar y antioxidantes como la N Acetil Cisteína con resultados prometedores. En el detalle, la combinación del tratamiento reduce en un 16% el número de muertes en un mes (24% de los pacientes tratados por la única causante de cortisona en un mes, frente al 8% con el tratamiento combinado). La nueva droga (N-acetilcisteína) en realidad es una molécula muy antigua, utilizada en otros tipos de hepatitis como en la secundaria por el paracetamol y como mucolítico en las patologías del tracto respiratorio. (4)

Sin embargo lo que está ampliamente demostrado es que el abandono del consumo de alcohol es el factor que más influye en la supervivencia a largo plazo. El tratamiento con esteroides en casos de hepatitis aguda alcohólica grave ha demostrado reducir la mortalidad y acortar la estancia media hospitalaria. (5)

ANTECEDENTES

En el 2005 Stephen Stewart and col. Realizaron un estudio randomizado comparando el efecto de la monoterapia antioxidante contra la terapia con corticoide, encontrando la superioridad de la segunda. (6)

En el año 2006 Martin Phillips and col. Observaron que la terapia con antioxidante contra monoterapia con corticoide no había una diferencia significativa en la tasa de mortalidad a los seis meses. (7)

Dado la deficiencia frecuente en la capacidad antioxidante del hígado alcohólico, combinada con la inflamación crónica asociada a la enfermedad, el objetivo del estudio coordinado por Profesor Nguyen-Khac en el 2008 (Centro del Hospital de la Universidad de Amiens y el equipo de investigación de Inserm) era combinar un tratamiento antioxidante (N acetil Cisteína) con el tratamiento antiinflamatorio convencional. Los resultados fueron publicados en el 2011 en la revista New England of medicine, donde muestran una tasa de supervivencia mejorada para los pacientes que sufren de hepatitis alcohólica aguda que fueron dados ambos tipos de la medicación, con importante menos muertes en el plazo de un mes del tratamiento comparado al grupo que recibió el tratamiento de la cortisona solamente. (4)

En nuestro medio no contamos con ningún estudio sobre el uso de la N acetil cisteína en combinación con los corticoides y la valoración de la supervivencia de dichos pacientes. (1,2)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro medio, el alcoholismo se ha vuelto un serio problema de salud, con cada vez mayores índices de hospitalizaciones y complicaciones derivadas de su consumo crónico y en grandes cantidades, siendo la hepatitis alcohólica una de sus presentaciones clínicas que se asocia a alta morbimortalidad y que generalmente puede dejar secuelas permanentes en el individuo (1).

Actualmente en el tratamiento de la HA grave solo contamos con el uso de corticoide y medidas nutricionales. No llevando un registro de la efectividad de esta terapéutica y la mortalidad de estos pacientes a los 30 días. La N-Acetil-Cisteína (NAC) es un fármaco que se encuentra accesible en nuestro medio y relativamente barata, incluida en algunos estudios como nueva terapia contra la HA. (7)

Por lo tanto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué efectividad tendrá el uso combinado de la NAC y corticoides contra el uso solamente del corticoide en relación con la mortalidad a los 30 días en los pacientes con HA?

JUSTIFICACIÓN.

La hepatitis alcohólica (HA) es un síndrome secundario a una ingestión excesiva y prolongada de alcohol, que se caracteriza por sus hallazgos anatomopatológicos con necrosis hepatocelular e infiltrado inflamatorio polimorfonuclear. La evolución de la HA depende de la gravedad de la enfermedad, con un espectro clínico muy amplio. Así, mientras las formas leves se solucionan fácilmente con el cese de la ingestión etílica, el curso clínico de los pacientes con HA grave es mucho más desfavorable, con un índice de mortalidad a corto plazo superior al 40%. (3)

Siendo esta patología cada vez más frecuente su presentación en los pacientes alcohólicos ingresados en nuestro servicio de medicina interna. Muchos de ellos con co-morbilidades secundarias a su etilismo crónico, razón por la cual tienden a presentar complicaciones muchas veces mortales.

Nuevas investigaciones apuntan a terapias con prometedores resultados y una menor mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica grave, siendo una de las drogas estudiadas la N acetil cisteína, la cual se encuentra accesible en nuestro medio.

Si se pudiese demostrar que efectivamente la morbi-mortalidad de estos pacientes con hepatitis alcohólica mejora con respecto a la terapia tradicional con corticoides, se tendría un gran impacto positivo en el manejo y pronóstico de los mismos así como una menor estancia hospitalaria y menor coste al sistema de salud.

Por todo lo anteriormente mencionado, creo necesario que debe realizarse este estudio comparativo y analizar los resultados para poder determinar la viabilidad de la implementación de la doble terapia en los pacientes con dicha patología que son tratados en nuestro servicio de medicina interna.

HIPOTESIS

La eficacia de la terapia combinada de prednisona y N acetil cisteína es superior que la monoterapia basada solamente con prednisona en el tratamiento de la Hepatitis alcohólica grave.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la efectividad de la combinación de N-acetil cisteína y corticoides vs.monoterapia con corticoides, en el manejo de la hepatitis alcohólica grave en el servicio de medicina interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Objetivos específicos

1. Comparar los efectos de los corticoides más N-acetil cisteína y del corticoide en monoterapia sobre la función hepática de estos pacientes, durante su estancia hospitalaria y al mes de seguimiento.
2. Evaluar la supervivencia hospitalaria y durante el primer mes de seguimiento.
3. Determinar la tolerabilidad de ambos tratamientos, así como la incidencia de complicaciones y efectos secundarios atribuibles al tratamiento.

MARCO TEORICO

1. Definiciones de alcoholismo

La clasificación más reciente de la OMS (ICD-10), publicada en 1992, se diferencia entre intoxicación aguda (como cuadro transitorio y ocasional), consumo perjudicial (cuando existe una afectación física o mental debida al consumo) y síndrome de dependencia, definido como: “conjunto de manifestaciones fisiológicas, de comportamiento y cognitivas en las que el consumo de una droga adquiere la máxima prioridad para el individuo”. (1)

2 Epidemiología del alcoholismo.

Los datos epidemiológicos demuestran que aproximadamente el 5% de los pacientes de asistencia primaria y entre el 15 y el 20% de los enfermos hospitalizados son alcohólicos. (1, 2)

3 Mortalidad y consumo de alcohol.

La asociación entre consumo de alcohol y cirrosis es bien conocida. Desde comienzos de siglo el alcohol se ha considerado como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis, ya que, en estudios necrópsicos, se observó que hasta un 80% de los casos de cirrosis se producía en sujetos alcohólicos. Posteriormente, se cuestionó la idea de que el alcohol era directamente responsable de la lesión hepática y se atribuyó exclusivamente a la malnutrición asociada con el alcoholismo. (2,3)

4 Efectos patológicos del metabolismo del etanol.

La mayoría de los efectos tóxicos y metabólicos que el alcohol produce en el hígado se deben a su metabolismo hepático. El alcohol presenta una absorción muy rápida a través del tracto gastrointestinal. (3)

Su eliminación principal se realiza mediante oxidación hepática, y sólo entre un 2 y un 10% se elimina por riñones y pulmones. El metabolismo extrahepático del etanol es escaso, excepto en el estómago. (3)

El hepatocito contiene tres sistemas enzimáticos principales para metabolizar el etanol, que se localizan en diferentes compartimentos celulares (3):

- 1) el sistema de la alcohol deshidrogenasa (ADH), localizado en el citosol o en la fracción soluble celular.
- 2) el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), localizado en el retículo endoplásmico.
- 3) la catalasa, que se localiza en los peroxisomas (Lieber, 1991). Cada uno de estos sistemas produce una alteración metabólica y tóxica específica, y los tres originan acetaldehído, que posteriormente se transforma en acetato.

4.1 Sistema de la alcohol deshidrogenasa

La alcohol deshidrogenasa (ADH) es la principal enzima de la oxidación del etanol. La ADH del hígado se encuentra en múltiples formas moleculares determinadas genéticamente. Algunos tejidos extrahepáticos también contienen isoenzimas de ADH, pero con una afinidad mucho menor por el etanol que las isoenzimas hepáticas. (3, 4,5)

4.3 Sistema microsomal de oxidación del etanol

Diversos estudios experimentales en ratas y humanos han mostrado que el consumo crónico de etanol induce la proliferación de las membranas microsomales hepáticas, lo cual hizo pensar en la posibilidad de que en los microsomas hepáticos se localizara un nuevo sistema adaptativo de oxidación del etanol. La existencia de dicho sistema ha sido demostrada in vitro por Lieber y DeCarli y se ha denominado sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS). Este sistema se confirmó al aislar una fracción del citocromo P-450 a partir de microsomas hepáticos y comprobar que podía oxidar el etanol y otros alcoholes alifáticos (como butanol) en ausencia de actividad ADH o catalasa. Además, al añadir diversas sustancias obtenidas de ratas tratadas o no con fenobarbital (como la NADPH-citocromo P-450 reductasa, fosfolípidos o purificados de citocromo P-450), la capacidad de oxidación del etanol se recuperaba. (3, 5, 9, 10)

4.7 Metabolismo del acetaldehído

El acetaldehído es el principal producto “específico” obtenido a partir de la oxidación del etanol por las tres vías metabólicas descritas anteriormente. Más del 90% del acetaldehído producido se oxida en el hígado mediante la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). (3, 8, 9)

4.8 Efectos tóxicos del acetaldehído

El consumo crónico de alcohol produce una disminución significativa de la capacidad mitocondrial para oxidar acetaldehído, lo que, asociado a una tasa de oxidación del etanol constante o, incluso, aumentada (que conlleva una mayor producción de acetaldehído), puede alterar el equilibrio entre la síntesis y la eliminación de acetaldehído. (5,6, 9, 10)

Por tanto, después de una ingestión etílica aguda, este mecanismo produciría una concentración de acetaldehído elevada. El acetaldehído (o metabolito activo del etanol) es una sustancia altamente tóxica causante de muchos de los efectos nocivos del alcohol. (5,6, 9, 10)

La peroxidación lipídica en las membranas de varias organelas subcelulares es la característica distintiva del estrés oxidativo, un importante mecanismo implicado en la fisiopatología de la lesión hepática alcohólica. (5, 9)

Otro de los efectos tóxicos del acetaldehído es la alteración del sistema de microtúbulos hepáticos, cuya función principal es el transporte y secreción de proteínas hacia el plasma. (5,6, 9, 10)

5. Clasificación histológica de la hepatitis alcohólica:

a) *Hepatitis alcohólica mínima*: Se caracteriza por la presencia de degeneración en «balón» con necrosis de algunos hepatocitos. Hay escasos cuerpos de Mallory e infiltración leucocitaria leve. (3, 11)

b) *Hepatitis alcohólica florida*: En estos casos hay marcada degeneración en «balón» con necrosis parenquimal confluyente y compromiso de la mayoría de las zonas centrolobulillares. La reacción inflamatoria es intensa, con infiltración importante de polimorfonucleares y hay hiperplasia de las células de Kupffer. Generalmente hay presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis alrededor de los hepatocitos en «balón» y degenerados. (3, 11)

c) *Hepatitis alcohólica severa*: Se caracteriza por afección intensa de la zona perivenular, con formación de puentes necróticos centrocentrales y centroportales. En casos severos, la necrosis celular origina áreas de colapso, con formación de puentes fibróticos. (3, 11)

6. Características Clínicas

La HA se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se ha descrito como síntomas frecuentes. La ictericia se presenta en un 10-15% de casos. Alrededor del 60% de pacientes con HA leve o moderada no presentan sintomatología. (3, 11)

La HA severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre hepatomegalia e ictericia e incluso puede manifestarse como un cuadro de falla hepática aguda. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues deben considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño encefálico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff). La presencia de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico se puede deber a sepsis, uso de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal. (3, 11)

7. Alteraciones en las pruebas bioquímicas

Elevación de las transaminasas 2 a 7 veces sobre el valor normal de referencia, pero que rara vez superan las 400 U/L. La relación aspartato-aminotransferasa / alanina-aminotransferasa (AST/ALT) por lo común es mayor a 1, generalmente mayor a 2. La bilirrubina muestra incremento extraordinario a pesar de incremento leve en la fosfatasa alcalina. Discreta elevación de gamma glutamiltranspeptidasa (GGT). El incremento en el número de polimorfonucleares circulantes por arriba de las 5,500 células/microlitro se correlaciona con la infiltración de neutrófilos en los lobulillos hepáticos y anticipa la presencia de HA severa cuando el índice discriminativo de Maddrey es superior a 32. (8)

7. Determinación de la severidad y pronóstico.

En la actualidad, se dispone de varios sistemas para predecir la supervivencia en pacientes con HA. La primera clasificación que surgió fue para estratificar el riesgo de pacientes cirróticos que serían sometidos a intervención quirúrgica, fue la de Child-Turcotte modificada por Pugh, ésta constituye una herramienta clínica pronóstica de fácil acceso en pacientes cirróticos. (12)

Para estimar la severidad de la HA se dispone del índice discriminador de Maddrey que toma en cuenta la función del tiempo de protrombina y la bilirrubina total. El tiempo de protrombina al ingreso del paciente, así como la bilirrubina sérica total, son variables independiente y significativamente asociadas con elevada mortalidad en pacientes con HA. Tiene un alto valor predictivo positivo respecto al pronóstico para estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días. Cuando el resultado es mayor a 32, se puede establecer mal pronóstico que conlleva a una mortalidad mayor del 50%. (12)

El MELD (Mayo EndstageLiverDisease) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de un paciente con enfermedad hepática basado en los valores de bilirrubina total, el Ratio Internacional Normalizado (INR) y creatinina (Cuadro IV). Fue inicialmente diseñado para predecir mortalidad en los siguientes 3 meses, en pacientes que se someterían a tratamiento quirúrgico para descompresión del sistema portal en presencia de hipertensión portal. Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Los valores van de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. (12)

El valor se redondea al entero más cercano. Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. A pesar de un puntaje bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persisten- te también implica aumento en el ratio de mortalidad. (12)

8. Tratamiento actual.

En el tratamiento de la HA se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia. (5,13)

Algunos fármacos que se han probado para el trata- miento de la HA, con resultados controversiales, son: prednisolona, pentoxifilina, infliximab, etanercept, N-acetilcisteína, vitaminas C, E, silimarina, propiltioura- cilo, colchicina, penicilamina, insulina y glucagón, amlodipino, S-adenosil-metionina, oxandrolona. (5, 6, 7, 13, 14)

El uso de corticoesteroides en el tratamiento de la HA ha demostrado mejorar los niveles séricos de bilirrubina con descensos de hasta 25% en la primera semana de tratamiento hasta en la mitad de los pacientes, lo cual parece asociarse a disminución en la mortalidad. (5, 8)

Los corticoesteroides poseen efectos antiinflamatorios, antiinmunológicos y antifibróticos; permiten mejorar las condiciones clínicas de algunos pacientes, en especial las de los que tienen encefalopatía hepática. Están indicados cuando el índice discriminatorio de Maddrey es superior a 32. (5, 6, 8, 13, 16)

El empleo de corticoesteroides se contraindica en presencia de insuficiencia renal aguda, hemorragia de tubo digestivo y en presencia de infección activa, pues su empleo puede agravar estas condiciones. Suele emplearse prednisolona a dosis de 40 mg al día por vía oral y se recomienda por espacio de 28 días, para después comenzar a disminuir la dosis de forma gradual y paulatina hasta la suspensión.(5, 14, 16)

La N-acetilcisteína podría tener valor como un antioxidante en el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda, debido a que el grupo tiol en la N-acetilcisteína es capaz de reducir los niveles de radicales libres. La administración de N-acetilcisteína podría reconstituir las reservas de glutatión de los hepatocitos. En la actualidad, N-acetil cisteína se utiliza en el tratamiento de la hepatitis inducida por acetaminofén. (6, 9, 13)

El fundamento para el uso de antioxidantes en el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda se basa en el papel fundamental del estrés oxidativo en el trastorno. La Protección hepática por N-acetilcisteína se ha demostrado en modelos de ratón de aguda y crónica alcohólica hepatitis. (6, 9, 13)

En el 2009 se realizó un estudio comparando los efectos de la terapia combinada con corticoides y NAC, aunque no hubo una diferencia significativa en la supervivencia a los 6 meses entre los grupos de estudio, hubo un beneficio en la supervivencia a corto plazo a 1 mes con prednisolona-N-acetilcisteína en comparación con sólo el prednisolona. Solíamos N-acetilcisteína, ya que tiene propiedades antioxidantes, reduce los niveles de radicales libres, aumenta los niveles de glutatión y reprime la expresión del factor nuclear kappa B y TNF- . (4)

Se observó una tasa de mortalidad más baja en el grupo de prednisolona y N-acetilcisteína que en el de sólo prednisolona. (4)

La mejoría en la supervivencia a corto plazo que se observado en el estudio podría estar relacionado, al menos en parte, a una reducción del riesgo del síndrome hepatorenal en el grupo de prednisolona y N-acetilcisteína. (4)

En un estudio que incluyó a 12 pacientes con el síndrome hepatorenal, la tasa de supervivencia a 1 mes después Infusión de N-acetilcisteína fue sorprendentemente alto (67%). En cuanto a la morbilidad, el grupo con N-acetilcisteína prednisolona en tuvo significativamente menos complicaciones infecciosas que la del grupo con solo prednisolona. Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis alcohólica grave que no tienen una respuesta al tratamiento tienen infecciones bacterianas significativamente más que los pacientes que tienen un una respuesta clínica adecuada. Alternativamente, la N-acetilcisteína podría tener efectos benéficos como mejorar la función del hígado, aumentando el índice cardíaco y la disminución de los niveles de lactato intra-hepáticos observados en pacientes con shockséptico. (4, 6)

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño: Ensayo clínico controlado y aleatorizado a simple ciego.

Período de estudio: Mayo 2012-septiembre 2014 (28 meses)

Ámbito de estudio: Servicio de Medicina Interna, área de medicina de varones del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, ubicado en el centro de la ciudad universitaria, con capacidad de 400 camas y seis servicios de especialidades médico-quirúrgicas.

Población: Todos los pacientes con hepatitis alcohólica que fueron ingresados durante el período comprendido de mayo del año 2012 a septiembre del año 2014.

Muestra: se calculó mediante la fórmula:

$$N = \frac{P1(100 - p1) P2(100-P2)}{(p2 - p1)^2} \times f(,)$$

Tomándose en cuenta la tasa de mortalidad del 60% (P1) a los 6 meses y una diferencia esperada del 20%(P2) con un error alfa de 0.05 una potencia del 80% y una tasa de abandono estimada en el 10%, el tamaño muestral calculado para la comparación de dos proporciones es de 70 sujetos de estudio para cada uno de los grupos. Esto supone un periodo de reclutamiento de 28 meses. (17)

Criterios de inclusión

1. Función discriminante de Maddrey >32, valorada después de 48 horas de administrar vitamina K endovenosa (10 mg/día) y definida por la siguiente fórmula:

FD = 4,6 x [TP del paciente - TP control (en segundos)] + bilirrubina total (mg/dl).

2. Índice de Ritteró Relación de aspartato-aminotransferasa (AST)/ alanino-aminotransferasa (ALT) superior a 2.

3. Encefalopatía hepática espontánea, definida por el desarrollo de encefalopatía clínica en ausencia de factores desencadenantes, tales como infección, hemorragia digestiva, trastornos electrolíticos, consumo de sedantes o estreñimiento.

4. Escala de MELD (Model for End Stage Liver Disease) >21, definida por la siguiente fórmula:

$$\text{MELD} = 9.57 \log (\text{Creatinina sérica mg/dL}) + 3.78 \log (\text{Bilirrubina sérica mg/dL}) + 11.20 \log (\text{INR}) + 6.43.$$

5. Ingesta del alcohol de 50 gr al día por un mínimo de 3 meses.

Criterios de exclusión:

1. Adicción a drogas por vía parenteral.

2. Infección actual por el virus de la hepatitis B (HbsAg+) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

3. Enfermedades subyacentes graves, tales como, cáncer, insuficiencia respiratoria o cardiaca refractaria al tratamiento habitual, insuficiencia renal orgánica.

4. Infección grave.

5. Edad inferior a 18 años.

6. Tratamiento con corticoides sistémicos y N-acetil cisteína en el mes previo a la inclusión.

7. Diagnóstico previo de hepatopatías autoinmunes.

8. No aceptar ser parte del estudio.

Criterios de Exposición:

Se realizó Aleatorizado

Fuente de información:

Fueron primarias y secundarias, ya que los datos recogidos se obtuvieron directamente de las pacientes y revisión del Expediente Clínico.

Fase experimental

El reclutamiento de los sujetos de estudio fue accidental, coincidiendo en su ingreso a al servicio de medicina. El autor del trabajo investigativo informó al paciente sobre el proyecto de investigación y solicitó su consentimiento informado para la participación en el mismo. Una vez. Obtenido el consentimiento informado se procedió a la asignación del paciente al grupo experimental o control, mediante un listado de números aleatorios generado por el paquete estadístico GlaxoSmithKline C4-Study Design Pack para Windows, dicha asignación no fue revelada al paciente; se procedió posteriormente a la realización de una ficha individual según el código del paciente indicando en esta cada una de las variables a medir durante el estudio. En esta entrevista se recogió la información correspondiente a las variables de estudio a excepción de los valores de los resultados de laboratorio.

Intervención

El grupo no expuesto comenzó con la administración del tratamiento actual de corticoide según protocolo actual en el servicio de medicina (Metilprednisolona a 2mg/kg en la primera dosis y luego a 3mg/Kg/día durante su hospitalización y luego 50 mg de prednisona por 28 días). Con mediciones periódicas (cada 24 horas) de la función hepática, signos vitales y estado neurológico.

Al ser dados de alta completaron un total de un mes con corticoide. Los pacientes pertenecientes al grupo experimental se ajustaron al esquema descrito para el grupo control, adicionando solamente en su esquema la N acetil cisteína en dosis de 140 mg/Kg primera dosis y luego a 60 mg/Kg/día por vía oral por 20 días.

Los pacientes fueron citados a la pre-consulta de medicina interna con resultados de su perfil hepático, para reevaluación clínica y observar su evolución extra-hospitalaria al mes y tres meses de su egreso.

Las características del experimento impidieron la posibilidad de incluir medidas de enmascaramiento, lo cual no comprometió, a juicio del equipo investigador, la validez de los hallazgos.

Análisis de datos

Tras su inclusión en el paquete estadístico SPSS para Windows ver 22.0 se procedió al cálculo, sobre una tabla de 2x2 en la que se incluyó el número de casos de monoterapia y terapia combinadas, se compararon los resultados obtenidos de la función hepática para ambos grupos aplicándoseles la prueba t para variables independientes y su nivel de confianza con un error alfa del 5%, así como su significación estadística mediante el test Chi cuadrado. Así también se compraron la estancia hospitalaria y mortalidad entre ambos grupos.

Se excluyó del análisis aquellos casos con una adherencia a la intervención experimental inferior al 80%. Se calculó la homogeneidad de ambos grupos para las variables edad, antecedentes de HA previas. Se determinara la supervivencia y analizaran las causas de mortalidad entre ambos grupos. Cuando se alcanzó la mitad de la muestra del estudio se hizo un análisis parcial de los resultados.

Aspectos éticos:

No se pidió ningún tipo de información que pudiera delatar la identidad de los pacientes, así mismo, se les explicó que la información que ellos brindaron no fue publicada y sólo fue utilizada en los análisis correspondientes al trabajo de investigación.

Ninguno de los pacientes se les privó del manejo básico de la hepatitis alcohólica, como es el uso de corticoides durante su estadía clínica. Ante cualquier reacción adversa que se adjudicó al uso de N acetil cisteína durante la realización de este estudio, se omitió inmediatamente su uso y se retiró al paciente de este estudio. Cada participante firmaron una hoja de consentimiento informado (ver anexo N°2).

Limitaciones y dificultades del estudio

- Falta de adherencia por parte de los pacientes al tratamiento (cumplimiento de los fármacos).
- No procesamiento homogéneo de las pruebas de función hepática.
- Pocos recursos humanos para la aplicación del estudio.

Aplicabilidad y utilidad práctica

Si se demuestra la hipótesis del estudio sobre la superioridad de la combinación de la N acetil cisteína y corticoide en el manejo de HA, permitiría reducir la mortalidad de los pacientes con este diagnóstico en nuestro servicio de medicina.

Cronograma

- Mayo 2012- junio 2012: Elaboración de los contenidos y pilotaje de la intervención durante un periodo de 3 meses.
- Julio 2012-septiembre 2014: Fase experimental durante un periodo 26 meses
- Octubre-diciembre 2014: Análisis y comunicación de los resultados

Recursos

Recursos materiales disponibles

- Espacios físicos: sala de grupos, despachos para consultas.

Recursos materiales solicitados

- Ordenador portátil y software informático.
- Datashow.
- Impresora.
- Paquete estadístico de análisis de datos (SPSS ver 17.0)
- Material de oficina

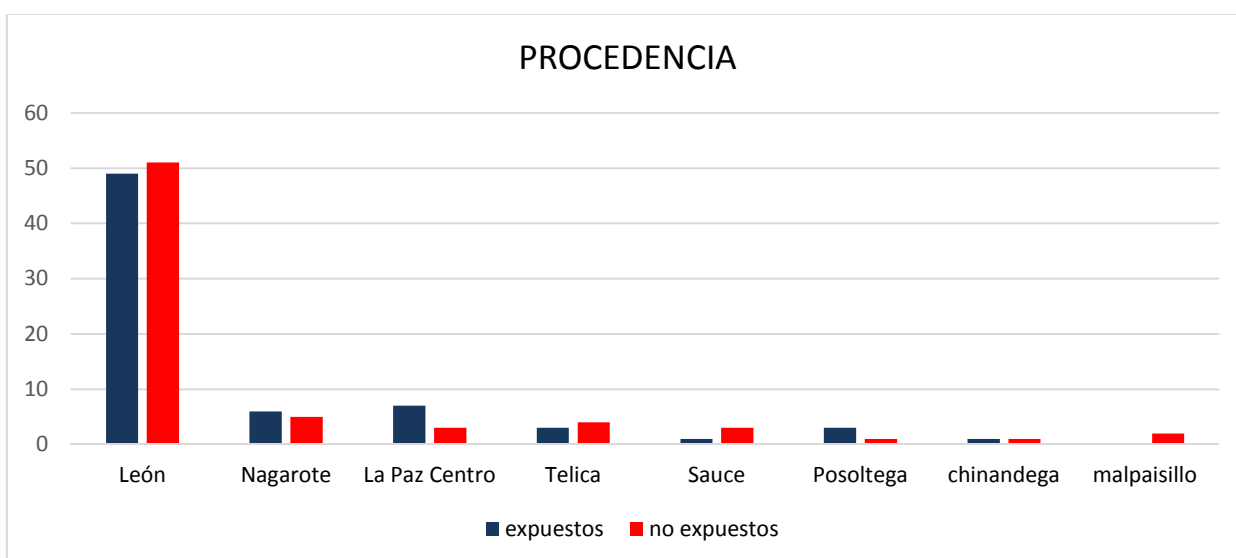
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

N°	Variable	Concepto	Escala/ Valores
1	Edad	tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	-abierta
2	Intervalo de ingesta etílica	Tiempo en semanas transcurrido a partir de la ingesta etílica hasta su interrupción	-N° de Semanas
3	Bilirrubina total	La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos hemolizados.	-Abierta
4	Tiempo de protrombina	Examen que mide el tiempo que tarda la porción líquida de la sangre (plasma) en coagularse	-Abierta
5	Creatinina	compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina	-Abierta
6	Transaminasas: ALT y AST	Conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, que transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente aminoácidos.	-Abierta
7	Índice discriminativo	Índice de severidad de hepatitis alcohólica según TP, bilirrubinas	-Abierta
8	Índice de MELD	Índice de severidad según INR, bilirrubinas y creatinina	-Abierta
9	Supervivencia a los 30 días.	Porcentaje de pacientes vivos a los 30 días de iniciada la terapia	-Porcentaje
10	Estancia Hospitalaria	Período comprendido entre su ingreso al día de su egreso hospitalario	-N° de días
11	Reacciones Adversas	cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas	-Abierta

RESULTADOS

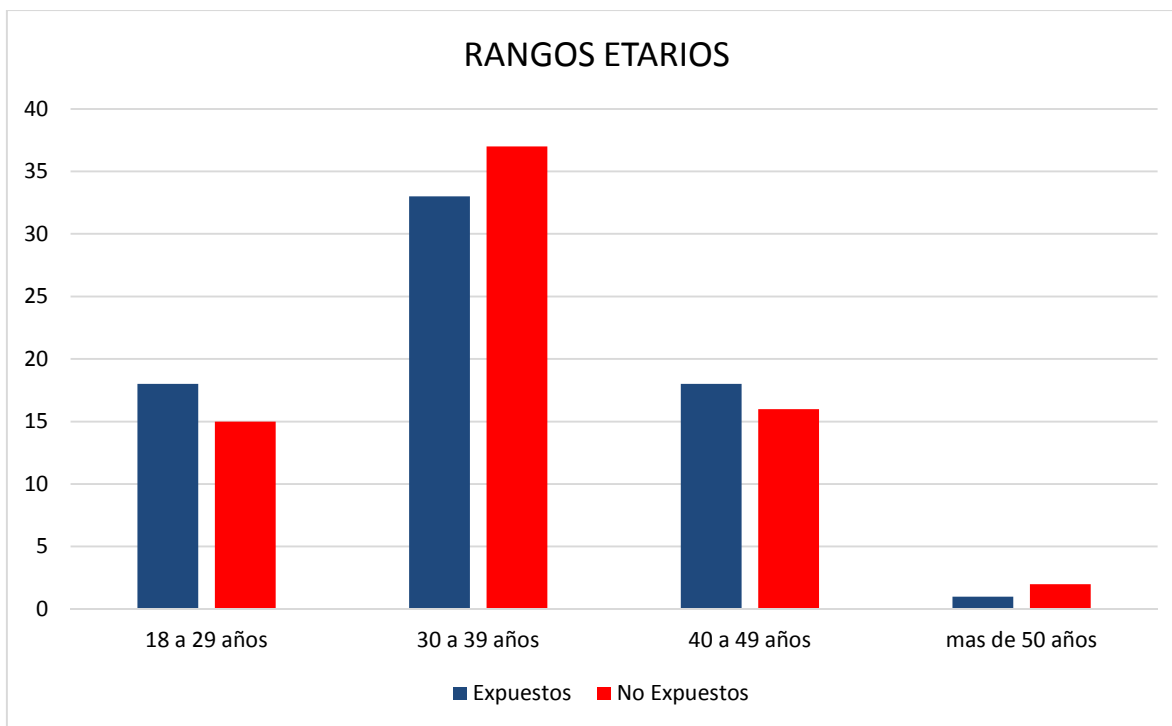
Al término de la fase de experimentación y llevado a cabo la recopilación de los datos durante hospitalización y egreso de los 140 pacientes que se incluyeron en este estudio (dos grupos de 70 pacientes cada uno), se obtuvieron los siguientes resultados.

Gráfico N° 1 Procedencia de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.



- 1. Procedencia de los pacientes con hepatitis alcohólica:** de los 140 pacientes en total 100 eran del municipio de león (51 para no expuestos y 49 para expuestos), 11 de Nagarote (6 para los expuestos y 5 no expuestos), 10 de La Pazcentro (7 expuestos y 3 no expuestos), 7 eran de Telica (4 no expuestos y 3 expuestos), 4 del Sauce (3 No expuestos y 1 expuesto), 4 de Posoltega (3 Expuestos y 1 no expuesto), 2 de Chinandega (1 para cada uno de los Grupos) y 2 de Malpasillo (ambos no expuestos).

Gráfico N° 2 Rangos etarios de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.



2. **Rangos etarios de los pacientes con hepatitis alcohólica:** de los 140 pacientes 33 eran del rango de 19 a 29 años (18 para los expuestos y 15 para no expuestos), 70 eran de 30 a 39 años (33 para expuestos y 37 para no expuestos), 34 se encontraban entre 40 a 49 años (18 expuestos y 16 no expuestos) y 3 más de 50 años (1 expuesto y 2 no expuestos).

Tabla N°1 Periodo de ingesta etílica de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

		Grupo		P*
		Expuesto	No expuesto	
Semanas de ingesta etílica	n	70	70	0.457
	Media	7	6	
	Desviación estándar	3	3	
	Mínimo	2	2	
	Máximo	13	13	

3. **Periodo de Ingesta Etílica en pacientes con hepatitis alcohólica:** En los 70 pacientes expuestos se calculó la media de semanas de ingesta de alcohol un con resultado de 6 semanas, presentando una desviación estándar de 3, resultando un periodo mínimo de 2 semanas y un máximo de 13 semanas. En el grupo de 70 pacientes no expuestos la media fue de 7 semanas con una desviación estándar de 3, teniendo un rango mínimo de 2 semanas y un máximo de 13 semanas. Al relacionar la ingesta etílica de ambos grupos se obtuvo un valor de p de 0.457.

Tabla N° 2 Comparación de medias para bilirrubina de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a Septiembre 2014.

Parámetros	Grupo	n	Media	Desviación estándar	P*
Bilirrubina Inicio	expuesto	70	4,875	1,0074	0.175
	no expuesto	70	5,151	1,3647	
Bilirrubina Final	expuesto	70	1,187	,1882	<0.01
	no expuesto	70	1,661	,4999	

*: Prueba t de student

4. **Comparación de Valores de bilirrubina en pacientes expuestos y no expuestos con hepatitis alcohólica:** se realizó prueba t para muestras independientes con los valores de bilirrubinas al inicio y al final en ambos grupos encontrado un media de bilirrubina al inicio de 4.87 y 5.15 para expuesto y no expuesto respectivamente y un valor de bilirrubinas al final de su hospitalización de 1.18 y 1.66 para expuestos y no expuestos respectivamente.

Obteniéndose un resultado de significancia estadística ($p=0.0$) al medir la bilirrubina al final de la hospitalización entre ambos grupos con un intervalo de confianza que varíade -0,6009 a -0,3472.

Tabla N° 3 Comparación de medias para tiempos de protrombina de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Parámetros	Grupo	n	Media	Desviación estándar	P*
TP al inicio	expuesto	70	30,09	3,674	0.657
	no expuesto	70	29,81	3,532	
TP al final	expuesto	70	15,21	1,203	<0.01
	no expuesto	70	16,34	1,473	

*: Prueba t de student

5. **Comparación de Valores de protrombina en pacientes expuestos y no expuestos con hepatitis alcohólica:** se realizó prueba t para muestras independientes con los valores de protrombina al inicio y al final en ambos grupos encontrado un media de protrombina al inicio de 30.09 y 29.81 para expuesto y no expuesto respectivamente y un valor de protrombina al final de su hospitalización de 15.21y 16.34 para expuestos y no expuestos respectivamente.

Obteniéndose un resultado de significancia estadística ($p < 0.01$) al medir la protrombina al final de la hospitalización entre ambos grupos con un intervalo de confianza que varía de -1,578 a -,679.

Tabla N° 4 Comparación de medias para Niveles de alanina aminotransferasa (ALT) de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Parámetros	Grupo	n	Media	Desviación estándar	P*
ALT al inicio	expuesto	70	92,31	23,146	0.056
	no expuesto	70	100,07	24,451	
ALT al final	expuesto	70	37,41	5,012	<0.01
	no expuesto	70	50,54	11,347	

*: Prueba t de student

6. **Comparación de Valores de ALT en pacientes expuestos y no expuestos con hepatitis alcohólica:** se realizó prueba t para muestras independientes con los valores de ALT al inicio y al final en ambos grupos encontrado un media de ALT al inicio de 92.31 y 100.07 para expuesto y no expuesto respectivamente y un valor de protrombina al final de su hospitalización de 37.41 y 50.54 para expuestos y no expuestos respectivamente.

Obteniéndose un resultado de significancia estadística ($p=0.0$) al medir la ALT al final de la hospitalización entre ambos grupos con un intervalo de confianza que varía de -16,060 a -10,197.

Tabla N° 5 Comparación de medias Para aspartato aminotransferasa (AST) de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Parámetros	Grupo	n	Media	Desviación estándar	P*
AST al inicio	expuesto	70	248,89	56,389	0.061
	no expuesto	70	266,91	56,329	
AST al final	expuesto	70	43,79	6,799	<0.01
	no expuesto	70	59,51	10,845	

*: Prueba t de student

7. **Comparación de Valores de AST en pacientes expuestos y no expuestos con hepatitis alcohólica:** se realizó prueba t para muestras independientes con los valores de AST al inicio y al final en ambos grupos encontrado un media de AST al inicio de 248.89 y 266.91 para expuesto y no expuesto respectivamente y un valor de protrombina al final de su hospitalización de 43.7 y 59.51

Para expuestos y no Obteniéndose un resultado de significancia estadística ($p=0.0$) al medir la ALT al final de la hospitalización entre ambos grupos con un intervalo de confianza que varía de -16,060 a -10,197.

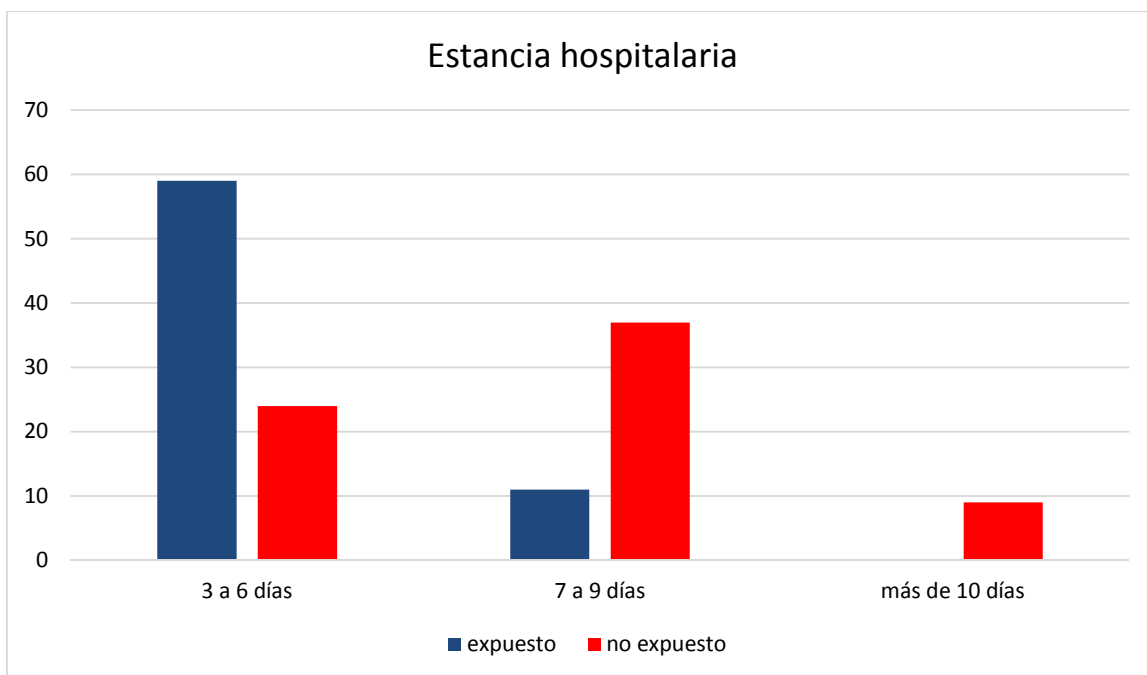
Tabla N° 6 Comparación de medias para el valor de creatinina de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Parámetros	Grupo	n	Media	Desviación estándar	P*
Creatinina al inicio	expuesto	70	1,578	,4708	0.120
	no expuesto	70	1,705	,4869	
Creatinina al final	expuesto	70	1,122	,1325	<0.01
	no expuesto	70	1,326	,2146	

8. **Comparación de Valores de creatinina en pacientes expuestos y no expuestos con hepatitis alcohólica:** se realizó prueba t para muestras independientes con los valores de creatinina al inicio y al final en ambos grupos encontrado un media de creatinina al inicio de 1.57 y 1.70 para expuesto y no expuesto respectivamente y un valor de creatinina al final de su hospitalización de 1.12 y 1.32 para expuestos y no expuestos respectivamente.

Obteniéndose un resultado de significancia estadística ($p=0.0$) al medir la creatinina al final de la hospitalización entre ambos grupos con un intervalo de confianza que varía de -0,2645 a -0,1453.

Gráfica N° 3 Estancia hospitalaria de pacientes (expuestos) con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014



9. Estancia hospitalaria de los pacientes con hepatitis alcohólica: de los 140 pacientes 83 estuvieron entre 3 a 6 días de hospitalización (59 para los expuestos y 24 para no expuestos), 48 entre 7 y 9 días (11 para expuestos y 37 para no expuestos) y 9 estuvieron más de 10 días (9 no expuestos).

Tabla N° 7 Promedio de índices de gravedad de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.

Parámetro	Grupo	n	Media
Índice de Ritter	expuesto	70	2,71
	no expuesto	70	2,64
Índice de Maddrey	expuesto	70	78,63
	no expuesto	70	77,53
Índice de MELD	expuesto	70	26,16
	no expuesto	70	26,99

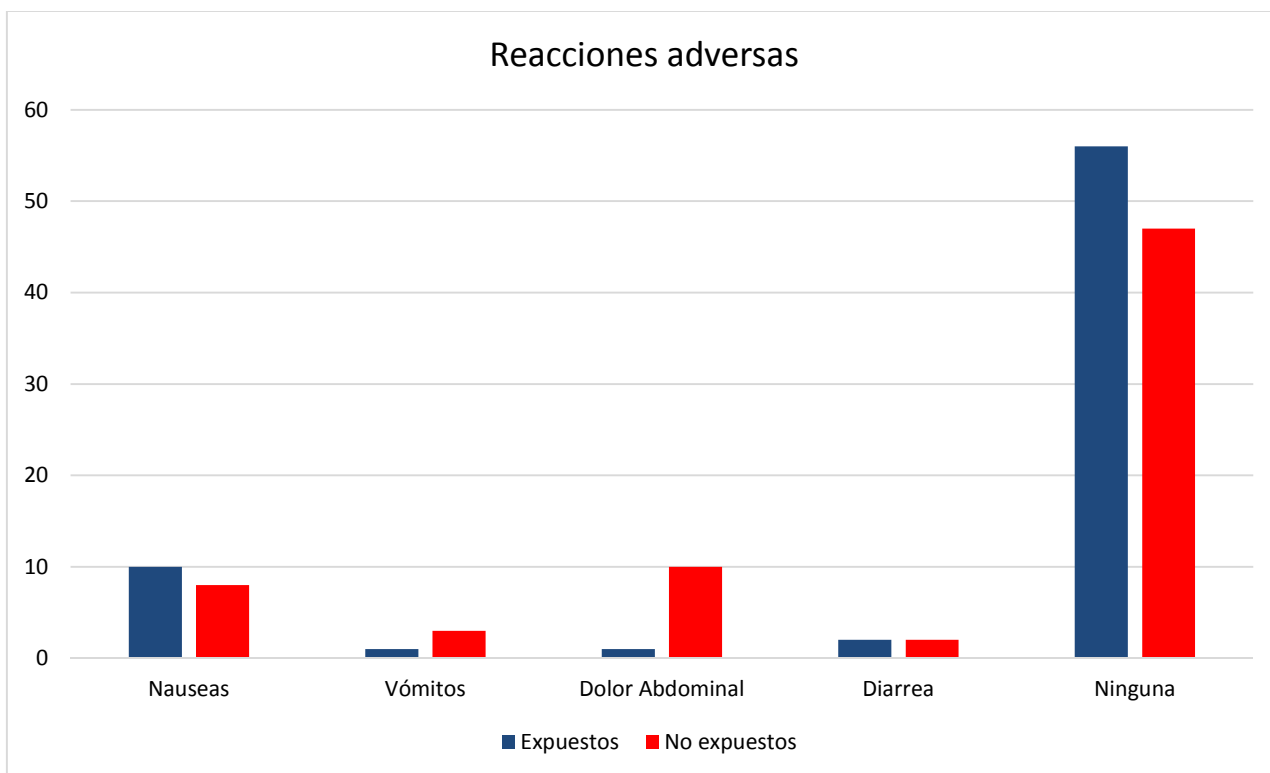
10. **Media de índices de gravedad para pacientes con hepatitis alcohólica, se obtuvieron los siguientes resultados:** Índice de Ritter pacientes expuestos 2.71 y pacientes no expuestos 2.64; índice discriminativo pacientes expuestos 78.63 y pacientes no expuestos 77.53; finalmente el índice de Meld pacientes expuestos 26.16 y pacientes no expuestos 26.99. se calculó índice Levene para el nivel de varianza resultando: : Índice de Ritter $p=0.657$; índice discriminativo $p=0.950$ y índice de Meld $p=0.502$, siendo ningún resultado de p estadísticamente significativo, lo cual hace referencia a que entre los paciente expuestos y no expuestos no había ninguna diferencia significativa entre ellos al inicio del estudio

Gráfica N°4 Supervivencia a los 30 días de su egreso de pacientes con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.



11. Supervivencia a los 30 días de su egreso de pacientes con Hepatitis alcohólica: de los 140 pacientes con hepatitis alcohólica se reportaron 2 fallecidos correspondientes al grupo no expuesto lo que corresponde a un mortalidad global de 1.42 % y de 2.85 en el grupo de no expuestos.

Gráfica N°5 Reacciones adversas pacientes tratados con Hepatitis alcohólica atendidos en el HEODRA en el periodo comprendido de mayo 2012 a septiembre 2014.



12. Reacciones Adversas en pacientes con hepatitis alcohólica: de los 140 pacientes 103 no presentaron ninguna reacción adversa a la terapia farmacológica (56 para los expuestos y 47 para no expuestos), 18 presentaron náuseas (10 para expuestos y 8 para no expuestos), 11 presentaron dolor abdominal (1 expuestos y 10 no expuestos), 4 presentaron diarrea (2 expuesto y 2 no expuestos) y 4 presentaron vómitos.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

1. En cuanto a la procedencia de los pacientes con hepatitis alcohólica que estuvieron en este estudio la mayoría eran del municipio de León, lo cual se explica por la facilidad a la que puedan acudir a centro hospitalario e igualmente por la densidad poblacional de este municipio con respecto a los demás. (1)
2. Con respecto a los rangos etarios, puedo decir que coincide con lo planteado por la organización mundial de la salud, la cual plantea que son los pacientes de 30 a 40 años los más afectados por el alcoholismo y por ende por complicaciones como la hepatitis alcohólica. (1,2)
3. En el período de ingesta etílica no hay un acuerdo común en la literatura de cuanto es el tiempo necesario para poder iniciar los cambios fisiopatológicos que conllevan a desarrollar hepatitis alcohólica, solo se hace referencia a “períodos prolongado y constantes”, sin embargo en ambos grupos se necesitaron en promedio unas 6 semanas para precipitar las condiciones que llevaron a la hepatitis alcohólica. (4,5,6,7,8)
4. Referente a los niveles de bilirrubina se puede observar que al inicio ambos grupos no demostraban diferencias significativas (ver Tabla N°2), sin embargo al final si se aprecia un nivel de bilirrubinas significativamente menor en los pacientes expuestos a la terapia conjunta con NAC, lo que correspondería con la mejoría de la función hepática al disminuir el cuadro inflamatorio hepático. Lo cual es coincidente con los resultados en estudios previos. (8)

5. En cuanto al tiempo de protombina, igualmente se observó diferencia al inicio y al final del estudio en ambos grupos, lo cual es congruente con la mejoría del cuadro inflamatorio hepático registrado por los demás indicadores de función hepática. (4,8)

6. Con respecto al comportamiento de la ALT y AST se observó al inicio del estudio ambos grupos presentaban niveles similares, pero posteriores a la terapia tradicional y la combinada, se logró observar descensos significativos en el grupo de pacientes con terapia combinada (ver tabla N° 4 y 5), lo que coincide con los estudios realizados, basados en la reversión del cuadro inflamatorio y estrés oxidativo inducido por el alcohol y sus derivados sobre los hepatocitos. (8)

7. Aunque no es el objetivo del estudio, se estuvieron monitoreando los niveles de creatinina sérica (ya que son necesarios para calcular el índice de Meld por ejemplo) y se observó que en los pacientes con terapia combinada hubo un significativa reducción de esta en comparación a los pacientes con terapia tradicional, esto puede ser como consecuencia por el ya conocido efecto nefroprotector que tiene la NAC, sin embargo haría falta la realización de un mejor monitoreo y valorar variables que no se tomaron en cuenta en nuestro estudio (estado de deshidratación, alteraciones metabólicas, infecciones entre otras...).

8. En cuanto a la estancia hospitalaria se observó una reducción en un promedio de 2 a 3 días de hospitalización en los pacientes con terapia combinada, todo en congruencia con la mejoría del cuadro clínico, siendo coincidente con lo descrito en los resultados de estudios similares en la literatura internacional. (4, 6, 7)
9. Respecto a la mortalidad registrada en nuestro estudio, se reportó una supervivencia global del 98.58%, siendo las únicas dos defunciones en el grupo con la terapia tradicional, sin embargo no se logró determinar las causas exactas de defunción ya que estas ocurrieron en domicilio, y los familiares no portaban en el momento de la entrevista el certificado de defunción. (4, 6)
10. No se registraron reacciones adversas de importancia clínica en ambos grupos de pacientes. Así como se ha reportado en la literatura donde se ha descrito la intervención con NAC no se constató la aparición de reacciones adversas que justifiquen su no utilización, podemos afirmar con los resultados que la terapia es bien tolerada por los pacientes. (4, 6)

CONCLUSIÓN

1. Podemos concluir analizando los datos anteriormente presentados que la utilización de la terapia combina de N-acetil cisteína junto con prednisolona tiene mayor eficacia que solo la terapia con esteroide en los pacientes con hepatitis alcohólica grave, mejorando las función hepática, renal, así como acortando el tiempo de estancia hospitalaria y por ende de complicaciones derivadas a estancias prolongadas.

RECOMENDACIONES

1. Incluir la terapia de N-Acetil cisteína en combinación al esteroide en los pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados en nuestro servicio de medicina interna.
2. Dar seguimiento a los pacientes tratados con la terapia combina por mayor intervalo de tiempo (3 y 6 meses) para registrar y valorar la mortalidad a mediano y largo plazo.
3. Al laboratorio; llevar un mayor control de calidad en los resultados que se obtienen en las muestras de los pacientes para poder llevar a cabo un mejor diagnóstico y tratamiento, así como poder realizar estudios como éste de forma confiable y con datos reproducibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. World health organization. Nicaragua. Socioeconomic context; Data source: United Nations, data range 1990–2006.
2. Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO) “Patrones de Consumo de Alcohol en América Latina Análisis comparado de 9 países”, realizado por la, entre el 2009 y 2012
3. Mailliard ME, Sorrell ME. Hepatopatía alcohólica. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS y cols, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ava Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 2008: 2043-2046.
4. Eric Nguyen-Khac and col. Glucocorticoids and N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 10 Nov 2011; 365 (19):1781doi: 10.1056/NEJMoa11012
5. Maddrey W, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey F, White R. Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2001;75:193-9.
6. Stephen Stewart and col. “A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis”. Liver Research Group, Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, UK 2002.

7. Martin Phillips and col. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—A randomised clinical trial. Institute of Liver Studies, King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, UK. 2006
8. Morris JM, Forrest EH. La respuesta al tratamiento con corticosteroides de la hepatitis alcohólica aguda se indica por una caída precoz de la bilirrubina. *Hepatología* 2003; 38 (S1): 674.
9. Román J, Colell A, Blasco C, et al. Diferentes roles del etanol y acetaldehído en la inducción de estrés oxidativo en células Hep G2: efecto en los factores de transcripción AP -1 y NF - kappa B. *Hepatología* 1999; 30: 1473-80
10. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S, Tiribelli C. Papel de las citoquinas en la citotoxicidad inducida por etanol in vitro en células Hep G2. *Gastroenterología* 1998; 115:157-66.
11. Ma. de Fátima Higuera-de la Tijera, José Luis Pérez-Hernández, Alfredo Israel Servín-Caamaño. Hepatitis alcohólica. Vol. 72, Núm.4 Oct.-Dic. 2009 pp 215– 221
12. Altamirano-Gómez JT y col.. “Utilidad clínica y predicción de supervivencia intrahospitalaria de 3 escalas pronósticas en hepatitis alcohólica. Barcelona, España; febrero 2009.
13. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Medical progress: Alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2758-69.

14. Christensen E, Glud C. Los glucocorticosteroides son eficaces en la hepatitis alcohólica. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3065-6.
15. Rodríguez, pilar. Universidad Autónoma de Barcelona. Tratamiento de la hepatitis alcohólica grave: corticoides frente a nutrición enteral. 2000 pp 30-87.
16. O'Shea R, McCullough AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *2006;44: 633-6.*
17. Stuart J. Pocock. "Clinical Trials". Jonh wiley & sons Ltd. New York 1991.

ANEXOS.

CUESTIONARIO

1) Datos generales:

Número de expediente: _____ Edad: _____

Procedencia: _____ Expuesto: _____ No expuesto: _____

2) Cuanto tiempo ha transcurrido desde que inició su última ingesta etílica:

Nº de Días: _____

Nº de Semanas: _____

Nº de Meses: _____

3) Bilirrubina sérica:

Al Inicio de la Hospitalización: _____

Al final de la Hospitalización: _____

4) Tiempo de protrombina:

Al Inicio de la Hospitalización: _____

Al final de la Hospitalización: _____

5) Creatinina sérica:

Al Inicio de la Hospitalización: _____

Al final de la Hospitalización: _____

6) Transaminasas:

Al inicio de la hospitalización:

ALT: _____

AST: _____

Al final de la hospitalización:

ALT: _____

AST: _____

7) Índice de Ritter: _____

8) Índice de Maddrey: _____

9) Índice de MELD: _____

10) Supervivencia a los treinta días de la terapia:

Sí: _____

No: _____

11) Estancia Hospitalaria:

Días: _____

12) Reacciones adversas atribuidas al fármaco:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILLO ROSALESARGUELLO-LEON	SERVICIO DE MEDICINA INTERNA	
FECHA:		
DIA:	MES:	AÑO:

Yo _____ mayor de edad, identificado con N° de Cedula _____ y como paciente _____ o como responsable _____ del paciente _____ identificado con N° de Cedula _____ autorizo al Dr. Enrique Téllez Centeno, Médico Residente de Medicina Interna, para la Inclusión de mi persona _____ o Paciente _____ en el estudio clínico Efectividad de la terapia combinada de corticoide y N-acetil cisteína vs monoterapia con corticoide, teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre los riesgos que se pueden presentar, siendo estos:

1. Riesgos de Broncoespamo
2. cefalea
3. Posibilidad de Urticaria o hipersensibilidad
4. Diarrea
5. somnolencia
6. Irritación Gástrica

Comprendo y acepto que durante el procedimiento pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión del procedimiento original o la realización de otro procedimiento no mencionado arriba.

Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido. Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria. Acepto que la medicina no es una ciencia exacta y que no se me han garantizado los resultados que se esperan de la intervención clínica terapéutica. Comprendiendo estas limitaciones, doy mi consentimiento para mi inclusión en el estudio y firmo a continuación:

Efectividad de la terapia combinada de corticoide y N-acetil cisteína vs monoterapia con corticoide en el manejo de la hepatitis alcohólica.

FIRMA DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

CC. O HUELLA: _____

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL TESTIGOO RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

CC. O HUELLA: _____

RELACIÓN CON EL PACIENTE: _____

FIRMA DEL MÉDICO O PROFESIONAL DE LA SALUD: _____

NOMBRE DEL PROFESIONAL: _____

CC: _____

Nº DEL REGISTRO: _____

El paciente no puede firmar por:

