



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

TREBALL DE RECERCA
Convocatòria setembre 2010

FACTORS PRONÒSTICS DE LA
HEPATITIS ALCOHÒLICA GREU

Director

Dr. Ramon Planas Vila

Professor associat del Departament de Medicina UAB

Autor

Ana Bargalló Garcia

Barcelona, Setembre 2010

ÍNDEX

	Pàgina
I-. Certificat del director del treball.....	2
II-. Resum.....	3
III-. Introducció.....	4
1-. Patogènia.....	4
2-. Diagnòstic.....	6
3-. Tractament.....	8
4-. Pronòstic.....	11
IV-. Objectius.....	17
V-. Material i mètodes.....	18
VI-. Resultats.....	22
1-. Anàlisi descriptiu.....	22
2-. Anàlisi de supervivència.....	28
3-. Anàlisi bivariant de mortalitat.....	29
4-. Anàlisi bivariant de la supervivència en funció de la presència de complicacions infeccioses durant l'episodi.....	30
5-. Anàlisi bivariant de la supervivència en funció del tractament amb esteroides durant l'episodi.....	30
6-. Corbes ROC dels diferents índexs pronòstics.....	31
7-. Anàlisi multivariant. Model de regressió de riscos proporcionals (Regressió de Cox).....	52
VII-. Discussió.....	59
VIII-. Conclusions.....	66
IX-. Bibliografia.....	67

I-. CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL

RAMON PLANAS VILA, professor associat del Departament de Medicina de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Servei del Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

Que el treball titulat “**Factors pronòstics de la hepatitis alcohòlica greu**” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Ana Bargalló García**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna / Diagnòstic per la Imatge (curs 2009-2010), a la **convocatòria de setembre**.

Badalona, 31 Agost 2010.

II-. RESUM

INTRODUCCIÓ: La hepatitis alcohòlica (HAA) greu s'associa a una mortalitat precoç elevada. En els darrers anys s'han identificat nombrosos marcadors clínics i analítics que permeten valorar el pronòstic de la malaltia i en base als mateixos s'han elaborat diversos índexs pronòstics.

OBJECTIUS: Identificar els factors pronòstics associats a la mortalitat intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any de l'HAA i avaluar els diferents índexs pronòstics.

MATERIAL I MÈTODES: Es varen estudiar de forma retrospectiva 66 episodis d'HAA greu que van ser donats d'alta a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona des de gener del 2000 fins al desembre del 2008. Es van recollir dades clíniques i analítiques al primer dia d'ingrés, a la setmana, al mes, els 6 mesos, l'any i els 5 anys, junt amb dades del tractament rebut i les complicacions associades durant el ingrés. Les variables es van analitzar mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 15.00. Es va utilitzar un model de regressió logística per identificar els factors independents de supervivència durant el seguiment.

RESULTATS: La mitjana d'estada hospitalària va ser de 25 dies. El temps mitjà de seguiment va ser de 16,6 mesos. La causa més freqüent de mortalitat intrahospitalària van ser les complicacions infeccioses. El MELD, la urea i la bilirubina als 7 dies d'ingrés es van relacionar de forma independent amb la supervivència intrahospitalària ($p=0,003$, $p=0,002$ i $p=0,004$, respectivament) i amb la supervivència als 6 mesos ($p=0,001$, $p=0,000$ i $p=0,025$, respectivament). Als 12 mesos, només el MELD i la urea als 7 dies van ser factors independents de supervivència ($p=0,000$ i $p=0,000$, respectivament). L'àrea sota la corba (AUC) del MELD a la setmana va ser superior a l'AUC del Child, l'ABIC i el Glasgow tant basals com a la setmana. Un MELD als 7 dies de 22 es capaç de predir la mortalitat intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any. Uns valors d'urea i creatinina als 7 dies de el ingrés de 50 mg/dl i 19 mg/dl respectivament, són capaces de predir la mortalitat intrahospitalària, i uns valors de 53,5 mg/dl i 8,7 mg/dl respectivament, són capaces de predir la mortalitat als 6 mesos i a l'any de l'episodi.

CONCLUSIONS: La mortalitat associada a un episodi d'HAA greu és precoç. El MELD, la urea i la bilirubina als 7 dies d'ingrés són els únics factors independents de supervivència intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any de l'episodi.

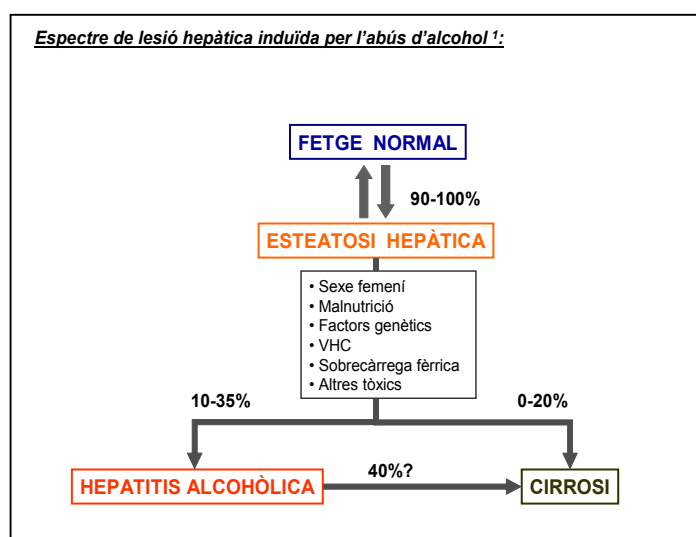
III-. INTRODUCCIÓ

1-.Patogènia:

La hepatopatia alcohòlica és conseqüència del consum crònic i excessiu d'alcohol i és una de les causes més importants de cirrosi en el món desenvolupat.

Hi ha nombroses evidències epidemiològiques i experimentals que demostren la toxicitat hepàtica directe de l'etanol. Aquesta toxicitat hepàtica compren un espectre de lesions evolutives que en ocasions es solapen: l'esteatosi hepàtica simple, la hepatitis alcohòlica i la hepatitis crònica amb fibrosi hepàtica o cirrosi.

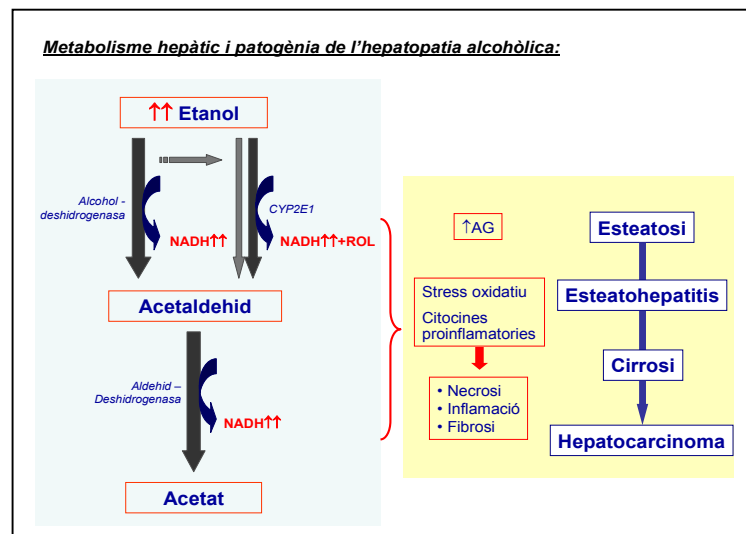
Els factors determinants pel desenvolupament d'una hepatopatia alcohòlica són, per una banda, el consum excessiu d'alcohol (> 20 g/dia en dones i 40-80 g/dia en homes) i, per una altra, la cronicitat d'aquest consum (generalment > 10 anys) ¹. En aquest context, pràcticament tots els individus desenvolupen una esteatosi hepàtica però només una petita part desenvoluparan una malaltia hepàtica progressiva, pel que a més de l'abús crònic d'alcohol cal tenir en compte altres factors de susceptibilitat individual².



1-. Efectes tòxics de l'etanol i del seu metabolisme:

El 90% de l'alcohol consumit es metabolitza al fetge, on s'oxida a acetaldehid (AcH) i acetat pels enzims alcohol-deshidrogenasa i aldehyd-deshidrogenasa, alterant l'equilibri redox NAD/NADH. En situacions d'alcoholisme crònic, la via principal de l'alcohol-deshidrogenasa es satura i s'activa el sistema microsomal d'oxidació de l'etanol, mitjançant el citocrom CYP2E1, que dóna lloc a l'aparició de radicals lliures d'oxigen.

La formació d'acetaldehid i l'estrès oxidatiu són els causants de l'hepatotoxicitat directe de l'alcohol. L'acetaldehid és un metabòlit tòxic que estimula la síntesi de citocines proinflamàtores, afavoreix la translocació bacteriana i l'endotoxèmia i participa en la fibrosi i la carcinogènesi. Els radicals lliures d'oxigen lesionen l'ADN i les proteïnes essencials de les cèl·lules produint necrosi, estimulants també la síntesi de citocines proinflamàtores i afavorint la carcinogènesi. El desequilibri redox, amb l'excés de NADH, altera els processos metabòlics que requereixen NAD donant lloc a hiperlactacidèmia, hiperuricèmia, excés de síntesi d'àcids grassos (esteatosi) i inhibició de la gluconeogènesi (hipoglucèmia).



2-. Factors condicionants de susceptibilitat individual:

Existeixen altres factors apart del consum crònic d'alcohol que determinen una major o menor progressió de la lesió. Aquests són:

- El sexe femení, que comporta una major susceptibilitat a l'alcohol, amb aparició de cirrosi de forma més precoç amb un consum menor i un temps menor.
- La malnutrició i l'obesitat, que s'associen ambdues a lesions més greus, ja que afavoreixen l'estrès oxidatiu i el dany hepàtic.
- Factors genètics, amb l'existència de polimorfismes dels enzims que metabolitzen l'etanol i que comporten variacions de la seva activitat i, per tant, en la producció o eliminació dels metabòlits tòxics.
- Infecció crònica per virus hepatòtrofs en pacients alcohòlics (30 % VHC i 3 % VHB), amb un clar sinergisme que condiciona un curs més agressiu amb un desenvolupament més ràpid de cirrosi i carcinoma hepatocel·lular.
- Exposició a altres hepatotòxics.

2-. Diagnòstic:

El diagnòstic d'hepatopatia alcohòlica s'ha de fer en individus amb història de consum excessiu d'alcohol i que presenten manifestacions clíniques i analítiques indicatives de malaltia hepàtica.

El diagnòstic d'hepatitis aguda alcohòlica es basa en la realització d'una anamnesi detallada, l'exploració física i les dades analítiques, i la realització d'una biòpsia hepàtica, que confirmarà el diagnòstic en el 80% dels casos^{3,4}. Es considera que la realització d'una biòpsia hepàtica no és necessària per establir el diagnòstic però, en cas de realitzar-se, ens permetrà confirmar-ho, descartar altres causes d'hepatopatia i establir el grau d'afectació hepàtica. No hi ha una bona correlació entre la gravetat de les lesions histològiques, les manifestacions clíniques i la magnitud de la ingesta.

1-. Constatar un consum excessiu d'alcohol:

En base a l'anamnesi tant del pacient, que generalment tendeix a negar o minimitzar el consum, com dels familiars. En aquest sentit, poden ser útils l'ús de qüestionaris específics per detectar el consum excessiu d'alcohol com l'anàlisi de marcadors biològics.

2-. Manifestacions clíniques i analítiques:

Els síndromes clínics més característics en funció de la gravetat de la malaltia hepàtica són:

- **Esteatosi hepàtica:**

Generalment és asimptomàtica i es detecta de forma casual durant l'estudi d'una altra patologia. Es pot acompanyar d'una hepatomegàlia tova i indolora i analíticament d'una lleugera elevació de les transaminases i de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

- **Cirrosi compensada o descompensada:**

La cirrosi d'origen alcohòlic és clínica i analíticament similar a les cirrosi d'altres etiologies, amb trombopènia hipergammaglobulinèmia, elevació de la IgA i citopènies.

- Hepatitis alcohòlica:

Es pot donar sola o sobre un fetge cirròtic i en funció de la seva gravetat pot variar des de formes asimptomàtiques a quadres d'insuficiència hepàtica greu i mort. La forma clàssica es caracteritza per icterícia, febre, astènia, anorèxia, nàusees i vòmits i dolor abdominal. És freqüent la presència d'estigmes d'hepatopatia crònica (hipertrofia parotídia, aranyes vasculars, ginecomàstia, eritema palmar, contractura de Dupuytren, atrofia testicular) i ocasionalment podem trobar signes d'hipertensió portal (ascites, hemorràgia digestiva i encefalopatia). Freqüentment s'acompanya de signes de malnutrició associats a l'alcoholisme crònic. Analíticament, trobem una major elevació de transaminases, que generalment és inferior a 300 UI/mL, i de GGT, amb un quocient GOT/GPT superior a 2, elevació de la bilirubina (>5 mg/dL), leucocitosi i descens de la taxa de protrombina (TP). Altres paràmetres analítics usuals són la hipopotassèmia, hipomagnesèmia, hiperuricèmia, hipertrigliceridèmia i hiperferritinèmia. De totes aquestes variables analítiques, la TP i la bilirubina són les que millor reflecteixen la gravetat de l'episodi. La mortalitat de l'episodi d'hepatitis aguda és variable en funció de la seva gravetat i es troba al voltant del 50 % en la majoria de sèries que requereixen ingrés hospitalari i no reben tractament específic. Aquesta mortalitat és significativament major a la hepatitis alcohòlica sobre fetge cirròtic (77 %) que en pacients no cirròtics (27 %)⁵.

3-. Proves d'imatge:

Les tècniques d'imatge no són útils en el diagnòstic de la hepatitis alcohòlica. Poden revelar una esteatosi hepàtica o posar de manifest un fetge de característiques cirròtiques i signes d'hipertensió portal, que són independents de l'etiologia i la gravetat de procés.

4-. Biòpsia hepàtica:

La biòpsia hepàtica no és necessària pel diagnòstic d'hepatopatia alcohòlica, si bé ens permet confirmar el diagnòstic i descartar altres causes de malaltia hepàtica, determinar la intensitat de les lesions, classificar-la correctament i establir un pronòstic. Tanmateix, la combinació de les dades clíniques i analítiques descrites anteriorment ja ens permeten establir el diagnòstic d'hepatopatia alcohòlica amb una elevada fiabilitat.

Classificació histològica de la biòpsia:

- Esteatosi: dipòsit de greix al citoplasma dels hepatòcits. Reversible amb l'abstinència d'alcohol.
- Hepatitis alcohòlica: esteatosi macrovesicular i esteatohepatitis amb un infiltrat inflamatori polimorfonuclear i centrelobulillar, hialina de Mallory, balonització dels hepatòcits, necrosi i fibrosi.
- Cirrosi: nòduls de regeneració de mida petita, envoltats de fibrosi, esteatosi, canvis inflamatoris amb o sense lesions d'hepatitis alcohòlica.

3-. Tractament:

S'han avaluat diferents opcions terapèutiques al llarg dels anys i el tractament continua sent bàsicament de suport⁶.

1-. Abstinència alcohòlica:

El consum mantingut d'alcohol és el factor de pitjor pronòstic en els pacients amb hepatopatia alcohòlica. L'abstinència és un factor clau en el tractament i si s'aconsegueix és la mesura més eficaç. Existeixen programes de tractament de desintoxicació i deshabitució alcohòlica que combinen mesures psicològiques i farmacològiques.

Els pacients amb una hepatitis alcohòlica lleu o moderada tenen bon pronòstic i no requereixen ingrés hospitalari. Generalment milloren amb l'abstinència d'alcohol i amb una dieta que cobreixi els requeriments nutricionals. Els pacients amb una hepatitis alcohòlica greu requereixen ingrés hospitalari per rebre tractament específic. Un cop superat el procés agut, l'abstinència d'alcohol és la mesura més eficaç per millorar la supervivència a llarg termini (supervivència als 7 anys dels pacients abstinentes del 80% enfront del 50% dels bevedors crònics)⁷.

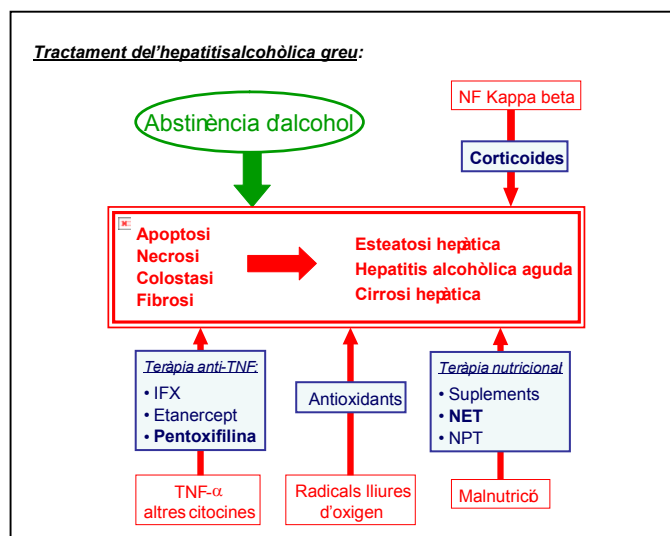
2-. Mesures generals:

En els pacients que requereixen ingrés hospitalari s'han d'aplicar en primer lloc unes mesures generals que consisteixen en⁸:

- Mesures de prevenció de la síndrome d'abstinència i inici de la deshabitució. Es recomana l'administració de clometiazol a dosis decreixents.

- Mesures de rehidratació i correcció dels trastorns hidroelectrolítics.
- Mesures nutricionals assegurant una aportació calòrica suficient. En molts casos s'ha considerat una mesura terapèutica específica i s'aconsella una dieta que aportí 30 kcal per Kg de pes i 1 g de proteïnes diàries, juntament amb l'administració de preparats vitamínics (vitamina B1 750 mg/dia, vitamina B6 750 mg/dia, vitamina B12 1.200 mg/dia, àcid fòlic 15 mg/dia, vitamina K 10 mg/setmana).

3-. Tractament específic :



3.1-. Esteroides:

L'ús dels corticoides en el tractament de la hepatitis alcohòlica es basa en la seva acció antiinflamatòria, la seva capacitat antifibrogènica, l'efecte sobre l'estat nutricional i la seva capacitat per influir en els mecanismes immunològics involucrats a la patogènia de la malaltia⁶. S'utilitzen des de fa anys i hi han diversos estudis amb resultats contradictoris però que suggereixen un clar benefici en el subgrup de pacients amb pitjor pronòstic. Aquest subgrup s'ha definit clàssicament per la presència d'una funció discriminant modificada de Maddrey (mDF) superior a 32 o la presència d'encefalopatia hepàtica, on s'observava una milloria en la supervivència als 28 dies del grup de pacients tractats amb esteroides respecte els que no rebien tractament (85 % enfront del 65 %)^{9,10,11}. L'efecte beneficiós del tractament amb esteroides és clarament valorable a la setmana de tractament i es manté durant el primer any de seguiment¹². En aquells casos sense descens de la bilirubina sèrica a la setmana de tractament es recomana la

seva retirada ja que el seu ús no comporta una millora en la supervivència. S'ha observat que si no s'objectiva un descens de la bilirubina al setè dia de tractament, no millora la supervivència (supervivència als 6 mesos del 82 % enfront del 23 %) ¹³.

La pauta recomanada és una dosi de 40 mg/dia de prednisona per via oral durant 1 mes i, posteriorment, en pauta decreixent durant 2 setmanes. La principal causa de mortalitat dels pacients en tractament amb esteroides és infecciosa, tot i que no està recomanada la profilaxis antibiòtica de forma sistemàtica en aquests pacients. No s'aconsella la utilització de corticosteroides en situacions de procés infecciós actiu, hemorràgia digestiva greu, pancreatitis o insuficiència renal.

3.2-. Nutrició:

La majoria de pacients amb una hepatitis alcohòlica presenten situacions de malnutrició calòrica-proteica, que es relaciona clarament amb un pitjor pronòstic i amb el risc d'aparició de complicacions. S'ha observat que el tractament nutricional d'aquests pacients té un efecte beneficiós tant en la milloria de l'estat nutricional com en les proves de funció hepàtica, sense un clar benefici respecte a la mortalitat. ¹⁴ No obstant, en dos estudis recents s'observà un efecte beneficiós en la supervivència. Cabré i col·laboradors ¹⁵ comparaven el tractament amb esteroides respecte el tractament amb nutrició enteral total (NET) durant 28 dies en pacients ingressats per hepatitis alcohòlica greu, observant que ambdós tractaments eren igualment efectius. No es van observar diferències en la mortalitat als 28 dies, apreciant-se una distribució diferent de la mateixa, que era més precoç en el grup tractat amb NET i tardana en el grup tractat amb esteroides. Ambdós estudis suggereixen que la millor opció terapèutica pugui ser combinar un cicle curt d'esteroides amb NET ^{15,16}.

3.3-. Pentoxifil·lina:

És un inhibidor no selectiu de la fosfodiesterasa capaç de disminuir la formació de diverses citocines inflamatòries, incloent el TNF. Un estudi prospectiu aleatori i doble cec va valorar l'administració de pentoxifil·lina (400 mg oral, 3 cops al dia) i va demostrar un descens de la mortalitat intrahospitalària clar en el grup de tractament (24,5 enfront del 46,1%). Aquest descens es va atribuir a una franca disminució en l'aparició de la síndrome hepatorenal ¹⁷.

3.4- Tractament biològic:

El tractament biològic no es pot recomanar en l'actualitat. Hi han diversos estudis tant amb infliximab com amb etanercept en que, tot i un clar efecte antiinflamatori, hi ha un increment de complicacions infeccioses. Aquest increment de complicacions infeccioses pot estar en relació a les dosis administrades i el cotractament amb esteroides.

4- Tractament de les complicacions:

Durant el ingrés hospitalari per una hepatitis alcohòlica greu es poden produir amb freqüència descompensacions de la malaltia hepàtica com ascites, peritonitis bacteriana espontània, hemorràgia digestiva aguda o aparició d'encefalopatia. El tractament de les mateixes no difereix al d'altres situacions d'hepatopatia descompensada.

Les complicacions infeccioses són freqüents i una de les principals causes de mortalitat en aquests pacients. Per aquest motiu és important la detecció precoç de les mateixes per tal de poder iniciar el tractament immediatament. Actualment, no es recomana l'administració sistemàtica de profilaxis antibiòtica, sent necessaris la realització d'estudis controlats sobre la seva eficàcia en subgrups de pacients amb major gravetat.

5- Trasplantament hepàtic:

Actualment, el trasplantament hepàtic en la situació aguda d'una hepatitis alcohòlica greu no està acceptat, donat que implica el consum recent d'alcohol i la majoria de programes de trasplantament hepàtic exigeixen un període d'abstinència previ de 6 mesos.

4- Pronòstic:

La hepatitis alcohòlica té un espectre clínic molt ample i, en conseqüència, pot cursar amb una gravetat i una mortalitat variable, tant immediata com a llarg termini. La mortalitat precoç (< 3 mesos) dels pacients hospitalitzats per hepatitis alcohòlica varia del 15 al 55 % per aquells casos d'hepatitis alcohòlica lleu o greu, respectivament⁶. La supervivència a llarg termini varia en funció del grau d'afectació hepàtica, havent-se reportat unes taxes de supervivència als 4 anys de seguiment del 70 % en pacients amb esteatosi, el 58 % en els pacients amb hepatitis alcohòlica, el 49 % en els pacients amb cirrosi d'origen enòlic i del 33 % en els pacients amb hepatitis alcohòlica sobre cirrosi establerta¹⁸.

Per tant, és de vital importància una correcta classificació de la gravetat de la malaltia, que ens permetrà predir la seva mortalitat, identificar aquells pacients que es beneficiaran de tractaments més agressius tenint en compte el risc-benefici de cada tractament, i també ens permetrà estratificar els pacients de cara a la realització de diferents assaigs clínics ¹.

En els darrers anys, s'han avaluat nombrosos marcadors clínics, analítics i histològics per tal de poder assessorar millor el pronòstic de la malaltia. En aquest sentit, els paràmetres clínics i analítics han demostrat superioritat sobre els paràmetres histològics, a l'hora de calcular el risc de mortalitat.¹⁹ S'han identificat una sèrie de factors que condicionen mal pronòstic^{17,18,20,21}:

- presència d'encefalopatia hepàtica
- bilirubina sèrica elevada (> 12 mg/dL)
- taxa de protrombina inferior a 50 %
- presència d'ascites
- presència d'insuficiència renal
- presència d'infeccions bacterianes

Basats en alguns d'aquests factors s'han confeccionat diversos índexs pronòstics per tal de poder identificar els pacients amb una hepatitis alcohòlica greu tributària de tractament específic⁶.

4.1-. Funció Discriminant de Maddrey:

L'índex pronòstic més àmpliament utilitzat en el tractament dels pacients amb hepatitis alcohòlica ha estat la funció discriminant de Maddrey (FD)^{22,23}. Aquest índex es va introduir al 1978 i, posteriorment, va ser modificat al 1989, per predir el risc de mortalitat en pacients amb hepatitis alcohòlica i per identificar un grup de pacients que es podien beneficiar del tractament amb esteroides. Aquest índex es basa en la bilirubina i en el temps de protrombina, que són dos paràmetres analítics que han demostrat ser factors pronòstics independents de supervivència.

$$\text{mFD} = 4,6 \times [\text{TP pacient (segons)} - \text{TP control (segons)}] + \text{Bilirubina sèrica (mg/dl)}$$

Es va observar que els pacients amb una funció discriminant modificada (mDF) superior a 32 tenien una mortalitat al mes superior al 50 % enfront d'una supervivència

superior al 90 % per aquells pacients amb una mDF inferior a 32. Un valor de mDF superior o igual a 32 ens permet classificar la hepatitis aguda alcohòlica en greu i es considera indicació pel inici de tractament amb esteroides, ja que han demostrat una millora en la supervivència en aquest subgrup de pacients. Tanmateix, en els darrers anys i amb el desenvolupament d'altres índexs pronòstics, s'ha vist que un grup de pacients amb una mDF inferior a 32 queden erròniament classificats com a hepatitis alcohòlica no greu i presenten una mortalitat precoç significativa^{24,25}. Per una altra banda, aquest índex precisa la taxa de protrombina expressada en segons, mesura que depèn de la sensibilitat de la tromboplastina utilitzada pel laboratori, i que ha estat àmpliament substituïda pel INR.

4.2-. Model for end-stage liver disease (MELD):

Recentment s'ha objectivat una bona correlació entre la mDF i l'índex de MELD²⁶. L'índex de MELD es va desenvolupar inicialment per valorar el pronòstic de pacients sotmesos a la realització d'un shunt porto-sistèmic i, posteriorment, s'ha utilitzat per determinar la mortalitat de pacients en llista de trasplantament. De la mateixa manera que amb la mDF els components del MELD s'han descrit en diversos estudis com a factors independents de mortalitat.

$$\text{MELD} = 9,6 \times \log \text{ creatinina (mg/dL)} + 3,8 \times \log \text{ bilirubina (mg/dL)} + 11,2 \times \log \text{ INR} + 6,43$$

En els últims anys s'han reportat diferents estudis que demostren la capacitat de l'índex de MELD per predir la mortalitat precoç d'un episodi d'hepatitis alcohòlica. Al 2002 Sheth i col·laboradors²⁶ van mostrar que la determinació del MELD basal, amb un punt de tall d'11, era tan bon predictor de mortalitat al mes com la determinació de l'índex de Maddrey. Així un MELD basal superior a 11 s'associava amb una supervivència als 30 dies del 45 % enfront dels pacients amb un MELD inferior o igual a 11 que presentaven una supervivència del 96 %. Posteriorment, Dunn i col·laboradors van demostrar que era igualment útil per predir la mortalitat als 3 mesos, de forma que un valor de MELD superior a 21 s'associava a una mortalitat estimada als 3 mesos del 20 %²⁴. En el mateix any, Srikureja i col·laboradors²⁷ van demostrar la utilitat del MELD basal i el MELD als 7 dies d'ingrés com a predictors de mortalitat intrahospitalària.

4.3.- Índex de Glasgow:

L'índex de Glasgow va ser creat i validat al 2005 per un grup britànic sobre una llarga cohort de pacients ingressats amb el diagnòstic clínic d'hepatitis alcohòlica i en els que amb un anàlisi de regressió es van identificar les variables relacionades amb la supervivència al mes i als 3 mesos²⁸. Es deriva de 5 variables associades de forma independent al pronòstic: edat, recompte leucocitari, urea plasmàtica, taxa de protrombina i bilirubina.

	Edat (anys)	Leucòcits (L)	Urea (mmol/L)	Bilirubina (mg/dL)	INR
1	<50	<15x10 ⁹	<5	<7,3	<1,5
2	≥50	≥15x10 ⁹	≥5	7,3-14,6	1,5-2
3	--	--	--	14,6	>2

Els valors possibles d'aquest índex oscil·len entre 5 i 12, de forma que un índex de Glasgow superior a 8 s'associa a un pitjor pronòstic. L'índex de Glasgow, tant basal com als 7 dies, presentava en aquest anàlisi una precisió global del 81 % en la predicció de la mortalitat al mes del ingrés, superior a mDF i al MELD²⁹.

4.5.- Índex de Lille:

Aquest índex es va desenvolupar al 2007 per tal de valorar l'eficàcia del tractament amb esteroides i identificar aquells pacients no responedors i que, per tant, tenen un pitjor pronòstic.

Mathurin i col·laboradors van identificar uns anys abans la variació precoç en els nivells de bilirubina als 7 dies (ECBL) com un important factor predictiu de supervivència en els pacients amb hepatitis alcohòlica greu (mDF > 32) tractats amb esteroides. Aquest descens de la bilirubina als 7 dies de tractament es va observar en el 75 % dels casos i va demostrar ser un factor predictor de supervivència significatiu als 6 mesos, de forma que només un 25 % dels pacients sense ECBL (no-responedors) eren vius als 6 mesos¹¹. Sobre aquesta base es va desenvolupar al 2007 el model de Lille¹² que combina 6 variables: edat, albúmina plasmàtica basal, bilirubina basal i la seva evolució, presència o no d'insuficiència renal (definida per uns valors de creatinina superiors a 1,3 mg/dL) i temps de protrombina (expressat en segons o amb l'INR).

$$\text{Lille} = 3,19 - 0,101 \times \text{edat (anys)} + 0,147 \times \text{albúmina basal (g/L)} + 0,0165 \times \text{evolució bilirubina (\mu M)} - 0,206 \times \text{insuficiència renal (sí-1 / no-0)} - 0,0065 \times \text{bilirubina basal (\mu M)} - 0,0096 \times \text{TP (seg)} \text{ o INR}$$

Aquest índex és altament predictiu de la mortalitat als 6 mesos dels pacients tractats amb esteroides, que es veu marcadament augmentada en aquells pacients amb valors per sobre de 0,45. Així doncs, la supervivència als 6 mesos dels pacients amb un índex de Lille inferior a 0,45 és del 85 % i es redueix a un 25 % en els pacients que tenen valors superiors. S'ha observat que els pacients amb un índex de Lille igual o superior a 0,45 i que, per tant, és classifiquen com a no responedors al tractament amb esteroides, correspon a aproximadament un 40 % dels casos, pel que s'ha d'estimular la investigació de noves opcions terapèutiques.

4.5-. Índex ABIC:

L'índex ABIC és el més recent, desenvolupat a l'Hospital Clínic de Barcelona al 2008, sobre una cohort prospectiva de 103 pacients amb hepatitis alcohòlica confirmada histològicament, per avaluar el risc de morir als 3 mesos i a l'any de l'episodi²³. Es basa en 4 variables que prediuen de forma independent la mortalitat als 90 dies: edat, bilirubina, INR i creatinina.

$$\text{ABIC} = \text{edat} \times 0,1 + \text{bilirubina} \times 0,08 + \text{creatinina} \times 0,3 + \text{INR} \times 0,8$$

En aquest índex s'utilitzen 2 punts de tall per tal de poder estratificar els pacients en 3 grups de risc:

- Risc baix de mortalitat si tenen un valor d'ABIC inferior a 6,71, amb una supervivència als 3 mesos i a l'any del 100 i el 97,1 %, respectivament.
- Risc moderat de mortalitat amb un valor entre 6,71 i 9, amb una supervivència als 3 mesos i a l'any del 70 i el 64,3 %, respectivament.
- Risc elevat de mal pronòstic si tenen un valor d'ABIC superior a 9, amb una supervivència als 3 mesos i a l'any del 25 i el 33,3 %, respectivament.

Aquesta estratificació ens permet identificar aquells pacients amb bon pronòstic, que es beneficiaran només de tractaments de suport i aquells amb un pitjor pronòstic, que requeriran mesures terapèutiques específiques. En aquest sentit, es va observar

retrospectivament que el grup de pacients amb risc moderat eren els que es beneficiaven del tractament amb esteroides i pentoxifil·lina, mentre que els pacients amb pronòstic greu presentaven una pitjor resposta als mateixos. Per tant, es suggereix la importància en aquest grup de les mesures de suport i de prevenció de l'aparició d'encefalopatia hepàtica i de les infeccions i la insuficiència renal, que són les 2 causes més freqüents de mortalitat associada. Es va comparar amb els altres índexs existents aplicats a la mateixa cohort (mDF, MELD i Glasgow) sent un millor predictor de mortalitat tant a curt (3 mesos), com a llarg (1 any) termini. Pel que fa a la avaluació de la resposta als esteroides, la determinació de l'ABIC als 7 dies també va demostrar ser un predictor de resposta independent amb una major precisió que l'índex de Lille per predir la mortalitat als 6 mesos del ingrés.

IV-. OBJECTIUS

Objectius principals:

1. Identificar els factors pronòstics independents que influeixen en la mortalitat intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any de l'episodi d'hepatitis alcohòlica greu

Objectius secundaris:

2. Identificar els factors pronòstics que influeixen en la mortalitat
3. Avaluar els diferents índexs pronòstics en la nostra cohort
4. Analitzar la supervivència a curt i a llarg termini dels pacients ingressats per una hepatitis alcohòlica greu

V-. MATERIAL I MÈTODES

Es realitza un estudi retrospectiu i observacional, dels pacients que han estat donats d'alta de manera consecutiva, des de gener del 2000 fins al desembre del 2008 a l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona amb el diagnòstic d'hepatitis alcohòlica greu.

Es varen estudiar 66 episodis d'hepatitis alcohòlica greu, en un total de 61 pacients, amb un temps mitjà de seguiment de 16,6 mesos (mínim de 0,13 i màxim 88,7 mesos). Varem registrar una pèrdua de seguiment de 20 pacients. En aquests casos, varem obtenir l'estat al final del seguiment (viu/exitus) per les dades registrades al cens de la seguretat social.

1-. Criteris d'inclusió:

Diagnòstic a l'alta hospitalària d'hepatitis alcohòlica greu.

El diagnòstic d'hepatitis alcohòlica s'estableix per un consum previ d'alcohol >60 g/dia i per criteris clínics (hepatopatia descompensada) i analítics (elevació de les transaminases, GGT i bilirubina). No es considera imprescindible la confirmació histològica.

El diagnòstic de greu s'estableix quan el mDF ≥ 32 o per la presència d'encefalopatia hepàtica.

2-. Variables:

La base de dades es va dissenyar en format Access, que posteriorment es va exportar al format base de dades del programa SPSS versió 15 (Statistical Package for the Social Sciences Versió 15.00. Chicago. IL. USA).

2.1- Variables categòriques:

- ✓ **Sexe**
- ✓ **Tòxics:** Tabaquisme (sí/no), consum d'altres drogues (sí/no)
- ✓ **Relacionades amb hepatopatia prèvia:** Tipus d'hepatopatia prèvia (no, alcohòlica, viral, esteatosi simple, autoimmune), cirrosi basal prèvia, troballes de gastroscòpia (FGS) i ecografia prèvia.
- ✓ **Relacionades amb l'episodi d'hepatitis alcohòlica greu:** Biòpsia hepàtica, resultat de FGS i d'ecografia, l'existència de signes d'hipertensió portal clínics (ascites, encefalopatia, hemorràgia digestiva per hipertensió portal), ecogràfics (ascites, augment diàmetre portal, enlentiment flux portal, circulació col·lateral, esplenomegàlia) i endoscòpics (varices esofàgiques, varices gàstriques, gastropatia).
- ✓ **Dades en relació al tractament rebut durant l'episodi:**
 - **Esteroides.** Via d'administració, modificació del tractament (no, reducció de dosi, retirada del tractament)
 - **NET.** Via d'administració, modificació del tractament (no, reducció de dosi, retirada del tractament)
 - **Profilaxi antibiòtica.** Tipus d'antibiòtic.
- ✓ **Complicacions durant el ingrés:**
 - **Ascites.** Grau d'ascites, número de paracentesis evacuadores, control amb diürètics.
 - **Encefalopatia hepàtica.** Grau i desencadenant d'encefalopatia.
 - **Infeccions.** Tipus d'infecció.
 - **Hemorràgia digestiva alta.** Etiologia i tractament.
 - **Insuficiència renal** (creatinina $\geq 1,5$ mg/dl) (sí/no).
 - **Síndrome hepatorenal.** (I/II) Resposta al tractament (sí/no).
- ✓ **Seguiment.** Abstinència (sí/no), pèrdua de seguiment (sí/no), ingressos hospitalaris posteriors.
- ✓ **Mortalitat hospitalària, al mes, als 6 mesos i a l'any.**
- ✓ **Causes de mortalitat.** HAA, HDA, infeccioses, SHR, altres.
- ✓ **Supervivència als 5 anys.**

2.2-. Variables quantitatives:

- ✓ **Epidemiològiques:**
 - **Edat**
 - **IMC** (Índex de massa corporal en Kg/cm²)
 - **Hàbit enòlic** (g/dia)
- ✓ **Child previ a l'episodi** en cas de cirrosi.
- ✓ **Estada Hospitalària** (dies)
- ✓ **Índex de Maddrey al ingrés**
- ✓ **Dades analítiques** recollides al ingrés, a la setmana, al mes, als 6 mesos, a l'any i als 5 anys: Hemoglobina, leucòcits, polimorfonuclears, taxa de protrombina, INR, GOT, GPT, FA, GGT, bilirubina, urea, creatinina, sodi, potassi, colesterol, triglicèrids, proteïnes totals, albúmina.
- ✓ **Dades clíniques** recollides al ingrés, a la setmana, al mes, als 6 mesos, a l'any i als 5 anys: Encefalopatia hepàtica, ascites.
- ✓ **Índexs pronòstics** recollits al ingrés, a la setmana, al mes, als 6 mesos, a l'any i als 5 anys: Child, MELD, Glasgow, ABIC
- ✓ **Dades en relació al tractament rebut** durant l'episodi:
 - **Esteroides**. Dosi rebuda, durada del tractament
 - **NET**. Dosi rebuda, durada del tractament
 - **Profilaxi antibiòtica**. Dies d'inici des de el ingrés, durada del tractament
- ✓ **Complicacions** durant el ingrés:
 - **Encefalopatia hepàtica**. Durada de l'encefalopatia hepàtica

3-. Anàlisi de les dades estadístiques

Es realitza mitjançant el paquet estadístic SPSS versió 15.00 (Statistical Packaged for the Social Sciences versió 15.00, Chicago, IL, USA). Es considera estadísticament significativa una $p < 0,05$.

- **Anàlisi descriptiu** de les variables quantitatives i categòriques.
- S' ha estudiat la **normalitat de les variables quantitatives** mitjançant el test de Shapiro-Wilk quan la $n < 50$ i el test de Kolmogorov-Smirnov quan la $n > 50$.

- **Anàlisi bivariant:**
 - ✓ Variables categòriques. S'ha utilitzat el test de la **Xi-Quadrat i F-Fisher**.
 - ✓ Variables quantitatives. La comparació entre mitges normals s'ha realitzat mitjançant el **Test T-Student** i entre mitges no normals el Test no paramètric de **U-Mann-Whitney**.

- **Regressió logística mitjançant corbes ROC**, per establir el valor pronòstic i el millor punt de tall dels diferents índexs pronòstics per predir la mortalitat de l'episodi d'hepatitis alcohòlica

- **Anàlisi de la supervivència** mitjançant els mètodes de Kaplan Meier i actuarial.

- **Comparació de corbes de supervivència** mitjançant la prova de Mantel-Haenszel o Log Rank Test.

- **Anàlisi de supervivència mitjançant un model de regressió de riscos proporcionals o model de regressió de Cox**. Per identificar factors predictors independents de supervivència durant el seguiment es considera significatiu un valor de $p < 0,1$.

VI-. RESULTATS

1-. Anàlisi descriptiu:

- Epidemiologia i antecedents:

Es varen incloure un total de 66 episodis d'hepatitis alcohòlica greu en 61 pacients durant el període establert.

Es va observar un predomini d'homes (65,2%) i dels cinc pacients que varen tenir dos episodis, tres van ser dones i dos van ser homes. En aquests pacients amb dos episodis d'hepatitis alcohòlica greu el temps mig entre el primer i el segon episodi va ser de 19,4 mesos (límits: 12-33). L'edat mitjana al ingrés de l'episodi va ser de 52,3 anys (límits: 28,4 – 77,2).

El consum mig d'alcohol previ al ingrés era de 123,7 g/dia (DS: 39). També es va analitzar el consum d'altres tòxics: el 52,5% dels pacients eren consumidors de tabac i el 3,4% consumien altres drogues.

La mitjana de l'índex de massa corporal va ser de 27,9 Kg/cm² (límits: 16,1-14,1).

Es varen analitzar els antecedents d'hepatopatia. El 65,6% dels pacients ja eren hepatòpates coneguts (50,8% etiologia enòlica, 6,6% esteatosi, 1,6% infecció per VHC i 4,9 % mixta viral i enòlica). D'aquests, el 32,8% (20) ja estaven diagnosticats de cirrosi, predominantment amb una insuficiència hepàtica moderada.

Del total de pacients, al 37,7% se'ls havia practicat una gastroscòpia prèviament. D'aquests el 60,9% presentaven algun signe endoscòpic d'hipertensió portal (HTPo). Al 54% (33) dels pacients se'ls havia practicat una ecografia hepàtica prèvia al ingrés. D'aquests el 51,5% (17 pacients) presentaven signes d'HTPo i el 24,2% presentaven esteatosi.

Taula resum anàlisi descriptiu:

Sexe (homes)	40/61 (65,2%)
Edat	52,3 (28,4-77,2)
Consum alcohol (gr/dia)	123,7 (DS 39)
IMC (Kg/cm ²)	27,9 (16,1-14,1)
Antecedents hepatopatia	40/61 (65,6%)
Cirrosi prèvia	20/61 (32,8%)
Exploracions complementàries prèvies:	
- Gastroscòpia / signes HTPo	23/61 (37,7%) / 14/23 (60,9%)
- Ecografia / signes HTPo	33/61 (96,7%) / 17/33 (51,5%)
Biòpsia hepàtica	34/66 (53,1%)
Complicacions durant l'episodi:	
- Ascites	51/66 (77,3%)
- Encefalopatia hepàtica	26/66 (39,4%)
- HDA	12/66 (18,2%)
- Infeccions	38/66 (57,6%)
- Sd hepatorenal tipus I	3/66 (4,6%)
Tractament:	
- NET	66/66 (100%)
- Esteroides	44/66 (72,7%)
- Profilaxi antibiòtica	19/66 (32,2%)
- Esteroides + Profilaxi antibiòtica	14/66 (21,2%)
Abstinència alcohòlica	21/61 (34,4%)
Temps de seguiment (mesos)	16,6 (0,13-88,7)
Estada hospitalària (dies)	25 (4-49)
Mortalitat:	
- Intrahospitalària	14/61 (23%)
- 6 mesos	22/61 (36,1%)
- 12 mesos	24/61 (39,3%)
- 5 anys	33/61 (54%)
Temps mitjà de supervivència (mesos)	36,3 IC 95%: 17,8; 59,4
Probabilitat acumulada de supervivència:	
- Al mes	83,1%. IC 95%: 73,9; 92,2%
- Als 3 mesos	76,9%. IC 95%: 66,6; 87,1%
- Als 6 mesos	73,6%. IC 95%: (62,8;84,4%)
- Als 12 mesos	70,2%. IC 95%: (59; 81,5%)

- Episodi d'hepatitis alcohòlica greu:

El **diagnòstic** d'hepatitis alcohòlica es va establir per criteris clínics i analítics. Es va realitzar estudi histològic en 34 episodis (53,1%), majoritàriament per via transjugular (88,2%). En tots els casos l'estudi histològic va confirmar el diagnòstic d'hepatitis alcohòlica. En el 44,1% dels episodis biopsiats es va informar d'hepatitis alcohòlica i en el 55,9% es va informar d'hepatitis alcohòlica sobre un fetge cirròtic.

La **clínica** més freqüent que presentaven els pacients al ingrés per un episodi d'hepatitis alcohòlica va ser la presència d'ascites (62,1%) i, la més infreqüent, l'encefalopatia hepàtica (18,1%). Pel que fa a l'evolució de la hepatitis alcohòlica en els primers 7 dies es va mantenir la tendència de presentar més complicacions clíniques en forma d'ascites que d'EH. Així, el 66,6% presentaven ascites mentre que només el 13,5% presentaven algun grau d'EH.

També, durant el ingrés es van registrar els **signes d'HTPo**. El 96,7% dels pacients varen presentar algun signe d'HTPo: 86,9% dels casos presentaren signes clínics d'HTPo, 88,5% ecogràfics i 87,9% endoscòpics.

Descripció de les **complicacions** que van presentar durant el ingrés:

- **Ascites.** S'objectivà en el 77,3% dels episodis. La majoria es va controlar amb tractament diürètic (57,6%) i només un 10% dels pacients va requerir la realització de paracentesis evacuadores.
- **Encefalopatia hepàtica.** Es va registrar en el 39,4% dels episodis. D'aquests en el 50% dels casos va ser secundària a una infecció i el 31% dels casos es va considerar espontània. Altres etiologies de l'EH varen ser: 11,5% secundària a alteracions renals i del balanç hidroelectrolític, 3,8% secundària a una hemorràgia digestiva alta (HDA) i 3,8% secundària a estrenyiment.
- **Complicacions hemorràgiques.** Es van observar en 12 episodis (18,2%). En el 81,8% dels casos va ser secundària a hipertensió portal (63,6% varicosa i 18,2% per gastropatia). El 63,6% van requerir tractament mèdic i endoscòpic.
- **Complicacions infeccioses.** Es van diagnosticar en 38 episodis (57,6%). Sovint en el mateix episodi es va presentar més d'una infecció. Així, dos processos infecciosos diferents es registraren en 14 episodis (21,2%) i tres processos infecciosos diferents en dos episodis (3%). L'etiologia infecciosa més freqüent va ser la urinària (35,2%), seguida de la bacterièmia amb hemocultiu positiu (20,4%), la infecció respiratòria (18,5%) i la peritonitis bacteriana espontània (PBE) (7,4%).
- **Síndrome hepatorenal.** Només en tres episodis (4,6%) es va presentar la síndrome hepatorenal. Els tres varen ser tipus 1 i cap va respondre al tractament, de forma que varen ser exitus intrahospitalari en el primer mes.
- **Insuficiència renal.** Al ingrés tres pacients (4,5%) varen presentar xifres de creatinina superiors a 1,5 mg/dL i a la setmana d'evolució set (10,6%) pacients.

Tractament de la hepatitis alcohòlica:

- **Dieta.** Tots els pacients van rebre suplementes de NET (Hepatical®) amb una dosi mitjana de 1.000 cc/dia (500-1.500cc) i de cinc sobres/dia (1 sobre 100g/300cc) (límits: 3-6) amb una mitjana de tractament de 20 dies (límits: 2-119).
- **Esteroides.** En el 72,7 % (44) dels episodis s'instaura tractament amb corticoides amb una dosi inicial de 40 mg/dia de prednisolona per via oral (vo) i endovenosa (ev) en els casos que no es tolerava la vo. La reducció de la dosi es feia segons les guies clíniques¹. El temps mig de tractament amb esteroides va ser de 31,3 dies (DS: 16,3).
- En el moment del ingrés hospitalari no es va iniciar **profilaxi antibiòtica** de forma generalitzada. Es va instaurar des del inici en 19 episodis (32,2%), i tot i la mateixa, es va registrar alguna complicació infecciosa en el 63,2 % dels casos (12 episodis). L'antibiòtic més freqüentment utilitzat va ser norfloxací via oral (400mg cada 12 hores) (60%) i en la resta es varen utilitzar cefalosporines endovenoses (ceftriaxona i cefotaxima). El 67,8% (40) dels episodis no va rebre profilaxi antibiòtica i en aquest grup es va registrar alguna complicació infecciosa en el 65 % dels casos (26 episodis) .

La descripció evolutiva dels **índexs pronòstics** es pot veure a la següent taula:

	Ingrés	1^a setmana	1^{er} mes	6 mesos	12 mesos	5 anys
Child	11 (8-13)	11 (6-14)	10 (5-14)	7,5 (5-12)	7 (5-9)	6 (5-10)
Meld	22,1 (15-36)	20,1 (10-40)	17,7 (6-27)	12,9 (6-34)	11,9 (6-24)	8,6 (6-13)
Glasgow	8 (5-11)	8 (5-12)	7 (5-11)	7 (5-10)	6 (5-9)	6 (5-8)
Abic	7,8 (5-12,3)	7,6 (4,1-13,2)	7 (3,9-11)	7,2 (5,8-11,3)	6,9 (3,9-10,6)	6,2 (6-10,6)

La descripció evolutiva de les **analítiques** es pot veure a la següent taula:

	Ingrés	1 ^a setmana	1 ^{er} mes	6 mesos	12 mesos	5 anys
Hb (gr/dL)	10,7 DS 2,1	10,5 DS 1,6	11 DS 2,3	11,9 DS 2	12 DS 1,6	14,1 DS 1,7
Leucòcits (Lx 10 ⁹)	7,65 (1,7-32,7)	10,8 (2,2-30,8)	9,8 (1,4-47)	6,5 DS 3,6	5,75 DS 9,7	4,2 DS 2,3
PMN (%)	68 DS 11,3	69,6 DS 13,2	65,6 DS 15,1	54,5 DS 15,4	56,9 DS 16	63,3 DS 11,7
TP (%)	41,2 DS 11,7	43,9 DS 16,8	47 DS 15,1	53 DS 18,3	60,4 DS 19	72,7 DS 24
INR	1,7 (1,1-4,1)	1,5 (1-4)	1,5 (1-3,3)	1,4 (1-5,1)	1,3 DS 0,3	1,2 DS 0,2
GOT (U/L)	102 (27-1541)	86 (29-239)	64 (17-737)	50 (30-3016)	71 DS 48	32,2 DS 13,7
GPT (U/L)	38 (13-218)	47 (18-331)	54,5 (14-183)	31 (16-769)	71 DS 24	30,4 DS 16,6
Bilirubina (mg/dl)	10,3 (2-42)	8,2 (1,3-45)	4,8 (0,6-22,1)	2 (0,7-18,6)	2,4 (0,7-14,3)	1,6 (1-11)
FA (U/L)	116 (16-521)	105 (39-232)	11 (58-461)	116 (56-287)	118,5 (65-371)	87 (71-307)
GGT (U/L)	168 (35-1183)	116 (18-653)	99,5 (26-705)	109 (24-1049)	71 (22-2678)	55 (38-72)
Urea (mg/dL)	24 (9-153)	38 (12-281)	33 (7-146)	27,5 (14-52)	29 DS 11	27,3 DS 10
Creatinina (mg/dL)	0,6 (0,4-2)	0,7 (0,3-7,6)	0,7 (0,1-5,2)	0,8 (0,5-1,6)	0,9 (0,5-1,4)	0,7 DS 0,14
Na (mmol/L)	134 (114-145)	133 (115-140)	133,6 DS 6,4	137,6 DS 4,5	137 DS 5,1	137,3 DS 2,4
K (mmol/L)	3,7 (2,6-5,3)	4,18 DS 0,7	4,6 DS 0,8	4,2 DS 0,5	4,1 (2,5-5,4)	4,1 DS 0,4
Colsterol (mg/dL)	117 (46-348)	104 (31-298)	146,2 DS 83	171 DS 52	165,3 DS 48,5	144,2 DS 44,3
TG (mg/dL)	105 (44-559)	96 (26-376)	83,4 DS 51,8	94 DS 30,4	96 (53-201)	107,2 DS 49
Proteïnes (mg/dL)	63 (49-80,6)	63,2 (41,8-76)	61,8 DS 8,3	70,5 DS 8,6	69,2 (57-82,3)	74,1 DS 11
Albúmina (mg/dL)	25,8 (17,8-39,2)	26 (18,4-38,5)	28,1 (19,5-38)	39 (22,5-46)	34,1 (23-43,5)	37,7 8,1

La mitjana d'estada hospitalària va ser de 25 dies (límits: 4-49).

La mortalitat hospitalària va ser de 14 pacients (23%).

La mortalitat al llarg del seguiment de l'estudi va ser la següent:

- Durant la primera setmana va morir 1 pacient (1,6%)
- Durant els primers quinze dies van morir 9 pacients (14,8%)
- Durant el primer mes van morir 12 pacients (19,7%)
- Durant els primers sis mesos van morir 22 pacients (36,1%)
- Durant el primer any van morir 24 pacients (39,3%)
- Durant els primers cinc anys van morir 33 pacients (54%)

Mortalitat					
7 dies	15 dies	1 mes	6 mesos	12 mesos	5 anys
1/61 (1,6%)	9/61 (14,8%)	12/61 (19,7%)	22/61 (36,1%)	24/61 (39,3%)	33/61 (54%)

En la següent taula queden reflectides les **causes de mortalitat**:

	Mortalitat intrahospitalària (n = 14)	Mortalitat extrahospitalària (n = 22)**
Hepatitis alcohòlica	35,7 % (2)	---
Hemorràgia digestiva	14,3 % (2)	22,7 % (5)
Infeciosa	42,9 % (6)	22,7 % (5)
SHR-1	21,4 % (3)	---
Altres	7,1 % (1)*	27,3 % (6)

*Trombosi de l'artèria basil·lar

** 6 pacients no es coneix la causa de la mort per pèrdua de seguiment

Abstinència alcohòlica durant el seguiment. En només 21 pacients (34,4%) dels que van ser donats d'alta es va aconseguir l'abstinència enòlica.

2-. Anàlisi de la supervivència

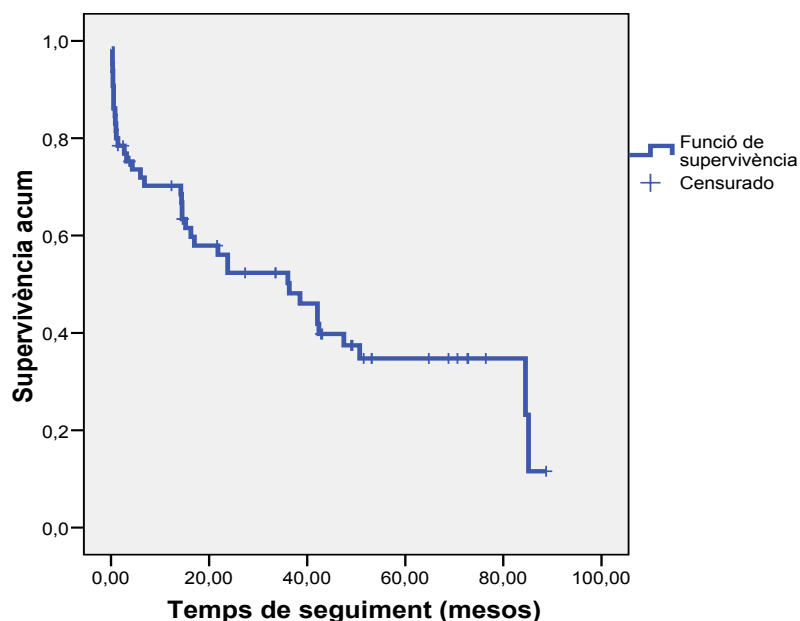


Figura 1. Anàlisi supervivència

El **temps mitjà de seguiment va ser de 16,6 mesos**, amb un mínim de 0,13 mesos i un màxim de 88,7 mesos (7,4 anys). En acabar el seguiment 24 pacients seguien vius (39,3%).

Tal i com s'observa a la figura 1:

- La probabilitat acumulada de sobreviure al **mes** de l'episodi d'hepatitis alcohòlica va ser de 0,831 (**83,1%**), amb un IC 95%: 73,9; 92,2%.
- La probabilitat acumulada de sobreviure al **3 mesos** de l'episodi d'hepatitis alcohòlica va ser de 0,769 (**76,9%**), amb un IC 95%: 66,6; 87,1%.
- La probabilitat acumulada de sobreviure al **6 mesos** de l'episodi d'hepatitis alcohòlica va ser de 0,736 (**73,6%**), amb un IC 95%: 62,8; 84,4%.
- La probabilitat acumulada de sobreviure a **l'any** de l'episodi d'hepatitis alcohòlica va ser de 0,702 (**70,2%**), amb un IC 95%: 59; 81,5%.
- És a dir, el **temps mitjà de supervivència va ser de 36,3 mesos (uns 3 anys)** amb un IC 95%: 17,8; 54,9. El 25% dels pacients varen sobreviure fins als 84,5 mesos (uns 7 anys) i el 75% fins als 4,34 mesos.
- La **taxa mitja de mortalitat** durant el primer mes va ser de 16,9, el que vol dir que el 16,9% dels pacients van morir durant el primer mes.

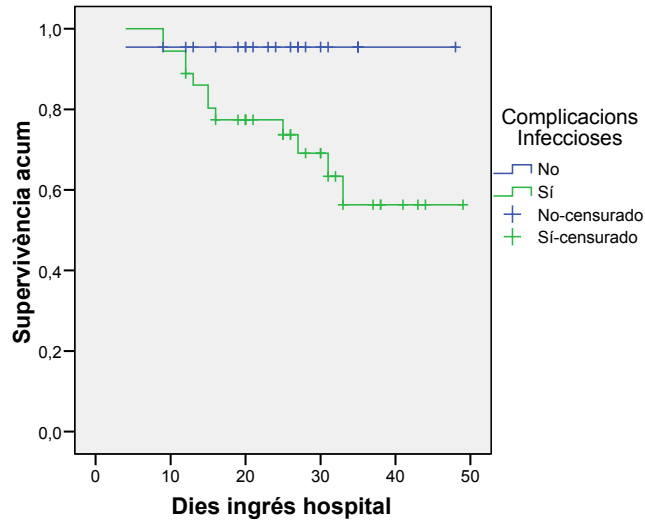
3-. Anàlisi bivariant de la mortalitat

ANÀLISI BIVARIANT	Intrahospitalària	1 mes	6 mesos	12 mesos
a) Complicacions al llarg del ingrès				
- Complicacions infeccioses	0,01	0,04	0,008	0,022
- Sd. Hepatorenal	0,009	0,05	0,024	0,028
- Ascites durant el ingrès	0,09	0,18	0,025	0,023
- Encefalopatia durant el ingrès	0,009	0,006	0,002	0,005
- Hemorràgia digestiva	0,44	0,21	0,32	0,4
b) Tractament				
- Profilaxi antibiòtica	0,1	0,47	0,9	0,7
- Tractament esteroides	0,1	1	1	0,8
- Profilaxi antibiòtica vs complicacions infeccioses	0,8			
- Tractament esteroides vs complicacions infeccioses	0,6			
c) Factors al ingrès				
- Edat	0,4	0,6	0,04	0,033
- Sexe	0,34	0,73	0,2	0,25
- Ascites	0,05	0,15	0,3	0,4
- Encefalopatia	0,027	0,08	0,12	0,12
- Leucòcits	0,4	0,17	0,074	0,05
- Bilirubina	0,029	0,07	0,12	0,22
- Taxa de protrombina	0,2	0,4	0,000	0,000
- Creatinina	0,08	0,11	0,3	0,27
- Urea sèrica	0,001	0,001	0,014	0,014
- Albúmina	0,07	0,4	0,015	0,015
- Child basal	0,005	0,02	0,013	0,013
- ABIC basal	0,04	0,07	0,8	0,8
- MELD basal	0,03	0,06	0,04	0,033
- Glasgow basal	1	0,87	0,2	0,25
d) Factors a la setmana (7d) del ingrès				
- Ascites	0,26	0,43	0,08	0,09
- Encefalopatia	0,000	0,000	0,000	0,000
- Leucòcits	0,005	0,009	0,09	0,2
- Bilirubina	0,000	0,000	0,002	0,005
- Taxa de protrombina	0,005	0,01	0,001	0,000
- Creatinina	0,000	0,000	0,001	0,001
- Urea sèrica	0,000	0,000	0,000	0,000
- Albúmina	0,1	0,08	0,23	0,12
- Child 7d	0,001	0,004	0,000	0,000
- ABIC 7d	0,002	0,001	0,001	0,001
- MELD 7d	0,000	0,000	0,000	0,000
- Glasgow 7d	0,6	0,3	0,6	0,8

Abstinència i mortalitat. Al final del seguiment, el 45% dels pacients que aconseguen l'abstinència moren, mentre que el 70% dels que no ho fan moren ($p = 0,06$).

4-. Anàlisi bivariant de la supervivència en funció de la presència de complicacions infeccioses durant l'episodi

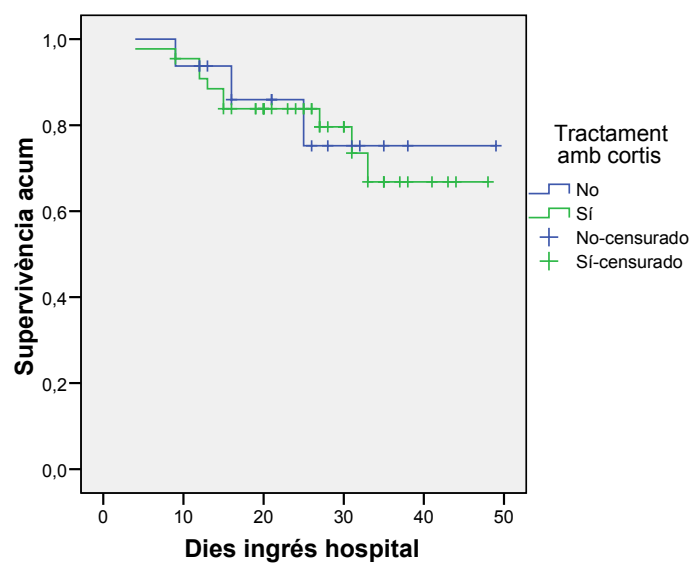
- Complicacions infeccioses vs supervivència intrahospitalària



Log Rank test ($p=0,015$)

5-. Anàlisi bivariant de la supervivència en funció del tractament amb esteroides durant l'episodi

- Tractament amb esteroides vs supervivència intrahospitalària

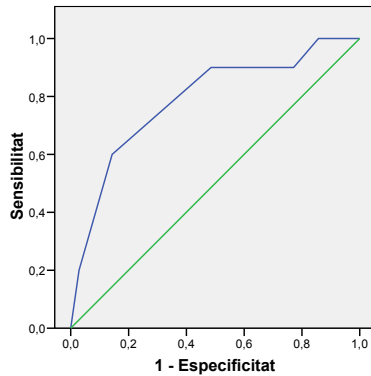


Log Rank test ($p=0,85$)

6-. CORBES ROC dels diferents índexs pronòstics

I-. CORBES ROC i mortalitat hospitalària

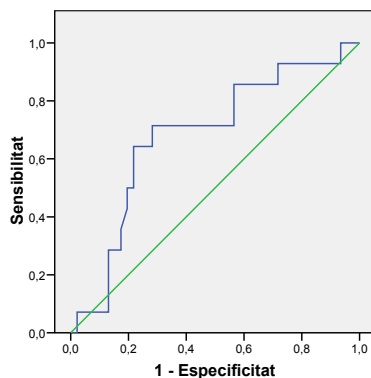
- Child basal i la mortalitat hospitalària



L'àrea sota la corba (AUC) és de 0,79 i IC 95%: 0,62;0,95 (p=0,006). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child de 11 amb una sensibilitat (S) del 60% i una especificitat (E) del 85,7%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-12,08 + \text{Child basal})}}$$

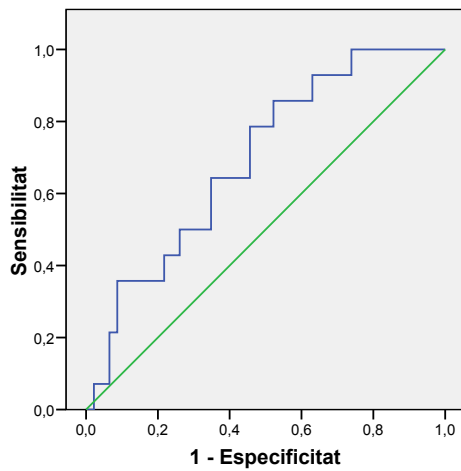
- ABIC basal i la mortalitat hospitalària



L'AUC és de 0,68 i IC 95%: 0,52;0,84 (p=0,04). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC basal de 8,4 amb una S del 64,3% i una E del 78,3%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-4+0,35*\text{ABIC basal})}}$$

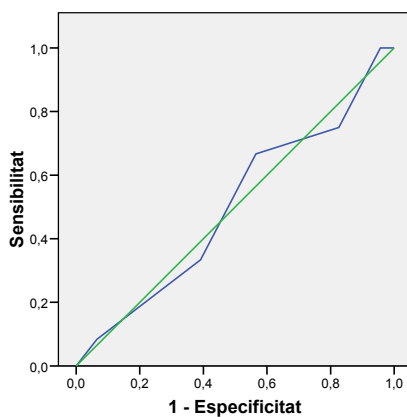
- **MELD basal i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,69 i IC 95%: 0,53;0,84 (p=0,03). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD basal de 22,8 amb una S del 64,3% i una E del 65,2%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

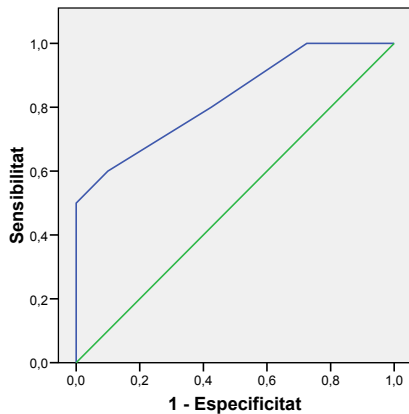
$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(4,3+0,14*\text{MELD basal})}}$$

- **Glasgow basal i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,5 (p=1).

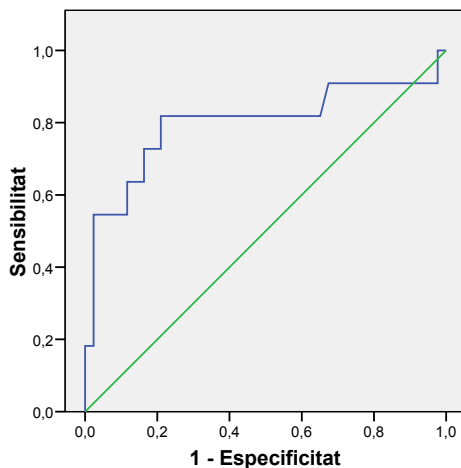
- **Child als 7 dies d'ingrés i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,83 i IC 95%: 0,67;0,98 (p=0,001). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child als 7 dies d'ingrés de 11 amb una S del 60% i una E del 90%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-15,3+1,26*\text{Child 7 dies})}}$$

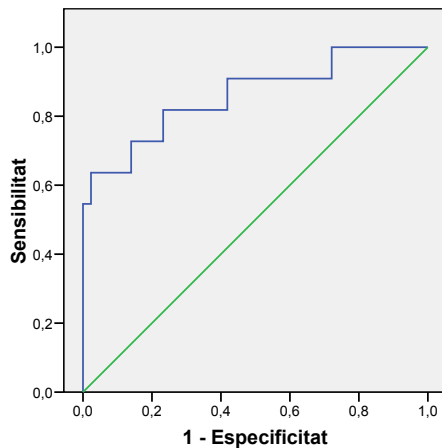
- **ABIC als 7 dies d'ingrés i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,8 i IC 95%: 0,61;0,98 (p=0,002). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC als 7 dies d'ingrés de 8,5 amb una S del 81,8% i una E del 80%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-7,85+0,77*\text{ABIC 7 dies})}}$$

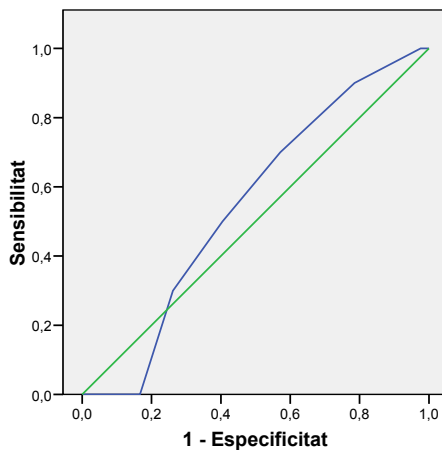
- **MELD als 7 dies d'ingrés i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,86 i IC 95%: 0,72;1 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD als 7 dies d'ingrés de 21,9 amb una S del 81,8% i una E del 76,7%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(7,7+0,27*\text{MELD 7 dies})}}$$

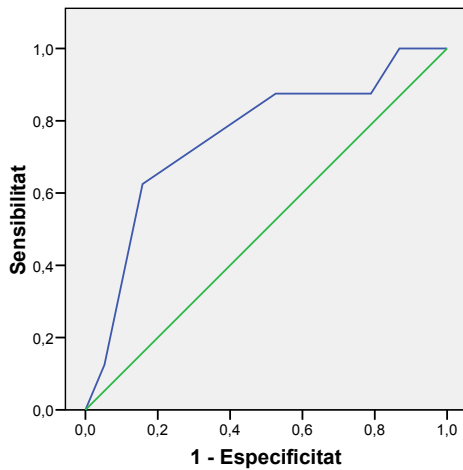
- **Glasgow als 7 dies d'ingrés i la mortalitat hospitalària**



L'AUC és de 0,54 (p=0,6).

II- CORBES ROC i mortalitat al mes d'evolució

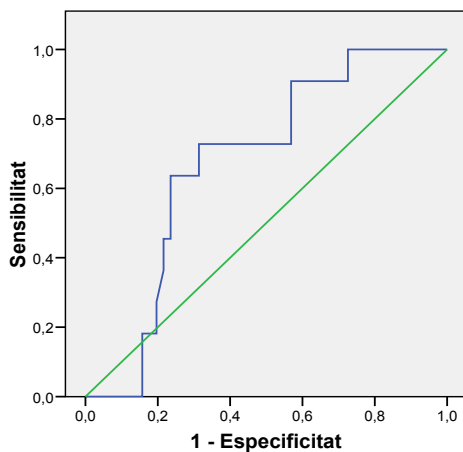
- Child basal i la mortalitat al mes d'evolució



L'AUC és de 0,76 i IC 95%: 0,56;0,95 (p=0,025). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child basal de 11 amb una S del 62,5% i una E del 87,2%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child basal obtenim la següent equació:

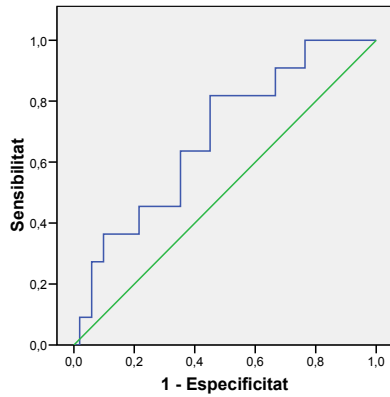
$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-10,1 + 0,78 * \text{Child basal})}}$$

- ABIC basal i la mortalitat al mes d'evolució



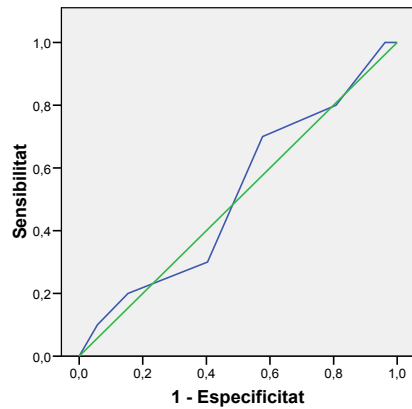
L'AUC és de 0,67 i IC 95%: 0,53;0,82 (p=0,07).

- **MELD basal i la mortalitat al mes d'evolució**



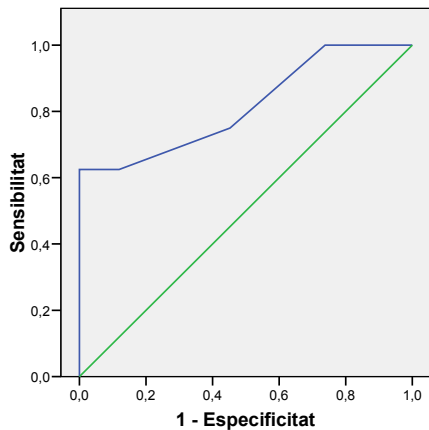
L'AUC és de 0,68 i IC 95%: 0,53;0,84 (p=0,06).

- **Glasgow basal i la mortalitat al mes d'evolució**



L'AUC és de 0,52 i IC 95%: 0,32-0,71 (p=0,87).

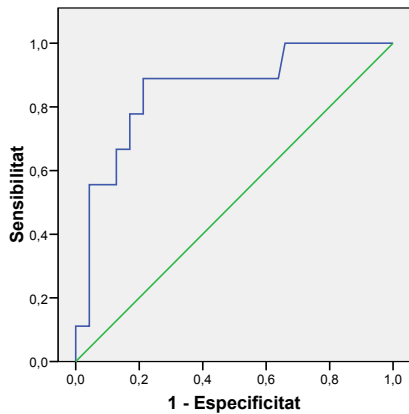
- **Child als 7 dies d'ingrés i la mortalitat al mes d'evolució**



L'AUC és de 0,86 i IC 95%: 0,63;1 (p=0,005). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child als 7 dies d'ingrés de 11 amb una S del 62,5% i una E del 88%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-15,6+1,2*\text{Child 7 dies})}}$$

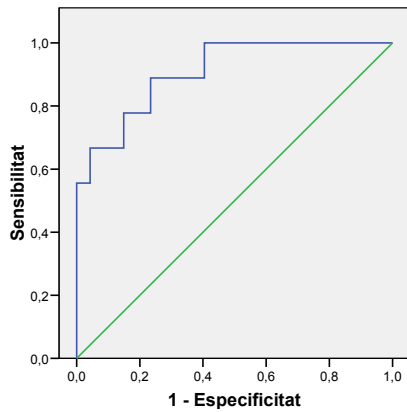
- **ABIC als 7 dies d'ingrés i la mortalitat al mes d'evolució**



L'AUC és de 0,85 i IC 95%: 0,71;1 (p=0,001). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC als 7 dies d'ingrés de 8,5 amb una S del 89% i una E del 79%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-8,6+0,8*\text{ABIC 7 dies})}}$$

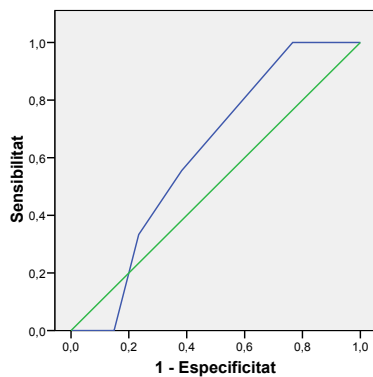
- **MELD als 7 dies d'ingrés i la mortalitat al mes d'evolució**



L'AUC és de 0,91 i IC 95%: 0,81;1 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD als 7 dies d'ingrés de 24,4 amb una S del 77,8% i una E del 85%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-8,9+0,3*\text{MELD 7 dies})}}$$

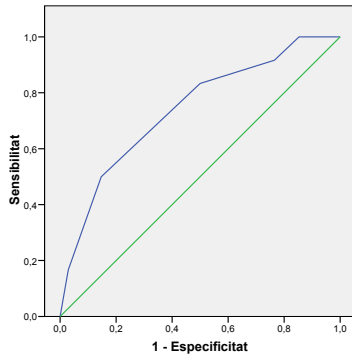
- **Glasgow als 7 dies d'ingrés i la mortalitat al mes d'evolució**



L'AUC és de 0,61 (p=0,23).

III-. CORBES ROC i mortalitat als 3 mesos de l'episodi

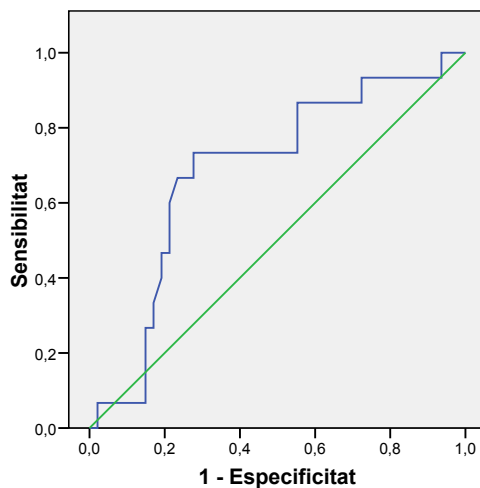
- **Child basal i la mortalitat 3 mesos**



L'àrea sota la corba (AUC) és de 0,74 i IC 95%: 0,58; 0,91 (p=0,014). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child de 11 amb una sensibilitat (S) del 83,3% i una especificitat (E) del 50%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-9,7 + 0,8 * \text{Child basal})}}$$

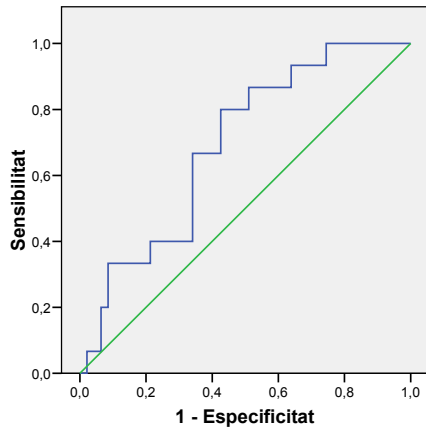
- **ABIC basal i la mortalitat 3 mesos**



L'AUC és de 0,69 i IC 95%: 0,53; 0,84 (p=0,03). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC basal de 8,2 amb una S del 73,3% i una E del 73%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-3,9 + 0,34 * \text{ABIC basal})}}$$

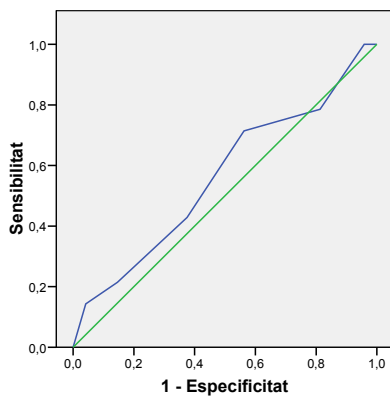
- **MELD basal i la mortalitat 3 mesos**



L'AUC és de 0,69 i IC 95%: 0,55; 0,83 (p=0,027). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD basal de 22 amb una S del 73,3% i una E del 60%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

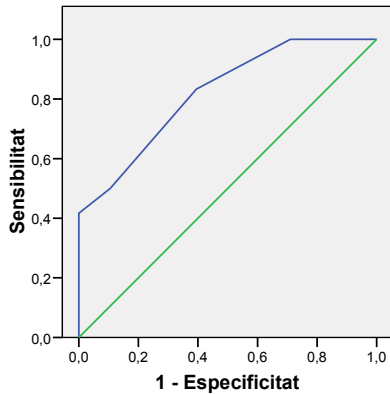
$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-4,2+0,14*\text{MELD basal})}}$$

- **Glasgow basal i la mortalitat als 3 mesos**



L'AUC és de 0,56 (p=0,48).

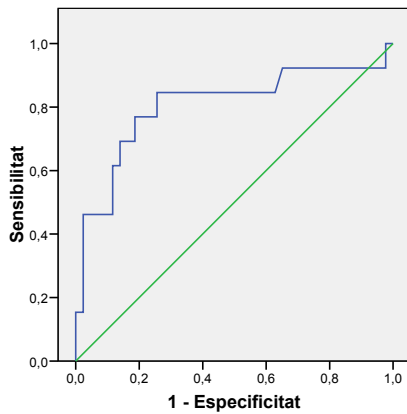
- **Child als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 3 mesos**



L'AUC és de 0,82 i IC 95%: 0,65; 0,96 (p=0,01). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child als 7 dies d'ingrés de 11 amb una S del 83,3% i una E del 60%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-14+1,2*\text{Child 7 dies})}}$$

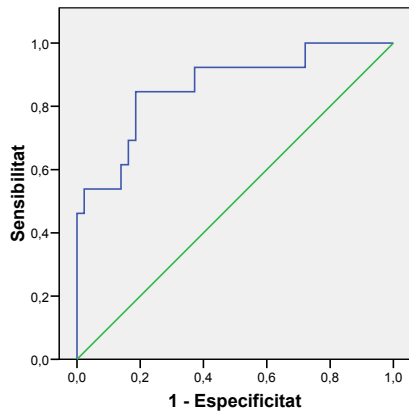
- **ABIC als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 3 mesos**



L'AUC és de 0,81 i IC 95%: 0,64; 0,97 (p=0,001). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC als 7 dies d'ingrés de 8,5 amb una S del 77% i una E del 82%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-7,6+0,78*\text{ABIC 7 dies})}}$$

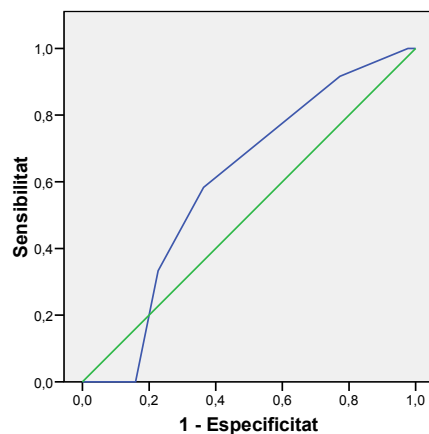
- **MELD als 7 dies d'ingrés i la mortalitat 3 mesos**



L'AUC és de 0,86 i IC 95%: 0,74; 0,9 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD als 7 dies d'ingrés de 22 amb una S del 84,6% i una E del 82%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-7,1+0,26*\text{MELD 7 dies})}}$$

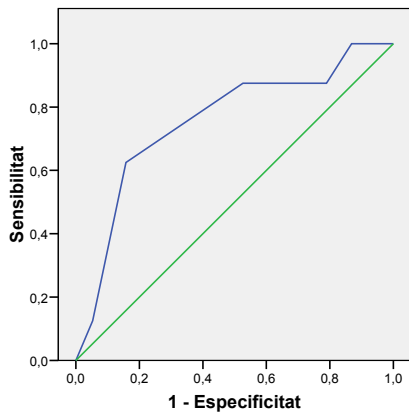
- **Glasgow als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 3 mesos**



L'AUC és de 0,6 (p=0,29).

IV-. CORBES ROC i mortalitat als 6 mesos de l'episodi

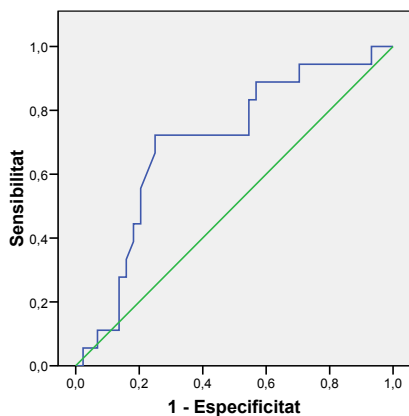
- Child basal i la mortalitat als 6 mesos



L'AUC és de 0,76 i IC 95%: 0,56;0,95 (p=0,025). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child de 11 amb una S del 62,5% i una E del 85%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(8 + 0,67 * \text{Child basal})}}$$

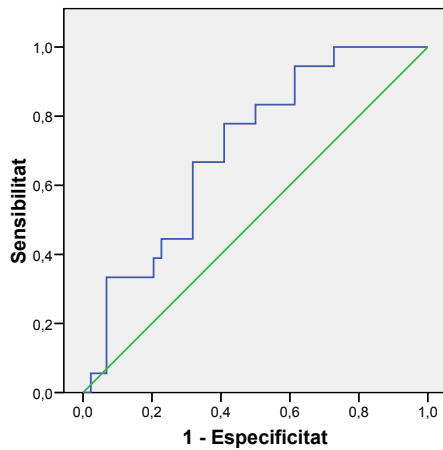
- ABIC basal i la mortalitat als 6 mesos



L'AUC és de 0,7 i IC 95%: 0,56;0,84 (p=0,015). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC de 8,3 amb una S del 63,6% i una E del 77,5%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(4 + 0,4 * \text{ABIC basal})}}$$

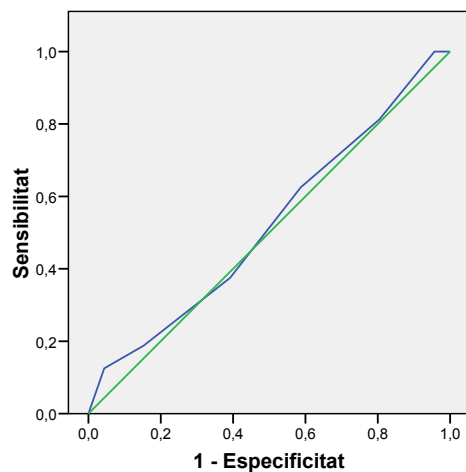
- **MELD basal i la mortalitat als 6 mesos**



L'AUC és de 0,7 i IC 95%: 0,57;0,84 (p=0,013). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD de 22,8 amb una S del 63,6% i una E del 65%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD basal obtenim la següent equació:

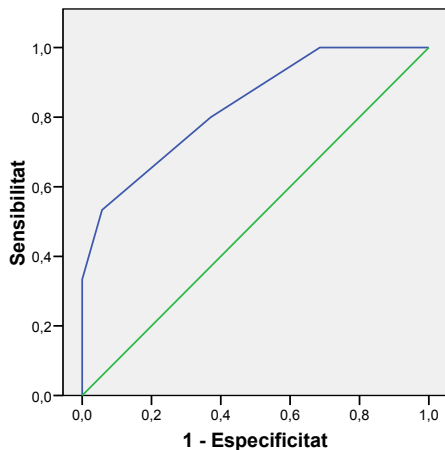
$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(4,3 + 0,15 * \text{MELD basal})}}$$

- **Glasgow basal i la mortalitat als 6 mesos**



L'AUC és de 0,5 (p=0,8).

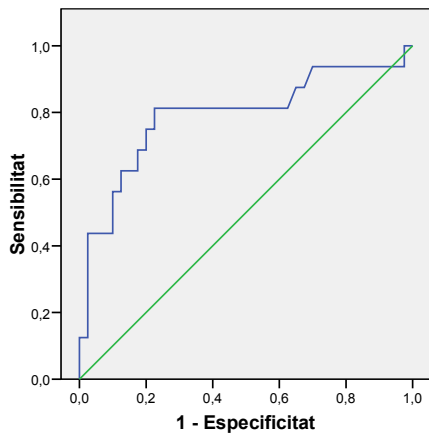
- **Child als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 6 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,83 i IC 95%: 0,71;0,95 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child als 7 dies d'ingrés de 10 amb una S del 80% i una E del 63%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-14,8+1,3*\text{Child 7 dies})}}$$

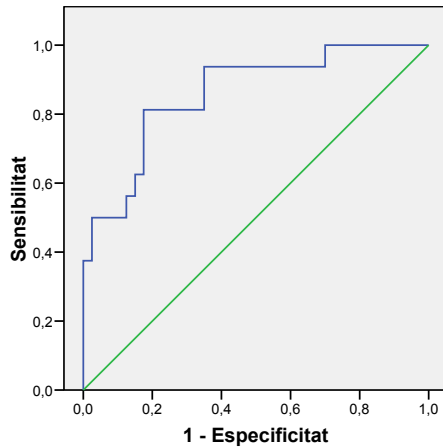
- **ABIC als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 6 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,8 i IC 95%: 0,64;0,94 (p=0,01). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC als 7 dies d'ingrés de 8,4 amb una S del 75% i una E del 80%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-7,2+0,76*\text{ABIC 7 dies})}}$$

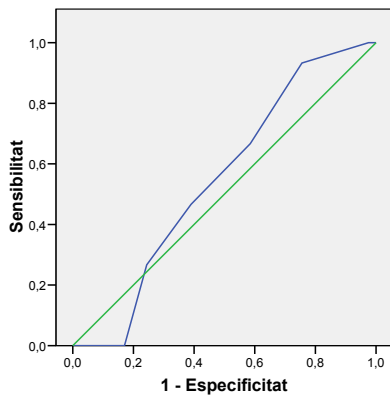
- **MELD als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 6 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,86 i IC 95%: 0,75;0,96 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD als 7 dies d'ingrés de 21,6 amb una S del 81,3% i una E del 86,5%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-6,8+0,23*\text{MELD 7 dies})}}$$

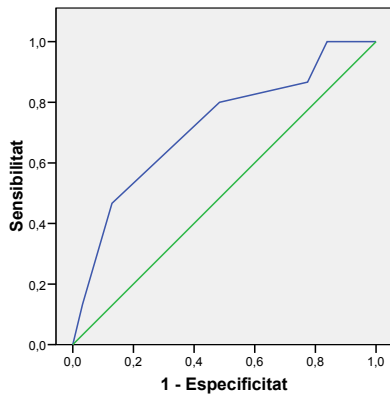
- **Glasgow als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 6 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,54 (p=0,6).

IV-. CORBES ROC i mortalitat als 12 mesos de l'episodi

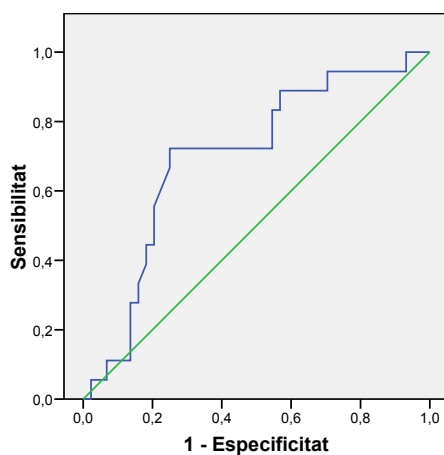
- Child basal i la mortalitat als 12 mesos



L'AUC és de 0,72 i IC 95%: 0,56;0,89 (p=0,02). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child de 10 amb una S del 80% i una E del 52%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-8+0,67*\text{Child basal})}}$$

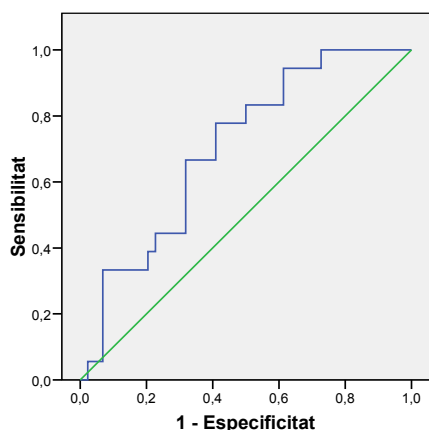
- ABIC basal i la mortalitat als 12 mesos



L'AUC és de 0,7 i IC 95%: 0,56;0,84 (p=0,015). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC de 8,3 amb una S del 63,6% i una E del 77,5%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(-4+0,4*\text{ABIC basal})}}$$

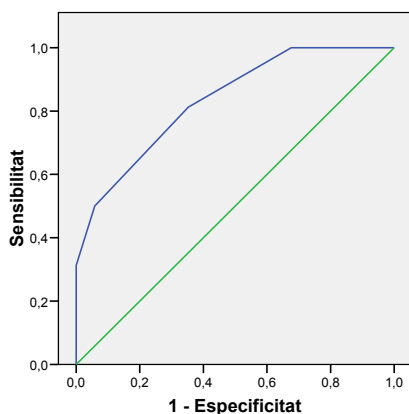
- **MELD basal i la mortalitat als 12 mesos**



L'AUC és de 0,7 i IC 95%: 0,57;0,83 (p=0,013). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD de 22,8 amb una S del 61,1% i una E del 69%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD basal obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(4,3 + 0,15 * \text{MELD basal})}}$$

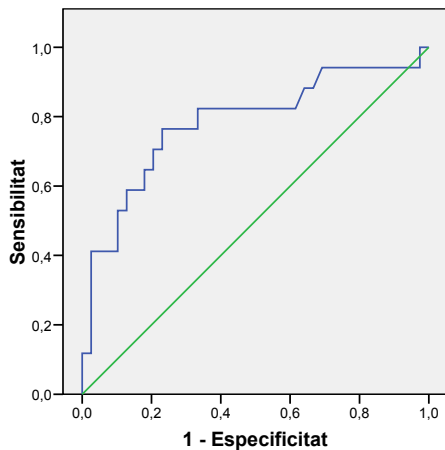
- **Child als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 12 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,83 i IC 95%: 0,72;0,95 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de Child als 7 dies d'ingrés de 10 amb una S del 81,3% i una E del 65,7%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el Child als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(14,8 + 1,3 * \text{Child 7 dies})}}$$

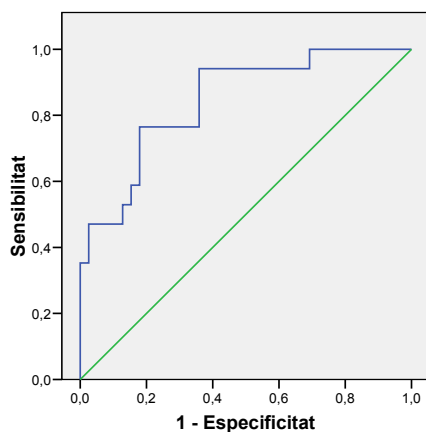
- **ABIC als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 12mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,78 i IC 95%: 0,64;0,93 (p=0,01). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor d'ABIC als 7 dies d'ingrés de 8,5 amb una S del 88% i una E del 88%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb l'ABIC als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(6,7+0,72*\text{ABIC 7 dies})}}$$

- **MELD als 7 dies d'ingrés i la mortalitat als 12 mesos de l'episodi**



L'AUC és de 0,84 i IC 95%: 0,74;0,95 (p=0,000). El millor punt de tall predictiu de mortalitat és un valor de MELD als 7 dies d'ingrés de 21,6 amb una S del 76,5% i una E del 82%. En aplicar la regressió logística per estimar les prediccions de mortalitat amb el MELD als 7 dies d'ingrés obtenim la següent equació:

$$\text{Probabilitat de morir} = \frac{1}{1 + e^{-(6,4+0,25*\text{MELD 7 dies})}}$$

V-. CORBES ROC dels diferents factors pronòstics i la mortalitat als 5 anys

El Child, ABIC i MELD basal i el Child, ABIC i MELD als 7 dies d'ingrés no són factors pronòstics estadísticament significatius als 5 anys de seguiment.

VI-. Resum corbes ROC dels factors pronòstics amb les mortalitats a curt i llarg termini

- Corbes ROC mitjançant regressió logística simple de la mortalitat hospitalària

ANÀLISI	AUC	p	Valor de tall	S (%)	E (%)
a) CHILD					
- CHILD basal	0,79	0,006	11	60	85,7
- CHILD 7d	0,83	0,001	11	60	90
b) MELD					
- MELD basal	0,69	0,03	22,8	64,3	65,2
- MELD 7d	0,86	0,000	21,9	81,8	76,7
c) ABIC					
- ABIC basal	0,68	0,04	8,4	64,3	78,3
- ABIC 7d	0,8	0,002	8,5	81,8	80
d) GLASGOW					
- GLASGOW basal	0,5	1			
- GLASGOW 7d	0,54	0,6			

- Corbes ROC mitjançant regressió logística simple de la mortalitat als 3 mesos

ANÀLISI	AUC	p	Valor de tall	S (%)	E (%)
a) CHILD					
- CHILD basal	0,74	0,014	11	83,3	50
- CHILD 7d	0,82	0,01	11	83,3	60
b) MELD					
- MELD basal	0,69	0,027	22	73,3	60
- MELD 7d	0,86	0,000	22	84,6	82
c) ABIC					
- ABIC basal	0,69	0,03	8,2	73,3	73
- ABIC 7d	0,81	0,01	8,5	77	82
d) GLASGOW					
- GLASGOW basal	0,56	0,48			
- GLASGOW 7d	0,6	0,29			

- **Corbes ROC de la mortalitat mitjançant regressió logística simple als 6 mesos**

ANÀLISI	AUC	P	Valor de tall	S (%)	E (%)
a) CHILD					
- CHILD basal	0,76	0,025	11	62,5	85
- CHILD 7d	0,83	0,000	10	80	63
b) MELD					
- MELD basal	0,7	0,013	22,8	63,6	65
- MELD 7d	0,86	0,000	21,6	81,3	86,5
c) ABIC					
- ABIC basal	0,7	0,015	8,3	63,6	77,5
- ABIC 7d	0,8	0,01	8,4	75	80
d) GLASGOW					
- GLASGOW basal	0,5	0,8			
- GLASGOW 7d	0,54	0,6			

- **Corbes ROC de la mortalitat mitjançant regressió logística simple als 12 mesos**

ANÀLISI	AUC	P	Valor de tall	S (%)	E (%)
a) CHILD					
- CHILD basal	0,72	0,02	10	80	52
- CHILD 7d	0,83	0,000	10	81,3	65,7
b) MELD					
- MELD basal	0,7	0,013	22,8	61,1	69
- MELD 7d	0,84	0,000	21,6	76,5	82
c) ABIC					
- ABIC basal	0,7	0,015	8,3	63,6	77,5
- ABIC 7d	0,78	0,01	8,5	88	88

7-. ANÀLISI MULTIVARIANT: Model de regressió de riscos proporcionals (Regressió de Cox)

I-. Índexs de gravetat i supervivència

- Índexs de gravetat vs supervivència hospitalària

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
MELD a la setmana	1,14	1,05-1,25	0,003

En analitzar l'ABIC, MELD i Child a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, el MELD a la setmana multiplica la taxa de risc de morir durant el ingrés hospitalari per 1,14 per cada 1 punt que incrementa el seu valor.

- Índexs de gravetat vs supervivència als 6 mesos d'evolució

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
MELD a la setmana	1,15	1,06-1,25	0,001

En analitzar l'ABIC, MELD i Child a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, el MELD a la setmana multiplica la taxa de risc de morir als 6 mesos de l'episodi per 1,15 per cada 1 punt que incrementa el seu valor.

- Índexs de gravetat vs supervivència als 12 mesos d'evolució

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
MELD a la setmana	1,16	1,07-1,25	0,000

En analitzar l'ABIC, MELD i Child a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, el MELD a la setmana multiplica la taxa de risc de morir als 12 mesos de l'episodi per 1,16 per cada 1 punt que incrementa el seu valor.

II-. Factors pronòstics clínics i analítics durant el ingrés i supervivència

Els factors pronòstics **clínics** que analitzem per ser significatius en l'anàlisi bivariant són les complicacions infeccioses i l'encefalopatia hepàtica al llarg del ingrés; i les variables **analítiques** que analitzem per ser les més significatives en l'anàlisi bivariant són la bilirubina i urea a la setmana.

- **Factors pronòstics clínics i analítics al llarg del ingrés vs supervivència hospitalària**

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
Urea a la setmana	1,012	1,004-1,02	0,002
Bilirubina a la setmana	1,1	1,03-1,16	0,004

En analitzar la infecció, la encefalopatia hepàtica al llarg del ingrés i, la bilirubina i la urea a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, la urea i la bilirubina a la setmana multipliquen la taxa de risc de morir durant el ingrés hospitalari per 1,012 i 1,1 per cada 1 punt que incrementa el seu valor, respectivament.

- **Factors pronòstics clínics i analítics al llarg del ingrés vs supervivència als 6 mesos d'evolució**

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
Urea a la setmana	1,014	1,007-1,021	0,000
Bilirubina a la setmana	1,06	1,007-1,112	0,025

En analitzar la infecció, la encefalopatia hepàtica al llarg del ingrés i, la bilirubina i la urea a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, la urea i la bilirubina a la setmana multipliquen la taxa de risc de morir als 6 mesos del ingrés hospitalari per 1,014 i 1,06 per cada 1 punt que incrementa el seu valor, respectivament.

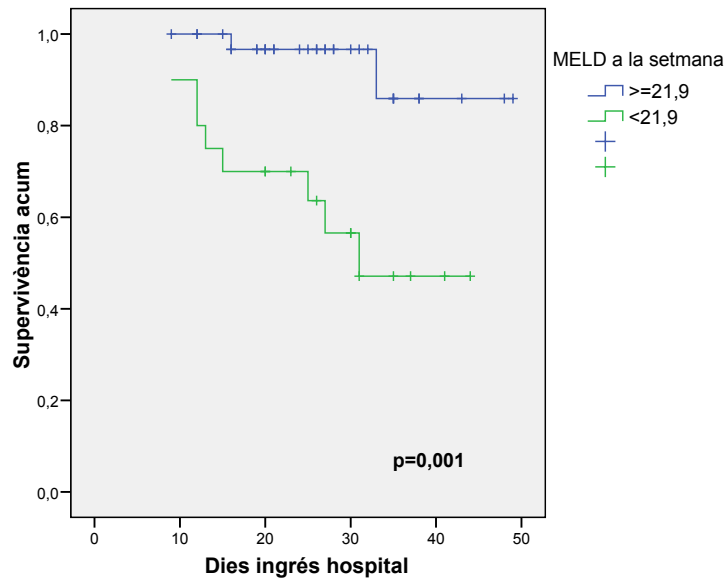
- **Factors pronòstics clínics i analítics al llarg del ingrés vs supervivència als 12 mesos d'evolució**

	Hazard Ratio (Funció de risc)	IC 95%	p
Urea a la setmana	1,014	1,008-1,021	0,000

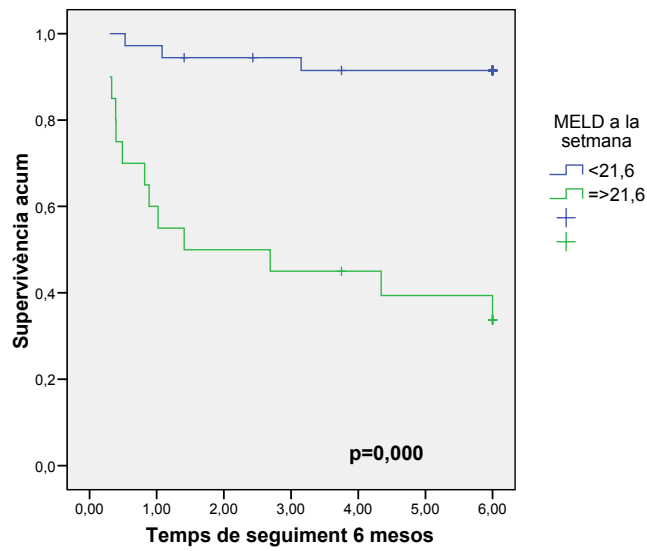
En analitzar la infecció, la encefalopatia hepàtica al llarg del ingrés i, la bilirubina i la urea a la setmana d'ingrés veiem que només, de forma independent, la urea a la setmana multiplica la taxa de risc de morir als 12 mesos del ingrés hospitalari per 1,014 per cada 1 punt que incrementa el seu valor.

III-. Corbes de supervivència respecte el MELD als 7 dies d'ingrés

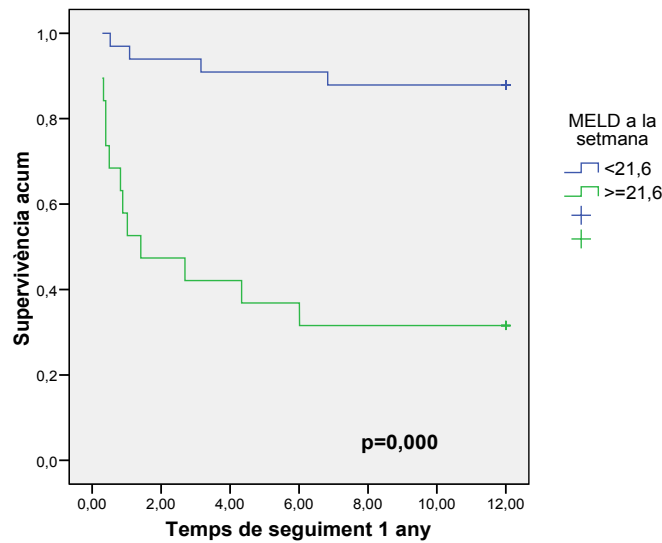
- Corba de supervivència a l'alta hospitalària



- Corba de supervivència als 6 mesos

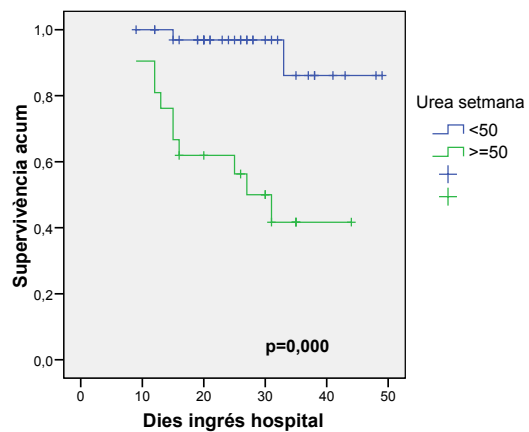
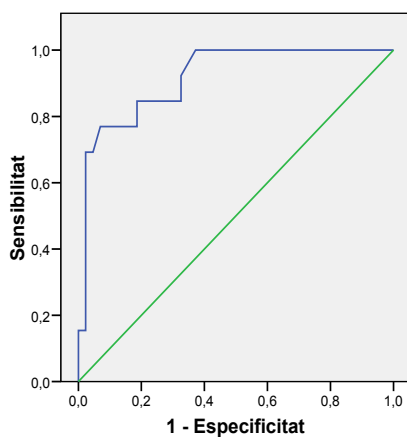


- **Corba de supervivència als 12 mesos**



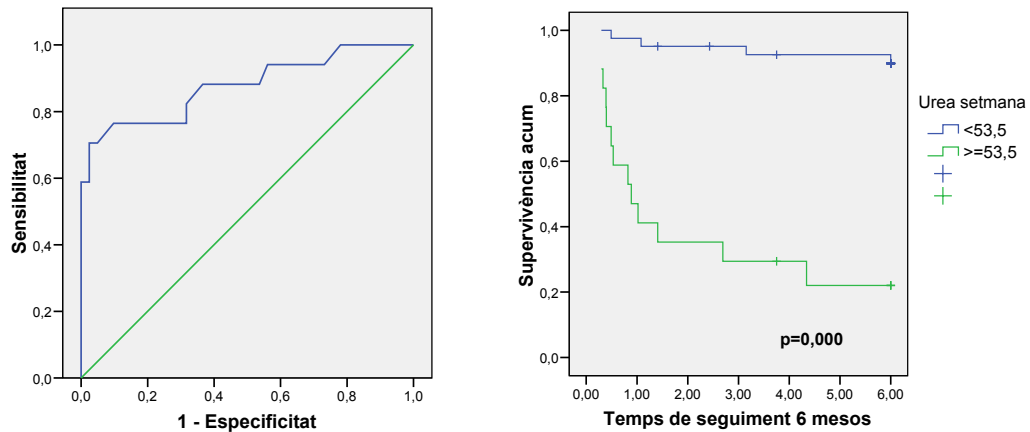
IV-. Corbes ROC i corbes de supervivència respecte la urea als 7 dies d'ingrés

- **Corba ROC i corba de supervivència a l'alta**



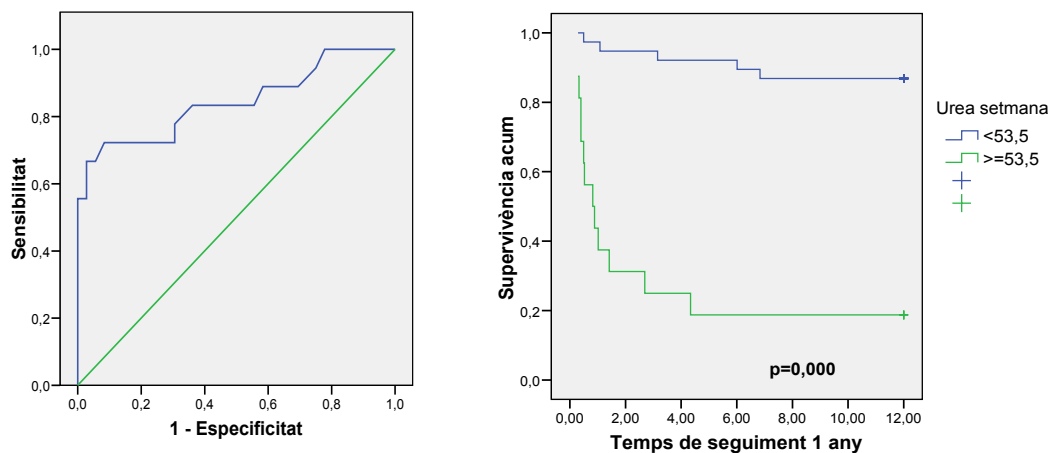
AUC 0,917. IC 95%: 0,84; 0,99 (p=0,000). El millor punt de tall per predir supervivència a l'alta hospitalària és 50 mg/dL amb un S 84,6% i E 81,4%.

- **Corba ROC i corba de supervivència als 6 mesos**



AUC 0,88 IC 95%: 0,77; 0,99 (p=0,000). El millor punt de tall per predir supervivència als 6 mesos de l'episodi és 53,5 mg/dL amb un S 76,5% i E 91,2%.

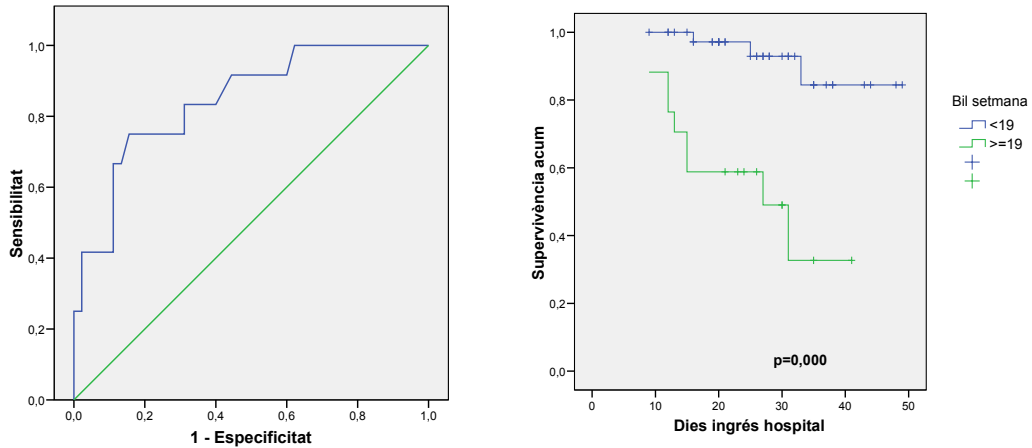
- **Corba ROC i corba de supervivència als 12 mesos**



AUC 0,84 IC 95%: 0,72;0,97 (p=0,000). El millor punt de tall per predir supervivència als 12 mesos de l'episodi és 53,5 mg/dL amb un S 72,2% i E 91,7%.

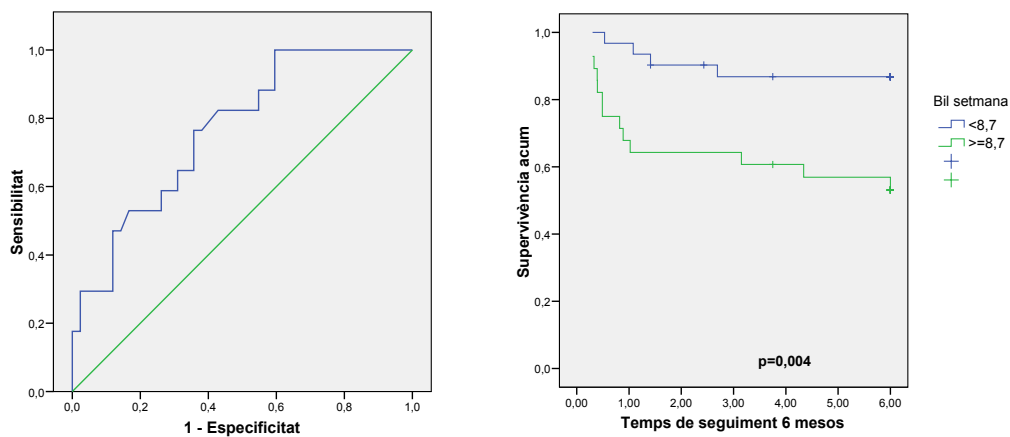
V-. Corbes ROC i corbes de supervivència respecte la bilirubina als 7 dies d'ingrés

- Corba ROC i corba de supervivència a l'alta hospitalària



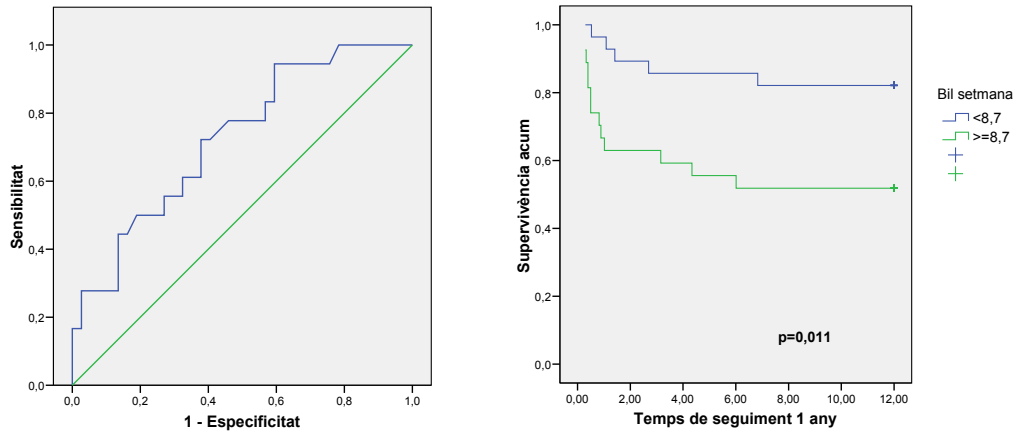
AUC 0,84 IC 95%: 0,72;0,97 (p=0,000). El millor punt de tall per predir supervivència a l'alta hospitalària és 19 mg/dL amb un S 75% i E 84%.

- Corba ROC i corba de supervivència als 6 mesos



AUC 0,77 IC 95%: 0,64;0,9 (p=0,002). El millor punt de tall per predir supervivència als 6 mesos de l'episodi és 8,7 mg/dL amb un S 76,5% i E 65,3%.

- **Corba ROC i corba de supervivència als 12 mesos**



AUC 0,73 IC 95%: 0,59;0,86 (p=0,007). El millor punt de tall per predir supervivència als 12 mesos de l'episodi és 8,7 mg/dL amb un S 72,2% i E 62,2%.

VII-. DISCUSSIÓ

La hepatitis alcohòlica greu té encara una mortalitat precoç elevada i les teràpies actuals no son del tot efectives, pel que és necessari una correcta estratificació pronòstica dels pacients^{1,7,9,11,15,17}. A tal efecte, en els darrers anys s'han elaborat diferents índexs i s'han validat d'altres preexistents per a la valoració pronòstica de la hepatitis alcohòlica^{12,13,22,24,25,26,27,28,29}.

El diagnòstic d'hepatitis alcohòlica greu es va establir per criteris clínics i analítics, que tal i com s'ha descrit en altres sèries diagnòstiquen amb fiabilitat la hepatitis alcohòlica. Aquesta fiabilitat diagnòstica també es va confirmar a la nostra sèrie, ja que en tots els episodis biopsiats es va confirmar el diagnòstic. Per tant, la utilitat de la biòpsia hepàtica radica en la seva capacitat per establir l'estadi evolutiu de la malaltia alcohòlica hepàtica, poder descartar altres causes d'hepatopatia sobreafegides i poder diagnosticar aquell subgrup de pacients que poden tenir un pitjor pronòstic per presentar canvis d'hepatitis alcohòlica sobre una cirrosi ja establerta^{1,7,18,19,21}. Aquest últim punt és important perquè pràcticament la totalitat dels pacients que ingressen per un episodi d'HAA greu presenten signes d'hipertensió portal.

Les complicacions objectivades durant el ingrés per HAA greu en la nostra sèrie no difereixen d'altres de publicades i presenten una distribució similar^{13,21,27} :

La descompensació ascítica va ser la complicació més freqüent i aquesta no va requerir un maneig diferent de l'ascites produïda en altres situacions.

Les complicacions infeccioses es van presentar en més de la meitat dels episodis (57,6%) i van ser la primera causa de mort en els nostres pacients. En aquest sentit, cal remarcar que no es va instaurar profilaxis antibiòtica de forma sistemàtica, ja que no s'ha demostrat de forma clara la seva eficàcia^{1,6,7}. La profilaxi antibiòtica es va instaurar des del primer dia d'ingrés en una tercera part dels pacients sense que presentessin de forma significativa menys complicacions infeccioses (64,1% enfront del 61,1%). Tampoc van haver diferències significatives en relació al tractament amb esteroides (73,7% en el grup tractat enfront del 66,7% del grup no tractat). Aquest fet es podria explicar perquè la causa fonamental per a no iniciar el tractament amb esteroides va ser l'existència o sospita d'un procés infecciós.

L'encefalopatia hepàtica es va donar en una 40% dels episodis. Es va associar a un pitjor pronòstic perquè reflexa una pitjor funció hepatocel·lular i per la seva associació amb les complicacions infeccioses, que representen la primera causa de mortalitat durant l'episodi d'HAA greu.

En la nostra sèrie varem recollir un menor percentatge d'alteracions renals. Només van haver 3 casos de síndrome hepatorenal (SHR), que es van tractar amb terlipressina i tots van morir.

Tots els pacients de la nostra sèrie van rebre tractament amb NET i la majoria (75%) es van tractar amb esteroides, basant-nos en dades recents que suggereixen l'efecte sinèrgic beneficiós d'ambdós tractaments en les HAA greus^{15,16}. Només es va haver de retirar el tractament amb esteroides en 3 casos per l'aparició d'una infecció. No varem poder extreure conclusions respecte a l'efecte de la NET en l'evolució de la malaltia ja que tots els pacients en van rebre. El tractament amb esteroides va consistir en l'administració de prednisolona 40mg/dia vo o ev (en cas d'intolerància oral). Es va instaurar en $\frac{3}{4}$ parts dels episodis, amb una mitja de tractament d'un mes. No es va poder demostrar un efecte beneficiós en la supervivència associada a l'ús d'esteroides respecte el grup de pacients no tractats, probablement degut al relativament nombre baix de la nostra mostra.

L'abstinència d'alcohol s'ha descrit com a peça clau del tractament dels pacients amb malaltia hepàtica alcohòlica, incloent l'HAA greu^{1,6,7}. En la nostra sèrie, només s'aconsegueix en una tercera part dels pacients. Aquesta va ser valorada a partir del primer control ambulatori post-hospitalització en base a l'anamnesi del pacient i dels familiars i dels controls analítics. En l'estudi de Domínguez i col·laboradors²⁴ no es va objectivar un efecte beneficiós de l'abstinència en la supervivència, que es va atribuir a l'elevada prevalença de cirrosi amb canvis irreversibles tot i l'assoliment de l'abstinència alcohòlica. En la nostra cohort, que també presenta un elevat percentatge de cirrosi, el grup abstinent va sobreviure més que els que no aconseguiren l'abstinència sense arribar a ser significativa la diferència (55% enfront del 30%). Aconseguir la deshabitació alcohòlica i mantenir l'abstinència un cop superat l'episodi d'hepatitis alcohòlica greu és una part important del tractament que condicionarà la supervivència a llarg termini dels pacients que sobreviuen a l'episodi agut d'HAA greu, tant si s'associa o no a una cirrosi establerta.

En el nostre estudi, varem fer un seguiment clínic i analític al ingrés, a la setmana, al mes, als 6 mesos, a l'any i als 5 anys de l'episodi. Les dades basals no difereixen respecte les observades en altres sèries^{13,24,25,26,27,28}. Les alteracions analítiques objectivades en el ingrés es van mantenir estables durant el primer mes en els pacients que van sobreviure i va ser a partir de l'any de seguiment, i clarament als 5 anys, en que s'observa una milloria analítica i de la funció hepàtica. Això s'explicaria perquè les dades corresponen a aquells pacients amb un millor pronòstic, que són aquells que han sobreviscut a l'episodi inicial i que no s'han perdut en el seguiment. Probablement, el grup de pacients amb pèrdua de seguiment després de l'alta representen aquells pacients amb un alcoholisme actiu i una malaltia hepàtica alcohòlica progressiva.

També varem recollir i calcular els diferents índexs pronòstics (Child, MELD, ABIC i Glasgow):

Tots els pacients que van ingressar presentaven una insuficiència hepatocel·lular moderada o greu amb una puntuació mínima de l'índex de Child de 8 punts. La funció hepàtica calculada amb el Child va experimentar una milloria a partir dels primers 6 mesos de seguiment.

Respecte al MELD, la mitjana calculada al ingrés va ser de 22, demostrant a l'igual que en altres sèries que el MELD presenta una bona correlació amb el valor de mDF per a classificar l'HAA en greu^{25,26}.

En el cas de l'ABIC, el valor mitjà al ingrés va ser de 6,8, que es considera com a HAA amb risc mig i tributària de mesures terapèutiques específiques. Cal mencionar que al ingrés hi ha un grup de pacients amb un ABIC inferior a 6,71, considerats de risc baix, tot i un mDF inicial superior a 32. Aquest fet ja es va descriure a la sèrie de Domínguez i col·laboradors²⁴, de la mateixa manera que es va constatar que un petit grup de pacients classificats com a no greus amb el mDF pertanyien al grup de risc entremig i alt amb l'ABIC. Durant el primer any de seguiment es va mantenir amb un valor mitjà de risc moderat.

L'índex de Glasgow no va demostrar ser efectiu en la nostra sèrie a l'hora de valorar correctament la gravetat dels episodis, amb un valor mitjà durant el ingrés i posteriorment inferior a 9.

En el nostre estudi, varem estratificar la mortalitat associada a l'episodi d'HAA greu en mortalitat precoç i mortalitat tardana. La mortalitat precoç s'ha definit clàssicament com aquella que té lloc en els primers 3 mesos^{10,12,24,25,26,29}. A tal efecte, varem registrar la mortalitat intrahospitalària, la mortalitat al mes i als 3 mesos. També, varem recollir dades de mortalitat als 6 mesos, ja que és el període mínim d'abstinència requerit per a la inclusió en llista de trasplantament, i varem valorar la mortalitat més tardana, a l'any i als 5 anys de l'episodi.

La mortalitat associada a l'episodi d'HAA greu és sobretot precoç^{1,5,7,23,25,26,27}. L'estada hospitalària mitjana de la nostra sèrie va ser de 25 dies, pel que a la nostra sèrie la mortalitat intrahospitalària i al primer més van ser semblants. Aproximadament, una quarta part dels pacients que van morir, ho van fer en els primers 15 dies d'ingrés, xifra que representa el 64% de la mortalitat intrahospitalària. Aquest fet reflecteix la necessitat d'una estratificació pronòstica precoç i la necessitat també d'iniciar de forma precoç els tractaments disponibles en els pacients amb un pitjor pronòstic. L'altra quarta part dels pacients morts de la nostra sèrie ho va fer durant el primer any. Ara bé, el 91% de les morts produïdes durant el primer any van tenir lloc en els primers 6 mesos, fet que limita la possibilitat del trasplantament hepàtic en aquests pacients tot i haver aconseguit l'abstinència enòlica. L'altra 25% dels pacients morts durant el seguiment ho van fer entre els següents 4 anys.

La mortalitat intrahospitalària va ser en la major part dels casos (43%) per una complicació infecciosa. Aquest fet es podria relacionar amb l'ampli ús del tractament amb esteroides, però no varem objectivar diferències en el risc d'aparició d'infeccions en els pacients tractats amb esteroides respecte els no tractats. Aproximadament, una tercera part de la mortalitat intrahospitalària es va atribuir a la pròpia HAA.

La supervivència global de la nostra sèrie va ser similar a la descrita en altres sèries^{10,12,19,22,24,27} amb un temps mitjà de 3 anys. La supervivència al mes és del 83,1% (IC 95%: 73,9-92,2%), similar a altres sèries de pacients tractats amb esteroides. La supervivència als 3 mesos, als 6 mesos i a l'any de seguiment va ser del 76,9%, 73,6% i 70,2%, respectivament.

En el nostre estudi, varem analitzar per una banda els factors pronòstics clínics i analítics de mortalitat de l'HAA greu i per una altra, la capacitat pronòstica dels diferents índexs. No varem tenir en compte factors pronòstics histològics donat el tamany de la nostra sèrie i el fet que la biòpsia no era un requisit indispensable per a la inclusió d'episodis. De totes maneres, en altres estudis els paràmetres clínics i analítics han estat superiors als paràmetres histològics en la seva capacitat per a predir mortalitat¹⁹.

El sexe i l'edat no van ser factors pronòstics independents de mortalitat. La variable clínica relacionada de forma significativa amb la mortalitat, sobretot intrahospitalària, va ser l'encefalopatia hepàtica. L'aparició de complicacions infeccioses i la SHR també varen ser factors independents de mal pronòstic a curt i llarg termini. En la mortalitat intrahospitalària, de forma basal la bilirubina i la urea van ser les úniques variables analítiques amb capacitat de predir mortalitat, mantenint-se només la urea basal com a factor predictor independent de mortalitat al mes, els 6 mesos i l'any. Per contra, la majoria de les variables analítiques als 7 dies (leucòcits, TP, bilirubina, urea, creatinina) adquireixen valor pronòstic de mortalitat. Aquest fet, probablement s'explicaria per l'efecte del tractament en l'evolució de l'HAA i la capacitat pronòstica dels canvis en les diferents variables als 7 dies, com ja s'ha descrit en altres sèries^{12,13}. En l'anàlisi univariant els paràmetres analítics amb valor pronòstic tant de forma basal com als 7 dies van ser la bilirubina i la urea plasmàtica.

Tots els índex pronòstics a excepció del Glasgow, calculats tant de forma basal com a la setmana d'evolució, van demostrar ser factors pronòstics de mortalitat, tant precoç com a l'any. En la nostra sèrie, l'índex de Glasgow no va ser capaç de predir correctament el risc de mortalitat dels nostres pacients, possiblement perquè tant l'edat com la xifra de leucòcits no són factors de risc independents a la nostra sèrie.. Cap dels índexs pronòstics calculats de forma basal o a la setmana d'ingrés va demostrar capacitat per predir mortalitat a llarg termini (5anys).

L'objectiu dels índexs pronòstics es detectar de manera precoç el major nombre de pacients amb risc elevat (sensibilitat), mantenint la capacitat de predir el percentatge de morts observades (especificitat). En aquest sentit, varem avaluar les corbes ROC dels diferents índexs en la nostra sèrie i varem calcular els millors punts de tall predictors de

mortalitat. En tots els casos, excepte per l'índex de Glasgow, varem obtenir resultats semblants a altres sèries ^{13,24,25,27,29}. La precisió a l'hora de predir mortalitat va ser major en els índexs calculats a la setmana d'ingrés respecte els basals.

Les millors AUCs i els valors de tall amb major sensibilitat i especificitat van ser els del MELD i l'ABIC a la setmana, tant per predir la mortalitat precoç com als 6 mesos i l'any.

Respecte al valor de MELD als 7 dies del ingrés, el millor punt de tall per a predir mortalitat va ser de 22 amb una sensibilitat (S) i especificitat (E) per a predir la mortalitat intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any de: S 82% i E 77%, S 81% i E 87% i S 77% i E 82%, respectivament.

Respecte al valor d'ABIC als 7 dies del ingrés, el millor punt de tall per a predir mortalitat intrahospitalària i als 6 mesos va ser de 8,5 amb una S i E de: S 82% i E 80% i S 88% i E 88%, respectivament. El millor punt de tall per a predir mortalitat als 6 mesos va ser de 8,4 (S 75% i E 80%).

El MELD presenta una AUC lleugerament superior a l'ABIC probablement perquè el càlcul d'ambdós índexs es basa en l'INR, la creatinina i la bilirubina, i l'ABIC inclou també el factor edat que en la nostra sèrie no va ser significatiu a l'hora de predir mortalitat.

Cap variable associada al tractament en la nostra sèrie (NET, esteroides i profilaxis antibiòtica) va ser un predictor independent de mortalitat. En el cas de la NET perquè la van rebre tots els pacients i en la resta de tractaments probablement per la mida petita de la mostra.

Varem decidir fer 2 anàlisis multivariants, per una banda incloent tots els índexs pronòstics i, per una altra, incloent les variables clíniques i analítiques amb significació estadística a l'univariant. En aquest últim anàlisi, varem incloure l'aparició de complicacions infeccioses i l'aparició d'EH durant el ingrés i la bilirubina i la urea als 7 dies. Tot i que la majoria de les variables analítiques als 7 dies tenien capacitat per predir mortalitat, varem escollir només la bilirubina i la urea, que a diferència de les altres mantenien la mateixa capacitat de forma basal i, a més, representaven la funció hepàtica i la funció renal, respectivament. No varem incloure l'aparició de SHR perquè en la nostra sèrie es va descriure un nombre insuficient de casos (3) per a tenir en compte en l'anàlisi estadístic.

En l'anàlisi multivariant dels índexs pronòstics, el MELD als 7 dies va ser l'únic índex pronòstic que es va mantenir com a factor independent predictor de mortalitat tant a curt com a mig termini, amb una odds ratio (OR) de 1,14, 1,15 i 1,16, respectivament.

En l'anàlisi multivariant dels factors clínics i analítics, la urea i la bilirubina als 7 dies d'ingrés van ser els únics paràmetres capaços de predir la mortalitat intrahospitalària i en els primers 6 mesos, amb una OR de 1,012 i 1,014 per a la urea i de 1,1 i 1,06 per a la bilirubina, respectivament. A l'any, només la urea es manté com a factor independent predictor de mortalitat amb una OR 1,014. Els millors punts de tall per a predir la mortalitat hospitalària van ser: una urea de 50 mg/dl amb una S 84,5% i una E 81,4%; i una bilirubina de 19 mg/dl amb una S 75% i una E 84%. Respecte a la mortalitat als 6 i als 12 mesos, els millors punts de tall van ser un valor de urea de 53,5 mg/dl (S 76,5% i 72,2% i E 91,2 i 91,7%, als 6 mesos i a l'any respectivament) i un valor de bilirubina de 8,7 mg/dl (S 76,5% i 72,2% i E 65,3 i 62,2%, als 6 mesos i a l'any respectivament). La urea va presentar una major precisió i especificitat a l'hora de predir mortalitat.

VII-. CONCLUSIONS

1. Factors pronòstics independents de mortalitat:

- Els factors predictors independents de mortalitat intrahospitalària i als 6 mesos varen ser la urea, la bilirubina i el MELD als 7 dies.
- Els factors predictors independents de mortalitat a l'any varen ser la urea plasmàtica i el MELD als 7 dies del ingrés.

2. Factors pronòstics de mortalitat:

- La causa més freqüent de mortalitat intrahospitalària és la infecciosa.
- L'aparició d'encefalopatia hepàtica durant el ingrés condiciona un pitjor pronòstic.
- La urea i la bilirubina als 7 dies d'ingrés són els factors analítics que millor prediuen mortalitat.
- Els millors valors d'urea i de bilirubina als 7 dies que prediuen la mortalitat intrahospitalària són 50 mg/dl i 19 mg/dl, respectivament.
- Els millors valors d'urea i de bilirubina als 7 dies que prediuen la mortalitat als 6 mesos i a l'any del ingrés són 53,5 mg/dl i 8,7 mg/dl, respectivament.
- Tot i que l'abstinència alcohòlica té tendència a millorar la supervivència a llarg termini no ho fa de forma estadísticament significativa.

3. Índexs pronòstics:

- Durant l'episodi d'HAA greu el càlcul del MELD, l'ABIC i el Child tant de forma basal com als 7 dies prediuen la mortalitat intrahospitalària, al mes, als 6 mesos i a l'any.
- El millor valor de MELD als 7 dies que prediu la mortalitat intrahospitalària, als 6 mesos i a l'any és de 22.
- Per predir la mortalitat als 5 anys no són útils els índexs pronòstics ni les variables clíniques ni analítiques.

4. Supervivència:

- La probabilitat acumulada de sobreviure al mes, als tres mesos, als 6 mesos i a l'any de l'episodi d'hepatitis alcohòlica va ser de 83%, 77%, 74% i 70%, respectivament.
- El temps mitjà de supervivència va ser de 36,3 mesos.

IX-. BIBLIOGRAFIA

- ¹ O'Shea R, Dasarathy S, Mc Cullough A, et al. Alcoholic Liver Disease. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2010; 51 (1): 307-328
- ² Perez-Carreras M. Hepatopatía alcohólica. *Patogenia. Gastroenterol Hepatol Cont* 2007; 6: 1-7
- ³ Caballería J. Hepatopatía alcohólica. Diagnóstico y clasificación. *Gastroenterol Hepatol Cont* 2007; 6: 8-11
- ⁴ Ruben A. Alcohol and the liver, *Curr Opin Gasroenterol* 2006; 22: 263-271
- ⁵ Fujimoto M, Uemura M, Kojima H et al. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res*, Vol 23, No 4, 1999; 33S-38S)
- ⁶ Crespo J, Garcia-Allés L, Pons-Romero F. Hepatopatía alcohólica. Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol Cont* 2007; 6: 12-19
- ⁷ David A Sass, Obaid S Shaikh. Alcoholic hepatitis. *Clin liver Dis* 2006; 10: 219-237
- ⁸ Halsted CH Nutrition and alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 2004; 24: 289-304
- ⁹ Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ et al Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: 1847-1853
- ¹⁰ Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RJ et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: individual data analysis of the last three randomized placebo-controlled double-blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2002; 36: 480-7
- ¹¹ Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with metanalyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 Jun; 27 (12): 1167-78.
- ¹² Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1363-1369
- ¹³ Louvet A, Naveau S, Abdelnour M et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with esterooids. *Hepatology* 2007; 45: 2348-1354
- ¹⁴ Stickel F, Hoehn B, Schuppan D et al. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 357-73
- ¹⁵ Cabre E, Rodríguez Iglesias P, Caballería J, Quer JC et al. Short and long-term outcome of severe alcoholic hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicentre randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36-4
- ¹⁶ Alvarez MA, Cabré E, Lorenzo-Zuñiga V et al. Combining esterooids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:1375-80
- ¹⁷ Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifyline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-58
- ¹⁸ Chedid A, Mendenhall C, Gartside P et al Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86 (2) N 2:
- ¹⁹ Orrego H, Israel Y, Blake J et al Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *Hepatology* 1983; Vol3 N 6: 896-905
- ²⁰ Pares A, Bosch J, Bruguera M, Rodes J. Características clínicas y criterios pronósticos en la hepatitis alcohólica. *Gastroenterología y Hepatología.* 1978; 1: 118-123
- ²¹ Fujimoto M, Uemura M, Kojima H et al. Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999; 23 (4): 33S-38S
- ²² Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr FL, Mezey E, White Jr RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9
- ²³ Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ et al Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: 1847-1853
- ²⁴ Dominguez M, Rincon D, Abrales JG et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (11): 2747-56
- ²⁵ Dunn W, Jamil LH, Brown LS et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-58
- ²⁶ Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterology* 2002; 2:2

²⁷ Srikureja W, Kyulo NL, Runyon B A, et al. Meld score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score o Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2005; 42: 700-706

²⁸ Tilg H, Kaser A. Predicting mortality by the Glasgow hepatitis score: the long awaited progress?, *Gut* 2005; 54: 1057-9

²⁹ Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-1179