



Concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México, en los pacientes con la forma severa la mortalidad es de 30 a 60%. La gammaglutamil transpeptidasa (GGT) es un parámetro sensible de enfermedad hepática inducida por alcohol, lo que sugiere que la GGT es un indicador de tejido hepático sano.

Objetivo: determinar si existe asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Material y método: estudio observacional, analítico, de cohorte, que incluyó 48 pacientes con hepatitis alcohólica severa, 24 pacientes tenían concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L y 24 pacientes con concentraciones menores de 300 U/L. Se midieron las concentraciones séricas de GGT y bilirrubinas totales al ingreso y posteriormente a los 28 días. Se registró si hubo encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto y se documentaron los días de estancia intrahospitalaria y el número de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica que ocurrieron en cada grupo.

Resultados: la asociación de GGT con la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica severa, a través de χ^2 fue de 2.087 con valor de $p = 0.149$, el RR fue de 0.643 con IC95% de 0.135 a 1.365. Para la encefalopatía hepática, la χ^2 fue de 4.463 con $p < 0.05$, el RR fue de 0.632 con IC95% de 0.403 a 0.99. Para la insuficiencia renal aguda la χ^2 fue de 7.056 con $p < 0.05$, el RR fue de 0.357, con IC95% de 0.153 a 0.836. La χ^2 para la hemorragia del tubo digestivo alto fue de 2.009 con $p > 0.05$ y RR de 4.000, con IC95% de 0.482 a 33.22. La aparición de procesos infecciosos dio como resultado una χ^2 de 4.364, con valor de $p < 0.05$. La respuesta al tratamiento obtuvo una χ^2 de 0.99, con valor de $p = 0.32$, con RR de 0.587 con IC95% de 0.203 a 1.693.

Conclusiones: las concentraciones séricas elevadas de GGT no se asociaron con menor mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, pero sí demostraron ser un factor protector contra algunas complicaciones. No se encontró asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la estancia intrahospitalaria, la respuesta al tratamiento y la concentración de bilirrubinas totales al ingreso y 28 días posteriores.

Palabras clave: hepatitis alcohólica severa, gammaglutamil transpeptidasa, mortalidad, encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones, hemorragia del tubo digestivo.

Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Alejandra Pedro-González,¹ César Emmanuel López-Véjar,¹ César Iván Elizalde-Barrera,² Jesús Guerrero-González³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Lizbeth Geuguer Chávez
Calle 314 núm.128
07420 México, DF
lizgeuguer@live.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Geuguer-Chávez L, Pedro-González A, López-Véjar CE, Elizalde-Barrera C, Guerrero-González J. Concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Med Int Méx 2014;30:11-23.



Serum Levels of Gamma Glutamyl Transpeptidase as Prognostic Indicator of Intrahospitalary Mortality in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis

Lizbeth Geuguer-Chávez,¹ Alejandra Pedro-González,¹ César Emmanuel López-Véjar,¹ César Iván Elizalde-Barrera,² Jesús Guerrero-González³

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

³ Physician adscribed to the Department of Internal Medicine, Hospital General de Iztapalapa, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, DF.

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis is one of the major health problems in Mexico, its mortality is 30%-60% in the severe form. The gamma glutamyl transpeptidase (GGT) is a sensitive parameter of liver disease induced by alcohol. The above data suggest that serum GGT can be an indicator of healthy liver tissue.

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

Material and method: An observational, analytic, cohort study included 48 patients in total with diagnosis of severe alcoholic hepatitis, 24 patients with higher than 300 U/L and 24 patients with lower than 300 U/L. Serum GGT and total bilirubin levels were measured at admission and at 28 days. Registering developing of hepatic encephalopathy, acute renal failure, infections, upper gastrointestinal bleeding and documenting the days of hospital stay (DHS) as well as number of deaths attributed to the alcoholic hepatitis presented in each group.

Results: The association of GGT with mortality in patients with severe alcoholic hepatitis using χ^2 was 2,087 with a value of $p = 0.149$, RR was 0.643 with CI 95% from 0.135 to 1.365. For hepatic encephalopathy, χ^2 was 4.463 with a $p < 0.05$, the RR was 0.632 with CI 95% from 0.403 to 0.99. For acute renal failure the χ^2 was 7.056 with a $p < 0.05$, the RR was 0.357, with CI 95% in 0.153 to 0.836. The χ^2 for upper gastrointestinal bleeding was 2.009 with a $p > 0.05$ and a RR of 4.000, with 95% CI 0.482 to 33.22. The infectious processes resulted in a χ^2 of 4,364, with a $p < 0.05$. The treatment response obtained a χ^2 of 0.99, with a p value = 0.32, with a RR of 0.587 with CI 95% in 0.203 to 1.693.

Conclusions: The elevated serum GGT was not associated to lower mortality in patients with severe alcoholic hepatitis; however, it showed to be a protective factor against complications such as hepatic encephalopathy, acute renal failure and infections, but not against upper gastrointestinal bleeding. There was no association between serum GGT levels and the number of days of hospital stay, response to treatment and bilirubin total levels at admission and 28 days after.

Key words: severe alcoholic hepatitis, gamma glutamyl transpeptidase, mortality, hepatic encephalopathy, acute renal failure, infections, gastrointestinal bleeding.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Lizbeth Geuguer Chávez
Calle 314 núm.128
07420 México, DF
lizgeuguer@live.com.mx

This article must be quoted:

Geuguer-Chávez L, Pedro-González A, López-Véjar CE, Elizalde-Barrera C, Guerrero-González J. Concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa. Med Int Méx 2014;30:11-23.



La hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. Representa una de las primeras causas de mortalidad general y la tercera en hombres de 15 a 64 años de edad. Este padecimiento constituye una de las principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con elevada tasa de mortalidad.

La mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica se relaciona estrechamente con la severidad del cuadro, de manera general se estima una mortalidad de alrededor de 15% a 30 días y de 39% a un año; sin embargo, cuando se considera la severidad, asciende a 20% en las formas leves y a 30-60% en la hepatitis alcohólica severa. En nuestro medio, de acuerdo con la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol perteneciente al Hospital General de México, la frecuencia de la enfermedad hepática inducida por alcohol es de 118/100,000 hombres y de 21/100,000 mujeres. La hepatitis alcohólica tiene una mortalidad elevada: aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100,000 habitantes.

La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico que se distingue por ictericia e insuficiencia hepática, que ocurre después de una ingestión significativa de alcohol (aproximadamente 100 gramos al día).

Las vías de metabolismo del etanol generan especies reactivas de oxígeno que son inductoras potenciales de la peroxidación lipídica, lo que causa muerte del hepatocito por necrosis o apoptosis. Las altas concentraciones de endotoxemia también se han documentado entre pacientes con hepatitis alcohólica aguda, probablemente a causa de un incremento de la permeabilidad intestinal. La endotoxina (lipopolisacárido, LPS) se une a la proteína fijadora de LPS y este complejo ataca a la molécula CD14 sobre las células de Kupffer que dispara las vías de activación de éstas. Una variedad de citocinas son incremen-

tadas por el aumento de la respuesta de Th1, en particular el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factores quimiotácticos como la IL-8, que causan migración de leucocitos polimorfonucleares en los lóbulos hepáticos.

En los pacientes con hepatitis alcohólica sobreviene un espectro amplio de manifestaciones clínicas, alrededor de 60% de los pacientes con hepatitis alcohólica leve a moderada permanecen asintomáticos; sin embargo, puede manifestarse el cuadro completo característico con hepatomegalia dolorosa, ictericia, fiebre, malestar, letargia, anorexia, náusea y vómito. La hepatitis alcohólica severa se distingue por leucocitosis marcada, fiebre, hepatomegalia e ictericia e, incluso, puede manifestarse como un cuadro de insuficiencia hepática aguda, así como encefalopatía hepática.

En la hepatitis alcohólica aguda los estudios de laboratorio revelan concentraciones séricas elevadas de la AST y la ALT, pero las concentraciones séricas de AST son dos veces mayores al límite normal superior, aunque raramente mayores de 300 UI por mililitro, mientras las concentraciones de ALT son más bajas. La relación de las concentraciones de AST con las de ALT es generalmente mayor de 2, aunque este hallazgo no es específico ni sensible, aunque cuando las concentraciones séricas de AST superan 300 UI por mililitro, esta relación de AST/ALT mayor de 2 puede observarse en 80% de los pacientes. El recuento de leucocitos en sangre periférica con conteo de neutrófilos, las concentraciones séricas de bilirrubinas y la INR (razón internacional normalizada) son elevados. Otros parámetros bioquímicos y hematológicos que se observan con frecuencia en la hepatitis alcohólica incluyen: hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperferretinemia. Otro parámetro de laboratorio que se modifica en los pacientes con lesión hepática inducida por alcohol son las concentraciones

séricas de gammaglutamil transpeptidasa (GGT), se ha observado que su elevación es más sensible (70%) pero menos específica (65-80%) que la elevación de la AST o ALT en las personas con consumo excesivo de alcohol.

La GGT es una enzima que facilita el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares y juega un papel clave en el metabolismo del glutatión. La GGT se encuentra en las células hepáticas y las células epiteliales de los conductos biliares. La exposición a fármacos y otras sustancias induce hiperactividad de las mitocondrias (inducción enzimática), entre éstas se incluyen insecticidas, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y específicamente alcohol. Sin embargo, el incremento de GGT dos veces por arriba del límite normal superior en pacientes con una relación AST/ALT mayor de 2 es altamente sugerente de abuso de alcohol. Bellini y colaboradores, en 1996, realizaron la separación y determinación de isoenzimas de la GGT a través de electroforesis en 20 pacientes alcohólicos y estos resultados se compararon con los de 50 voluntarios sanos, 43 afectados por infección crónica por virus de hepatitis C, 36 pacientes con cirrosis postinfección por virus de hepatitis B o C y 52 pacientes epilépticos con tratamiento antiepileptico por largo tiempo. Se obtuvieron 11 isoenzimas denominadas 0a, 0b, 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a y 4b. En los pacientes alcohólicos se determinaron nueve fracciones y los patrones electroforéticos observados fueron significativamente diferentes a los observados en los voluntarios sanos y en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C o con cirrosis posthepatitis. No se observaron diferencias en los patrones electroforéticos de los pacientes con abuso de alcohol y los pacientes epilépticos. En los pacientes alcohólicos se observaron diferencias significativas entre los patrones electroforéticos en relación con el grado de daño hepático, los patrones electroforéticos de pacientes con cirrosis relacionada con la

ingestión de alcohol y la cirrosis posthepatitis difirieron significativamente. La separación de las múltiples isoenzimas de la GGT fue altamente sensible y reproducible, de tal forma que fue propuesta como estudio complementario para el diagnóstico de la enfermedad hepática inducida por alcohol. Algunos autores sugieren que la elevación de las isoenzimas de la GGT puede mejorar la especificidad de la GGT total, se cree que puede existir correlación entre los tipos de isoenzimas y las diferentes condiciones clínicas.

Entre los sistemas de calificación de la severidad de la enfermedad hepática inducida por alcohol está el de Child-Pugh-Turcotte (CPT), frecuentemente utilizado en los pacientes con cirrosis, que incluye variables clínicas y de laboratorio, y la Función Discriminante de Maddrey (FDM), que se ha aplicado de manera amplia en los pacientes con hepatitis alcohólica. Otros modelos clínicos matemáticos usados más recientemente son el Modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Terminal (*Model for End-stage Liver Disease, MELD*) y la Calificación de Glasgow de Hepatitis Alcohólica (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS*), las cuales buscan establecer herramientas más efectivas para predecir la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica. Actualmente, el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda el uso de la FDM para establecer la severidad de los pacientes con hepatitis alcohólica, se estableció un valor de referencia igual o mayor a 32 puntos que se considera un parámetro para el inicio de tratamiento con corticoesteroides. Srikureja y colaboradores, basados en un análisis retrospectivo que incluyó 202 pacientes hospitalizados con diagnóstico de hepatitis alcohólica, a quienes se otorgó la calificación MELD a su ingreso y posterior a la primera semana, sugirieron que los puntajes obtenidos fueron predictores independientes significativos de mortalidad intrahospitalaria y valoraron mejor la severidad del cuadro de hepatitis alcohólica que el sistema de calificación FDM o de Child-Pugh-



Turcotte. En este panorama, debido a la limitada capacidad de la FDM para predecir la mortalidad a corto plazo en los pacientes con hepatitis alcohólica, es necesario el establecimiento de un nuevo indicador pronóstico, por lo que resulta de suma importancia identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de una intervención terapéutica más agresiva de aquellos para los que el riesgo del tratamiento supera al beneficio.

La gammaglutamil transpeptidasa (GGT) es un parámetro bioquímico sensible en la enfermedad hepática inducida por alcohol. Estudios previos han observado una relación entre las concentraciones séricas de GGT y los diferentes grados de severidad de la enfermedad hepática inducida por alcohol. Estos datos sugieren que la elevación significativa de las concentraciones séricas de GGT en pacientes con hepatitis alcohólica severa podría ser útil como indicador de tejido hepático capaz de mostrar una respuesta inflamatoria al estímulo lesivo ocasionado por el alcohol, por lo que podría esperarse que la mayor cantidad de tejido hepático viable tendrá mayor índice de regeneración y, por tanto, mejor respuesta al tratamiento y una evolución más satisfactoria con mejoría del pronóstico y menor mortalidad. Así, resulta importante analizar si las concentraciones séricas de GGT se asocian con la mortalidad de los pacientes con hepatitis alcohólica severa durante su estancia intrahospitalaria, y si pueden ser útiles como indicador pronóstico y, en consecuencia, de mortalidad.

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre las concentraciones séricas de gammaglutamil transpeptidasa y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, de cohorte, que incluyó 48 pacientes con diagnóstico de

hepatitis alcohólica severa, que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y el Hospital General Xoco, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal, en el periodo comprendido del 1 de diciembre de 2011 al 31 de agosto de 2012. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad de 18 a 59 años, del sexo masculino o femenino, con criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de hepatitis alcohólica, puntaje de severidad según la Función Discriminante de Maddrey igual o mayor a 32 puntos, independientemente del tratamiento con prednisona o pentoxifilina. Los criterios de no inclusión fueron: pacientes con antecedentes de hepatopatía no alcohólica (cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, otras causas de cirrosis hepática no alcohólica y esteatosis hepática no alcohólica), pacientes con serología positiva para hepatitis B y C, con serología positiva para VIH, con ingestión de fármacos como fenobarbital, fenitoína y carbamazepina u otros fármacos hepatotóxicos en los últimos dos meses, con exposición ocupacional a insecticidas y pacientes con enfermedades pancreáticas, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal, diabetes, hipertiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El criterio de interrupción fue: pacientes que no consintieron continuar en el estudio, y los criterios de eliminación fueron: la deserción voluntaria y pacientes que no tuvieran determinación de concentraciones séricas de GGT al ingreso. Los pacientes se incluyeron a través de un muestreo aleatorio simple. Previa información al paciente de la naturaleza del estudio y una vez que éste aceptó la participación en el mismo a través de la firma del consentimiento informado, se recabaron los datos iniciales por medio de una hoja de recolección de datos, posteriormente se determinaron las concentraciones séricas de GGT al ingreso al servicio de Medicina Interna y a los 28 días. Durante la hospitalización de los pacientes se registró la ocurrencia de

complicaciones, como encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto; se documentaron los días de estancia intrahospitalaria y las muertes ocurridas en cada grupo.

Análisis estadístico

Una vez terminado el seguimiento de los pacientes se procedió a la tabulación de los datos recolectados y posteriormente a su aplicación en los programas de estadística. En cuanto a la estadística descriptiva, se obtuvieron porcentajes, medias, promedios, desviación estándar y variancias. Para el análisis de las asociaciones entre la variable independiente (concentraciones séricas de GGT) y las variables dependientes: mortalidad, encefalopatía hepática, insuficiencia renal aguda, infecciones y hemorragia del tubo digestivo alto, así como la respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba de χ^2 , con la posterior estimación de riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza (IC), se aplicó la prueba t de Student para el análisis estadístico de las concentraciones séricas de GGT con los días de estancia intrahospitalaria y de las concentraciones de bilirrubinas totales al ingreso y a los 28 días. Se establecieron IC95%, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

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

Cálculo de la muestra

Por tratarse de un estudio de cohorte, se ocupó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra:

Donde

n: número de pacientes

Z_{α} : 1.96 para el 95% de confianza.

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

q: 1-p

d: diferencia que se espera encontrar.

Sustitución

n: número de pacientes

Z_{α} : 1.96 para el 95% de confianza.

p: 55% (0.55).

q: 0.45 (1-0.55).

d: 20% (0.20)

El tamaño de la muestra necesario para el estudio según la fórmula sería:

$$n = 3.8416 \times 0.55 \times 0.45 / 0.04 = 23.7699.$$

Por tanto, se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L, en un segundo grupo se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L, para un total de 48 pacientes.

RESULTADOS

Más de 90% de los pacientes incluidos eran del sexo masculino, sólo 3 pacientes eran del sexo femenino, de las cuales el promedio de edad fue mayor comparado con la media de edad de los hombres. El promedio del Índice de Maddrey fue mayor en los hombres, comparado con el de las mujeres. Entre los hombres la concentración más elevada de GGT que tuvo mayor frecuencia varió de 100 a 300 U/L, con media de 374.05 ± 243.496 U/L (Figura 1). Se consideró desenlace primario la mortalidad atribuida a la hepatitis alcohólica severa y su asociación con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L al ingreso se realizó a través de la prueba de χ^2 ,

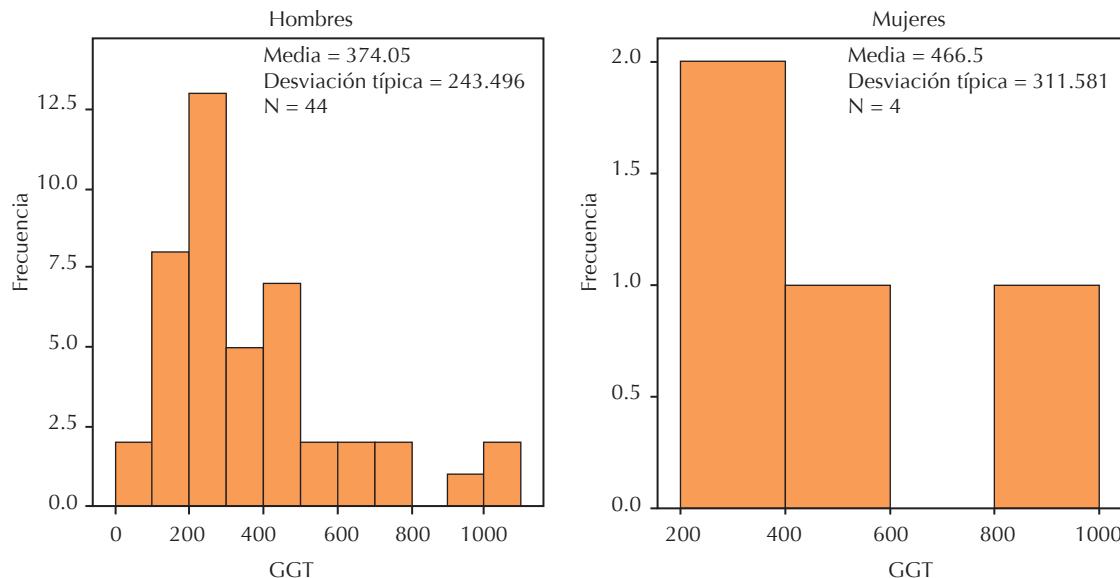


Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo con respecto a las concentraciones séricas de GGT al ingreso.

con resultado de 2.087, con valor de $p = 0.149$. El riesgo relativo (RR) de las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L en relación con la mortalidad asociada con hepatitis alcohólica severa fue de 0.643 con IC95% de 0.135 a 1.365 (Figura 2). Se consideraron desenlaces secundarios la encefalopatía hepática, la hemorragia del tubo digestivo alto, la insuficiencia renal aguda y las infecciones en asociación con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L. Con respecto a la encefalopatía hepática, la prueba de χ^2 fue de 4.463 con $p < 0.05$. El RR fue de 0.632 con IC95% de 0.403 a 0.99 (Figura 3). En cuanto a la insuficiencia renal aguda, la prueba de χ^2 fue de 7.056 con $p < 0.05$ (Figura 4). El RR fue de 0.357, con IC95% de 0.153 a 0.836. La prueba de χ^2 para la asociación entre la hemorragia del tubo digestivo alto con las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L fue de 2.009 con $p > 0.05$ y RR de 4.000, con IC95% de 0.482 a 33.22 (Figura 5). La prueba de χ^2 con respecto a procesos infecciosos resultó

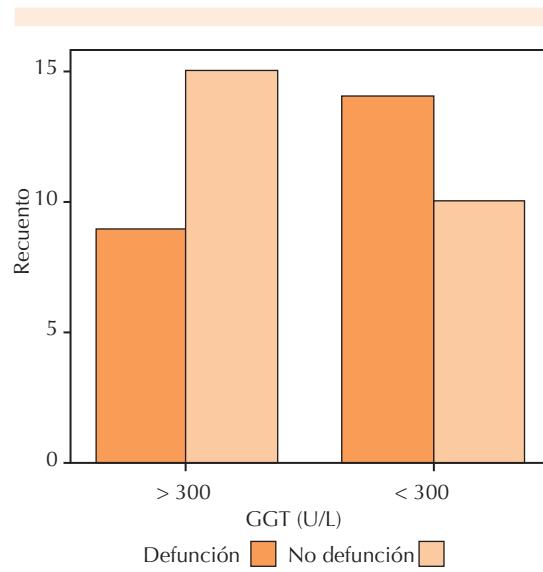


Figura 2. Relación entre la mortalidad y concentraciones séricas de GGT.

en un valor de 4.364, con valor de $p < 0.05$, no pudo establecerse la estimación del riesgo

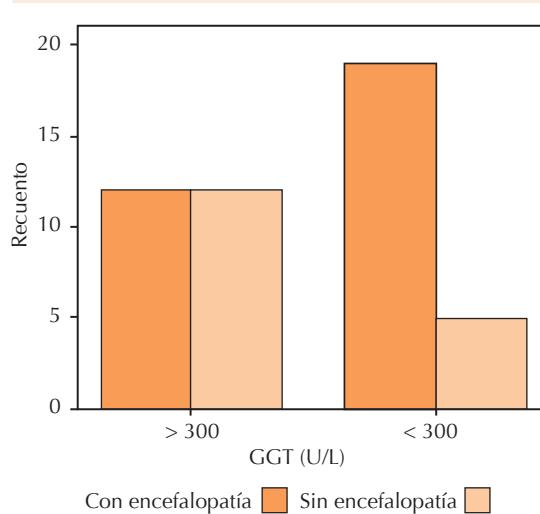


Figura 3. Relación entre encefalopatía hepática y concentraciones séricas de GGT.

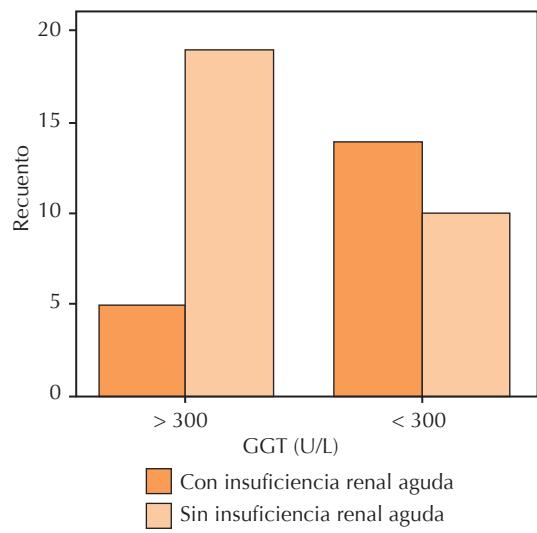


Figura 4. Relación entre insuficiencia renal aguda y concentraciones séricas de GGT.

relativo, por ausencia de procesos infecciosos en los pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L (Figura 6).

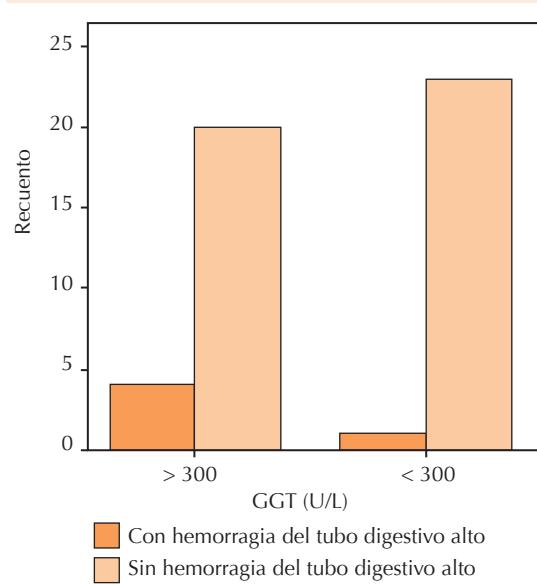


Figura 5. Relación entre hemorragia del tubo digestivo alto y concentraciones séricas de GGT.

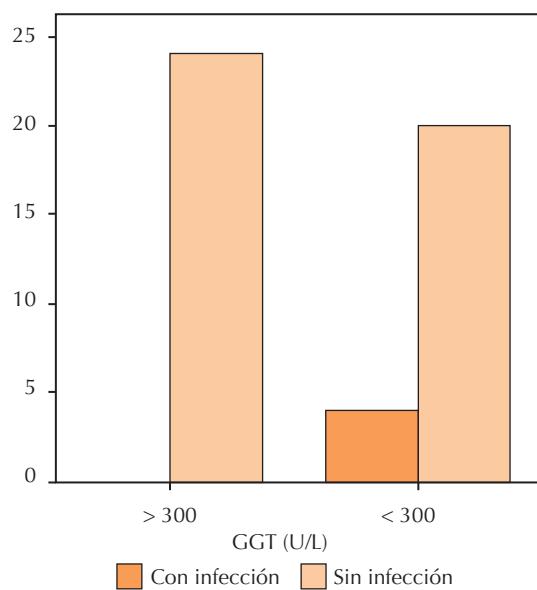


Figura 6. Relación entre infecciones y concentraciones séricas de GGT.

Los pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L tuvieron una media de 12.08 días de estancia hospitalaria, en comparación con 11.29 días en el grupo de pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L.

Ambos grupos tuvieron variancias homocedásticas, con medias sin diferencias estadísticamente significativas. Se reportó una prueba t de Student de 0.341, con $p = 0.735$ (Figura 7).

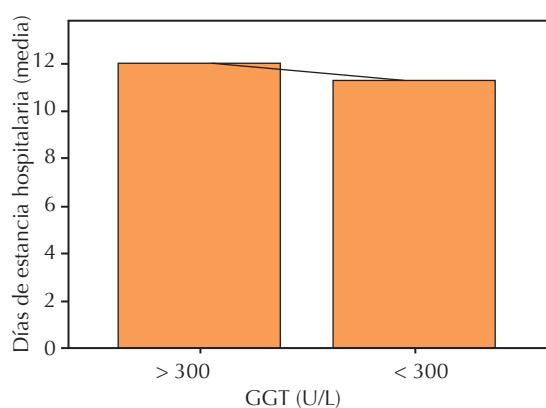


Figura 7. Relación entre la media de los días de estancia intrahospitalaria y concentraciones séricas de GGT.

Con respecto a la progresión de la insuficiencia hepática, la asociación de las concentraciones séricas de GGT y la respuesta al tratamiento (respondedores y no respondedores), la prueba χ^2 fue de 0.99, con valor de $p = 0.32$. La estimación del RR fue de 0.587 con IC95% de 0.203 a 1.693 (Figura 8).

Se compararon además las medias de los valores de bilirrubinas totales al ingreso o basales y a los 28 días; en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L la media de bilirrubinas totales basales fue de 14.67 ± 8.902 , mientras que en los pacientes con concentraciones séricas de

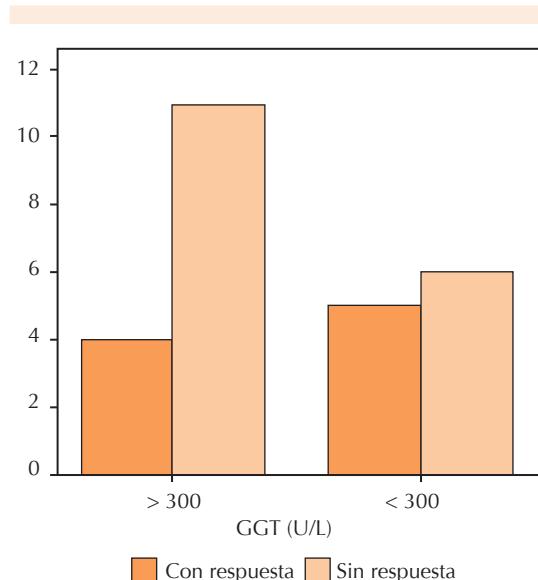


Figura 8. Relación entre la respuesta al tratamiento y concentraciones séricas de GGT.

GGT menores de 300 U/L fue de 16.45 ± 8.630 . La media de bilirrubinas totales a los 28 días en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L fue de 14.27 ± 10.886 , mientras que en los pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 300 U/L la media fue de 11.36 ± 6.860 . En cuanto a los valores de bilirrubinas totales basales, la diferencia entre las medias en ambos grupos fue homocedástica con valor de $p > 0.05$. Con respecto a los valores de bilirrubinas totales a los 28 días, se realizó la prueba t de Student con la que se obtuvo un resultado de 0.776 con valor de $p > 0.05$ (Figura 9).

Con el objetivo de encontrar una asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, se determinaron percentiles de los valores de las concentraciones séricas de GGT, posteriormente se agruparon en cuartiles y se decidió dicotomizar a estos grupos, en el primer grupo se integraron los pacientes ubicados en

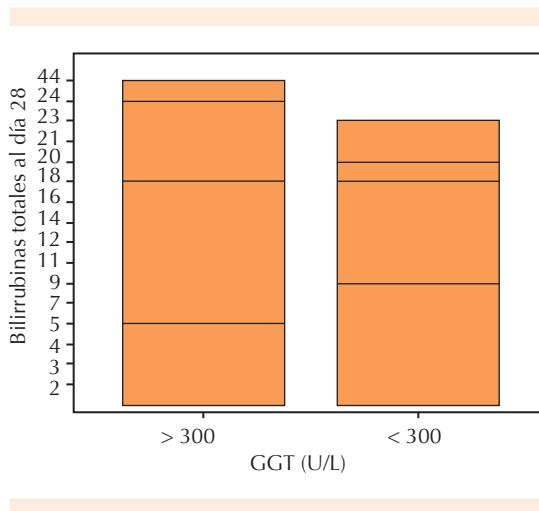


Figura 9. Relación entre las concentraciones séricas de GGT y los valores de bilirrubinas totales a 28 días del ingreso.

los cuartiles 1 y 4 y en un segundo grupo a los pacientes en los cuartiles 2 y 3 (Figura 10). Estos datos se colocaron en una tabla de contingencia en relación con la mortalidad y se asociaron estas variables a través de la prueba de c-, obteniéndose un valor de 4.090 con valor de p de 0.043. La estimación del RR entre los grupos de cuartiles y la mortalidad ocurrida fue de 1.84 con IC95% de 0.978 a 3.462.

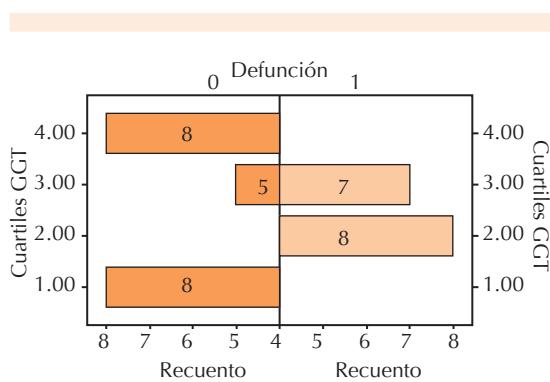


Figura 10. Relación entre la mortalidad y las concentraciones de GGT expresadas en cuartiles.

DISCUSIÓN

Se observó un marcado predominio del sexo masculino entre los pacientes con hepatitis alcohólica severa, esto probablemente debido al patrón de consumo que muestra este grupo con respecto a las mujeres.

Para el análisis del desenlace primario, definido como el número de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica severa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de concentraciones séricas de GGT mayores y menores de 300 U/L. Sin embargo, a pesar de que el riesgo relativo fue de 0.643, lo que indicaría ser un factor protector, el intervalo de confianza de 0.135 a 1.365 es muy amplio y el límite superior sobrepasa la unidad, por lo que no se considera estadísticamente significativo; no obstante, esto podría deberse al tamaño de la muestra, ya que el número de pacientes incluidos en el estudio fue pequeño, por lo que resultaría importante retomar el estudio con una muestra mayor.

Con respecto al desenlace secundario de encefalopatía hepática en asociación con las concentraciones séricas de GGT, se encontró una diferencia estadísticamente significativa. A la estimación del RR, se obtuvo un resultado de 0.632 con IC que no pasa la unidad, por tanto, las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L al ingreso de los pacientes con hepatitis alcohólica severa demostraron ser un factor protector contra la encefalopatía hepática. Esta asociación era esperada debido a que al haber cantidades mayores de tejido hepático viable, hay mayor depuración hepática de amonio.

Una situación similar se observó con respecto a la insuficiencia renal aguda y las infecciones, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre estas variables y las concentraciones séricas de GGT, mientras que las



concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L demostraron ser un factor protector contra la insuficiencia renal aguda a la estimación del RR; con respecto a la aparición de infecciones no se logró estimar el RR por la ausencia de las mismas en el grupo de pacientes con GGT mayor de 300 U/L.

La ocurrencia de hemorragia del tubo digestivo alto se comportó de manera contraria, ya que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en relación con las concentraciones séricas de GGT. Al estimar el RR, las concentraciones séricas de GGT mayores de 300 U/L no demostraron ser un factor protector contra la hemorragia del tubo digestivo alto. Esto tiene sentido si se considera que una causa frecuente de hemorragia del tubo digestivo alto en los pacientes con insuficiencia hepática son las várices esofágicas y la gastropatía portal hipertensiva, por lo que a mayor grado de cirrosis, hay más propensión a la hipertensión portal y, en consecuencia, a las várices esofágicas y la gastropatía, lo que tendría mayor relación con concentraciones séricas menores de GGT.

Se decidió hacer el análisis a través de percentiles de los valores séricos de GGT estableciendo la división de grupos por cuartiles, se observó una marcada distribución de la mortalidad en los pacientes que pertenecían a los cuartiles 1 y 4 (concentraciones séricas de GGT menores de 190.5 y mayores de 447, respectivamente), por lo que puede decirse que la mayor incidencia de mortalidad ocurrió con concentraciones bajas y elevadas de GGT, esto podría deberse a que si antes del cuadro de hepatitis alcohólica el paciente tiene cierto grado de cirrosis (en el caso de los pacientes con concentraciones séricas de GGT menores de 190.5 U/L), tendrá más complicaciones, como hemorragia del tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática

empeorando el pronóstico, por el contrario, al haber mayor reserva de tejido hepático viable (pacientes con concentraciones séricas de GGT mayores de 447.0 U/L), habrá mayor respuesta inflamatoria, lo que ocasiona un cuadro clínico más severo.

A este respecto, a pesar de haber obtenido valores significativos de χ^2 y de p, a la estimación del riesgo relativo ocurre lo mismo que en el análisis anterior, encontrándose un intervalo de confianza con límite inferior menor a la unidad, por lo que nuevamente no nos permite considerarlo estadísticamente significativo.

En el análisis de los días de estancia hospitalaria en relación con las concentraciones séricas de GGT no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo que indica que los días de estancia hospitalaria están determinados por otras variables, probablemente la severidad del cuadro o el tratamiento administrado.

A fin de evaluar la progresión de la insuficiencia hepática durante la estancia hospitalaria de los pacientes con hepatitis alcohólica severa, se analizó un subgrupo de pacientes en los que se determinó la respuesta al tratamiento; sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa en relación con las concentraciones séricas de GGT. Lo anterior podría deberse a que el número de pacientes que cumplieron los criterios de respondedor en cada grupo fue pequeño, además, habría que considerar el número de pacientes que recibieron prednisona vs los que recibieron pentoxifilina.

Se obtuvieron y compararon las medias de cada grupo de las concentraciones séricas de bilirrubinas totales basales y a 28 días. La diferencia entre las medias en ambos grupos de pacientes fue homocedástica y no hubo diferencia estadísticamente significativa de los valores basales ni al día 28.

CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de GGT y menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Las concentraciones séricas elevadas de GGT (mayores de 300 U/L) no mostraron ser un factor protector contra la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa. Sin embargo, hace falta realizar más estudios, tal vez con un número mayor de pacientes, a fin de determinar la asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, y establecer a la GGT como un indicador pronóstico de mortalidad en este grupo de pacientes.

A pesar de no encontrar diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad, en relación con las complicaciones propias de los pacientes con hepatitis alcohólica severa, las concentraciones séricas elevadas de GGT demostraron ser un factor protector contra la encefalopatía hepática, la insuficiencia renal aguda y las infecciones, con diferencia estadísticamente significativa, contrario a lo que respecta a la hemorragia del tubo digestivo alto, para la cual no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa con respecto a las concentraciones séricas de GGT.

El número de días de estancia intrahospitalaria no se asoció con los valores de GGT en los pacientes con hepatitis alcohólica severa.

Con respecto a la asociación entre las concentraciones séricas de GGT y la progresión de la insuficiencia hepática (definida por la respuesta al tratamiento) en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, es necesario

realizar más estudios al respecto considerando el tipo de tratamiento establecido y la existencia de daño hepático crónico asociado.

Las concentraciones de bilirrubinas totales basales y a 28 días no se asociaron con las concentraciones séricas de GGT, esto probablemente se relacione con el tipo de tratamiento establecido (prednisona vs pentoxifilina) al inicio del cuadro, así como con el número tan pequeño de los pacientes respondedores.

Al establecer las concentraciones de GGT por cuartiles, se encontró que la mayor incidencia de muertes atribuidas a la hepatitis alcohólica severa ocurrió con concentraciones séricas de GGT en los extremos, menor de 190.5 U/L (cuartil 1) y mayor de 447 U/L (cuartil 4); en el primer caso, puede deberse a la existencia de poco tejido capaz de recuperarse del estado inflamatorio, así como su asociación con complicaciones por un estado de insuficiencia hepática crónica basal. Sin embargo, si la reserva de tejido hepático sano es mayor (traducido por concentraciones séricas elevadas de GGT), la respuesta inflamatoria podría ser más severa, lo que se asocia con peor pronóstico.

Se requieren más estudios para determinar la utilidad de las concentraciones séricas de GGT como indicador pronóstico de mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica, ya que al ser una entidad frecuente en nuestro medio con alto porcentaje de mortalidad, contar con un marcador bioquímico accesible en la mayor parte de los laboratorios, sencillo de realizar y barato resultaría muy útil, sobre todo en las unidades hospitalarias que carezcan de mayores recursos para su abordaje y toma de decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Eng J Med 2009;360:2758-69.



2. Méndez Sánchez N, Almeda Valdés P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatology* 2005;4:32-42.
3. Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, et al. Alcoholic liver disease – Pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151-1161.
4. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 1995. Principales causas de mortalidad general. México: SSA, 1995;69.
5. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006;10:219-237.
6. Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Servín-Caamaño AI, et al. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
7. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:108-113.
8. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:484-500.
9. Bellini M, Tumino E, Giordan R, et al. Serum Y-glutamyl-transpeptidase isoforms in alcoholic liver disease. *Alcohol & Alcoholism* 1997; 32:259-266.
10. Haber PS, Warner R, Seth D, et al, Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis, review. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1332-1344.
11. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-4912.
12. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, et al. Comparison of the combined marker Ggt–Cdt and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol & Alcoholism* 2006;41:528-533.
13. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172.
14. Haren MT, Li M, Petkov J, et al. Alcohol, metabolic risk and elevated serum gamma-glutamyl transferase (GGT) in Indigenous Australians. *BMC Public Health* 2010;10:454.
15. Guo-Qing H, Cheng-Yong Q, Rong-Hua S. The analysis of g-glutamyl transpeptidase gene in different type liver tissues. *World J Gastroenterol* 2003;9:276-280.
16. Chen J, Conigrave KM, Macaskill P, et al. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyl-transferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking. *Alcohol & Alcoholism* 2003;38:574-582.
17. Laatikainen T, Alho H, Virtainen E, et al. Self-reported alcohol consumption and association to carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase in a random sample of the general population in the Republic of Karelia, Russia and in North Karelia, Finland. *Alcohol Alcoholism* 2002;37:282-288.
18. Chao-Hui Y, Cheng-Fu X, Hua Y, et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo- controlled clinical trials. *World J Gastroenterol* 2010;16:2435-2439.
19. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9:103-134.
20. Wakim-Fleming J, Mullen KD. Long-term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:135-149.
21. Argimón J, Jiménez J. Métodos de investigación. Madrid: Ediciones Harcourt, 2000.