

2015

Mortalidad asociada a la hepatitis alcohólica

Factores de riesgo, impacto del uso de corticoides y aplicación de los scores predictivos.

Autora: Maria Agustina Rodil

Tutor: Julio Vorobioff

Estadística: Lic. Lucía Hernández

Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica

Mortalidad asociada a la hepatitis alcohólica. | 1

Universidad Nacional de Córdoba



ÍNDICE

<i>Índice</i>	<i>Página 1</i>
<i>Introducción</i>	<i>Página 2</i>
<i>Objetivos</i>	<i>Página 3</i>
<i>Pacientes y métodos</i>	<i>Páginas 3-6</i>
<i>Resultados</i>	<i>Páginas 7-15</i>
<i>Discusión</i>	<i>Páginas 15-18</i>
<i>Limitaciones</i>	<i>Página 18</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>Página 19-20</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>Páginas 20-21</i>



Índice de abreviaturas:

MDF: función discriminante de Maddrey

MELD: model for end stage liver disease

GAHS: Glasgow alcoholic hepatitis score

ABIC: Age, Bilirrubin, INR, Creatinine

CLIF-SOFA: Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment

ACLF: Acute on chronic liver failure

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana

VHB: virus de la hepatitis B

HBsAg: Antígeno de superficie de hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

AntiVHC: anticuerpos virus de la hepatitis C

Cr: Creatinina

Btot: Bilirrubina total

RIN: Razón internacional normalizada

VCM: Volumen corpuscular medio

TGO: Transaminasa glutámico oxaloacética

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica

FAL: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

EH: encefalopatía hepática

PAM: Presión arterial media

PaO2: Presión parcial de O2 arterial

FiO2: Fracción inspirada de oxígeno


IC: Intervalo de confianza

INTRODUCCIÓN

La hepatitis alcohólica es una de las expresiones más graves de injuria hepática por alcohol, y se asocia a una elevada mortalidad en los casos severos. Si bien su prevalencia se desconoce, estudios histológicos sugieren la presencia de hepatitis alcohólica hasta en un 10 a 35% de los pacientes alcohólicos hospitalizados por cualquier causa. (1)

El diagnóstico es básicamente clínico y debe ser considerado en pacientes con ictericia de reciente comienzo y signos de falla hepática aguda, asociados a historia de consumo etílico importante. (2)

La severidad del cuadro puede estimarse a través de distintos scores y en base a ello se establece el pronóstico y el tratamiento. Las formas más severas requieren tratamiento farmacológico mientras que los cuadros leves mejoran espontáneamente si el paciente abandona el consumo etílico.




En 1978 Maddrey y col., a partir de un estudio realizado en 55 pacientes, propusieron el primer score para evaluar severidad, desde entonces conocido como función discriminante de Maddrey (3). Su aplicación se ha generalizado y es el más utilizado y validado en experiencia. Sin embargo, este score no considera categorías intermedias de severidad y tampoco incluye algunos parámetros de comprobado valor pronóstico, tales como la edad y la función renal. Estudios más recientes sugieren que la MDF sobreestima la mortalidad (4), lo que motivó el desarrollo de otros modelos capaces de predecir la severidad de la hepatitis alcohólica. Otros scores como el MELD (Model for end stage liver disease), GAHS (Glasgow alcoholic hepatitis score) y ABIC (Age, bilirrubin, INR, Creatinine) podrían predecir con mayor precisión la mortalidad a 28 y 90 días. Algunos autores sugieren la utilidad de repetir los scores a los 7 días, dado que la mejoría precoz de la función hepática tiene un impacto sustancial en la mortalidad a corto plazo. (5) (6)

El tratamiento de la hepatitis alcohólica tiene como pilares básicos la abstinencia alcohólica y el soporte nutricional. Se estima que los pacientes que continúan con el hábito etílico tienen un riesgo de muerte 3 veces mayor al de los abstinentes durante el año subsiguiente al episodio. (7) Los corticosteroides están aconsejados en pacientes con hepatitis alcohólica severa y la mortalidad en quienes no responden a esta terapéutica es cercana al 70% (8) Habitualmente se indican en pacientes con MDF ≥ 32 , aunque algunos centros emplean la combinación de 2 scores y restringen la administración de corticosteroides a aquellos pacientes que cumplen criterios de severidad en ambos, por ejemplo, MDF ≥ 32 y GAHS ≥ 9 y/o MELD ≥ 21 . (9)

La hepatitis alcohólica es una patología relativamente frecuente en nuestra población hospitalaria. No obstante, no se han realizado estudios que comparen la eficacia pronóstica de los diferentes scores e identifiquen variables de riesgo para seleccionar en forma adecuada a los pacientes que tienen indicación de tratamiento farmacológico.

OBJETIVOS

-
- 
- a) Analizar la correlación entre la mortalidad que predicen los diferentes scores y la observada en nuestra población;
 - b) identificar parámetros clínico-humorales con valor predictivo independiente de mortalidad;
 - c) evaluar el impacto de la administración de corticosteroides sobre la mortalidad asociada a la hepatitis alcohólica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este es un estudio retrospectivo, observacional, que incluye a todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, admitidos en el Hospital Provincial del Centenario con diagnóstico de hepatitis alcohólica, durante el período comprendido entre mayo/2007 y enero/2015.

Los datos se obtuvieron del registro informatizado de historias clínicas del servicio de Gastroenterología y Hepatología (Medisys) y de las historias clínicas hospitalarias. Los informes de mortalidad que no pudieron obtenerse de estas fuentes fueron recabados mediante contacto telefónico.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics versión 20.0 de IBM. Las variables cuantitativas se resumen a través de media (\pm desvío estándar) (M \pm DS) y las variables cualitativas a través de frecuencias absolutas y porcentuales. La asociación entre mortalidad y otras variables se analizó mediante la prueba Chi Cuadrado, de Pearson o la prueba Exacta de Fisher según correspondiere. La mortalidad se estimó mediante el método de Kaplan Meier.

Los valores $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Para la comparación de desempeño de los diferentes scores se construyeron las curvas ROC y se evaluó la sensibilidad y la especificidad de cada uno.

Criterios de inclusión:

Edad 18 años

Antecedente de ingesta etílica > 60 gr/d durante 5 años, activa hasta la fecha de admisión hospitalaria o con un período de abstinencia < 3 semanas.

Signos y síntomas compatibles de inicio dentro de los 3 meses de admisión hospitalaria: ictericia, taquicardia, fiebre, ascitis, encefalopatía, anorexia, astenia, hepatomegalia dolorosa.

Datos de laboratorio: Hiperbilirrubinemia, TGO aumentada 2-6 veces sobre el valor de referencia pero <300 UI/L, TGO/TGP>2, leucocitosis, aumento de GGT, aumento del VCM.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con patología de la vía biliar, los que no cursaron internación o lo hicieron en otras instituciones, y aquellos en los que el antecedente de consumo etílico fuera dudoso en tiempo y cuantía o por el tiempo de abstinencia referido. De los pacientes incluidos en el trabajo se recabaron los siguientes datos:

Parámetros clínico-humorales:

Al momento de admisión hospitalaria: sexo, edad, motivo/s de ingreso, tiempo de abstinencia, encefalopatía hepática (EPS), ascitis, recuento de leucocitos, uremia, creatininemia, natremia, bilirrubinemia, tiempo de protrombina, RIN y albuminemia.

MELD:

$$9.6 \times \log(\text{Cr mg/dl}) + 3.8 \times \log(\text{Btot mg/dl}) \\ + 11.2 \times \log(\text{RIN}) + 6.4 (10)$$

Al 7º día del ingreso: bilirrubinemia total, recuento de leucocitos, natremia, uremia, tiempo de protrombina.

Durante la internación: serologías para HIV, para virus de hepatitis B (HBsAg) y hepatitis C (anti-HCV), hemocultivo, urocultivo y cultivo de líquido ascítico, endoscopia digestiva alta y determinación de alfa-fetoproteína.

También se realizó ecografía abdominal, a partir de la cual se registró la presencia/ausencia de ascitis y se descartó dilatación de la vía biliar.

En los pacientes tratados con corticosteroides se recabó el tiempo de latencia para el inicio de tratamiento y las mismas variables de laboratorio al séptimo día de tratamiento. En los pacientes que no fueron tratados con corticosteroides se identificó el motivo de contraindicación. La mortalidad fue evaluada en un período de 6 meses desde la admisión hospitalaria.

En base a los datos registrados al ingreso y a los 7 días se calcularon los siguientes scores de severidad de hepatitis alcohólica:

Función discriminante de Maddrey:

$$4.6 \times (\text{TP del paciente} - \text{TP control}) + \text{Btot (mg/dl)} \quad (3)$$

Interpretación: un valor ≥ 32 implica hepatitis alcohólica severa, con una mortalidad de 35-45% a 30 días. (3)

Es el score más validado por la experiencia y en base al mismo se tomó la decisión de iniciar tratamiento con corticosteroides en este trabajo, acorde a la práctica habitual en nuestro centro.

Interpretación:

Validado para hepatitis alcohólica, un valor ≥ 21 implica riesgo de mortalidad del 20% a 30 días (10) (11)

Glasgow alcoholic hepatitis score (GAHS): (11)

	1	2	3
Edad	< 50	50	-

GB (10⁹/l)	<15	>15	-
Úrea (mmol/L)	<5	5	-
RIN	<1.5	1.5-2	>2
B tot (mg/dl)	<7.4	7.4-14.8	>14.8

Interpretación:

GAHS (4)	Supervivencia a 28 ds (%)	Supervivencia a 84 ds (%)
Score al 1º día		
<9	87	79
9	46	40
Score al 6º-9º día		
<9	93	86
9	47	37

ABIC score: [(edad x 0.1) + (Btot x 0.08) + (Cr x 0.3) + (RIN x 0.8)] (12)

Valor	Sobrevivencia a 90 ds	Conducta sugerida
<6.71	100%	Medidas higiénico dietéticas
6.71-8.99	70%	Tratamiento médico de hepatitis alcohólica
9	25%	Tratamiento con CTC, prevenir falla renal y encefalopatía, considerar profilaxis antibiótica.

Lille score

$$3.19 - 0.101 \times \text{edad} - 0.147 \times \text{albúmina (g/l)}$$
$$- 0.0165 \times \text{evolución de bilirrubina (\mu\text{mol/l})}$$
$$- 0.206 \times \text{insuf. renal} - 0.0065$$
$$\times \text{B tot día 0 (\mu\text{mol/l})} - 0.0096 \times \text{TP (13)}$$

Interpretación: Los valores obtenidos en el rango entre 4.9 y 12.26 y se utilizan para valorar supervivencia a 90 días. (12)

Interpretación:

El score de Lille no se utiliza para valorar el inicio del tratamiento: fue validado para evaluar la respuesta a corticoides a los 7 días de tratamiento, y suspender el tratamiento en individuos no respondedores.

Score de Lille	Supervivencia 28 días
0.16 respuesta completa	91%
0.16-0.56 respuesta parcial	79%
0.56 respuesta nula	53%
Supervivencia 6 meses	
< 0.45 respondedor	85%
0.45 no respondedor	25%

CHILD PUGH

A: Cirrosis compensada	5- 6	100	85
------------------------	------	-----	----

B: Compromiso significativo	7-9	80	60
C: Cirrosis descompensada	10-15	45	35

Se emplearon como criterio de falla de órganos los propuestos por el score CLIF-SOFA:

Órgano/sistema	0	1	2	3	4
Hígado (Bil mg/dl)	<1.2	>1.2 y <2	2 y <6	6 y <12	12
Riñón (Cr mg/dl)	<1.2	1.2 y <2	2 y <3.5	3.5 y <5	5 (ó diálisis)
Cerebro (grado EH)	No EH	I	II	III	IV
Coagulación (RIN)	<1.1	1.1 y <1.25	1.25 y < 1.5	1.5 y <2.5	2.5 ó Plaquetas 20 x 10 ³ /l
Circulación (PAM mmHg)	70	<70	Dopamina 5 ó dobutamina ó terlipresina	Dopamina >5 ó Adrenalina 0.1 ó Noradrenalina 0.1	Dopamina >15 ó Adrenalina >0.1 ó Noradrenalina >0.1
Pulmón PaO ₂ /FiO ₂	>400	>300 y 400	>200 y 300	>100 y 200	100
SpO ₂ /FiO ₂	>512	>357 y 512	>214 y 357	>89 y 214	89

Parámetros	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	>3
Albúmina	>3.5	2.8-3. 5	<2.8

TP(seg sobre el control)	<4	4-6	>6
RIN	<1.7	1.7-2.3	<2.3
		3	

El texto destacado indica los parámetros con los que se considera falla de órgano. En base a estas definiciones, se consideró como ACLF a los pacientes con falla de al menos un órgano y Cr 1.5. Si bien existen 3 grados de ACLF, a los fines del estudio no se diferenciaron. Los pacientes con descompensación de su hepatopatía

crónica sin criterios de falla de otros órganos y con función renal normal se consideran como cirrosis descompensada sin ACLF. La mortalidad en los pacientes con algún grado de ACLF es 22% a 28 días, mientras que en el caso de la cirrosis descompensada la mortalidad en el mismo período es del 4%.

RESULTADOS

Entre mayo de 2007 y enero de 2015 se registraron 83 episodios de hepatitis alcohólica en 67 pacientes. Se excluyeron del estudio tres de estos pacientes por presentar neoplasias (2 hepatocarcinomas y 1 cáncer de cabeza de páncreas).

El estudio incluyó 80 episodios de hepatitis alcohólica en 65 pacientes, de los cuales el 86% de los episodios se registraron en varones y la edad promedio fue de 50 (± 10 años).

Sólo en el 13% (n=10) de los pacientes la hepatitis alcohólica fue el único motivo de internación. En el 87% restante la hepatitis alcohólica fue una comorbilidad junto a otros motivos de internación que se describen en la tabla 1.

De los pacientes que ingresaron por infecciones asociadas a la hepatitis alcohólica, el 24% (n=7) presentaban peritonitis bacteriana espontánea, el 17% (n= 5) neumonía, el 21% (n=6) infección urinaria, el 21% (n=6) infecciones de partes blandas, y el 10% (n=3) presentaron otras infecciones (empiema del cirrótico, encefalitis y sinusitis).

De los pacientes que ingresaron por hemorragias, el 61% (n=14) fueron episodios de hemorragia digestiva alta, el 17% (n=4) hemorragia digestiva baja, el 13% (n=3) epistaxis, el 4% (n=1) metrorragia severa y el 4% (n=1) hematoma subdural.

Con respecto a la hepatopatía crónica de base, ningún paciente del estudio correspondió a un CHILD A. El 85% (n=68) correspondió a un score de Child Pugh C y el 15% restante (n=12) a un Child B.

Se realizó ecografía abdominal al ingreso en la que se evidencia que el 79% de los pacientes (n= 63) presentaba ascitis y en la endoscopía el 78% (n=62) tenía várices esofágicas. La encefalopatía hepática se detectó en el 58% (n=46), aunque en el 61% de estos pacientes fue de grado leve y no fue el motivo de internación.

Se solicitaron serologías virales, 1 paciente resultó positivo para HIV y VHC, 3 pacientes portadores de VHC y 1 paciente tenía diagnóstico previo de VHB crónico. Los pacientes con hepatitis virales cursaban seguimiento ambulatorio en nuestro servicio y tenían niveles previos estables de enzimas (Bilirrubina total, TGO y TGP), francamente alterados al ingreso y con historia de consumo étílico compatible con hepatitis alcohólica.

Recibieron tratamiento con corticoides 19 pacientes.

El tiempo medio de internación fue de 14 días y la mortalidad observada fue del 29% (n=22) a 6 meses.

En la tabla 1 se presenta el resumen de las características demográficas y clínico-humorales de los pacientes.

7

Tabla 1: Características demográficas y clínico-humorales	
Edad	50 (±10) años
Varones	69 (86%)
Días de hospitalización	14 (±9) días
Child Pugh	
B	12 (15%)
C	68 (85%)
Maddrey	
<32	12 (15%)
32	68 (85%)
Motivos de internación	
Sme ascítico edematoso	36 (45%)
Infección	29 (36%)
Hemorragia	23 (29%)
Encefalopatía hepática	18 (23%)
Falla renal	15 (19%)
Hepatitis alcohólica sin comorbilidades	10 (13%)
Laboratorio al ingreso	
Leucocitos	9410 (1900-36350)
Bilirrubina total (mg/dl)	9.1 (2.0-31.7)
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.3-4.3)
Sodio (mEq/l)	132 (111-145)
RIN	1.9 (1.3-3.2)
Albúmina (g/l)	2.6 (0-4.7)
Scores al ingreso	
MELD	
<21	37 (46%)
21	43 (54%)
GAHS	
<9	50 (62%)
9	30 (38%)
ABIC	
<6.71	20 (25%)
6.71-8.99	51 (64%)
8.99	9 (11%)
Durante la hospitalización	

Tratamiento con corticoides	19 (24%)
Mortalidad	
<28 días	12 (15%)
6 meses	22 (29%)

Factores de riesgo de mortalidad en la hepatitis alcohólica

Durante el período de 6 meses posteriores al ingreso hospitalario fallecieron 22


pacientes, de los cuales 12 lo hicieron dentro de los primeros 28 días.

Los pacientes fallecidos durante las primeras 4 semanas (n: 12) tenían una edad promedio superior a la de los sobrevivientes durante el mismo período ($p < 0.01$).


Asimismo, las cifras promedio de leucocitos ($p = 0.04$), bilirrubina total ($p < 0.05$), tiempo de protrombina ($p = 0.04$) y creatinina ($p < 0.01$) al 7° día post-admisión también eran superiores que las de los sobrevivientes ($n:67$). En la tabla 2 se encuentra la comparación de variables clínico-humorales al ingreso y a los 7 días entre sobrevivientes y fallecidos en este período de tiempo. Los pacientes fallecidos entre las 4 semanas y los 6 meses ($n:10$) tuvieron valores promedio mayores de bilirrubina al ingreso ($p < 0.01$) y a los 7 días post-admisión ($p < 0.01$) y menores niveles de sodio ($p:0.01$) y a los 7 días ($p:0.02$) que los sobrevivientes ($n:58$) y los fallecidos en los primeros 28 días ($n: 12$). No se demostraron otras asociaciones estadísticamente significativas en las variables clínicas ni en las comorbilidades en este período.

Variable	Fallecidos (n=12)	Vivos (n=68)	Valor p
Edad	57 (± 9.5)	49 (± 6.7)	<0.01
Sexo (hombres)	83%	87%	0.67
Al ingreso			
Leucocitos	12246 (± 10339)	8805 (± 4395)	0.56
Bilirrubina total	12.0 (± 8)	8.7 (± 7)	0.11
Creatinina	1.4 (± 1.2)	0.8 (± 0.4)	0.06
Sodio	128 (± 9)	132 (± 5)	0.05
TP	31 (± 3.4)	19.7 (± 3.5)	0.27
Albúmina	2.6 (± 0.5)	2.7 (± 0.6)	0.53
A los 7 días			
Leucocitos	13806 (± 9356)	9129 (± 6506)	0.04
Bilirrubina total	15.0 (± 9.6)	8.0 (± 7.2)	0.05
Creatinina	1.4 (± 1.1)	0.7 (± 0.3)	<0.01
Sodio	132 (± 12)	133 (± 4)	0.66
TP	21.7 (± 4.1)	18.6 (± 4.4)	0.04
Comorbilidades al ingreso			
Infecciones	6 (50%)	23 (34%)	0.34
Ascitis	11 (92%)	51 (76%)	0.44
Encefalopatía	9 (75%)	36 (54%)	0.22
Falla renal	10 (83%)	5 (7%)	<0.01
Hemorragia	2 (17%)	20 (30%)	0.49

Tabla 2: Comparación de variables al ingreso y a los 7 días entre pacientes vivos y fallecidos <28 días.



Los pacientes fallecidos dentro de los 6 meses de admisión hospitalaria (n:22) tuvieron cifras mayores de leucocitos (p:0.04), bilirrubina total (p<0.01) y creatinina (p:0.03) y menores niveles de sodio (p:0.04) en comparación con los sobrevivientes. De las comorbilidades al



ingreso sólo la falla renal demostró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) con la mortalidad en este período. En la tabla 3 se encuentra la comparación de variables clínico humorales al ingreso y a los 7 días entre sobrevivientes y fallecidos a 6 meses.

Tabla 3 Comparación de variables al ingreso y a los 7 días entre pacientes vivos y fallecidos < 6 meses.

	Fallecidos (n=22)	Vivos (n=58)	Valor p
Edad	53 (± 8.9)	49 (± 9.8)	0.08
Sexo (hombres)	19 (90%)	46 (84%)	0.71
Al ingreso			
Leucocitos	12127 (± 8210)	8107 (± 3581)	0.04
Bilirrubina total	12.8 (± 7.6)	7.4 (± 6.1)	<0.01
Creatinina	1.2 (± 1.0)	0.7 (± 0.3)	0.06
Sodio	128 (± 8.0)	133 (± 5)	<0.01
TP	25.8 (± 26)	19.5 (± 4)	0.23
Albúmina	2.5 (± 0.5)	2.7 (± 0.7)	0.11
A los 7 días			
Leucocitos	13101 (± 8452)	8109 (± 5227)	0.04
Bilirrubina total	14.8 (± 9.8)	6.4 (± 5.5)	<0.01
Creatinina	1.1 (± 0.9)	0.7 (± 0.3)	0.03
Sodio	131 (± 10)	133 (± 4)	0.04
TP	19.4 (± 5.8)	18.8 (± 3.9)	0.20
Comorbilidades al ingreso			
Infecciones	9 (43%)	20 (36%)	0.60
Ascitis	18 (86%)	42 (76%)	0.53
Encefalopatía	15 (71%)	28 (51%)	0.10
Falla renal	13 (62%)	2 (4%)	<0.01
Hemorragia	6 (29%)	15 (27%)	0.91

Scores predictivos y mortalidad observada

En todos los pacientes se calcularon los scores MDF, MELD, GAHS y ABIC al ingreso y a los 7 días post admisión. Para valorar la precisión de cada uno de los scores se evaluó la mortalidad/supervivencia observada (con un intervalo de confianza de 95%) y se

comparó con la mortalidad/supervivencia esperada según la bibliografía para el punto de corte de severidad de cada score (MDF 32, MELD 21, GAHS 9, ABIC en sus dos puntos de corte, severidad intermedia 6.71-8.99, grave 8.99). La mortalidad o sobrevida se evaluó en el tiempo establecido en la bibliografía para cada score.

Tabla 4: Mortalidad/sobrevida observada (IC 95%) y mortalidad/sobrevida teórica para el punto de corte de severidad de cada score calculado al momento de admisión hospitalaria.

MDF	Mortalidad a 30 días			
	Observada	Teórica		
32	12% (6%-23%)	35-45%		
MELD	Mortalidad a 30 días			
	Observada	Teórica		
21	17% (8%-32%)	20%		
GAHS	Sobrevida a los 28 días		Sobrevida a los 84 días	
	Observada	Teórica	Observada	Teórica
9	76% (56%-88%)	46%	54% (34%-70%)	40%
ABIC	Sobrevida a 90 días			
	Observada	Teórica		
6.71-8.99	68% (53%-79%)	70%		
9	56% (20%-80%)	25%		

La mortalidad teórica calculada para los distintos scores queda incluida en el intervalo de confianza de la mortalidad observada en todos los casos excepto en el score de Maddrey. Un valor de MDF 32 implica de acuerdo a la bibliografía una mortalidad del 35-45% a los 30 días. En nuestra serie, la mortalidad observada en el subgrupo de pacientes con MDF 32 fue del

12%, muy por debajo de la esperada. El

gráfico 1 muestra la curva ROC de los scores MDF, MELD y GAHS para predecir mortalidad a 30 días y el gráfico 2 la curva ROC de los scores GAHS y ABIC para mortalidad a 90 días. El área bajo la curva del MDF es de 0.53 lo que se corresponde con un mal desempeño de la prueba para estimar mortalidad a 30 días en nuestra población. El área bajo la curva de los demás scores oscila entre 0.70 y 0.76 que se corresponde con un desempeño regular.

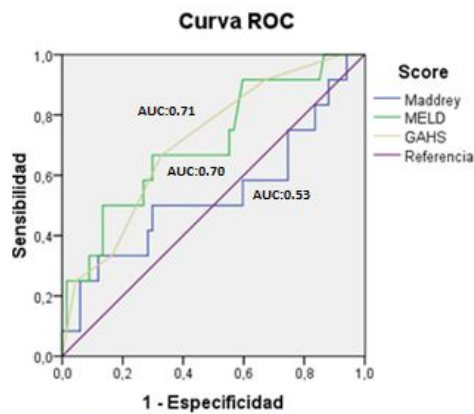


Gráfico 1: Curva ROC de los scores que predicen mortalidad a 30 días calculados al ingreso.

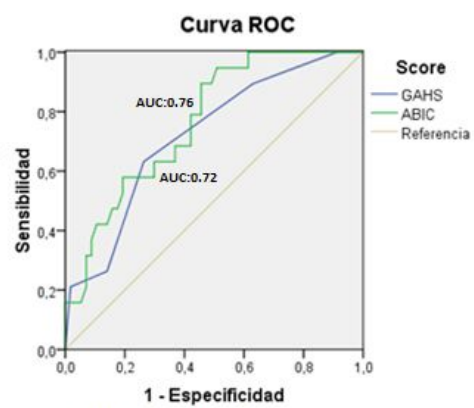


Gráfico 2: Curva ROC de los scores que predicen mortalidad a 90 días calculados al ingreso.

Se repitió el cálculo de los scores a los 7 días de internación para valorar si se correlaciona con mayor precisión con la mortalidad observada. Este cálculo se pudo realizar en 70 casos dado que un paciente falleció antes de los 7 días, y no se disponía de los datos necesarios de otros 9 pacientes. En la tabla 5 se exponen estos resultados.

Tabla 5: Relación entre mortalidad / sobrevida observada y esperada calculando los índices a los 7 días de ingreso hospitalario

MDF	Mortalidad a 30 días			
	Observada	Teórica		
32	16% (9-30%)	35-45%		
MELD	Mortalidad a 30 días			
	Observada	Teórica		
21	21% (11- 39%)	20%		
GAHS	Sobrevida a los 28 días		Sobrevida a los 84 días	
	Observada	Teórica	Observada	Teórica
9	77% (58-89%)	46%	57% (38-72%)	40%
ABIC	Sobrevida a 90 días			
	Observada	Teórica		
6.71-8.99	77% (61-87%)	70%		
9	29% (4-61%)	25%		

Como vemos en el gráfico 3 en la curva ROC con los scores de mortalidad a 30 días calculados a los 7 días de hospitalización, el score de Maddrey y el MELD fueron regulares para esta predicción mientras que el GAHS fue un buen score para predecir mortalidad a 30 días.

En el gráfico 4 vemos la curva ROC para predecir mortalidad a 90 días de los scores ABIC y

GAHS. El área bajo la curva del ABIC es de 0.65 resultando un test regular, mientras que el GAHS con un área bajo la curva de 0.80 es un test bueno para predecir mortalidad a 90 días.

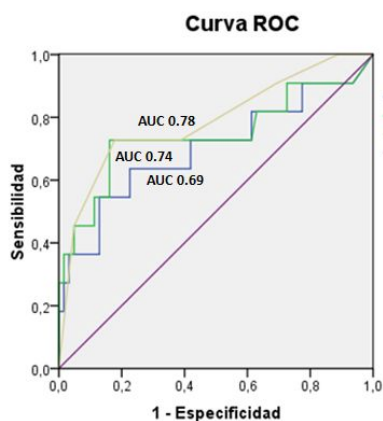


Gráfico 3: Curva ROC de los scores que predicen mortalidad a 30 días calculados a los 7 días.

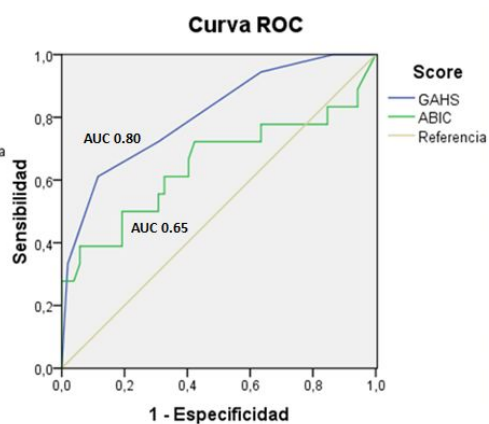


Gráfico 4: Curva ROC de los scores que predicen mortalidad a 90 días calculados a los 7 días.

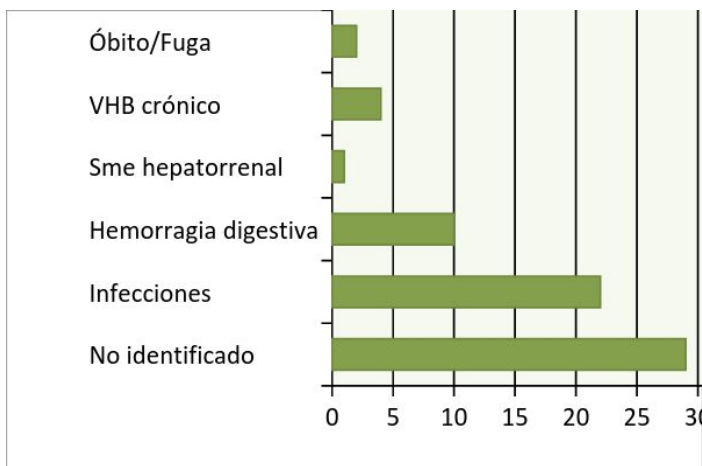
En nuestra serie, el GAHS calculado a los 7 días del ingreso tuvo la mejor relación entre sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad a 30 y 90 días. El score más sensible fue el Maddrey (sensibilidad 0.83) pero con muy baja especificidad (1-especificidad 0.83). Los demás scores tuvieron un desempeño similar entre sí, con un leve aumento del área bajo la curva ROC a los 7 días respecto al ingreso.

Indicación, contraindicaciones y mortalidad asociada al uso de corticoides

68 pacientes fueron candidatos al uso de corticoides por score de Maddrey 32. De éstos, sólo 19 pacientes (28%) recibieron tratamiento con un tiempo de latencia entre el ingreso y el inicio de corticoides promedio de 9 días (2 a 23 días).

El gráfico 5 resume los motivos por los que se contraindicó o postergó el inicio de tratamiento con corticoides.

Gráfico 5: Contraindicación o motivo por el que postergó el inicio de corticoides



Respuesta a corticoides

La respuesta a corticoides se evaluó con el score de Lille a la semana de tratamiento según los puntos de corte propuestos por la bibliografía. La supervivencia a 28 días fue del 100% para los pacientes respondedores completos y parciales mientras que los no respondedores tuvieron una mortalidad elevada, del 50%.

Con respecto a los puntos de corte de a 6 meses, la supervivencia observada fue menor a la teórica pero se encuentra dentro del intervalo de confianza para los pacientes

respondedores a corticoides y la sobrevida de los no respondedores fue muy baja, del 17%, similar a lo descrito por la bibliografía.

En la tabla 6 presentamos los valores obtenidos y en los gráficos 6 y 7 las curvas ROC del Score de Lille para mortalidad a 28 días y a 6 meses. Con un área bajo la curva de 0.82 y 0.85 respectivamente, el score de Lille resultó un buen score para predecir mortalidad en pacientes tratados con corticoides.

Tabla 6: Sobrevida observada versus teórica en pacientes respondedores y no respondedores luego de 7 días de tratamiento con corticoides

Lille	Sobrevida a 28 días	
	Observada	Teórica
0.16	100%	91%
0.16-0.56	100%	79%
0.56	50% (6%-84%)	53%
Sobrevida a 6 meses		
	Observada	Teórica
<0.4	59% (19-85%)	95%
5		
0.4	17% (1-52%)	25%
5		

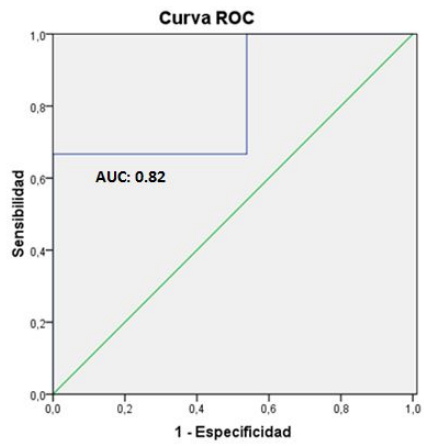


Gráfico 6: Curva ROC del Score de Lille para predecir mortalidad a 28 días

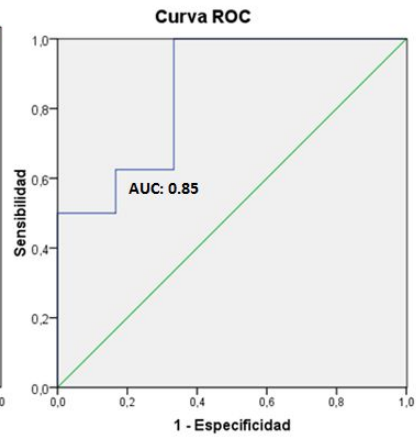


Gráfico 7: Curva ROC del Score de Lille para predecir mortalidad a 6 meses

De los pacientes tratados con corticoides, 4 fallecieron dentro de los 28 días de admisión hospitalaria, y 6 dentro de los 6 meses.

El 45% de los pacientes fallecidos durante el estudio (n:10) recibió corticoides mientras que solo un 14% (n:8) de los sobrevivientes recibió esta terapéutica ($p<0.01$).

Con respecto a las causas de muerte se pudieron recabar datos de 19 de los 22 pacientes fallecidos dentro de los 6 meses de admisión hospitalaria por hepatitis alcohólica.

El 94% (n=18) de los pacientes fallecidos reúne criterios de injuria hepática aguda sobre crónica ("acute on chronic liver failure") acorde al score CLIF-SOFA. De estos pacientes, la totalidad presentó falla renal, coagulopatía y encefalopatía hepática.

Los factores desencadenantes de la falla multiorgánica fueron: infecciones en el 63% (n=14), hemorragia digestiva alta en el 27% (n=6), y en el 10% (n=2) insuficiencia respiratoria secundaria a tromboembolismo pulmonar y edema agudo de pulmón.

DISCUSIÓN

La hepatitis alcohólica es una manifestación aguda derivada del consumo crónico excesivo de alcohol. (14) La mortalidad de este cuadro es elevada, particularmente en los casos severos en los que alcanza un 40-50%. (15) El pilar de tratamiento es el abandono del hábito etílico y las medidas de soporte nutricional. Estas medidas suelen ser insuficientes en los casos severos, en los que está indicado el tratamiento médico, dentro del cual sólo los corticoides han demostrado reducir la mortalidad a corto plazo. (8) El trasplante hepático en la hepatitis alcohólica severa es un tema de controversia pero está avalado en pacientes seleccionados. (16) Identificar las variables relacionadas con la mortalidad y estimar de forma adecuada la severidad de la hepatitis alcohólica es fundamental para orientar la decisión terapéutica.

Características demográficas y clinicohumorales

El perfil epidemiológico de los pacientes, con predominio en el sexo masculino y edad en torno a los 50 años, coincide con lo descrito en la bibliografía a nivel mundial. (14) La edad tuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en nuestro estudio, al igual que reportaran los autores del score ABIC. (12)

En nuestra serie la totalidad de los pacientes tiene estadios de cirrosis CHILD B ó C, y el 85% fue catalogado como hepatitis alcohólica severa. En la literatura aproximadamente el 50-60% de los pacientes con hepatitis alcohólica tiene cirrosis concomitante, y en estos pacientes los cuadros de hepatitis alcohólica se asocian a mayor mortalidad. (17) Este perfil de mayor severidad en nuestra población puede deberse a que el estudio se realizó en pacientes internados, mientras los casos de hepatitis alcohólica leve se tratan habitualmente en forma ambulatoria y son subdiagnosticados.


La hepatitis alcohólica contribuye a la descompensación de la cirrosis y aumenta la permeabilidad intestinal favoreciendo mecanismos de endotoxemia (11) (18). El 87% de los pacientes de este estudio presentó al ingreso manifestaciones de

cirrosis descompensada como síndrome ascítico edematoso, falla renal y hemorragia digestiva, y derivadas de la endotoxemia como infecciones y encefalopatía hepática. La única de estas complicaciones que se relacionó en forma estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días y a 6 meses fue la falla renal al ingreso. En pacientes cirróticos, la falla renal independientemente de la etiología se asocia a una mortalidad elevada. (19)

De las variables analíticas, los valores elevados de bilirrubina, y la presencia de hiponatremia al ingreso se relacionaron con la mortalidad a 6 meses. El valor de creatinina a los 7 días está relacionado con la mortalidad a 28 días y a 6 meses en forma estadísticamente significativa, mientras que la presencia de leucocitosis, hiperbilirrubinemia, TP prolongado e hiponatremia a los 7 días se asoció a mortalidad a 6 meses del ingreso. Estas variables están incluidas en los diferentes scores pronósticos y son las que se correlacionan con la mortalidad en la bibliografía. (10) (4) (12)

Scores pronósticos de severidad

En 1978, Maddrey y colaboradores desarrollaron el primer score de severidad, la función discriminante (MDF), que identifica a los pacientes que se beneficiarían del tratamiento con corticoides. A más de treinta años del estudio original, la MDF continúa siendo el score más utilizado y el más validado por la experiencia. En nuestra serie el score MDF tuvo una alta sensibilidad, pero muy baja especificidad. Para el punto de corte 32 la mortalidad esperable a 30 días es del 35-45%, mientras que la mortalidad que observamos en nuestra población en ese período de tiempo fue mucho menor (12%). Similares resultados obtuvieron con este score los autores del GAHS (4) y Papastergiou y colaboradores (20).



La mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica presentan otras complicaciones de su hepatopatía (hemorragia digestiva, falla renal, etc) asociadas a elevada mortalidad, para las cuales en la actualidad se dispone de recursos terapéuticos efectivos. La diferencia en las medidas de soporte entre nuestra cohorte y la del estudio de Maddrey realizado hace tres décadas puede explicar en parte los resultados obtenidos. Por otro lado, el score de Maddrey es el único de los analizados que no incluye ningún parámetro de función renal, siendo la falla renal el principal predictor de mortalidad en nuestra serie.

Algunos autores sugieren que el punto de corte 32 es obsoleto (21) (10). En el estudio de Papastergiou y colaboradores (20) encontraron que el punto de corte óptimo para su población es de 44, pero la especificidad del score continúa siendo <60%. En nuestra población no se pudo identificar un punto de corte óptimo porque el score resultó malo para predecir mortalidad a 30 días.

Los scores de MELD, GAHS y ABIC estimaron en forma adecuada la mortalidad a 30 días y 90 días, sin diferencias significativas entre sí.

Los scores se calcularon nuevamente a los 7 días para valorar su evolución. Esto fue descrito inicialmente en el score de Lille que es el primero en incorporar una variable dinámica, la bilirrubina. El estudio original de Mathurin y colaboradores incluyó además del Lille los valores a los 7 días de los

scores MDF, MELD y GAHS. La medición del área bajo la curva no demostró en ese trabajo mejoría significativa a los 7 días respecto a los valores calculados al ingreso. (13) Otros autores por el contrario obtuvieron una mejoría en la predicción del riesgo de muerte al recalculer los scores a los 7 días (6) (10) (20) En nuestra serie, sólo el GAHS aumentó su valor pronóstico al séptimo día, mientras que los demás scores no mostraron cambios significativos. El GAHS calculado a los 7 días resultó un score bueno para predecir mortalidad a 90 días con un AUC de 0.81, el mayor valor de los calculados para todos los scores en este trabajo.

Si analizamos las variables clínico humorales en base a las cuales se calcularon los scores, hubo más asociaciones estadísticamente significativas con la mortalidad entre los valores a los 7 días que en los del ingreso. En nuestra serie sólo una minoría de los pacientes recibió tratamiento con corticoides y no en forma precoz: sólo 3 pacientes llevaban al menos 72 hs de tratamiento al séptimo día de hospitalización. Por este motivo, consideramos que los valores

analíticos y los scores a los 7 días están reflejando el impacto de la abstinencia alcohólica y de las medidas de sostén para las complicaciones de la cirrosis u otras comorbilidades.

Impacto del uso de corticoides y mortalidad

El tratamiento con corticoides para la hepatitis alcohólica es un tema de debate actual. Un estudio multicéntrico publicado recientemente señala que los corticoides mejoran levemente la sobrevida a 28 días sin diferencias significativas en la mortalidad a 90 días y al año. La pentoxifilina no demostró ninguna influencia en la sobrevida de estos pacientes y no tendría indicación en la actualidad. (8)

En nuestra serie recibieron tratamiento con corticoides el 28% de los candidatos potenciales por score de Maddrey 32, y la mayoría de estos pacientes comenzó el tratamiento luego de las 72 hs de hospitalización. La presencia de contraindicaciones relativas como infecciones, hemorragia digestiva y síndrome hepatorenal explican en parte la demora en el inicio del tratamiento. Las causas “no identificadas” de retraso en el inicio o contraindicación de corticoides corresponden en su mayoría a la impresión de futilidad del tratamiento en pacientes gravemente enfermos y en aquellos que presentaron mejoría espontánea cuando el inicio de tratamiento debió ser postergado por alguna comorbilidad.

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad a 6 meses y el hecho de haber recibido tratamiento con corticosteroides. Esta asociación no se demostró para la mortalidad a 28 días (es decir, durante el tratamiento), por tanto no es factible que este aumento de mortalidad se vincule a efectos adversos de los corticoides, sino a la severidad de la hepatitis alcohólica que motiva el intento terapéutico.

De forma similar a lo descrito por los autores de un estudio multicéntrico europeo (19) que analizó la mortalidad de pacientes cirróticos, la mayoría de los pacientes de este estudio fallecieron como consecuencia de falla multiorgánica ó acute on chronic liver failure (ACLF). Este cuadro se define como la presencia de falla renal y/o encefalopatía, asociado o no al fallo de

otros órganos, en pacientes cirróticos. A diferencia de la cirrosis descompensada (sin falla de otros órganos), la mortalidad del ACLF es muy elevada (23% a los 28 días versus 4%).

El principal factor desencadenante de la falla multiorgánica fueron infecciones, esto es coincidente con la bibliografía. Al igual que describen Mathurin y colaboradores las infecciones están asociadas a la hepatitis alcohólica severa pero no al uso de corticoides, siendo la no


respuesta a los mismos el principal factor relacionado al desarrollo de infecciones y a la mortalidad. (22)

LIMITACIONES

En primer lugar, el diseño retrospectivo dificulta la recolección de algunos datos. En segundo lugar, en nuestro centro no contamos con la posibilidad de realizar biopsia transyugular por tanto se emplearon los criterios clínicos de nuestra práctica habitual. El diagnóstico de hepatitis alcohólica es clínico (23) y la biopsia se reserva al contexto de investigación en centros que cuenten con los medios para abordaje transyugular, dada la contraindicación de biopsia percutánea en pacientes con ascitis o coagulopatía. (23; 5) . En tercer lugar, el escaso número de pacientes tratados con corticoides sobre el total de los que tenían indicación de tratamiento dificulta la valoración del impacto de los mismos y puede haber influido sobre la mortalidad, aunque un reciente estudio multicéntrico de diseño prospectivo no encontró diferencias significativas en la supervivencia a 6 meses con el uso de corticoides. (8)

Finalmente, debemos considerar algunas diferencias entre las cohortes con las que se validaron los scores MDF, MELD, GAHS y ABIC y la cohorte de pacientes de nuestro trabajo. Como mencionamos anteriormente, los pacientes de nuestra serie recibieron mejores medidas de soporte y prevención del síndrome hepatorenal, infecciones, y tratamiento de la hemorragia digestiva que las disponibles en 1978 para la cohorte del score de Maddrey. El score de MELD fue validado para hepatitis alcohólica pero no hay acuerdo sobre el punto de corte óptimo y otros autores utilizan puntos de corte de 18 ó 24. Todos los pacientes del estudio que desarrolló el score ABIC tuvieron biopsia hepática confirmatoria de su hepatitis alcohólica a diferencia de nuestra serie. El score de GAHS en cambio se desarrolló en una cohorte con diagnóstico clínico de hepatitis alcohólica, sin confirmación con biopsia hepática y sin haber realizado tratamiento farmacológico. El score de Lille se validó en pacientes con biopsia hepática confirmatoria, MDF >32 y tratamiento con corticoides. (24) Faltan estudios de validación externa de los scores MELD, GAHS y ABIC para extender su uso.

CONCLUSIONES



La hepatitis alcohólica severa se asocia a una elevada mortalidad a corto plazo. Puede detectarse en contexto de otras complicaciones de la cirrosis, de las cuales en este estudio sólo la falla renal al ingreso demostró una relación significativa con la mortalidad.

En el análisis de las causas de muerte, la mayoría de los pacientes falleció a causa de falla multiorgánica desencadenada por infecciones.

La edad, la presencia de leucocitosis, el aumento de creatinina y bilirrubina a los 7 días de internación son factores predictores de mortalidad a 28 días y a 6 meses. El uso de corticoides se relacionó con la mortalidad, a expensas de una mayor severidad de la hepatopatía crónica de base y del cuadro de hepatitis alcohólica que llevó a indicar su uso. De los pacientes tratados con corticoides, los no respondedores tuvieron un alto riesgo de muerte a 6 meses.

En nuestra población, los scores de GAHS, MELD y ABIC fueron más precisos en la predicción de mortalidad que el MDF, dado que aunque este último fue el más sensible tuvo escasa especificidad. Recalcular los scores a los 7 días aumentó el área bajo la curva ROC de todos los scores, particularmente del GAHS que alcanzó la mejor performance entre todos los scores del estudio.

La combinación del MDF con otro score de mayor especificidad nos permitiría identificar con mayor precisión los pacientes candidatos a recibir tratamiento con corticoides, aunque es preciso confirmarlo en futuros estudios.



BIBLIOGRAFÍA

1. **¿Virus hepatitis B y C? nuzx '@5' -@ZNS@b bVMI ž MyMlat MIX° x(a| x/A 2 M | jjn|` a** January 2010, The American Journal of GASTROENTEROLOGY, Vol. 105, pp. 14-32.
2. **¿Virus hepatitis B y C? 2 bAMj ?a 1| VZ\$<aljouZ 2 Ma| x b a** 2009, N Engl J Med 2009;360:2758-69., Vol. 360, pp. 2758-69.
3. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
4. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
5. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
6. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
7. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
8. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
9. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.
10. **¿Virus hepatitis B y C? 2 MXZt Ht \$Lntq| n{{ /OSLZXb Z 2 @SZ{ Iy** 1978, Gastroenterology, Vol. 75, pp. 193-199.



11. **° jVharjlv) ZUMlgy@ | xZl {t aVjZl ` ZyNIX' | {/ xZžbzV(lol y" ya,, MibO°@b` NfS<MxM` @ONk MaS(xZ` nxl`/a'(nxZySNIX'GM) a@aMa^a12, 2014, Clinical Gastroenterology and Hepatology, pp. 555-564.**
12. **° 3Z,, @hb` @yZk `nx-on l ny(b@M(bMlol n`<Mzl (yHka° jVharjlv) ZUMlgy` 2 žnk b` | Z%š `?b Vpl S/a° UMyKZyS?` 2 bV ZjS/t njk Zl ZnS<ŁZjn{aSA` (MVMkMQ S?` ' Zl Q XZ%2 `2 nxZl nS?j ŁMVMZySG° xntn^a11, 2008, The American Journal of Gastroenterology, Vol. 103, pp. 2747-2756.**
13. **AaZ`ijZ`2nXZ° 3Z,, Anj`_nxAzVMZ| (V@>Mz t b`<Mzl (y,, ka@fZZ° jVharjlv) ZUMlgyAZVMZ,, ka@ZnbY`NfS<aljbuz`2 Ma| x b` Z{^a6, Junio 2007, Hepatology, Vol. 45, pp. 1348-1354.**
14. **@k u(rk yNIXybl yn_Ml (ZjVharjlvazUMlgy`@b` NfS° ya,, MibO°3, Mayo 27, 2011, World J Hepatol, Vol. 5, pp. 118-120 .**
15. **@fZZjVharjlvazUMlgy`V xZl {Vl VZySxMl nyNIX'ZVMk Zl {nu(lol y`Hnl` Otk S žnl` /hnl` Otk`^a10, octubre 27, 2014, World J Hepatol , Vol. 6, pp. 688-695.**





16. "Ayl Nbol 'nxjgZx(NlyujN(Nbol b Ml jly' | bXZjb ZyS° ° @ž ' <Mbz^a 2013.

17. ° jVhanjBjZxXyZVZ^a5 @ZMP@š MjVMat' @S2 V | jin| ` a° /SZ{ Nj^a 2010, Hepatology, Vol. 51, pp. 307-328.

18. ° jVhanjB) ZuM(bly^a) Z| k MİŞz n| ` jMj² ^a Medscape Reference. [Online] Noviembre 24, 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/170539>.

19. ° V{Z'rI 1 axrl B'lyZx' Mj| x' yMz b(b V' @I Xrk Z' AaMz ZfZjruyb^a?^a2 nxZMİS?^a / ° 1° 3S<(*3" @Z{ Nj^a Junio 2013, Gastroenterology, Vol. 144, pp. 1426-1437.

20. 3bZyWhb` knXzy_nxjanc'(Zk kn(Njkt b NjVhanjBazUM(bly@Uny/AyD(Nbol b M Ubuyl'uryZl Vhanx^a<Nlly(Xx bn| SGZ{ Nj^a febrero 12, 2014, Alimentary Pharmacology and Therapeutics, Vol. 39, pp. 721-732.

21. B(bkt'n_{azk MhZl X'y(MZjlyZxXyZVZ;2" z' A'Whz b MjZybb` un' l nlybn' uMzI {y,, kaNjVhanjBazUM(bly^a@Z{a'2 S?b` y'2 S<Mzj' A^a 2022, Gastroenterology, Vol. 2, pp. 2-16.

22. 1_Z(Mbol b <MzI {yHka'@fZz° jVhanjB) ZuM(blyAZVZXHka'@Znbx'@MjT' ?Zyurl yZ{ nAazNdr' y{azOZT' Mln^a In| fZ{ ° ° SH MZj' S2 Ma| x b <° Z{ Nj^a 2009, GASTROENTEROLOGY, Vol. 137, pp. 541-548.

23. *yjsZxUbuyl' ZVzyMl b {azk MIVZk ZI {n' NjVhanjBazUM(bly^a ya,, b ž ž aMIXNŞ <Z{Zx1f njjb ySt ° ° I I Z'2 M | I Z^a44, Noviembre 28, 2013, World J Gastroenterol, Vol. 19, pp. 7825-7829.

24. ° jVhanjBazUM(bly@I bZl VSk n(NjktSun' l nly(ByWhb` MjXWjZyn_XZVb^a@MIXNŞ Aank Mjž Nk` MjX^a 12 2013, Danish Medical Journal, Vol. 60, pp. 1-11.

25. ° yZyk ZI {n' <n' l nlybn' l banyb^a xNlMlyž | xNlXŞ2 az' aŞž nk b bly Z' G'VjNŞ2 z^a 1, 2008, Semin Liver Dis., Vol. 28, pp. 110-122. .

26. ° jVhanjBazUM(blyÜÜÜ° yjb bMly~ | bZ{ nXMI nly^a On| jM| %blyS° I Mj(Nly^a 39, Octubre 21, 2010, World J Gastroenterol, Vol. 16, pp. 4905-4912.

27. B(MVZ'n {az'2 MIVZk ZI {n' ° jVhanjBazUM(bly^a Zjb. @M ZjS) Zjk | {O'@Zk% 2, Junio 2013, J Gastrointestin Liver Dis, Vol. 22, pp. 189-197.



