



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna

Evaluación de la efectividad de N-acetilcisteína como tratamiento en la hepatitis alcohólica severa en pacientes con contraindicación para uso de esteroides y su impacto en mortalidad

Daniela Rodríguez Hernández

DIRECTOR CLÍNICO

Dr Luis Gerardo Chaires Garza especialista en Medicina Interna y subespecialista en Gastroendoscopia

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr Juan Manuel López Quijano especialista en Medicina Interna, subespecialista en Cardiología y Ecocardiografía, maestría en Investigación Clínica

Lic. María Isabel Patiño López, doctorado en Innovación en Tecnología Educativa

Febrero 2026



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA
Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr Ignacio Morones Prieto”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Medicina Interna
**Evaluación de la efectividad de N-acetilcisteína como tratamiento en la hepatitis
alcohólica severa en pacientes con
contraindicación para uso de esteroides y su impacto en mortalidad**

Daniela Rodríguez Hernández

No. de CVU del CONACYT 1266531; Identificador de ORCID 0009-0009-2115-1776

DIRECTOR CLÍNICO

Dr Luis Gerardo Chaires Garza

No. de CVU del CONACYT 507444; Identificador de ORCID 0000-0002-9295-2054

DIRECTORES METODOLÓGICOS

Dr Juan Manuel López Quijano

No. de CVU del CONACYT 286563; Identificador de ORCID: 0000-0001-7565-3557

Lic. María Isabel Patiño López

No. de CVU del CONACYT 789195; Identificador de ORCID 0000-0002-0142-2227

SINODALES

Dr. Enrique Cuevas Orta
Presidente

Dr. Martin Saldaña Barnard
Sinodal

Dr. Carlos Olan Uscanga
Sinodal

Dr. Luis Gerardo Saucedo Solís
Sinodal suplente

Marzo 2026



Evaluación de la efectividad de N-acetilcisteína como tratamiento en la hepatitis alcohólica severa en pacientes con contraindicación para uso de esteroides y su impacto en mortalidad. © 2026 por Daniela Rodríguez Hernández se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

RESUMEN

Introducción: Los glucocorticoides constituyen la terapia estándar en la hepatitis alcohólica severa; sin embargo, su uso presenta contraindicaciones frecuentes, como hemorragia digestiva, lesión renal o infecciones activas. En estos pacientes, las opciones terapéuticas se limitan al soporte general, con una mortalidad cercana al 40 % a los 3 meses.

Objetivo: Evaluar la evidencia científica sobre el efecto en la mortalidad a corto plazo con N -acetilcisteína vs placebo en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación para recibir esteroides.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Tripdatabase, Academic Search Ultimate, Web of Science, SpringerLink, Medic Latina y OvidSP. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en adultos con hepatitis alcohólica severa (texto completo en inglés, español o francés), excluyendo revisiones y metaanálisis. La calidad metodológica se evaluó mediante el instrumento OPMER (0–15 puntos) y la certeza de la evidencia con el enfoque GRADE.

Resultados: Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (2007–2018) con 353 pacientes con hepatitis alcohólica severa, definida principalmente por función discriminante de Maddrey ≥ 32 . En la mayoría se excluyeron infecciones activas y síndrome hepatorenal basal. Las intervenciones incluyeron NAC como coadyuvante a glucocorticoides o soporte nutricional, antioxidantes sistémicos y factor estimulante de colonias de granulocitos con o sin NAC.

Solo un estudio evaluó NAC sin glucocorticoides (Moreno 2010), mediante administración intravenosa durante 14 días en pacientes con nutrición enteral adecuada. No se observaron diferencias significativas en mortalidad a 1 mes ($\approx 30\%$ vs 16%) ni en supervivencia a 6 meses ($62,4\%$ vs $67,1\%$) entre NAC y placebo, ni en la incidencia de síndrome hepatorenal o infecciones. Los demás ensayos incluyeron NAC como cointervención o permitieron esteroides concomitantes, aportando indirectud metodológica.

Conclusión: La evidencia disponible no demuestra reducción significativa de la mortalidad con NAC en ausencia de glucocorticoides; sin embargo, es limitada y con bajo poder estadístico. Actualmente no es posible recomendar ni descartar NAC como alternativa terapéutica en pacientes con contraindicación para esteroides. La ausencia de ensayos específicos en esta población representa una brecha de conocimiento clínicamente relevante que justifica investigación futura dirigida.

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	4
Índice	5
Lista de tablas	6
Lista de figuras.....	7
Lista de abreviaturas.....	8
Lista de definiciones.....	9
Dedicatorias.....	12
Reconocimientos	13
Antecedentes	14
Justificación	17
Objetivos	18
Sujetos y métodos.....	19
Análisis estadístico	20
Ética.....	20
Resultados.....	21
Características de los estudios incluidos	29
Evaluación	31
Calidad metodológica de los estudios (OPMER)	31
Certeza de la evidencia (GRADE)	31
Discusión	37
Limitaciones y nuevas perspectivas de investigación	39
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41
Anexo 1 (Descriptores usados).....	43

Anexo 2 (Estrategias de búsqueda).....	51
Anexo 3 (Diagrama 1 y 2 bioestadística).....	53

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. (Evaluación GRADE por estudio).....	35
Tabla 2. (Evaluación OPMER por estudio)	35

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. (Diagrama de flujo PRISMA de selección de artículos)	33
Figura 2. (Comparación de escalas GRADE Y OPMER)	35

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **AAH:** Hepatitis alcohólica aguda (Acute Alcoholic Hepatitis)
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **ALT:** Alanina aminotransferasa
- **BVS:** Biblioteca Virtual en Salud
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **GAHS:** Glasgow Alcoholic Hepatitis Score
- **GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
- **HCC:** Carcinoma hepatocelular (Hepatocellular carcinoma)
- **HRS / SHR:** Síndrome hepatorrenal
- **IC:** Intervalo de confianza
- **INR:** Razón internacional normalizada
- **LPS:** Lipopolisacárido
- **MELD / MELD-Na:** Model for End-Stage Liver Disease (con sodio)
- **mDF:** Puntaje de Maddrey (Maddrey Discriminant Function)
- **NAC:** N-acetilcisteína
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- **RR:** Riesgo relativo (Relative Risk)
- **HR:** Hazard ratio
- **SMT:** Tratamiento médico estándar (Standard Medical Therapy)
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences
- **TLR4:** Toll-like receptor 4
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **IL-1 β , IL-6, IL-8:** Interleucinas 1 beta, 6 y 8
- **p:** Valor de significancia estadística
- **n:** Tamaño de muestra

LISTA DE DEFINICIONES

- **Hepatitis alcohólica:** Entidad clínica inflamatoria del hígado asociada al consumo crónico y excesivo de alcohol, caracterizada por ictericia de inicio reciente, elevación de bilirrubina y transaminasas con predominio de AST, y disfunción hepática aguda.
- **Hepatitis alcohólica severa:** Forma grave de hepatitis alcohólica definida por puntaje de Maddrey ≥ 32 , MELD-Na > 21 o presencia de falla hepática aguda con alto riesgo de mortalidad a corto plazo.
- **Contraindicación para esteroides:** Condición clínica que impide el uso de glucocorticoides en hepatitis alcohólica severa, incluyendo infección activa no controlada, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal avanzada o sepsis.
- **N-acetilcisteína (NAC):** Derivado acetilado de la cisteína que actúa como precursor de glutatión con propiedades antioxidantes y moduladoras de la respuesta inflamatoria, utilizado en esta revisión como intervención terapéutica en hepatitis alcohólica severa.
- **Mortalidad a corto plazo:** Muerte por cualquier causa ocurrida dentro de los primeros 28 a 90 días posteriores al diagnóstico o inicio del tratamiento de hepatitis alcohólica severa.
- **Síndrome hepatorenal (SHR):** Forma de insuficiencia renal funcional asociada a cirrosis o hepatitis alcohólica severa, caracterizada por disminución del filtrado glomerular en ausencia de lesión renal estructural.
- **Glucocorticoides:** Fármacos antiinflamatorios esteroideos, principalmente prednisolona, utilizados como tratamiento estándar en hepatitis alcohólica severa para reducir la mortalidad a corto plazo.
- **Modelo Lille:** Índice pronóstico que evalúa la respuesta a glucocorticoides en hepatitis alcohólica severa tras 4–7 días de tratamiento; valores ≥ 0.45 indican mala respuesta y peor pronóstico.
- **Puntaje de Maddrey (mDF):** Índice de gravedad en hepatitis alcohólica calculado con tiempo de protrombina y bilirrubina; valores ≥ 32 definen enfermedad severa.

- **MELD-Na:** Modelo para enfermedad hepática terminal que estima mortalidad basada en bilirrubina, creatinina, INR y sodio sérico; valores > 21 indican alta gravedad.
- **Revisión sistemática:** Síntesis estructurada y reproducible de la evidencia científica disponible sobre una pregunta clínica específica mediante métodos explícitos de búsqueda, selección y evaluación de estudios.
- **PRISMA:** Guía internacional para el reporte transparente de revisiones sistemáticas que incluye un diagrama de flujo de selección de estudios.
- **GRADE:** Sistema para evaluar la certeza de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones en investigación clínica.
- **Ensayo clínico aleatorizado (ECA):** Estudio experimental en el que los participantes se asignan al azar a diferentes intervenciones para evaluar su efecto sobre desenlaces clínicos.
- **Indirectitud de la evidencia:** Diferencia entre la población, intervención o comparador de los estudios disponibles y la pregunta clínica específica de interés.

DEDICATORIA

- A Dios, por las herramientas que puso a mi alcance para disfrutar cada día incluso cuando parecía que ganaba el cansancio y la ausencia.
- A mis papás, Hilaria y Fernando, que hoy están conmigo desde la raíz. Estoy segura que están sonriendo viendo que consigo mis sueños.
- A mis hijas, Helena, Ana Sofía y María José por ser mi agua fresca al terminar la guardia y mostrarme que la fortaleza está en compartir y ayudar.
- A mis amigos, Nitzy, Karen, María José, Johana, Graciela, Viviana, Gabriela, Mariela, Luis Miguel, Germán, Pablo y Rodrigo por hacer de la residencia un lugar de complicidad, lazos e innumerables experiencias que ahora los hacen idénticos a una familia.
- A mi pedacito de cielo, por ser luz y recordarme que soy buena, que soy amada y que merezco ser feliz.

RECONOCIMIENTOS

- Expreso mi agradecimiento a mi director de tesis, Dr Chaires por su guía y enseñanzas académicas así como el acompañamiento durante el desarrollo de este trabajo.
- A mis directores metodológicos Dr. López Quijano y Maestra Patiño por sus valiosas observaciones y aportaciones que enriquecieron la calidad metodológica del estudio.
- Al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto, por las facilidades otorgadas para la realización de la presente investigación y el acceso a la plataforma CREATIVA para obtener la información necesaria.
- A la Facultad de Medicina de la UASLP por ser la base de mi formación médica la cuál me otorgó las herramientas académicas para el ejercicio de mi profesión.
- A los pacientes que participaron en los estudios incluidos en esta revisión, cuya contribución hace posible el avance del conocimiento médico.

ANTECEDENTES

La hepatitis alcohólica es una entidad clínica grave que se presenta en pacientes con consumo crónico y excesivo de alcohol, caracterizada por ictericia aguda y disfunción hepática. (1) La enfermedad hepática alcohólica es la principal causa de muertes relacionadas con el alcohol en todo el mundo y en México. Su mortalidad a 1 mes varía entre 17–50% en formas graves, y aunque las formas no severas tienen mejor pronóstico inicial, a 5 años solo el 50% sobrevive.(1)

El diagnóstico se basa en la presencia de ictericia de inicio reciente (menos de 3 meses) en un paciente con historia de ingesta prolongada y excesiva de alcohol, en ausencia de otras causas de hepatopatía aguda. Los hallazgos clínicos son la presencia de ictericia, fiebre, hepatomegalia dolorosa, ascitis y/o encefalopatía hepática. Hallazgos analíticos: AST > ALT, usualmente <300 UI/L (AST/ALT >1.5), Bilirrubina >3 mg/dL, Leucocitosis (>10.000/mm³), con desviación a la izquierda, INR prolongado e hipoalbuminemia.(1) Por estudio de imagen es indispensable la valoración ecográfica que descarta obstrucción biliar, evalúa el parénquima y valora datos indirectos de hipertensión portal. La característica histopatológica es la presencia de esteatohepatitis definido por presencia de esteatosis, balonización de hepatocitos e infiltrado polimorfonuclear, sin embargo la realización de una biopsia hepática se reserva para descartar otras etiologías cuando hay duda diagnóstica debido a los riesgos de inherentes del procedimiento.(1)

La hepatitis alcohólica es el resultado de la interacción de múltiples mecanismos fisiopatológicos desencadenados por la exposición crónica al alcohol.

El etanol se convierte en acetaldehído mediante la acción de la alcohol deshidrogenasa el cuál es un metabolito altamente tóxico, que causa aducción de proteínas, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo con la presencia de especies reactivas de oxígeno. (2) Se ha documentado así mismo que el alcohol ocasiona disbiosis intestinal provocando la alteración de la permeabilidad intestinal con la subsecuente translocación bacteriana y endotoxemia. El aumento de LPS (lipopolisacárido) en sangre activa receptores tipo Toll (TLR4) en células de Kupffer aumentando la secreción de TNF- α y otras citoquinas pro-inflamatorias que a su vez reclutan a más macrófagos hepáticos, neutrófilos y células estrelladas hepáticas concluyendo en una cascada inflamatoria de citoquinas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8.(2)

Esta inflamación es perpetuada por el estrés endoplásmico y la autofagia defectuosa así como la inhibición de la capacidad de regeneración hepática entre apoptosis y proliferación.(2)

En cuanto al tratamiento, los esteroides están indicados en la forma grave, en donde han resultado efectivos para reducir la mortalidad a 28 días. Siendo de primera línea el uso de prednisolona 40 mg/día por 28 días (3). Se encuentran indicados en hepatitis alcohólica severa clasificada con un MELD Score (Basado en bilirrubina, creatinina e INR) >21 puntos así como un Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (Incluye edad, bilirrubina, urea, INR y leucocitos) GAHS $\geq$ 9 puntos los cuales se asocian con alta mortalidad. (3) (4)

Para valorar la respuesta a la terapia corticoesteroides se ha validado el modelo Lille el cual se utiliza tras 4/7 días de tratamiento. El puntaje Lille >0.45 : mal pronóstico; justifica suspensión de glucocorticoides.(3,4)

El beneficio de los esteroides radica en mejorar la supervivencia a corto plazo, mas no a largo plazo así que es un campo de oportunidad terapéutica para aquellos pacientes que tienen contraindicaciones para el uso del esteroide o incluso para aquellos en los que el puntaje Lille refleje mal pronóstico por lo que se presenta el siguiente análisis de los antecedentes que hay en la literatura que analizan el beneficio o no de agregar N-acetilcisteína en base de la teoría que es un antioxidante con propiedades moduladoras y antiinflamatorias glutamatérgicas que es de bajo costo y bien tolerado.(4)

La abstinencia del alcohol es crucial para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la enfermedad, sin embargo, hay pocas opciones de tratamiento para aquellos con enfermedad hepática significativa.(4)

Los estudios en animales demuestran la eficacia de la N-acetilcisteína para prevenir la recaída del consumo de alcohol y mejorar la función hepática.(4)

Específicamente en el estudio prospectivo de Nguyen-Khac et al en 2011 donde se asignó al azar a 174 pacientes para recibir prednisolona más N-acetilcisteína (85 pacientes) o solo prednisolona (89 pacientes). Todos los pacientes recibieron 4 semanas de prednisolona. El grupo de prednisolona-N-acetilcisteína recibió N-acetilcisteína intravenosa el día 1 (a una dosis de 150, 50 y 100 mg por kilogramo de peso corporal en 250, 500 y 1000 ml de solución de glucosa al 5% durante un período de 30 minutos, 4 horas y 16 horas, respectivamente) y los días 2 a 5 (100 mg por kilogramo por día en 1000 ml de solución de glucosa al 5%). El grupo de solo prednisolona recibió una infusión en 1000 ml de solución de glucosa al 5% por día en los días 1 a 5. El resultado principal fue la supervivencia de 6 meses. Los resultados secundarios incluyeron supervivencia a los 1 y 3 meses, complicaciones de la hepatitis, eventos adversos relacionados con el uso de N-acetilcisteína y cambios en los niveles de bilirrubina en los días 7 y 14.(4)

La mortalidad no fue significativamente menor en el grupo de prednisolona-N-acetilcisteína que en el grupo de prednisolona solo a los 6 meses (27% vs. 38%, $P = 0,07$). La mortalidad fue significativamente menor a 1 mes (8% frente a 24 %, $P = 0,006$), pero no a los 3 meses (22 % frente a 34 %, $P = 0,06$). La muerte debido al síndrome hepatorenal fue menos frecuente en el grupo de prednisolona-N-acetilcisteína que en el grupo de solo prednisolona a los 6 meses (9% frente a 22%, $P = 0,02$). (4) En un análisis multivariante, los factores asociados con la supervivencia de 6 meses fueron una edad más temprana ($P<0,001$), un tiempo de protrombina más corto ($P<0,001$), un nivel más bajo de bilirrubina al inicio ($P<0,001$) y una disminución de la bilirrubina el día 14 ($P<0,001$). Las infecciones fueron menos frecuentes en el grupo de prednisolona-N-acetilcisteína que en el grupo de solo prednisolona ($P = 0,001$); otros efectos secundarios fueron similares en los dos grupos.(4) Aunque la terapia combinada con prednisolona más N-acetilcisteína aumentó la supervivencia de 1 mes entre los pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave, la supervivencia de 6 meses, el resultado principal, no mejoró. (4,5)

Así mismo se cuenta con un estudio dirigido por Singh, S et al donde se recopilaron datos de plataformas con diagnóstico de hepatitis alcohólica grave (puntuación de Maddray de >32). Los pacientes fueron tratados con prednisolona (40 mg/día) y 5 días de NAC IV (a una dosis de 150, 50 y 100 mg por kilogramo de peso corporal en 250, 500 y 1000 ml de solución de glucosa al 5% durante un período de 30 minutos, 4 horas y 16 horas, respectivamente) y en los días 2 a 5 (100 mg por kilogramo por día en 1000 ml de solución de glucosa al 5%). (4) (6)

Los pacientes fueron recogidos entre el 1 de mayo y el 30 de octubre. Calcularon la puntuación de Lille el día 7 del tratamiento y se continuo con la prednisolona en los respondedores. El análisis fue por protocolo. La mortalidad se evaluó a los 1, 3 y 6 meses. Se incluyeron los resultados de 10 pacientes. Los resultados al hacer la comparación en supervivencia fue la siguiente: Grupo Prednisolona, 266 pacientes Nguyen-Khac et al 2011 - Grupo Prednisolona, 89 pacientes Nguyen-Khac et al 2011 - Prednisolona y NAC, 85 pacientes Sheffield piloto 2018 - Prednisolona y NAC, 10 Pacientes. A los 30 días la Mortalidad se reportó en 14%, 24%, 8%, y 20%; A los 3 meses: Mortalidad 30%, 34%, 22%, y 40%; A los 6 meses: Mortalidad - 38%, 27%, 50%. 12 meses Mortalidad 57% (4), donde no es concluyente si el tratamiento con combinación de N-acetilcisteína y los corticosteroides sean superiores a sólo uso de esteroides ya que los resultados demostraron resultados ligeramente peores en comparación con lo reportado en literatura. (6)

Se encuentra además con los datos obtenidos del estudio retrospectivo de Amjad, W et al donde se valora si los esteroides en monoterapia en comparación con terapia combinada con N-acetilcisteína tenían mejor pronóstico desde el primero de enero 2013 hasta el 28 de febrero del 2019. Se reportan 68 pacientes con puntaje MELD de mal pronóstico, el 31% recibió prednisona y el 60% recibió prednisona + N acetilcisteína. La puntuación de Lille $\geq 0,45$ se consideró una mala respuesta. La insuficiencia renal se definió como $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ calculado en dos ocasiones separadas. Los resultados DF ($74,2 \pm 33,6$ vs. $56,9 \pm 15,9$, $p = 0,09$) fueron similares, pero las puntuaciones de MELD ($29,2 \pm 6,3$ vs. $25,5 \pm 6,4$, $p = 0,03$) fueron más altas en el grupo de combinación. La mortalidad general a 30 y 90 días fue del 13,2% (9/68) y del 20,6% (14/68), respectivamente. Las mujeres tenían más probabilidades (OR 4,86, IC del 95 % 1,62-14,59) de responder al tratamiento basado en la puntuación de Lille en comparación con los hombres, pero el tipo de régimen de tratamiento no tuvo efecto en la puntuación de Lille (OR 0,84, IC del 95 % 0,25-2,78). El régimen de tratamiento no tuvo ningún efecto tanto en la supervivencia ajustada como en la no ajustada. El análisis multivariante, después de ajustar las variables confusas, confirmó estas observaciones. DF + insuficiencia renal tuvo el AUROC más alto (0,86) para predecir la mortalidad. Conclusión El tratamiento combinado de NAC + prednisona no es mejor que la prednisona sola en pacientes con hepatitis alcohólica grave. (6)

La hepatitis alcohólica es una enfermedad compleja y con alta letalidad, especialmente en su forma severa. A pesar del uso de glucocorticoides, la mortalidad sigue siendo elevada y su beneficio limitado a corto plazo. La mortalidad a corto plazo se refiere al

fallecimiento de un paciente dentro de un periodo definido posterior al diagnóstico o inicio del tratamiento, generalmente evaluado a 28 o 90 días en estudios de hepatitis alcohólica severa.

Es fundamental una evaluación multidisciplinaria que incluya soporte nutricional, manejo del alcoholismo y, en casos seleccionados, acceso a trasplante hepático. La investigación futura debe enfocarse en intervenciones antiinflamatorias dirigidas, terapias regenerativas y estrategias para mejorar la abstinencia sostenida. (1)

Es de contrastar que se ha reportado que la adición de N-acetilcisteína, que es un antioxidante precursor del glutatión que reduce el estrés oxidativo y la lesión hepatocelular, a los corticosteroides disminuye las incidencias de síndrome hepatorenal, infección y mortalidad a corto plazo, pero no parece afectar significativamente la mortalidad a 6 meses. (6) Sin embargo no se cuenta con evidencia sólida que demuestre que la administración de N-acetilcisteína comparada con placebo sea inferior en cuanto a la comparación de mortalidad entre ambos grupos.

JUSTIFICACIÓN

La hepatitis alcohólica severa es una enfermedad grave, con alta letalidad y opciones terapéuticas limitadas, donde incluso el trasplante hepático se visualiza lejos de ser una terapia accesible a toda la población siendo el manejo conservador la terapia más disponible en el manejo intrahospitalario. Los glucocorticoides como la prednisolona son el tratamiento conservador de primera línea, su beneficio se limita a mejorar la supervivencia a corto plazo, sin impacto significativo en la mortalidad a largo plazo. Se ha reportado que la terapia combinada con N-acetilcisteína junto con esteroide ofrece beneficios adicionales como la reducción de complicaciones graves- entre ellas el síndrome hepatorenal y las infecciones- aspectos que han mostrado mejoría en estudios internacionales. Sin embargo, en los pacientes en los que la administración de esteroide se encuentra contraindicada como lo es la hemorragia de tubo digestivo, la lesión renal con creatinina >2.5 mg/dL o la concomitancia de cuadro infeccioso, no se ha definido si el tratamiento con N-acetilcisteína puede disminuir la mortalidad en comparación con placebo en este subgrupo de pacientes en los que la terapia con glucocorticoides no se encuentra indicada.

En este contexto, investigar la administración N-acetilcisteína resulta altamente conveniente, ya que este fármaco, de bajo costo y buena tolerancia, podría ofrecer beneficios adicionales. La relevancia de esta investigación es particularmente alta en el Hospital Central, donde la carga de enfermedad por alcoholismo es considerable.

La realización de este estudio permitirá evaluar si la terapia con N-acetilcisteína ofrece ventajas reales frente a placebo aportando evidencia clínica aplicable a nuestra población y ayudando a definir protocolos de manejo más eficaces para la hepatitis alcohólica grave. Asimismo, generará datos actualizados en un contexto nacional, lo cual es valioso ante la escasez de estudios mexicanos y la inconsistencia de los resultados internacionales. También permitirá identificar factores pronósticos y subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de este abordaje.

Los pacientes del Hospital Central podrían beneficiarse directamente de estrategias terapéuticas más precisas, que disminuyan la mortalidad temprana, reduzcan el riesgo de complicaciones graves y optimicen el uso de recursos hospitalarios. El objetivo final es generar evidencia que sustente cambios en los esquemas terapéuticos actuales, incorporando o descartando la N-acetilcisteína según sus beneficios clínicos demostrados.

La utilidad de esta investigación radica en su potencial para transformar la práctica clínica y mejorar la calidad de la atención, contribuyendo a resolver un problema de salud relevante como es la alta mortalidad asociada a la hepatitis alcohólica severa. Si se confirman los beneficios, los resultados podrían extrapolarse a otras poblaciones con características clínicas y epidemiológicas similares, especialmente en regiones con alta prevalencia de consumo crónico de alcohol y recursos limitados, fortaleciendo así la base de evidencia para un manejo más efectivo de esta enfermedad

OBJETIVOS

- **Objetivo general.**

Evaluar la evidencia científica sobre el efecto en la mortalidad a corto plazo con N - acetilcisteína vs placebo en pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación para recibir esteroides.

- **Objetivos específicos**

1.- Analizar los artículos para determinar la tasa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación de recibir esteroides en tratamiento con N-acetilcisteína.

2.- Analizar los artículos para determinar la tasa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación de recibir esteroides en tratamiento con placebo.

3.- Evaluar si existe diferencia en la tasa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación de recibir esteroides tratados con N-acetilcisteína comparados con tratamiento placebo.

- **Objetivos secundarios.**

Evaluar si existen factores asociados a la tasa de mortalidad en los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa y contraindicación de recibir esteroides tratados con N-acetilcisteína comparados con tratamiento placebo.

SUJETOS Y MÉTODOS

Una revisión sistemática es un resumen crítico y reproducible de los resultados de las publicaciones disponibles sobre un mismo tema/cuestión. Identifica, evalúa y sintetiza la mejor evidencia disponible, así como define las lagunas de información

existentes con el fin de resolver futuras preguntas por contestar. Las revisiones sistemáticas se caracterizan por ser explícitas y sistemáticas, reduciendo la probabilidad y la magnitud de sesgos. (8) A continuación se describe la metodología que se usó para analizar el impacto en la mortalidad a corto plazo de los pacientes con hepatitis alcohólica severa que tuvieran contraindicación (sepsis, lesión renal aguda, hemorragia de tubo digestivo) para recibir tratamiento con esteroides, y sólo continuar terapia de sostén en comparación con aquellos a los que se les inicie además N-acetilcisteína (**Anexo 1**), para lo cual se definieron las palabras clave: Hepatitis relacionada al alcohol, N-acetilcisteína, Placebo y Mortalidad. Posteriormente se obtuvieron los términos controlados "Medical Subject Headings" (MeSH) y los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): Hepatitis, alcoholic; Acetylcysteine; Placebos; Mortality así como Hepatitis alcohólica; Acetilcisteína; Placebos y /mortalidad, respectivamente. (**Anexo 1**).

Se reunieron los sinónimos de cada descriptor y término controlado para lograr ampliar la recuperación de literatura mediante una búsqueda avanzada en los metabuscadores de acceso libre. Específicamente se utilizaron los siguientes metabuscadores: PubMed, sistema de búsqueda, consulta y recuperación de la información relacionada con biomedicina y ciencias de la salud desarrollado por The National Center of Biotechnology Information of Medicine de Estados Unidos(9); Biblioteca Virtual en Salud (BVS), modelo de gestión de información que se basa en trabajo colaborativo y en red, aplicado a la creación, organización y difusión de información científica en el área de la salud por medio de portales (10); Tripdatabase, la cual es una base de datos con información clínica indexada como guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y resúmenes basados en evidencia para profesionales de la salud (11); así como en Academic Search Ultimate, Clarivate Web of Science, SpringerLink, Medic Latina y OvidSP. A través de dichos motores de búsqueda accedando a través de CREATIVA se recopiló la literatura desde 1950 hasta el mes de noviembre 2025 seleccionando los ensayos clínicos aleatorizados publicados cuya población sea adultos con hepatitis alcohólica severa (MELD-na >21 y/o Maddrey >32) que hayan recibido N-acetilcisteína comparado con tratamiento de sostén (placebo) al contar con contraindicación para uso de esteroides y su impacto en la mortalidad a 60-90 días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la evaluación de los artículos se utilizaron los instrumentos de valuación Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), que es un sistema de graduación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones descritas en la literatura (12) y por el sistema OPMER (quince puntos) que es un sistema compuesto por el objetivo, población, metodología (uso de las variables), la estadística y los resultados, y tiene como finalidad, la evaluación de la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando como base la separación entre lo que es el contenido del artículo y la parte metodológica (13) y se realizó un concentrado de datos representativos.

Una vez obtenidos los resultados de las estrategias de búsqueda y aplicados los criterios de inclusión y eliminación se realizó una matriz de datos en excel en la cual se capturaron las variables de cada artículo como: autor, año de publicación, título del estudio, revista o fuente, país de origen del estudio, tipo de publicación, diseño del estudio, objetivos del estudio, tamaño de la muestra, duración del estudio, criterios de inclusión/exclusión, edad media, género, condición médica, comorbilidades, descripción de la intervención, duración y frecuencia de la intervención, comparadores o controles utilizados, variables de resultado primarias y secundarias, medidas de efecto, intervalos de confianza y niveles de significancia estadística, datos cuantitativos y cualitativos relevantes, métodos de análisis estadístico, calidad del estudio, hallazgos principales, implicaciones clínicas o prácticas, recomendaciones para futuras investigaciones, comentarios relevantes o información adicional obtenida del texto completo del estudio, observaciones del revisor.

Una vez realizada esta matriz se continuó a realizar la evaluación metodológica de cada artículo seleccionado por medio de las escalas GRADE y OPMER.

ÉTICA

El presente estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura. La metodología se basa en el análisis de estudios previamente publicados por lo que no se requirió obtener el consentimiento informado ya que no implicó intervención directa con pacientes. La creación de este documento se llevó a cabo respetando los principios éticos de la Declaración de Helsinki (14) y las normas de Buenas Prácticas Clínicas (15) garantizando el adecuado uso de citas de las fuentes y la integridad en el manejo y reporte de la información. Así mismo se contó con la aceptación del comité de ética en investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto.

RESULTADOS

Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
En pacientes con diagnóstico de hepatitis relacionada al alcohol con MELD-Na >21 puntos	La administración de N-acetilcisteína vía oral	En comparación con tratamiento de sostén (placebo)	Disminuye la mortalidad a 90 días

Tabla 1. Pregunta PICO

Cuadro de Descriptores:

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
1.- Hepatitis relacionada al alcohol	Hepatitis alcohólica	Hepatitis Alcohólica Crónica -Hepatitis Crónica Alcohólica	Hepatitis, Alcoholic	-Alcoholic hepatitis -Alcoholic Hepatitis, Chronic -Chronic Alcoholic Hepatides -Chronic Alcoholic Hepatitis -Hepatitis, Alcoholic, Chronic	INFLAMACIÓN del HIGADO debido a ALCOHOLISMO. O. Se caracteriza por NECROSIS de los HEPATOCITOS, infiltración de NEUTRÓFILOS y depósito de CUERPOS DE MALLORY. Dependiendo de su gravedad, la lesión inflamatoria puede ser reversible o progresar a CIRROSIS HEPÁTICA.

2.- N- ACETILCIS TEÍNA	Acetilcisteína	-Ácido Mercapturico	Acetylcysteine	Mercapturic Acid. • Acid, Mercapturic • N-Acetyl-L-cysteine • N Acetyl L cysteine • N-Acetylcysteine • N-Acetylcysteine • Broncholysin • Fluimucil • NAC Zambon • Zambon, NAC • Mucomyst • Acetylin • Mucosolvin • Acetylcysteine Zinc • Zinc, Acetylcysteine • Acetylcysteine Hydrochloride • Hydrochloride, Acetylcysteine • Acetylcysteine, (D)-Isomer	Derivado N-acetil de la CISTEÍNA. Se emplea como agente mucolítico para reducir la viscosidad de las secreciones mucosas. También se ha probado que tiene efectos antivirales en pacientes con el VIH debido a la inhibición de la estimulación viral mediante intermediarios del oxígeno reactivo.
------------------------------	----------------	------------------------	----------------	--	--

				• Acetylcystein e , Monoammon ium Salt Acetylcyst eine • Acetylcystein e Sodium • Sodium, Acetylcystein e • Acetylcystein e, Monosodium Salt • Monosodium Salt Acetylcystein e • Acetylcystein e, (DL)- Isomer • Solmucol • Genac • Siccoral • Siran • Acemuc • Acetylcystein AL • NACAL • acebraus • Acetabs • Acetylcystein Atid • Acetylcystein Heumann	
--	--	--	--	--	--

				• Acetylcystein Trom • Acetyst • Airbron • Alveolex • Bromuc • Azubronchin • Optipect Hustengeträn k • Hustengeträn k, Optipect • Acétylcystéin e GNR • Fluprowit • Muco Sanigen • Sanigen, Muco • Broncoclair • Codotussyl • Cystamucil • Dampo Mucopect • Mucopect, Dampo • durabroncha l • Lindocetyl • M-Pectil • MPectil • M Pectil • Muciteran • Bisolvon NAC • NAC, Bisolvon • Broncho- Fips • BronchoFips	
--	--	--	--	---	--

				•Broncho Fips •mentopin - Acetylcystein •Acetylcystein, mentopin •Mucosil •Mucosol •Larylin NAC •Eurespiran •Exomuc •Fabrol •Frekatuss •Hoestil •Ilube •Jenacystein •Jenapharm •Lantamed	
3.-Placebo	Placebos	NA	Placebos	Sham Treatment	Cualquier medicamento o tratamiento simulado. Aunque los placebos originalmente eran preparados medicinales que no tenían una actividad farmacológica específica contra una enfermedad diana, el concepto se ha extendido para incluir tratamientos o procedimientos, especialmente aquellos administrados a grupos de

					control en ensayos clínicos, con vistas a proporcionar mediciones iniciales para el protocolo experimental
4.- Mortalidad	/mortalidad	/supervivencia -/tasa de mortalidad -/muerte	Mortality	Mortalities • Mortality Rate • Mortality Rates • Rate, Mortality • Death Rate • Death Rates • Rate, Death • Mortality, Differential • Differential Mortality • Differential Mortalities • Mortality, Excess • Excess Mortality • Excess Mortalities • Mortality Determinants • Determinants • Rates, Case Fatality	Usado con enfermedades humanas y animales para estadísticas de mortalidad. En estadística, para muertes debidas a diversos procedimientos , pero para un fallecimiento que resulte en un caso específico, se usa RESULTADO FATAL, no /mortalidad.

				• Determinant, Mortality • Age-Specific Death Rates • Death Rate, Age-Specific • Rate, Age-Specific Death • Age Specific Death Rate • Crude Death Rate • Crude Death Rates • Death Rate, Crude • Rate, Crude Death • Crude Mortality Rate • Crude Mortality Rates • Mortality Rate, Crude • Rate, Crude Mortality • CFR Case Fatality Rate • Decline, Mortality • Mortality Declines • Mortality Decline • Age-Specific Death Rate	
--	--	--	--	---	--

				• Case Fatality Rate • Case Fatality Rates • Rate, Case Fatality • Mortality Determinant	
--	--	--	--	---	--

Tabla 2. Cuadro de descriptores

La búsqueda sistemática se realizó en las bases de datos PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, SpringerLink, Trip Database y OvidSP desde 1950 hasta noviembre de 2025, utilizando combinaciones de términos MESH hepatitis alcohólica, acetilcisteína, placebo y mortalidad así como sus sinónimos para ampliar los resultados. Específicamente se utilizó la estrategia a continuación: PubMed, (((alcoholic hepatitis[MeSH Terms]) OR (alcoholic hepatitis[Title/Abstract])) OR (Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Alcoholic Hepatitis, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitides[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Hepatitis, Alcoholic, Chronic[Title/Abstract])) AND (((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR (acetylcysteine[Title/Abstract])) OR (Mercapturic Acid[Title/Abstract] OR Acid, Mercapturic[Title/Abstract] OR N- Acetyl-L-cysteine[Title/Abstract] OR N Acetyl L cysteine[Title/Abstract] OR N- Acetylcysteine[Title/Abstract] OR N Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Broncholysin[Title/Abstract] OR Flumucil[Title/Abstract] OR NAC Zambon[Title/Abstract] OR Zambon, NAC[Title/Abstract] OR Mucomyst[Title/Abstract] OR Acetylin[Title/Abstract] OR Mucosolvin[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Zinc[Title/Abstract] OR Zinc, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, (D)- Isomer[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt[Title/Abstract] OR Monoammonium Salt Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Fluprowit[Title/Abstract])) AND (((mortality[MeSH Terms]) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Rate[Title/Abstract] OR Mortality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Mortality[Title/Abstract] OR Death Rate[Title/Abstract] OR Death Rates[Title/Abstract] OR Rate, Death[Title/Abstract] OR Mortality, Differential[Title/Abstract] OR Differential Mortality[Title/Abstract] OR Differential Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality, Excess[Title/Abstract] OR Excess Mortality[Title/Abstract] OR Excess Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Determinants[Title/Abstract] OR Determinants, Mortality[Title/Abstract] OR Determinant, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Determinant[Title/Abstract] OR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Case Fatality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Case Fatality[Title/Abstract] OR Rates, Case Fatality[Title/Abstract] OR Age- Specific Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Age-Specific[Title/Abstract] OR Rate, Age- Specific Death[Title/Abstract] OR Age Specific Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Death[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rate[Title/Abstract] OR Crude Mortality

Rates[Title/Abstract] OR Mortality Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Mortality[Title/Abstract] OR CFR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Decline, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Declines[Title/Abstract] OR Mortality Decline[Title/Abstract] OR Age-Specific Death Rate[Title/Abstract]])); BVS, (hepatitis alcoholica OR Hepatitis Alcohólica Crónica OR Hepatitis Crónica Alcohólica) AND (acetilcisteína OR Ácido Mercapturico) AND (mortalidad OR supervivencia OR tasa de mortalidad OR muerte); SpringerLink, (((alcoholic hepatitis[MeSH Terms]) OR (alcoholic hepatitis[Title/Abstract])) OR (Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Alcoholic Hepatitis, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitides[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Hepatitis, Alcoholic, Chronic[Title/Abstract])) AND (((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR (acetylcysteine[Title/Abstract])) OR (Mercapturic Acid[Title/Abstract] OR Acid, Mercapturic[Title/Abstract] OR N- Acetyl-L-cysteine[Title/Abstract] OR N Acetyl L cysteine[Title/Abstract] OR N-Acetylcysteine[Title/Abstract] OR N Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Broncholysin[Title/Abstract] OR Fluimucil[Title/Abstract] OR NAC Zambon[Title/Abstract] OR Zambon, NAC[Title/Abstract] OR Mucomyst[Title/Abstract] OR Acetylin[Title/Abstract] OR Mucosolvin[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Zinc[Title/Abstract] OR Zinc, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, (D)- Isomer[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt[Title/Abstract] OR Monoammonium Salt Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Fluprowit[Title/Abstract])) AND (((mortality[MeSH Terms]) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Rate[Title/Abstract] OR Mortality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Mortality[Title/Abstract] OR Death Rate[Title/Abstract] OR Death Rates[Title/Abstract] OR Rate, Death[Title/Abstract] OR Mortality, Differential[Title/Abstract] OR Differential Mortality[Title/Abstract] OR Differential Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality, Excess[Title/Abstract] OR Excess Mortality[Title/Abstract] OR Excess Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Determinants[Title/Abstract] OR Determinants, Mortality[Title/Abstract] OR Determinant, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Determinant[Title/Abstract] OR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Case Fatality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Case Fatality[Title/Abstract] OR Rates, Case Fatality[Title/Abstract] OR Age- Specific Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Age- Specific[Title/Abstract] OR Rate, Age- Specific Death[Title/Abstract] OR Age Specific Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Death[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rate[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rates[Title/Abstract] OR Mortality Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Mortality[Title/Abstract] OR CFR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Decline, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Declines[Title/Abstract] OR Mortality Decline[Title/Abstract] OR Age-Specific Death Rate[Title/Abstract]])); Tripdatabase, Alcoholic hepatitis AND acetylcysteine AND placebo AND mortality; OvidSP en todos los recursos, alcoholic hepatitis AND acetylcysteine AND placebo AND mortality. Finalmente se reporta que no se logró acceso a través de CREATIVA a las siguientes plataformas: Academic Search Ultimate, Clarivate Web of Science y Medic Latina.

Se identificaron 346 registros. Tras la aplicación de filtros, con los criterios de inclusión, texto completo disponible, texto en inglés, español y francés, hepatitis alcohólica severa, adultos y ensayos clínicos. Se procedió a la revisión de títulos y resúmenes con lo que se excluyeron 338 artículos por corresponder a revisiones, metaanálisis o por no abordar la población o intervención de interés. Ocho estudios potencialmente elegibles fueron evaluados a texto completo, eliminando cuatro de ellos por haber resultado duplicados.

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión y fueron incorporados en la síntesis cualitativa: Nguyen-Khac et al. (2011), Moreno et al. (2010), Stewart et al. (2007) y Singh et al. (2018).

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2007 y 2018, con un total de 353 participantes con hepatitis alcohólica severa. Los estudios fueron realizados en Europa (Francia, Bélgica y Reino Unido) e India. La población correspondió a pacientes con hepatitis alcohólica severa definida principalmente por función discriminante de Maddrey ≥ 32 , con exclusión de síndrome hepatorenal basal o infecciones activas en la mayoría de los ensayos.

Las intervenciones evaluadas incluyeron N-acetilcisteína (NAC) como terapia adyuvante a glucocorticoides o soporte nutricional (Nguyen-Khac 2011; Moreno 2010), antioxidantes sistémicos (Stewart 2007) y factor estimulante de colonias de granulocitos con o sin NAC (Singh 2018).

Solo el ensayo de Moreno et al., evaluó de forma directa la N-acetilcisteína en ausencia de glucocorticoides, mientras que los demás estudios incluyeron NAC como cointervención o permitieron el uso concomitante de esteroides.

Los desenlaces principales evaluados fueron mortalidad a corto y mediano plazo, incidencia de síndrome hepatorenal e infecciones.

El tamaño muestral de los estudios varió entre 52 y 174 pacientes, con seguimientos de 3 a 6 meses. El ensayo de Nguyen-Khac et al. fue multicéntrico y el de mayor tamaño, mientras que Singh et al. correspondió a un ensayo piloto de tres brazos.

El ensayo de Moreno et al. evaluó la administración intravenosa de N-acetilcisteína durante 14 días en pacientes con hepatitis alcohólica severa tratados con nutrición enteral adecuada, sin uso de glucocorticoides.

La mortalidad a 1 mes fue similar entre NAC y placebo (aproximadamente 30 % vs 16 %), sin diferencia significativa. A los 6 meses, la supervivencia fue comparable entre ambos grupos (62,4 % vs 67,1 %). Tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia de síndrome hepatorenal ni infecciones.

El estudio fue detenido de forma prematura por futilidad y los autores señalaron falta de poder estadístico, lo que limita la capacidad para detectar diferencias clínicamente relevantes.

En conjunto, este ensayo no demostró beneficio de NAC en mortalidad cuando se administra sin esteroides, pero su tamaño reducido impide descartar un efecto clínico con certeza.

Los demás ensayos incluidos presentan indirectitud metodológica en relación con el objetivo de esta revisión.

El estudio de Nguyen-Khac evaluó NAC únicamente como terapia adyuvante a prednisolona, demostrando reducción de mortalidad a 1 mes, infecciones y síndrome hepatorenal, pero sin beneficio sostenido a 6 meses. Estos resultados no son extrapolables a pacientes en quienes los esteroides están contraindicados.

El ensayo de Stewart evaluó un régimen antioxidante que incluía NAC en combinación con vitaminas y oligoelementos, con uso de esteroides permitido según criterio clínico. No demostró beneficio en mortalidad a 6 meses, pero no analizó de forma específica el subgrupo sin esteroides.

El estudio de Singh investigó G-CSF con o sin NAC y no evaluó NAC como intervención independiente ni en ausencia de esteroides, por lo que no responde directamente a la pregunta clínica planteada.

EVALUACIÓN

La calidad metodológica y de reporte de los ensayos clínicos incluidos se evaluó mediante el instrumento OPMER (Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí), que valora cinco dominios (objetivo, población, metodología, estadística y resultados) con una puntuación máxima de 15 puntos. De manera complementaria, la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos se estimó mediante el enfoque GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), considerando riesgo de sesgo, inconsistencia, indirectitud, imprecisión y sesgo de publicación.

Calidad metodológica de los estudios (OPMER)

La evaluación mediante el instrumento OPMER mostró puntuaciones altas en general, reflejando adecuada estructura metodológica y calidad de reporte. Los ensayos Nguyen-Khac et al. (2011) y Singh et al. (2018) obtuvieron la puntuación máxima (15/15). El ensayo Stewart et al. (2007) alcanzó 13/15 puntos debido a menor desarrollo del análisis

estadístico, mientras que Moreno et al. (2010) obtuvo 12/15 por limitaciones de potencia estadística y finalización temprana por futilidad.

En conjunto, los estudios presentaron objetivos claramente definidos, poblaciones bien caracterizadas y resultados coherentes con los métodos. Las principales limitaciones identificadas por OPMER fueron tamaño muestral reducido en estudios piloto y análisis estadísticos limitados en algunos ensayos.

Certeza de la evidencia (GRADE)

La evaluación GRADE mostró certeza moderada para el ensayo de Nguyen-Khac et al. (2011) debido a su diseño multicéntrico, tamaño adecuado y análisis estadístico robusto, aunque con riesgo de sesgo por diseño abierto. El ensayo Stewart et al. (2007) también presentó certeza moderada, sustentada en su diseño doble ciego y controlado con placebo.

Por el contrario, la certeza de la evidencia fue baja para Singh et al. (2018) debido a su diseño abierto, carácter piloto y tamaño muestral reducido, así como para Moreno et al. (2010), principalmente por imprecisión y terminación prematura del estudio. El análisis comparativo evidenció discrepancias entre OPMER y GRADE, particularmente en el ensayo Singh, que mostró alto puntaje de calidad de reporte pero menor confianza en la estimación del efecto.

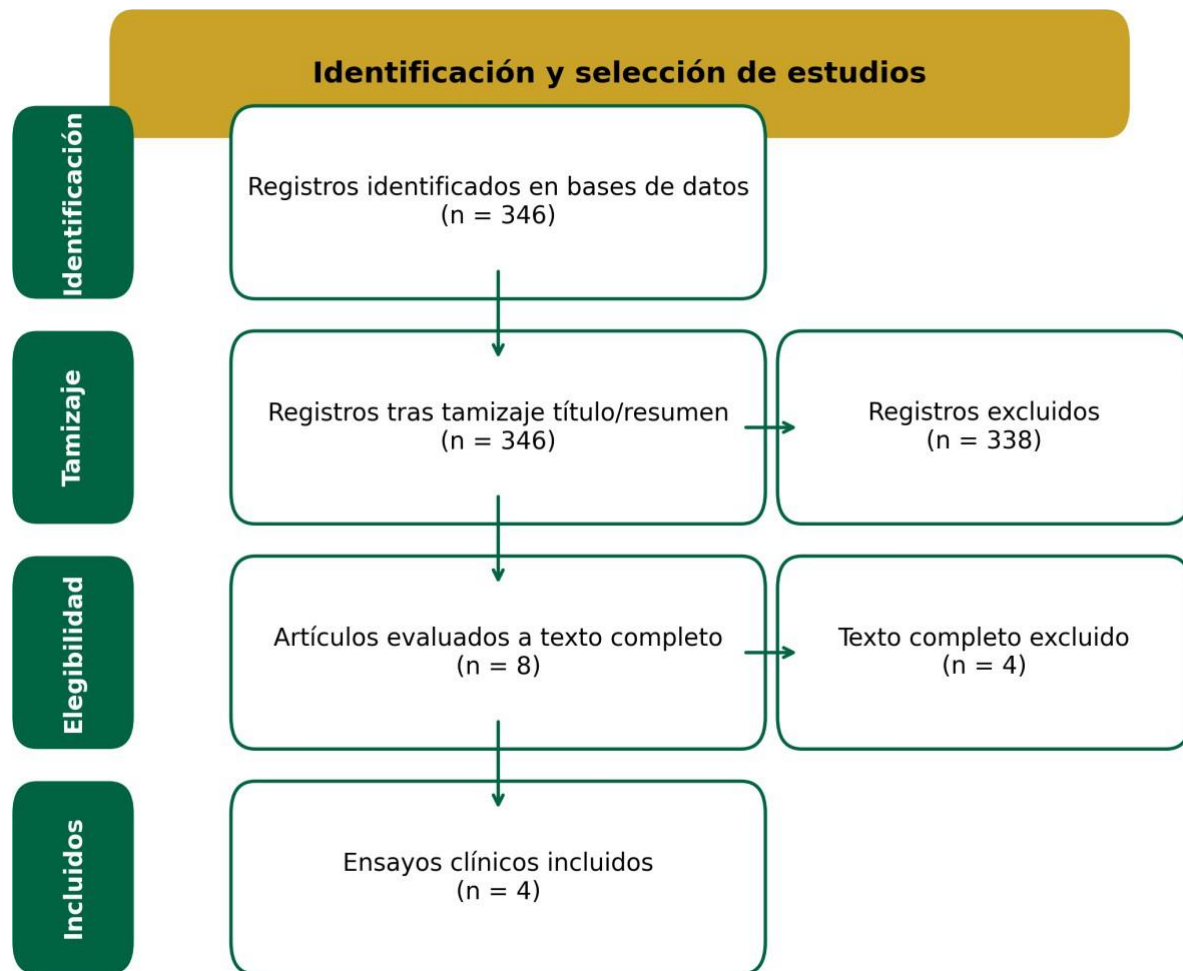


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de artículos

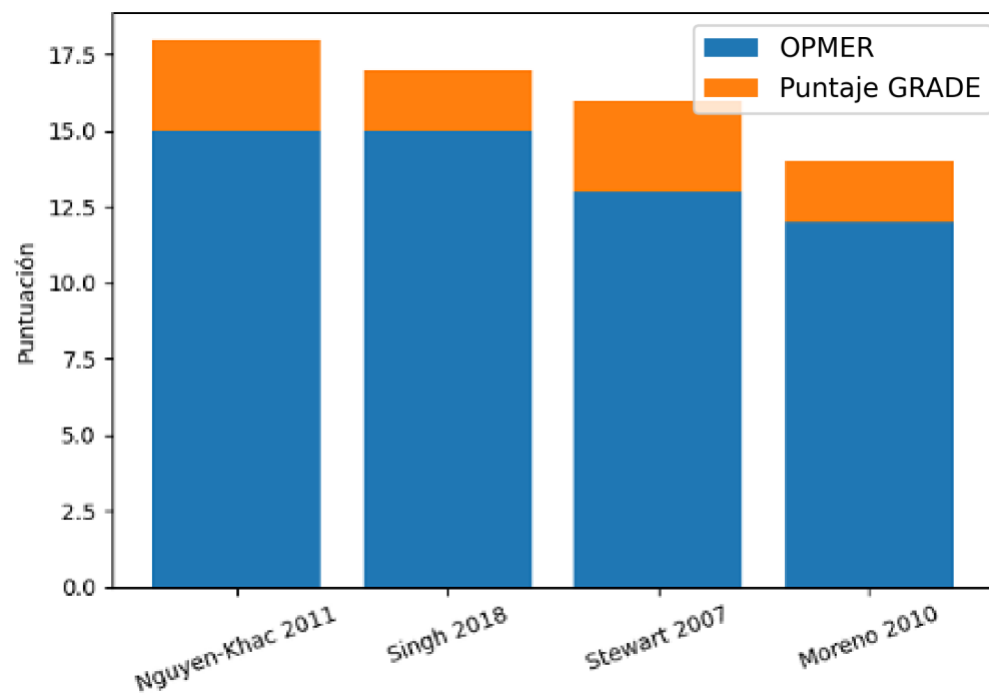


Figura 2. Comparación de escalas GRADE Y OPMER

Estudio (año)	Diseño / intervención relevante	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirectitud	Imprecisión	Puntaje GRADE
Nguyen-Khac 2011	ECA; NAC + glucocorticoides vs glucocorticoides	No serio	No serio	Serio	No serio	3
Singh 2018	ECA; G-CSF ± NAC (esteroides permitidos)	No serio	No serio	Serio	No serio	2
Stewart 2007	ECA; antioxidantes sistémicos (incluye NAC)	No serio	No serio	Serio	No serio	3
Moreno 2010	ECA; NAC IV sin glucocorticoides vs placebo	No serio	No serio	No serio	Serio	2

Tabla 1. Evaluación GRADE por estudio

Estudio (año)	Objetivo	Población	Metodología	Estadística	Resultados	Puntaje OPMER
Nguyen-Khac 2011	3	3	3	3	3	15
Singh 2018	3	3	3	3	3	15
Stewart 2007	3	3	3	2	2	13
Moreno 2010	3	3	2	2	2	12

Tabla 2. Evaluación OPMER por estudio

Resultados clínicos de los estudios incluidos

Mortalidad

El ensayo Nguyen-Khac et al. (2011) demostró una reducción significativa de la mortalidad a 1 mes con prednisolona + NAC frente a prednisolona sola (8 % vs 24 %), aunque la diferencia no se mantuvo significativa a 6 meses (27 % vs 38 %). Moreno et al. (2010) no mostró diferencias en supervivencia a 1 ni 6 meses entre nutrición enteral con o sin NAC. Stewart et al. (2007) tampoco evidenció beneficio en mortalidad con antioxidantes sistémicos. En contraste, Singh et al. (2018) reportó una reducción marcada de la mortalidad a 90 días con G-CSF frente a terapia estándar, aunque el estudio fue de tamaño pequeño y carácter piloto.

Síndrome hepatorenal

La incidencia de síndrome hepatorenal fue menor en el grupo NAC en el ensayo Nguyen-Khac et al. (12 % vs 25 %). Moreno et al. no encontró diferencias significativas, mientras que en Singh el síndrome hepatorenal se reportó principalmente como causa de muerte y no como desenlace preespecificado. Stewart no evaluó formalmente este desenlace.

Infecciones

Nguyen-Khac et al. observó menor incidencia de infecciones con NAC, mientras que Moreno et al. y Stewart et al. no encontraron diferencias significativas. Singh no reportó comparaciones formales de infecciones.

Los hallazgos de esta revisión sistemática evidencian heterogeneidad en los efectos de NAC según el contexto terapéutico y la calidad metodológica de los ensayos, lo que se analiza en detalle en la sección de discusión.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre el efecto de la N-acetilcisteína en la mortalidad a corto plazo de pacientes con hepatitis alcohólica severa en quienes los glucocorticoides no fueron utilizados o se encontraban contraindicados. Los hallazgos principales muestran que la evidencia directa para este escenario clínico es extremadamente limitada y se restringe a un único ensayo clínico aleatorizado de tamaño reducido, que no demostró beneficio en mortalidad ni complicaciones mayores. En consecuencia, la evidencia actual es insuficiente para apoyar o refutar el uso de N-acetilcisteína como alternativa terapéutica cuando los esteroides están contraindicados. Los resultados muestran que el efecto terapéutico de NAC depende del contexto clínico en el que se administra, observándose beneficios principalmente cuando se utiliza como terapia adyuvante a glucocorticoides, pero no como monoterapia ni en combinación con soporte nutricional exclusivo.

El ensayo de Moreno constituye la única evaluación directa del uso de NAC sin glucocorticoides en hepatitis alcohólica severa. En este estudio, la administración intravenosa de NAC durante 14 días en pacientes tratados con soporte nutricional no modificó la supervivencia a 1 ni 6 meses, ni redujo la incidencia de síndrome hepatorenal o infecciones. Sin embargo, el estudio fue detenido de forma prematura por futilidad y los autores reconocieron falta de poder estadístico, lo que limita la interpretación de sus resultados. En este contexto, la ausencia de beneficio observada no permite descartar un posible efecto clínico de NAC, particularmente en subgrupos de mayor riesgo, como pacientes con infección activa o lesión renal aguda, que representan precisamente el escenario clínico de contraindicación a esteroides. En consecuencia, la ausencia de efecto observado no puede interpretarse como evidencia de ausencia de beneficio, sino como insuficiencia de evidencia concluyente.

Los demás ensayos disponibles presentan indirectitud metodológica respecto a la pregunta de esta revisión. El estudio de Nguyen-Khac demostró que la NAC como terapia adyuvante a glucocorticoides reduce la mortalidad a corto plazo y las complicaciones infecciosas y renales, lo que respalda su efecto biológico en la fase inflamatoria inicial de la hepatitis alcohólica. Sin embargo, estos resultados no son extrapolables al subgrupo sin esteroides, ya que el beneficio observado podría depender de la interacción terapéutica con prednisolona. De manera similar, el ensayo de Stewart evaluó un régimen antioxidante combinado que incluía NAC, con uso de esteroides permitido según criterio clínico, sin demostrar reducción de mortalidad. No obstante, la intervención múltiple y la ausencia de análisis específico del subgrupo sin esteroides limitan su aplicabilidad. El estudio de Singh, centrado en el uso de G-CSF, tampoco evaluó NAC como intervención independiente ni en ausencia de esteroides.

La discrepancia observada entre la calidad metodológica de reporte (OPMER) y la certeza de la evidencia (GRADE) refuerza la interpretación de insuficiencia de evidencia. Aunque varios ensayos presentaron adecuada estructura metodológica y alto puntaje OPMER, la certeza GRADE para NAC sin esteroides fue baja debido a imprecisión, tamaño muestral reducido e indirectitud poblacional. Este contraste confirma que la

calidad de reporte no necesariamente se traduce en alta confianza en la estimación del efecto, y resalta la importancia de utilizar herramientas complementarias en revisiones sistemáticas clínicas.

Desde la perspectiva fisiopatológica, la NAC podría tener un papel potencial en pacientes con hepatitis alcohólica severa y contraindicación a esteroides, dado su efecto antioxidante, antiinflamatorio y modulador de la perfusión microvascular hepática. Estas propiedades podrían ser particularmente relevantes en pacientes con sepsis o disfunción renal, en quienes el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial están acentuados. No obstante, esta plausibilidad biológica no se traduce actualmente en evidencia clínica suficiente que respalde su uso como alternativa terapéutica.

La principal implicación de esta revisión es la identificación de una brecha de evidencia clínicamente relevante. A pesar de que la contraindicación a esteroides es frecuente en hepatitis alcohólica severa, no existen ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar NAC en este subgrupo de pacientes. Este subgrupo representa una población de alto riesgo con opciones terapéuticas limitadas y elevada mortalidad, en la cual la toma de decisiones clínicas se basa actualmente en extrapolación indirecta de estudios en poblaciones diferentes.

LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

La presente revisión presenta limitaciones. El número de estudios incluidos fue reducido y la heterogeneidad clínica entre intervenciones y comparadores limitó la posibilidad de metaanálisis cuantitativo. Además, la evidencia directa para la pregunta PICO fue escasa, lo que condiciona conclusiones basadas en evidencia indirecta. Sin embargo, la revisión siguió metodología sistemática, evaluación GRADE y criterios PRISMA, y el análisis centrado en la pregunta clínica específica, lo que fortalece la validez de la síntesis realizada.

En pacientes con hepatitis alcohólica severa que presentan contraindicaciones para el uso de glucocorticoides, el manejo continúa basándose principalmente en soporte médico y tratamiento de complicaciones. La plausibilidad biológica del uso de N-acetilcisteína en hepatitis alcohólica severa es destacable. El estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la activación inflamatoria mediada por citocinas constituyen mecanismos centrales en la lesión hepatocelular inducida por alcohol. La N-acetilcisteína actúa como precursor de glutatión y modulador redox, con efectos antiinflamatorios y potencial mejora de la perfusión microvascular hepática y renal (2). Estos mecanismos sustentan la hipótesis de que podría reducir complicaciones como síndrome hepatorrenal o infecciones, especialmente en pacientes con alta carga inflamatoria sistémica. Sin embargo, la progresión de la hepatitis alcohólica severa está determinada por múltiples vías patogénicas simultáneas, incluyendo falla regenerativa hepática y disfunción inmune, lo que probablemente limita el impacto de una intervención antioxidante aislada sobre la supervivencia.

La evidencia disponible no sustenta ni refuta el uso de N-acetilcisteína como alternativa terapéutica en este contexto, por lo que su utilización debe considerarse experimental y basada en juicio clínico individual hasta contar con evidencia más robusta.

Desde la perspectiva de investigación, los resultados destacan la necesidad urgente de ensayos clínicos aleatorizados específicamente dirigidos a pacientes con hepatitis alcohólica severa y contraindicación para glucocorticoides lo cual corresponde al 74% de los pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica en los últimos 5 años del registro de bioestadística en el Hospital Ignacio Morones prieto (Diagrama 1 y 2).

El diseño de estudios debería ser doble ciego, con protocolización de la administración de N acetilcisteína definiéndose previamente su vía de administración, dosis de carga y mantenimiento, así como contar con grupos estratificados por gravedad basal, presencia de lesión renal aguda e infecciones, e incluir desenlaces clínicamente relevantes como mortalidad a 28 y 90 días, incidencia de síndrome hepatorrenal y eventos infecciosos. Asimismo, deberá contar con un tamaño muestral adecuado ya que es esencial para evitar imprecisión y permitir conclusiones definitivas a esta pregunta clínica.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible es insuficiente y de baja certeza para determinar el efecto de la N-acetilcisteína sobre la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica severa en quienes los esteroides están contraindicados.

Los estudios existentes no demuestran reducción significativa de mortalidad con N-acetilcisteína en ausencia de glucocorticoides; sin embargo, la evidencia es limitada y subpotenciada. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son relevantes. La evidencia actual no permite recomendar ni descartar el uso de N-acetilcisteína como alternativa terapéutica en ausencia de esteroides. No obstante, su perfil de seguridad favorable, bajo costo y plausibilidad biológica sugieren que podría considerarse en contextos seleccionados como terapia de soporte, particularmente cuando coexisten riesgo de síndrome hepatorrenal o estrés oxidativo sistémico elevado.

La ausencia de ensayos clínicos específicos en esta población constituye una brecha de conocimiento clínicamente relevante que justifica la necesidad de investigación futura dirigida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Velarde-Ruiz Velasco JA, Higuera-de La Tijera MF, Castro-Narro GE, Zamarripa-Dorsey F, Abdo-Francis JM, Aiza Haddad I, et al. Consenso Mexicano de hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol México*. julio de 2020;85(3):332-53.
2. Lu H. Narrative Review: Glucocorticoids in Alcoholic Hepatitis—Benefits, Side Effects, and Mechanisms. *J Xenobiotics*. 21 de septiembre de 2022;12(4):266-88.
3. Gougol A, Clemente-Sanchez A, Argemi J, Bataller R. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. agosto de 2021;18(2):90-5.
4. Chaudhry H, Sohal A, Iqbal H, Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J Gastroenterol*. 7 de mayo de 2023;29(17):2551-70.
5. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N -Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 10 de noviembre de 2011;365(19):1781-9.
6. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. octubre de 2015;149(4):958-970.e12.
7. Spengler EKJ, Dunkelberg J, Schey R. Alcoholic Hepatitis: Current Management. *Dig Dis Sci*. octubre de 2014;59(10):2357-66.
8. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Methodology of a systematic review. *Actas Urol Esp Engl Ed*. octubre de 2018;42(8):499-506.
9. Trueba-Gómez R, Estrada-Lorenzo JM. La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica. *Semin Fund Esp Reumatol*. abril de 2010;11(2):49-63.
10. Niño Téllez AL. Biblioteca virtual de salud. *Repert Med Cir*. octubre de 2016;25(4):201-2.
11. Cáceres JRC, Páez EO. *Pediatra de Atención Primaria*. CS Barcelona. Móstoles, Madrid. mjesparza8@gmail.com.
12. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. febrero de 2014;92(2):82-8.
13. Pierdant Pérez M, Castillo Dimas A, Tirado Aguila Ricardo Daniel. *Cómo leer un artículo de investigación en ciencias de la salud*. San Luis Potosí, México: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2023.

14. WMA declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human participants [Internet]. Wma.net. [citado el 26 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
15. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals [Internet]. Disponible en: <https://www.icmje.org/recommendations/>

Anexos

Anexo 1.- Descriptores usados

Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
En pacientes con diagnóstico de hepatitis relacionada al alcohol con MELD-Na >21 puntos	La administración de N-acetilcisteína vía oral	En comparación con tratamiento de sostén (placebo)	Disminuye la mortalidad a 90 días

Cuadro de Descriptores:

PALABRA CLAVE	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
1.- Hepatitis relacionada al alcohol	Hepatitis alcohólica	Hepatitis Alcohólica Crónica -Hepatitis Crónica Alcohólica	Hepatitis, Alcoholic	-Alcoholic hepatitis -Alcoholic Hepatitis, Chronic -Chronic Alcoholic Hepatitides -Chronic Alcoholic Hepatitis -Hepatitis, Alcoholic, Chronic	INFLAMACIÓN del HIGADO debido a ALCOHOLISMO. O. Se caracteriza por NECROSIS de los HEPATOCITOS, infiltración de NEUTRÓFILOS y depósito de CUERPOS DE MALLORY. Dependiendo de su gravedad, la lesión inflamatoria puede ser reversible o

					progresar a CIRROSIS HEPÁTICA.
2.- N- ACETILCIS TEÍNA	Acetilcist e ína	-Ácido Mercapturico	Acetylcys teine	Mercapturic Acid. • Acid, Mercapturic • N-Acetyl-L- cysteine • N Acetyl L cysteine • N- Acetylcystein e •N Acetylcystein e • Broncholylin • Fluimucil • NAC Zambon • Zambon, NAC • Mucomyst • Acetylin • Mucosolvin • Acetylcystein e Zinc • Zinc, Acetylcys teine • Acetylcystein e Hydrochlorid e • Hydrochlorid e, Acetylcystein e • Acetylcystein	Derivado N- acetil de la CISTEÍNA. Se emplea como agente mucolítico para reducir la viscosidad de las secreciones mucosas. También se ha probado que tiene efectos antivirales en pacientes con el VIH debido a la inhibición de la estimulación viral mediante intermediarios del oxígeno reactivo.

				e , (D)- Isomer • Acetylcystein e , Monoammon ium Salt Acetylcyst eine • Acetylcystein e Sodium • Sodium, Acetylcystein e • Acetylcystein e, Monosodium Salt • Monosodium Salt Acetylcystein e • Acetylcystein e, (DL)- Isomer • Solmucol • Genac • Siccoral • Siran • Acemuc • Acetylcystein AL • NACAL • acebraus • Acetabs • Acetylcystein Atid • Acetylcystein Heumann	
--	--	--	--	---	--

				• Acetylcystein Trom • Acetyst • Airbron • Alveolex • Bromuc • Azubronchin • Optipect Hustengeträn k • Hustengeträn k, Optipect • Acétylcystéin e GNR • Fluprowit • Muco Sanigen • Sanigen, Muco • Broncoclair • Codotussyl • Cystamucil • Dampo Mucopect • Mucopect, Dampo • durabroncha l • Lindocetyl • M-Pectil • MPectil • M Pectil • Muciteran • Bisolvon NAC • NAC, Bisolvon • Broncho- Fips • BronchoFips	
--	--	--	--	---	--

				•Broncho Fips •mentopin - Acetylcystein •Acetylcystei n, - mentopin •Mucosil •Mucosol •Larylin NAC •Eurespiran •Exomuc •Fabrol •Frekatuss •Hoestil •Ilube •Jenacystein •Jenapharm •Lantamed	
3.-Placebo	Placebos	NA	Placebos	Sham Treatment	Cualquier medicamento o tratamiento simulado. Aunque los placebos originalmente eran preparados medicinales que no tenían una actividad farmacológica específica contra una enfermedad diana, el concepto se ha extendido para incluir tratamientos o procedimientos, especialmente aquellos administrados a grupos de

					control en ensayos clínicos, con vistas a proporcionar mediciones iniciales para el protocolo experimental
4.- Mortalidad	/mortalidad	/supervivencia -/tasa de mortalidad -/muerte	Mortality	Mortalities • Mortality Rate • Mortality Rates • Rate, Mortality • Death Rate • Death Rates • Rate, Death • Mortality, Differential • Differential Mortality • Differential Mortalities • Mortality, Excess • Excess Mortality • Excess Mortalities • Mortality Determinants • Determinants • Rates, Case Fatality	Usado con enfermedades humanas y animales para estadísticas de mortalidad. En estadística, para muertes debidas a diversos procedimientos , pero para un fallecimiento que resulte en un caso específico, se usa RESULTADO FATAL, no /mortalidad.

				• Determinant, Mortality • Age-Specific Death Rates • Death Rate, Age-Specific • Rate, Age-Specific Death • Age Specific Death Rate • Crude Death Rate • Crude Death Rates • Death Rate, Crude • Rate, Crude Death • Crude Mortality Rate • Crude Mortality Rates • Mortality Rate, Crude • Rate, Crude Mortality • CFR Case Fatality Rate • Decline, Mortality • Mortality Declines • Mortality Decline • Age-Specific Death Rate	
--	--	--	--	---	--

				• Case Fatality Rate • Case Fatality Rates • Rate, Case Fatality • Mortality Determinant	
--	--	--	--	--	--

Anexo 2. Estrategias de búsqueda

PubMed

(((((alcoholic hepatitis[MeSH Terms]) OR (alcoholic hepatitis[Title/Abstract])) OR (Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Alcoholic Hepatitis, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitides[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Hepatitis, Alcoholic, Chronic[Title/Abstract])) AND (((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR (acetylcysteine[Title/Abstract])) OR (Mercapturic Acid[Title/Abstract] OR Acid, Mercapturic[Title/Abstract] OR N- Acetyl-L- cysteine[Title/Abstract] OR N Acetyl L cysteine[Title/Abstract] OR N- Acetylcysteine[Title/Abstract] OR N Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Broncholysin[Title/Abstract] OR Fluimucil[Title/Abstract] OR NAC Zambon[Title/Abstract] OR Zambon, NAC[Title/Abstract] OR Mucomyst[Title/Abstract] OR Acetylin[Title/Abstract] OR Mucosolvin[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Zinc[Title/Abstract] OR Zinc, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, (D)- Isomer[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt[Title/Abstract] OR Monoammonium Salt Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Fluprowit[Title/Abstract]))) AND (((mortality[MeSH Terms]) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Rate[Title/Abstract] OR Mortality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Mortality[Title/Abstract] OR Death Rate[Title/Abstract] OR Death Rates[Title/Abstract] OR Rate, Death[Title/Abstract] OR Mortality, Differential[Title/Abstract] OR Differential Mortality[Title/Abstract] OR Differential Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality, Excess[Title/Abstract] OR Excess Mortality[Title/Abstract] OR Excess Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Determinants[Title/Abstract] OR Determinants, Mortality[Title/Abstract] OR Determinant, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Determinant[Title/Abstract] OR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Case Fatality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Case Fatality[Title/Abstract] OR Rates, Case Fatality[Title/Abstract] OR Age- Specific Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Age- Specific[Title/Abstract] OR Rate, Age- Specific Death[Title/Abstract] OR Age Specific Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Death[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rate[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rates[Title/Abstract] OR Mortality Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Mortality[Title/Abstract] OR CFR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Decline, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Declines[Title/Abstract] OR Mortality Decline[Title/Abstract] OR Age-Specific Death Rate[Title/Abstract]))); BVS, (hepatitis alcoholica OR Hepatitis Alcohólica Crónica OR Hepatitis Crónica Alcohólica) AND (acetilcisteína OR Ácido Mercapturico) AND (mortalidad OR supervivencia OR tasa de mortalidad OR muerte); SpringerLink, (((alcoholic hepatitis[MeSH Terms]) OR (alcoholic hepatitis[Title/Abstract])) OR (Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Alcoholic Hepatitis, Chronic[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitides[Title/Abstract] OR Chronic Alcoholic Hepatitis[Title/Abstract] OR Hepatitis, Alcoholic, Chronic[Title/Abstract])) AND

(((acetylcysteine[MeSH Terms]) OR (acetylcysteine[Title/Abstract])) OR (Mercapturic Acid[Title/Abstract] OR Acid, Mercapturic[Title/Abstract] OR N- Acetyl-L- cysteine[Title/Abstract] OR N Acetyl L cysteine[Title/Abstract] OR N- Acetylcysteine[Title/Abstract] OR N Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Broncholysin[Title/Abstract] OR Flumucil[Title/Abstract] OR NAC Zambon[Title/Abstract] OR Zambon, NAC[Title/Abstract] OR Mucomyst[Title/Abstract] OR Acetylin[Title/Abstract] OR Mucosolvin[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Zinc[Title/Abstract] OR Zinc, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine Hydrochloride[Title/Abstract] OR Hydrochloride, Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, (D)- Isomer[Title/Abstract] OR Acetylcysteine, Monoammonium Salt[Title/Abstract] OR Monoammonium Salt Acetylcysteine[Title/Abstract] OR Fluprowit[Title/Abstract]))) AND (((mortality[MeSH Terms]) OR (mortality[Title/Abstract])) OR (Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Rate[Title/Abstract] OR Mortality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Mortality[Title/Abstract] OR Death Rate[Title/Abstract] OR Death Rates[Title/Abstract] OR Rate, Death[Title/Abstract] OR Mortality, Differential[Title/Abstract] OR Differential Mortality[Title/Abstract] OR Differential Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality, Excess[Title/Abstract] OR Excess Mortality[Title/Abstract] OR Excess Mortalities[Title/Abstract] OR Mortality Determinants[Title/Abstract] OR Determinants, Mortality[Title/Abstract] OR Determinant, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Determinant[Title/Abstract] OR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Case Fatality Rates[Title/Abstract] OR Rate, Case Fatality[Title/Abstract] OR Rates, Case Fatality[Title/Abstract] OR Age- Specific Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Age- Specific[Title/Abstract] OR Rate, Age- Specific Death[Title/Abstract] OR Age Specific Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rate[Title/Abstract] OR Crude Death Rates[Title/Abstract] OR Death Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Death[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rate[Title/Abstract] OR Crude Mortality Rates[Title/Abstract] OR Mortality Rate, Crude[Title/Abstract] OR Rate, Crude Mortality[Title/Abstract] OR CFR Case Fatality Rate[Title/Abstract] OR Decline, Mortality[Title/Abstract] OR Mortality Declines[Title/Abstract] OR Mortality Decline[Title/Abstract] OR Age-Specific Death Rate[Title/Abstract]))))

Tripdatabase

(Alcoholic hepatitis AND acetylcysteine AND placebo AND mortality)

OvidSP en todos los recursos

(Alcoholic hepatitis AND acetylcysteine AND placebo AND mortality)

Anexo 3. Diagramas bioestadística de hepatitis alcohólica y comorbilidades

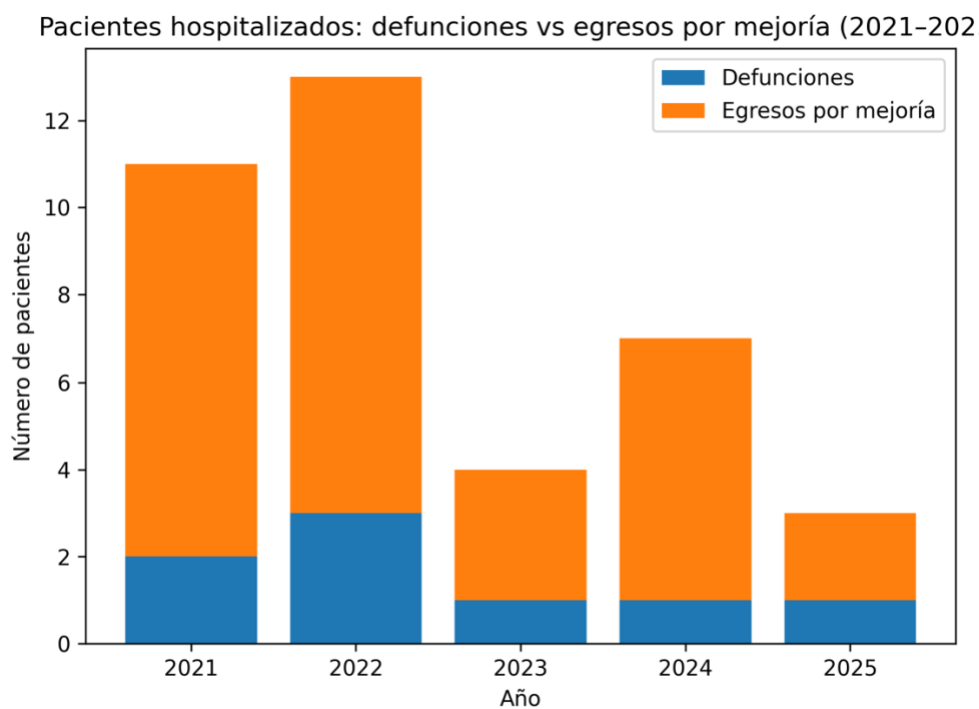


Diagrama 1

Distribución de complicaciones en 38 pacientes

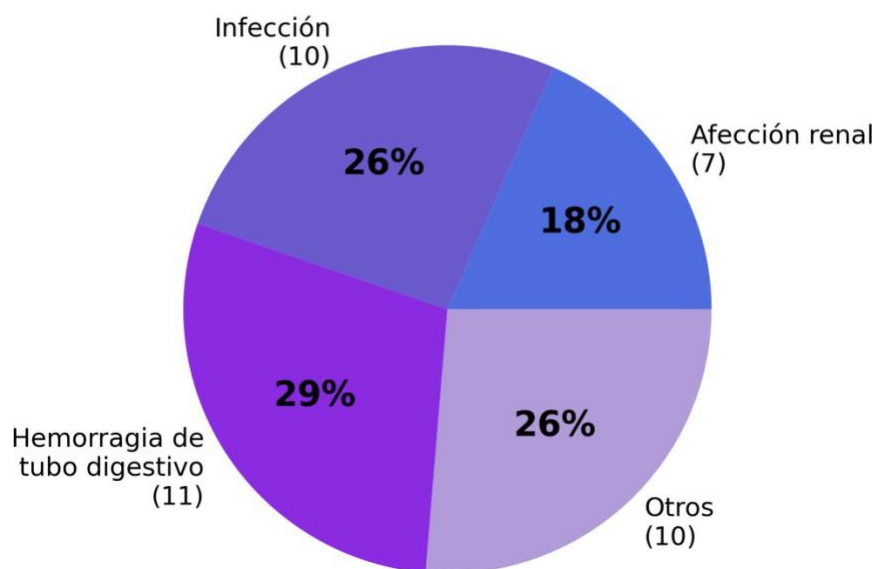


Diagrama 2