



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Utilidad de la detección del
Etinilglucuronido en orina
para la valoración
pretrasplante
hepático**



JUNIO 2020

Autor: CARLOS MORENO LÓPEZ

Tutora: Dra. GLORIA SÁNCHEZ ANTOLÍN

SERVICIO DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

GRADO EN MEDICINA

“Si alguien desea una buena salud, primero debe preguntarse si está listo para eliminar las razones de su enfermedad. Solo entonces será posible ayudarlo.”

Hipócrates de Cos

Quisiera dedicar este proyecto a mi tutora, Gloria, a mis padres y mis amigos más íntimos por la ayuda que me han brindado, todo lo que me han enseñado y transmitido durante estos años y, en definitiva, hacer que me sienta hoy más vivo.

Índice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
EL TRASPLANTE HEPÁTICO	3
EL ALCOHOL COMO INDICACIÓN MÁS FRECUENTE.....	4
EL RIESGO DE RECIDIVA POSTRASPLANTE.....	6
OBJETIVOS	8
OBJETIVO PRINCIPAL.....	8
OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
DETECCIÓN ETINILGLUCUTONIDO	9
SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS	9
RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS	9
Definiciones de las variables objeto de estudio.....	10
ANÁLISIS DE DATOS.....	10
Recogida y tratamiento de datos	10
Análisis estadístico	11
Aspectos éticos.....	11
Búsqueda bibliográfica.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	15
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	18
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19
ANEXOS	22
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	22
ANEXO 1. Indicaciones de trasplante hepático	22
Clasificación y factores pronósticos de la enfermedad hepática en estadio avanzado.....	23
ANEXO 2. Clasificación “Recomendación” utilizada en la Guías de Práctica Clínica de la EASL	24
ANEXO 3. AUDIT Prueba de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol.....	25
ANEXO 4. Estructura y principio de la prueba EtG en orina	26
ANEXO 5. Aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos	26
ANEXO 6. TABLAS Y FIGURAS.....	27

RESUMEN

La cirrosis por enfermedad hepática alcohólica es una de las indicaciones más comunes para el trasplante ortotópico hepático (TOH). Aunque es controvertido, la mayoría de los grupos de trasplante exigen 6 meses de abstinencia para valorar la capacidad del paciente de mantener la abstinencia y la recuperación del daño hepático en ese periodo. La prueba de Etinilglucuronido (EtG) en orina es muy sensible y detecta el consumo de alcohol hasta 5 días después de la ingesta. Objetivos. Medir la abstinencia al alcohol mediante el uso de EtG en orina en un grupo de pacientes evaluados para TOH en el Hospital U. Río Hortega (HURH), y valorar su correlación con la entrevista clínica del paciente y las pruebas de laboratorio sugestivas de consumo de alcohol. Métodos. Se trata de un estudio retrospectivo- observacional, en el que se realizó un test de EtG en orina desde enero de 2017 hasta marzo de 2019 a un grupo de pacientes candidatos a TOH para valorar consumo reciente de alcohol. Se comparó el resultado con la entrevista médica (hepatología) y psiquiátrica y con datos analíticos (GOT /GPT /GGT/ VCM /Bilirrubina T). Resultados. Se incluyeron 160 pacientes valorados en la consulta pre-TOH. Entre todos los casos, el 84.1% eran hombres, con una edad promedio de 57.8 años (SD \pm 7,06). La enfermedad hepática relacionada con el alcohol fue la causa más frecuente (64,1%). La orina-EtG fue positiva en 10 pacientes (6,2%), 9 de ellos (90%) con trastorno por consumo de alcohol y 1 (10%) con virus de la hepatitis C. El consumo de alcohol fue reconocido por 8 (80%) de los pacientes en la entrevista clínica. Los casos con EtG positivo tenían niveles más altos de parámetros analíticos que aquellos con una prueba negativa. Conclusiones. En nuestro estudio, el 6,2% de los pacientes remitidos para la evaluación de TOH habían consumido alcohol recientemente. 9 (90%) de los pacientes con prueba EtG positiva estaban diagnosticados de enfermedad por consumo de alcohol. El 20% de este grupo de pacientes no reconocieron dicho consumo en la entrevista clínica. La determinación de EtG en la orina es una técnica efectiva y objetiva en la detección del consumo de alcohol, útil en el control de la abstinencia en los candidatos a TOH.

Palabras clave: Etinilglucuronido (EtG), Trasplante ortotópico hepático (TOH), alcohol, período de abstinencia, cirrosis, hígado.

ABSTRACT

Cirrhosis as a result of alcohol-related liver disease, is one of the most common indications for orthotopic liver transplantation (OLT). Although the issue is controversial, most transplant groups require 6 months of abstinence to assess the patient's ability to maintain abstinence and recover from liver damage during this period. The urine ethyl-glucuronide (EtG) test is very sensitive and detects alcohol consumption up to 5 days after ingestion. **Objectives.** To measure alcohol abstinence by using the urine EtG test in a group of patients evaluated for OLT at the Hospital U. Rio Hortega (HURH), and to assess its correlation with the patient's clinical interview and laboratory tests suggestive of alcohol intake. This is a retrospective-observational study, in which a urine EtG test was performed from January 2017 to March 2019 in a group of OLT candidates to assess recent alcohol intake. **Methods.** The results were compared with the medical (hepatology) and psychiatric interview and with analytical data (AST / ALT / GGT / MCV / Total bilirubin). **Results.** We included 160 patients referred for OLT evaluation. Among all cases, 84,1% were men, with an average age of 57,8 years (SD \pm 7,06). Alcohol-related liver disease was the most frequent cause (64,1%). Urine-EtG was positive in 10 patients (6,2%), 9 (90%) of them with alcoholic liver disease and 1 (10%) with hepatitis C virus. The alcohol intake was recognized by 8 (80%) of the patients in the clinical interview. Cases with positive EtG had higher levels of lab test than those with a negative EtG. **Conclusions.** In our series, 6,2% of patients referred for OLT evaluation had recently consumed alcohol. 9 (90%) of the patients with a positive EtG test were diagnosed with alcohol consumption disease. Of this group of patients, 20% did not recognize this consumption in the clinical interview. The determination of EtG in urine is an effective and objective test to detect alcohol intake and it is useful controlling the wright abstinence in OLT candidates.

Keywords: Ethyl-glucuronide (EtG), Orthotopic Liver transplant (OLT), Alcohol, abstinence, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante ortotópico hepático (TOH) es un procedimiento que consiste en la sustitución de un hígado enfermo, que no realiza correctamente sus funciones, por uno sano (colocándolo en la misma ubicación) con el fin de mejorar la salud y conseguir la supervivencia de ese individuo. La técnica puede realizarse mediante el trasplante con un hígado de un donante fallecido, denominándose donante cadavérico o bien mediante otros tipos de donación minoritarias, como el donante vivo, donante en asistolia, donante dominó entre otros. Siempre es un proceso complejo, que precisa de la colaboración de equipos multidisciplinares y altamente cualificados (1).

El primer trasplante de hígado humano ortotópico (realizado fue llevado a cabo en 1967 por Thomas Starzl, en la Universidad de Colorado (2) y un año después se logró el primero a nivel europeo Sir Roy Calne en Cambridge en 1968 (3). El TOH se ha desarrollado con gran rapidez siendo en la actualidad el tratamiento de elección para el fallo hepático crónico y agudo de múltiples etiologías, aumentando, hasta día de hoy, a más de 30.000 el número de procedimientos en todo el mundo al año (Figura 1) (4). Además, la supervivencia ha mejorado en los últimos 25 años, llegando hasta el 96% y 71% al año y a los 10 años de trasplante respectivamente (5). Este triunfo se ha debido al desarrollo a su vez en otros campos de la medicina como los tratamientos inmunosupresores, cada vez más eficaces, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y anestésica, los diferentes medios de conservación, y el tratamiento y manejo precoz de las infecciones y otras complicaciones posteriores al TOH (6). Por ello, el TOH es, en la actualidad, la opción terapéutica más eficaz para el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales, que incluyen un amplio abanico de indicaciones para la realización de esta técnica (7).

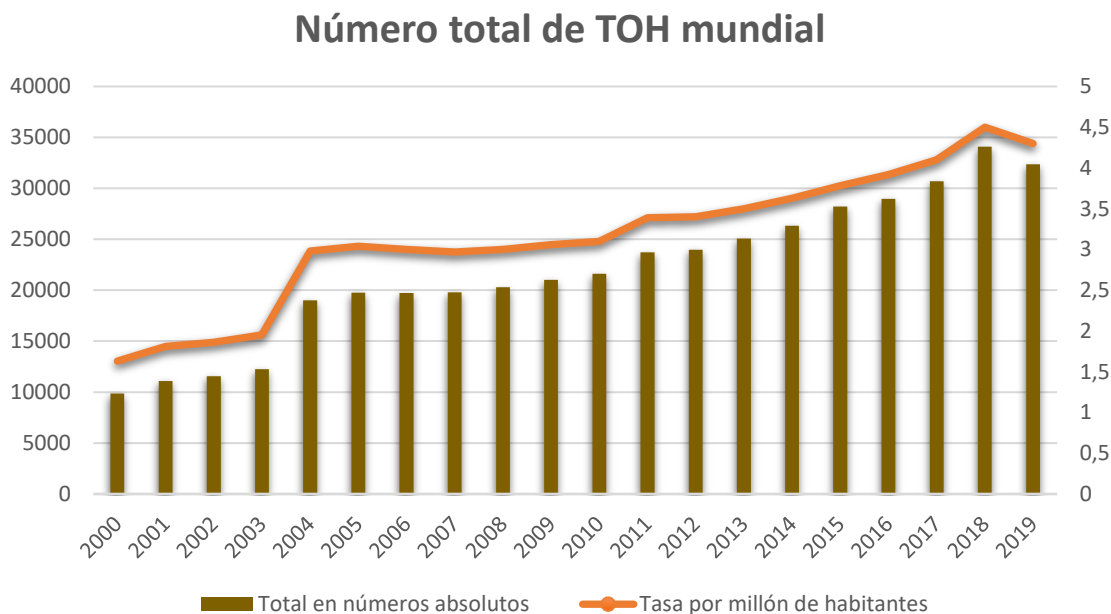


Figura 1. Evolución desde 2000 hasta 2019 del número global de TOH a nivel mundial (4) A la izquierda escala del total en números absolutos. A la derecha escala de la tasa por millón de habitantes.

EL ALCOHOL COMO INDICACIÓN MÁS FRECUENTE

La cirrosis por enfermedad hepática alcohólica (EHA) es una de las principales indicaciones de TOH en países desarrollados (8), junto a la hepatitis C. En Castilla y León, es la indicación de trasplante más importante (9). La cirrosis alcohólica fue responsable del 21% de todos los trasplantes ortotópicos de hígado en 2015 en Estados Unidos, según The Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients (OPTN/SRTR) (10).

Históricamente, los médicos eran reacios a ofrecer TOH a estos pacientes por varios motivos. En primer lugar, se tenía la visión de que era una enfermedad autoinfligida por los pacientes. En segundo lugar había preocupación por el riesgo de daño en órganos extrahepáticos a causa del alcohol (11) (12) Y en tercer lugar, había recelo ante la recaída y/o el incumplimiento de la medicación, que pudieran producir un fallo del injerto y con ello el rechazo social a la donación para este tipo de pacientes. Sin embargo, en pacientes adecuadamente seleccionados, está claro que el TOH ofrece una excelente ventaja de supervivencia similar a la de otras indicaciones de enfermedad (13). La cirrosis alcohólica tiene una supervivencia muy alta en nuestro país, solo por detrás de la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria (11) (14) (15).

Para indicar TOH en un paciente con cirrosis por EHA, además de cumplir los criterios clínicos para cualquier TOH ([ver Anexo 1](#)), es necesario cumplir además unos requisitos concretos de la enfermedad hepática por alcohol, como es la abstinencia de consumo de alcohol superior a 6 meses y una valoración psiquiátrica de la abstinencia. Estos, junto con la derivación temprana para la intervención, permiten el éxito del TOH. Exponemos a continuación los criterios de indicación de TOH en la cirrosis alcohólica del documento de consenso de indicaciones establecidos por la Asociación europea del estudio hepático (EASL) (16). (*Tabla 1*).

Nivel de recomendación	Medidas a adoptar
Recomendación II-3	Un periodo de 6 meses de abstinencia pre-TOH puede aumentar el cumplimiento e incluso mejorar la función hepática, evitando la necesidad de TOH.
Recomendación III	Los pacientes con EHA candidatos a TOH requieren soporte y evaluación psiquiátrica y psicosocial pre y post TOH.
Recomendación II-2	El TOH puede ser una indicación en algunos pacientes con hepatitis aguda alcohólica resistente a esteroides. Sin embargo, los candidatos a este procedimiento deben ser seleccionados con cautela.

Tabla 1. Requisitos de TOH ante enfermedad hepática por alcohol según la Asociación europea del estudio hepático. (*European Association for the Study of the Liver*) (16). Pre-TOH: Pre-trasplante ortotópico hepático Post-TOH: Post-trasplante ortotópico hepático. Nivel de recomendación ([ver Anexo 2](#)) (17).

Unos de los requisitos consensuados hasta el momento por la mayoría de los grupos de trasplante, es la abstinencia alcohólica, que suele ser de una duración 6 meses. La abstinencia pre-trasplante ortotópico hepático (pre-TOH) tiene dos objetivos principales:

- Evitar que empeore o incluso mejorar la función hepática, evitando incluso la necesidad del TOH cuando se consigue una mejoría suficiente.
- Evaluar el cumplimiento del paciente de cara al seguimiento post-trasplante ortotópico hepático (post-TOH) y con ello evitar la recidiva del enolismo post-TOH y de la consiguiente pérdida del injerto (18).

Sin embargo, la evidencia respecto a ello es limitada, y una de las mayores complicaciones es que los pacientes, (especialmente casos graves), pueden fallecer

durante este periodo. Hay estudios que apuntan a que la mejoría de la función hepática sucede principalmente en los tres primeros meses de abstinencia y no sería por tanto necesario mantener un periodo tan largo (19).

EL RIESGO DE RECIDIVA POSTRASPLANTE

A pesar de la evaluación exhaustiva previa al TOH y el cumplimiento de la regla de los seis meses por la mayoría de los centros, algunos pacientes reanudarán el consumo de alcohol después del TOH. Por ello unos de los principales problemas de estos pacientes tanto pre-TOH como post-TOH es el riesgo general de recaída de alcohol. En pacientes seleccionados adecuadamente, la tasa de recaída de alcohol después del TOH generalmente oscila entre el 10 % y el 30 % (20) (21). En dos estudios de más de 600 pacientes, 5 % de los pacientes evidenciaron el consumo excesivo de alcohol (22) (23).

Existen varios factores relacionados con el paciente que afectan la probabilidad de que recidive el consumo de alcohol: la falta de apoyo social, trastornos psiquiátricos, antecedentes familiares, pacientes de edades avanzadas y el periodo de abstinencia en el pre-TOH. Otros autores han relacionado pacientes jóvenes, la infección por hepatitis C, o la falta de asistencia al médico post-TOH como factor de riesgo, sin embargo, no se han observado una relación con la recaída. (24) (25) (26).

Sin embargo, una de las principales complicaciones a la hora de evaluar a estos pacientes es que el consumo de alcohol informado por el paciente puede no ser exacto. En un estudio de 40 pacientes con EHA que fueron remitidos para evaluación de trasplante de hígado, el cribado de tóxicos en orina fue positivo para cualquier sustancia en 15 pacientes (38 %) y en sangre en ocho pacientes (20 %). Sin embargo, solo el 3 % de los pacientes admitieron haber consumido alcohol. (27).

El riesgo de recaída se sitúa entre el 15% y el 40% según numerosos estudios. Asimismo, este riesgo se cree que pueda estar relacionado con el tiempo de abstinencia pre-TOH y la duración del seguimiento post-TOH, aunque la evidencia es un tema de controversia. Además, en varios estudios la duración de la abstinencia pre-TOH no se aprecia relación con la recaída, incluso hay autores indican que lo que realmente es necesario es solucionar o controlar primero los factores psicosociales del paciente (pudiéndose valorar en el pre-TOH), de modo que trasplantar a pacientes con EHA con abstinencia menor de 6 meses, o incluso sin abstinencia en casos de hepatitis alcohólica aguda grave, obtenía buenos resultados. En un reciente estudio multicéntrico realizado en Francia, los pacientes trasplantados por hepatitis alcohólica aguda, con apoyo psicosocial y la evidencia médica de no adicción durante el periodo post-TOH, obtuvieron una supervivencia muy superior a la del grupo de pacientes no trasplantados

y una baja tasa de recaída alcohólica a los 2 años (28). Por este motivo, muchos equipos se han replanteado la exigencia de los 6 meses de abstinencia (29).

A pesar de que la donación en España tiene la tasa más elevada del mundo (30), sigue existiendo una desproporción entre la indicación de trasplante y los pacientes que pueden acceder a un hígado, con la consiguiente mortalidad en lista de espera. (30) Esto hace que sea necesaria una valoración de los receptores adecuada. Es por todo ello que se considera también importante una monitorización de la abstinencia de los pacientes con EHA, de cara a poder seleccionar los candidatos con criterios objetivos, tanto antes como después del trasplante de hígado (31). Esto se lleva a cabo inicialmente mediante el interrogatorio en la consulta por el hepatólogo y el psiquiatra.

En el estudio en consulta de psiquiatría además de la entrevista clínica se realizaba a todos los pacientes un test diagnóstico de trastorno por consumo de alcohol: Prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT). La versión completa de AUDIT consta de 10 ítems, evaluando la cantidad y frecuencia de consumo de alcohol (ítems 1-3) además de los problemas causados por el consumo de alcohol (ítems 4-10). [\(ver en Anexo 3\)](#) (32) La puntuación de la suma total varía de 0 a 40 puntos. Se considera una puntuación de 8 como límite para detectar el consumo de alcohol potencialmente peligroso.

Además, es importante disponer de herramientas objetivas que nos informen del consumo de alcohol de los pacientes, por ello es necesaria la valoración de datos analíticos sugestivos de consumo de alcohol. Entre ellos está la valoración sanguínea de la GOT (Transaminasa glutámico-oxalacética), GPT (Transaminasa glutámico-pirúvica), de la GGT (Gammaglutamiltranspeptidasa), del Volumen corpuscular medio de los hematíes o de la bilirrubina total, pero múltiples problemas pueden dar falsos positivos en los pacientes.

Además, de las alteraciones analíticas que pueden sugerir de forma indirecta consumo de alcohol, existen otras pruebas que realizan una medición directa de alcohol en sangre. La transferrina deficiente en carbohidratos (CDT) es una prueba de laboratorio que se eleva en el contexto de consumo excesivo de alcohol (es decir, seis bebidas estándar durante dos semanas o más), aunque también puede elevarse en pacientes con enfermedad hepática avanzada a pesar de no beber alcohol. La evaluación de los niveles de etanol (EtOH) en sangre o alcoholemia también sirve para detectar el consumo agudo de alcohol (33) (34). Los datos disponibles sugieren que el marcador de suero fosfatidiletanol es más sensible para detectar el consumo crónico de alcohol en comparación con la Transferrina deficiente en carbohidratos (34) (35). Sin embargo,

los marcadores biológicos actuales para monitorear el consumo reciente de alcohol siguen siendo subóptimos con respecto a la sensibilidad y especificidad.

Recientemente se ha desarrollado nuevos marcadores como Etinilglucuronido (EtG), para detectar el consumo reciente de alcohol. El EtG es un biomarcador producto de una de las vías de detoxificación de menor importancia para el etanol, (formado por la conjugación in vivo de etanol con ácido glucurónico (36). El EtG pueda ser detectado en varios fluidos corporales como la orina (el medio más empleado), tejidos y cabello (37). Tiene la particularidad de ser formado poco después del consumo inicial de pequeñas cantidades de etanol (en torno a 5 g) y se puede detectar en orina hasta 80 horas desde el consumo alcohólico (38), teniendo esta prueba una baja tasa de falsos positivos, además de ser rápida y sencilla (39) (40) En un estudio de 121 pacientes con enfermedad hepática alcohólica que eran candidatos o receptores de trasplante de hígado, el consumo de alcohol se detectó mediante una entrevista clínica (utilizando una herramienta de detección validada) o mediante la respuesta del paciente a pruebas anormales (es decir, marcadores de orina o sangre de consumo de alcohol) en el 31% de los pacientes. El EtG de orina fue el marcador más fuerte de alcohol consumo (OR 415, IC del 95%: 51 a > 1000). En el Hospital Universitario Río Hortega (HURH) se realiza esta determinación en orina desde el año 2016, implementándose en la rutina del estudio de todos los pacientes que acuden para valoración pre-TOH.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Conocer la utilidad de la determinación de Etinilglucuronido (EtG) en orina en la detección de consumo reciente de alcohol, de los pacientes valorados en la consulta pre-TOH en el HURH.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer el porcentaje de pacientes valorados en la consulta pre-TOH con EtG positivo en orina.
- Conocer la relación entre la detección de EtG en orina positiva con el interrogatorio al paciente en la consulta de hepatología y en la consulta de psiquiatría.
- Conocer si existe relación entre la detección positiva de EtG y las alteraciones analíticas sugestivas de consumo de alcohol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo-observacional de un grupo de pacientes candidatos para TOH en el HURH de Valladolid a los que se valoró el consumo reciente de alcohol basándose en la detección de EtG en orina, entrevistas médica y psiquiátrica y determinaciones de laboratorio sugestivas de consumo de alcohol, desde enero de 2017 hasta marzo de 2019.

DETECCIÓN ETINILGLUCUTONIDO

Para determinar EtG, utilizamos una técnica basada en inmunoanálisis. El kit de inmunoanálisis EtG es una prueba in vitro sensible para detectar la presencia de EtG en muestras de orina humana (*Figura 2*). La determinación utiliza un anticuerpo específico de EtG. Para ver el proceso de forma esquemática ver [Anexo 4](#).

Estructura y principio del test

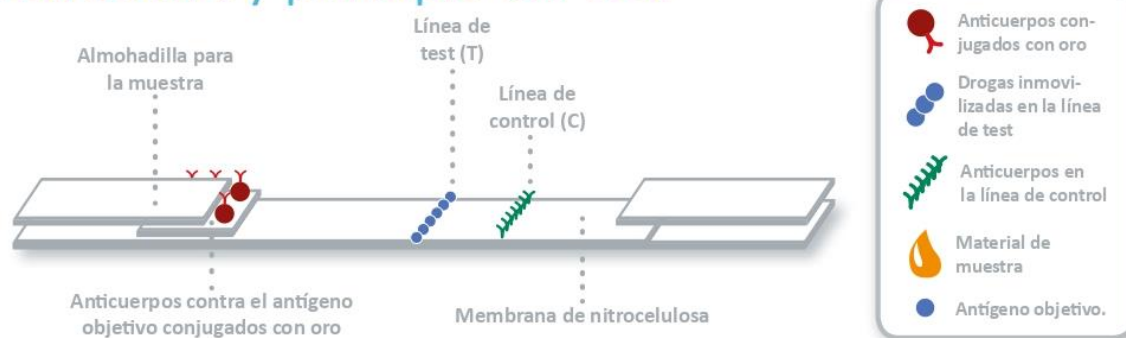


Figura 2. Estructura de la prueba in vitro de inmunoanálisis de EtG.

SELECCIÓN DE LOS CANDIDATOS

En este estudio incluimos 162 pacientes candidatos a TOH en el HURH desde enero de 2017 hasta marzo de 2019, en quienes se valoró el consumo reciente de alcohol mediante la detección de EtG en orina. Se recogió además el resultado de las entrevistas médicas y psiquiátrica y los datos analíticos sugestivos de consumo de alcohol. Se excluyeron dos pacientes que murieron durante el estudio a causa de las complicaciones de la cirrosis descompensada. Por lo tanto, se incluyeron un total 160 pacientes.

RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS

Han sido recogidos todos datos demográficos y analíticos de los pacientes que puedan ser útiles para este estudio, y se incluyeron en una base de datos Excel Office 365, en

la que se anonimizaron adecuadamente los datos de filiación de los pacientes, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos.

Definiciones de las variables objeto de estudio

1. VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- **Edad:** se considera la edad del paciente, cuantificada en años.
- **Sexo**
- **Etiología de la cirrosis**

2. DATOS DE LA ENTREVISTA CLÍNICA

- **Reconocimiento del consumo de alcohol en la consulta inicial de hepatología.** La evaluación médica fue realizada por expertos hepatólogos, y se consideró positiva si el paciente reconocía el consumo de alcohol en el momento de la consulta médica.
- **Reconocimiento del consumo de alcohol en la consulta inicial de psiquiatría.** La evaluación psicológica fue realizada por psiquiatras de la unidad de trasplante de hígado que incluía la prueba AUDIT.

3. DATOS ANALÍTICOS

I. En orina

- **Etililglucuronido (EtG):** positivo o negativo.

II. En plasma

- **Transaminasa glutámico-oxalacética (GOT)**
- **Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT)**
- **Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT):** resultado analítico compatible con el trastorno por consumo de alcohol superior a 300 U / L.
- **Bilirrubina total (BRT)**
- **Volumen corpuscular medio (VCM):** resultado analítico compatible con el trastorno por consumo de alcohol superior a 100 fL.

ANÁLISIS DE DATOS

Recogida y tratamiento de datos

Para la recogida de los datos se confeccionará una base de datos en el programa Excel Office 365. En esta base de datos, estos serán adecuadamente anonimizados. Los datos serán introducidos por una sola persona y revisados por un experto. Los datos se evaluaron retrospectivamente y los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 15.0 (SPSS, Chicago, Ill, Estados

Unidos). La pérdida de valores superior al 15% en una determinada variable será considerada como un posible sesgo del estudio.

Análisis estadístico

La normalidad de las variables cuantitativas será establecida con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables de distribución normal serán descritas como media \pm desviación estándar (DE). Por su parte, las variables cualitativas serán descritas mediante la tabla de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizará la prueba de Chi cuadrado con test exacto de Fisher (tablas 2x2) o razón de verosimilitud (más de 2 categorías), dependiendo de sus condiciones de aplicación (frecuencia esperada <5 en más del 20% de las casillas).

Para estudiar las diferencias entre medias independientes y dependientes se utilizará la prueba de la t de student o la u de mann-whitney, para muestras independientes y/o pareadas dependiendo de las condiciones de aplicación (normalidad), para 2 grupos, y el ANOVA o la H de Kruskal-Wallis, dependiendo asimismo de las condiciones de aplicación (normalidad), para más de 2 grupos.

El nivel de significación para todas las pruebas se considerará para una $p \leq 0,05$.

Aspectos éticos

Este trabajo se realizará siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de 1964 (última enmienda, 2013). Se cuenta con la aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos (CEIC) del HURH - Área Oeste de Valladolid ([ver Anexo 5](#)).

No precisa consentimiento informado ya que es un estudio retrospectivo y la determinación de EtG forma parte del protocolo y la rutina del estudio pre-TOH.

No existe conflicto de intereses ni se dispone de financiación por organismos públicos o privados.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica principal ha sido realizada en la base de datos MEDLINE a través de PubMed. La búsqueda inicial se planteó utilizando términos libres y la definitiva a través de términos controlados tomados del tesoro de MEDLINE, la base de datos MeSH. Los términos de búsqueda fueron relacionados mediante operadores lógicos e implementados mediante truncadores, utilizando como límites el tiempo (15 últimos años), el idioma (español e inglés) y las condiciones “investigación en humanos” y

“artículos con abstract”, para confeccionar la estrategia más adecuada. Esta estrategia se planteó, inicialmente, con formulación PICO (Patients, Control, Outcome), adaptada al diseño del estudio. De los artículos recuperados fueron seleccionados los que aportaban la información más pertinente y relevante según criterio personal. Los límites de búsqueda no fueron considerados para trabajos históricos de referencia. También hemos basado nuestra búsqueda en las diferentes revisiones de la literatura médica de UpToDate, recurso clínico que recopila la evidencia científica en diversos campos de la medicina, monografías farmacológicas y sus interacciones y calculadoras médicas.

La revisión bibliográfica ha sido realizada en dos tiempos, el primero antes del diseño del estudio, para lograr una idea del estado actual del tema, y el segundo con posterioridad al mismo, con el fin de priorizar los datos obtenidos y establecer modelos comparativos. Dicha revisión también se realizó con la finalidad de hacer una comparación de nuestros resultados con la literatura científica actual acerca del análisis de EtG.

RESULTADOS

Un total de 160 pacientes candidatos para TOH fueron incluidos en el estudio, de los cuales el 84,13% eran varones (*Figura 3*), con una edad media de 57,8 años (SD \pm 7,06). En el estudio de la etiología de la cirrosis, la enfermedad hepática alcohólica fue la causa más frecuente (64,13%), seguida de la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) (16,55%). Otras causas menos frecuentes, fueron la cirrosis por hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante primaria y colangitis biliar primaria. (*Figura 4*)

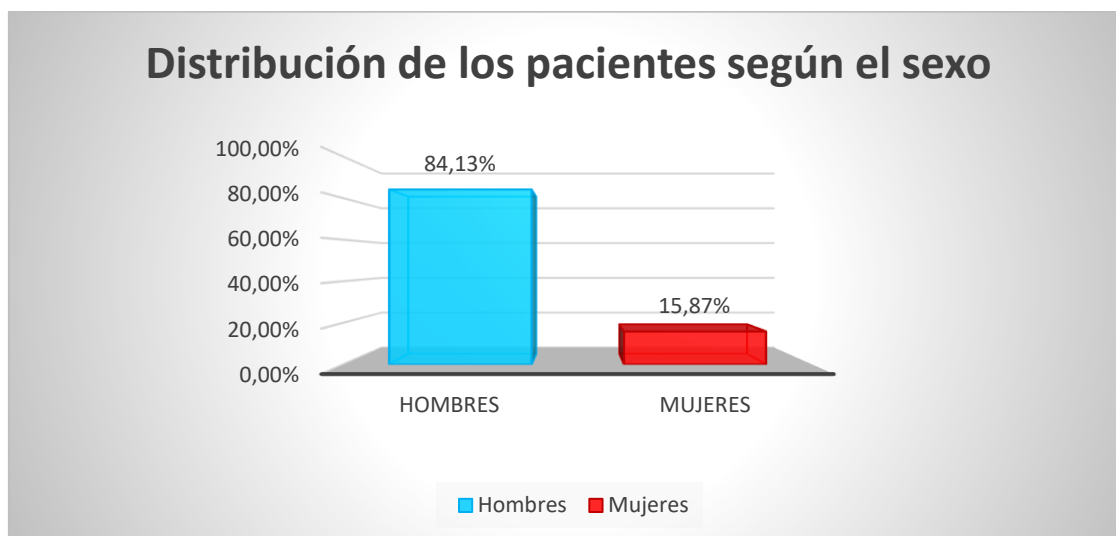


Figura 3. Distribución de los pacientes según el sexo.

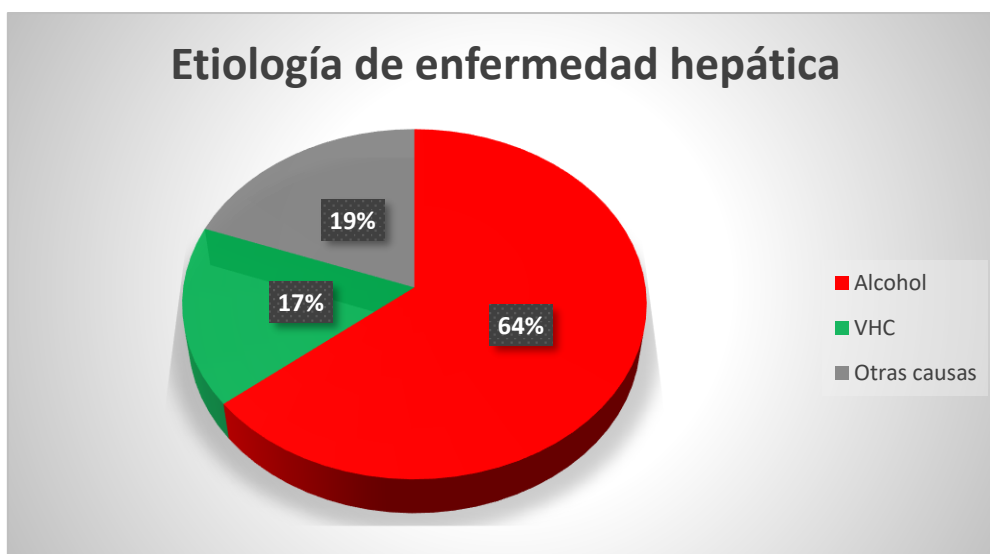


Figura 4 Principales etiologías de cirrosis en los pacientes pre-TOH. VHC: Virus hepatitis C Otras Causas: hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y colangitis biliar primaria.

El EtG en orina fue positivo en 10 pacientes (6,25%), 9 (90%) de ellos con trastorno por consumo de alcohol y 1 (10%) con cirrosis por VHC.

En la entrevista de hepatología, 8 (80%) de los pacientes con EtG positivo reconocieron su consumo de alcohol; 7 (70%) tenía una prueba AUDIT-positiva en la evaluación psiquiátrica (*Tabla 2*).

Los pacientes con una prueba positiva tenían niveles más altos de transaminasas, BRT y VCM en comparación con los pacientes con EtG negativo (*Tabla 3*). Aunque el valor de P no fue estadísticamente significativo ($P > 0,05$), podemos afirmar una tendencia a encontrar niveles más altos de todos los marcadores indirectos de consumo de alcohol.

	EtG positivo	
	Consumo alcohol	No consumo de alcohol
Etiología	Cirrosis OH 90%	Cirrosis VHC 10%
Entrevista positiva consulta hepatología	80%	20%
Prueba AUDIT-positiva	70%	30%

Tabla 2. Consumo de alcohol en pacientes EtG positivo, en base a la etiología y entrevistas clínicas. OH: Trastorno por consumo de alcohol.

	Positivo EtG Media (SD)	Negativo EtG Median (SD)	P
VCM (fL)	100,3 (9,7)	93,9 (10,2)	N.S.
GOT (U/L)	90,3 (54,5)	46,6 (23,1)	N.S.
GPT (U/L)	51 (36,7)	24 (6,9)	N.S.
GGT (U/L)	365,3 (351,7)	308,2 (225,8)	N.S.
BRT (mg/dL)	3,6 (3,1)	2,6 (1,8)	N.S.

Tabla 3. Resultados analíticos en pacientes positivos para EtG vs negativos para EtG.

BRT: Bilirrubina total. SD: Desviación estándar EtG: etinilglucuronido GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica VCM: Volumen corpuscular medio. N.S: No significativo.

Los pacientes EtG positivos fueron excluidos para la evaluación TOH y fueron remitidos para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. Después de 6 meses fueron revisados nuevamente: 3 (30%) de ellos, después de garantizar un período de abstinencia, fueron trasplantados. Tres pacientes (30%) continuaron con el consumo de alcohol y fueron excluidos del programa de TOH. Un paciente (10%) había mejorado la función hepática (Model for End-stage Liver Disease (MELD) <15) y no se incluyó para el TOH. Uno (10%) murió como resultado del carcinoma de laringe, y 2 (20%) interrumpieron el seguimiento. (Figura 5)

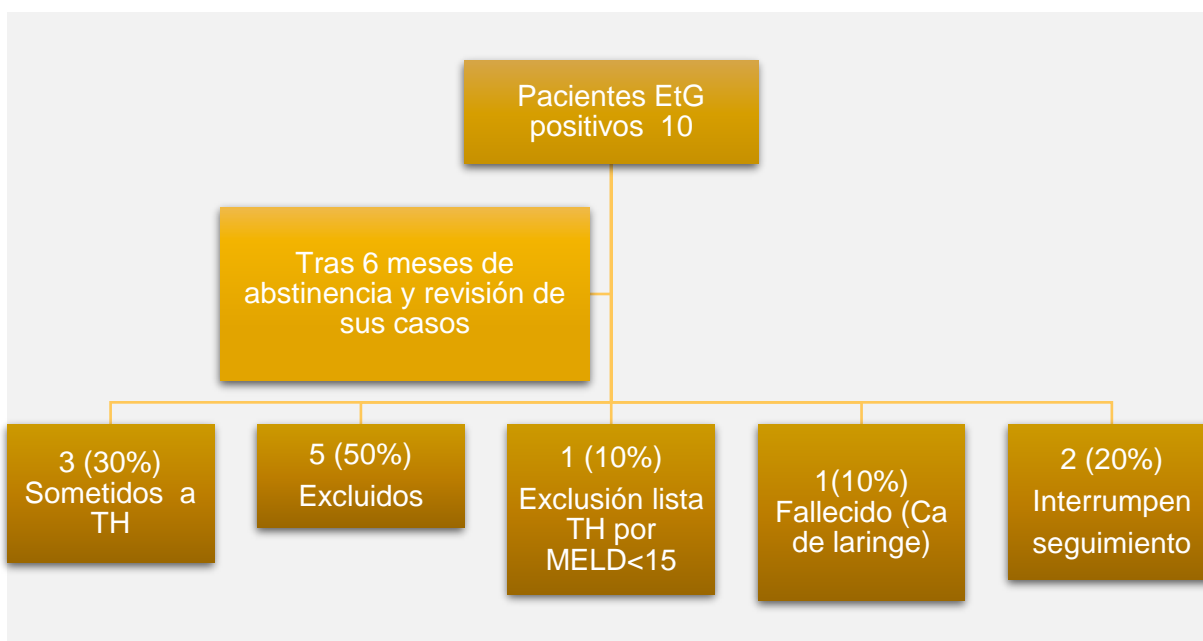


Figura 5. Esquema sobre la evolución de los pacientes EtG positivos. Ca: Carcinoma

DISCUSIÓN

La EHA es una de las indicaciones más comunes de TOH en los países occidentales (8). La tasa bruta de mortalidad por cirrosis debida a cualquier etiología fue de 12 muertes por cada 100000 habitantes, mientras que la tasa de cirrosis relacionada con el alcohol fue 5,7. Se ha observado un aumento de 3,4% y 1,8% desde 2012, respectivamente (41).

En los pacientes cirróticos que tienen indicación de trasplante, se exige una abstinencia en el consumo de alcohol de al menos 6 meses, al tratando de evitar la recidiva del consumo de alcohol y los riesgos asociados(10). En el grupo de trasplante del HURH, como la mayoría de los grupos de trasplante españoles, se incluye como parte del protocolo de trasplante, un período de abstinencia de 6 meses previa a la inclusión en lista de espera, en pacientes con cirrosis por EHA. En algunos casos, este período de abstinencia es útil para evitar TOH porque los pacientes mejoran la función hepática tanto, que, no es necesario el TOH. En nuestro estudio un paciente fue excluido de trasplante por ese motivo.

Sin embargo, es un tema controvertido, la necesidad de abstinencia de 6 meses. En un estudio en el que incluyeron a 91 pacientes candidatos a TOH con trastorno por consumo de alcohol, 69 cumplieron la abstinencia de 6 meses en abstinencia alcohólica, mientras que en 22 se realizó el TOH sin ella, tras una entrevista psicológica favorable. Los resultados fueron que, tras el TOH, el consumo de alcohol recidivó en el 15% de los pacientes sometidos al periodo de abstinencia alcohólica y el 25% % en los pacientes sin el periodo de abstinencia, sin significación estadística por el pequeño número. (42)

Algunos centros establecen un proceso de evaluación de la abstinencia basado en criterios médicos y psiquiátricos para determinar mejor a los pacientes que se beneficiarían más del trasplante (31). Para esta evaluación, se están utilizando métodos analíticos para identificar el consumo de alcohol. Entre ellas destaca la detección de EtG en orina.

En nuestra serie, el 6,25% de los pacientes remitidos para la evaluación de TOH tuvieron una prueba de EtG positiva y en ellos, las pruebas analíticas indirectas de consumo de alcohol también tenían niveles más altos. En este grupo, el 80% reconoció en la entrevista clínica el consumo de alcohol.

En un estudio reciente de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) con candidatos y receptores de trasplante de hígado, al comparar EtG y otros

parámetros objetivos, con otros marcadores indirectos de consumo de alcohol, aumentaron significativamente ($P < 0.001$) la tasa de detección de la ingesta de alcohol. En total, se detectó consumo de alcohol en el 19,9% de los pacientes, una cifra superior a la que nosotros hemos encontrado en nuestro estudio. EtG fue positivo en el 71,4% de los pacientes con marcadores de alcohol positivos, siendo el único marcador elevado en la mitad de los pacientes. En este estudio, EtG demostró una sensibilidad y especificidad muy altas, así como un VPP de 89,3% y un VPN de 98,9%, superior a los otros marcadores de consumo de alcohol, como EtOH, metanol (MeOH) y CDT (39),

En otro estudio de 121 pacientes con enfermedad hepática alcohólica que eran candidatos o receptores de trasplante de hígado, el consumo de alcohol se detectó mediante una entrevista clínica (utilizando la prueba de AUDIT o mediante la respuesta del paciente a pruebas anormales (es decir, marcadores de orina o sangre de consumo de alcohol) en el 31% de los pacientes. El EtG de orina fue el marcador más importante de consumo de alcohol (OR 415, IC del 95%: 51 a > 1000). Por tanto, EtG es una prueba útil, pero es realmente la combinación con la prueba de AUDIT y la detección de EtG la que mejor detecta el consumo de alcohol en estos pacientes y por ello recomiendan en este estudio su utilización combinada de manera rutinaria.(43)

Los marcadores analíticos indirectos de consumo de alcohol. GOT, GPT, GGT, BRT y VCM, comúnmente utilizados para la valoración del consumo activo de alcohol, tienen una especificidad relativamente baja. Un estudio confirma que, en pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal o receptores TOH, los parámetros de la función hepática y el VCM no son apropiados para la detección fiable del consumo de alcohol. Sin embargo, pueden llegar a ser útiles para apoyar nuestro diagnóstico en caso de situaciones dudosas. (44). En nuestro estudio las alteraciones analíticas tendían a ser superiores en aquellos pacientes que reconocían el consumo de alcohol, aunque la diferencia no llega a alcanzar la significación estadística probablemente debido al escaso número de pacientes en cada grupo.

Una consideración adicional es que la ingestión de una cantidad muy pequeña de alcohol puede conducir a resultados positivos de la prueba EtG. El etanol contenido en soluciones de enjuague bucal, grandes cantidades de frutas o verduras, así como la ingestión de grandes cantidades de levadura de panadería pueden conducir a resultados elevados de la prueba de EtG (45). Otra preocupación en los receptores de trasplantes de hígado es la ingesta de alcohol con medicamentos inmunosupresores o analgésicos que contienen etanol. Por ello la especificidad de una prueba de detección de alcohol es de particular importancia.

En algunos estudios como el realizado por Wurst (46), investigando a 453 sujetos sanos, bebedores y pacientes abstinentes, la especificidad de EtG fue solo del 68%. Sin embargo, el punto de corte para la detección de EtG fue de 0,145 mg / L, probablemente un corte muy bajo. Por otro lado, en una publicación de Boettcher (40) se analizaron 400 muestras de orina usando un límite superior de 0,5 mg / L, en la detección de EtG, logrando una especificidad de prueba del 98%. Aunque la aplicación de un límite de 0,145 mg / L en lugar de 0,5 mg / L para EtG provocó una disminución de la sensibilidad del 89,3% al 75%, se obtuvieron unos resultados notablemente mayores para especificidad, VPP y VPN, permitiendo eliminar los posibles casos de falsos positivos provocados por los alimentos y fármacos previamente mencionados. Sin embargo, aunque en general se espera que el nivel de EtG permanezca por debajo del límite de 0,5 mg / L en tales casos, es necesario hacer historia clínica completa sobre los hábitos alimenticios y farmacológicos para descartarlos.

Por otra parte, la sensibilidad de EtG puede variar entre 62,2% y 100% en sujetos sanos y pacientes con adicción al alcohol. Los resultados de falsos negativos con EtG pueden ocurrir debido a la degradación bacteriana del alcohol y sus metabolitos en muestras de orina, explicando en parte esta variabilidad de la sensibilidad. En el estudio comparativo previamente comentado (39), a pesar de obtener una sensibilidad del 89,3% al aplicar un límite de 0,5 mg / L, en el 25% de los pacientes, y en el 22,5% de las visitas de control, el consumo de alcohol fue detectado por otros métodos analíticos de detección (MeOH y / o CDT), y no por EtG. Se vio que existía colonización bacteriana en el 23% de las muestras de orina de estos casos. Por ello es importante que las condiciones de conservación de la muestra muestras de orina sean correctas y en frío, para limitar el crecimiento bacteriano que podría alterar la sensibilidad de la prueba.

Por lo comentado anteriormente, sería interesante la realización de estudios que tuvieran en cuenta alimentos, fármacos o procesos patológicos para valorar su influencia sobre los resultados de EtG en orina en pacientes en pre-TOH.

Además, debe tenerse en cuenta que en nuestro estudio el análisis del consumo de alcohol se basó entre múltiples pruebas, entre ellas la entrevista de los pacientes. Sin embargo, la gran mayoría de ellos admitieron la ingesta de alcohol solo después de ser informados de los resultados positivos de la prueba.

Aunque EtG descubrió el consumo de alcohol en muchos pacientes, es posible que otros pacientes permanezcan sin ser detectados.

Por tanto, sería de utilidad en futuros estudios, que se determinen con precisión el valor de los marcadores de alcohol en un estudio controlado con sujetos de prueba que

consuman cantidades definidas de alcohol. Es evidente, que, en un entorno de trasplante, incluidos los pacientes con abstención de alcohol a largo plazo, dicho ensayo sería éticamente inviable (47).

En conclusión, EtG es un marcador objetivo y fiable para la detección del consumo de alcohol en candidatos a trasplante. EtG demostró ser superior a la entrevista clínica y a los datos analíticos indirectos, en la detección del consumo de alcohol. Por lo tanto, EtG es una herramienta útil para para valorar la abstinencia en los candidatos a TOH.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación importante es que el número de pacientes en los que se detectó consumo de alcohol es relativamente pequeño en el estudio, lo que hace que sea complicado demostrar significación estadística en la comparación de datos analíticos o clínicos. Otra limitación es la escasez de estudios en los que se analice la utilidad de EtG, debido a las dificultades para cuantificar el consumo real de alcohol en los pacientes, y por ello comparar los resultados del test con dicha cantidad.

CONCLUSIÓN

- 1) La detección de Etinilglucuronido (EtG) en orina en los pacientes valorados en la consulta pre-TOH en el Hospital Universitario Río Hortega demostró ser de gran utilidad para la detección de consumo reciente de alcohol.
- 2) La enfermedad hepática alcohólica fue la causa más frecuente entre los pacientes con indicación de TOH (64,13%), seguida de la cirrosis hepática descompensada por el VHC (16,55%).
- 3) Se descubrió que un 6,25% de los pacientes remitidos para la evaluación de TOH tuvieron una prueba de EtG positiva en orina.
- 4) Se demostró la utilidad de la combinación entre la detección de EtG en orina y un interrogatorio clínico adecuado, en la consulta de hepatología (80%) y en la consulta de psiquiatría (siendo AUDIT-positiva en el 70%).
- 5) Se observó una tendencia a encontrar niveles más altos de transaminasas, BRT y VCM en los pacientes con una prueba EtG positiva, que no alcanzó la significación estadística ($P > 0,05$), probablemente debido al pequeño número de pacientes.
- 6) El 90% de los pacientes con EtG en orina positivo, estaban diagnosticados de trastorno por consumo de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rozman Borstnar C. Farreras-Rozman: Medicina interna. 18a ed. Barcelona: Elsevier Health Science; 2016. En.
2. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1967;5:790–803. En.
3. Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968;4:541–546. En.
4. ONT, WHO. Global observatory on donation and transplantation. [Internet]. GODT. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/>
5. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675–688. En.
6. Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010;138: 802–809, e1–e4. En.
7. Andrade CPR, Portugal MLT, Paz EDS, Freitas PA, Daltro AFCS, Almondes KGS, et al. [Influence of liver transplantation in the nutritional profile of severe cirrhotic patients]. *Nutr Hosp*. 16 de enero de 2018;35(1):104-9.
8. Paul Brousse European Liver Transplant Registry [Internet]. ELTR. 2020 [citado 08 de abril de 20120]. Recuperado a partir de: <http://www.eltr.org>. En.
9. Memoria Anual de donación y trasplante Castilla y León. [Internet]. Sacyl. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/transparencia/es/transparencia/sanidad-%207%20cifras/informes-estadisticos/ordenacion-alfabetica/donacion-%20trasplantes.ficheros/1323263-Donaci%C3%B3n%20y%20trasplantes%202018.pdf%20>.
10. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2017; Cap. 17 Suppl 1:174. En.
11. Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2011; Cap. 17 Pag. 751. En.
12. Cohen C, Benjamin M. Alcoholics and liver transplantation. The Ethics and Social Impact Committee of the Transplant and Health Policy Center. *JAMA* 1991; Cap. 265 pág 1299. En.
13. Organización Nacional de Trasplantes. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO E INTESTINAL ESPAÑA 2019. 27 de junio de 2019 [citado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplante%20Hep%C3%A1tico%20e%20Intestinal%202019.pdf>
14. Longworth L, Young T, Buxton MJ, et al. Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups. *Liver Transpl* 2003; 9:1295. En.
15. O'Grady JG. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! *Gut* 2006; 55:1529. En.
16. European Association for the Study of the Liver. Guías de práctica Clínica EASL: Trasplante hepático. Ginebra, Suiza. Elsevier Ed. 2015. En.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
18. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2017;17 Suppl 1:174-251.
19. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307–328.

20. Jauhar S, Talwalkar JA, Schneekloth T, et al. Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004. En.
21. Björnsson E, Olsson J, Rydell A, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. *Scand J Gastroenterol* 2005. En.
22. Schmeding M, Heidenhain C, Neuhaus R, et al. Liver transplantation for alcohol-related cirrhosis: a single centre long-term clinical and histological follow-up. *Dig Dis Sci* 2011. En.
23. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, et al. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl* 2013. En.
24. Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, et al. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. *Liver Transpl* 2014. En.
25. Aguilera V, Berenguer M, Rubín A, et al. Cirrhosis of mixed etiology (hepatitis C virus and alcohol): Posttransplantation outcome-Comparison with hepatitis C virus-related cirrhosis and alcoholic-related cirrhosis. *Liver Transpl* 2009. En.
26. Grał M, Lewandowski Z, Grał K, et al. Negative outcomes after liver transplantation in patients with alcoholic liver disease beyond the fifth post-transplant year. *Clin Transplant* 2014. En.
27. Webzell I, Ball D, Bell J, et al. Substance use by liver transplant candidates: an anonymous urinalysis study. *Liver Transpl* 2011. En.
28. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800. En.
29. Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513–517.
30. MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL. El Registro Mundial de Trasplantes cifra en 139.024 los trasplantes realizados en el mundo en el último año, con un aumento del 2,3%. 28 de agosto de 2019 [citado 12 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.ont.es/prensa/NotasDePrensa/28%2008%202019%20%20REGISTRO%20MUNDIAL%20DE%20TRASPLANTES.pdf>
31. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. febrero de 2018;113(2):175-94.
32. Thomas F, Babor, John C, Higgins-Biddle, John B, Saunders, Maristela G, Monteiro. Z.AUDIT Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol [Internet]. Valencia, Generalitat Valenciana conselleria de benestar social Organización Mundial de la Salud Departamento de Salud Mental y Dependencia de Sustancias. 2017 [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf
33. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation* 2016; 100:981. En.
34. Hartmann S, Aradottir S, Graf M, et al. Phosphatidylethanol as a sensitive and specific biomarker: comparison with gamma-glutamyl transpeptidase, mean corpuscular volume and carbohydrate-deficient transferrin. *Addict Biol* 2007. En.
35. Aradottir S, Asanovska G, Gjerss S, et al. PHosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood are correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2006. En.
36. Turkey RH, Strassburg CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581e616.
37. Aderjan, R.; Babel, B.; Briellmann, T.; Daldrup, T.; Demme, U.; Hallbach, J.; Hartung, M.; Harzer, K.; Herbold, M.; von Meyer, L.; Moeller, M.; Musshoff, F.; Schmitt, G.; Weinmann, W. Anlage zu den Richtlinien der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Anhang A: Anforderung an einzelne Analysenmethoden. *Toxichem Krimtech* 2000, 67, 13-16. En.



38. Weinmann, W.; Vogt, S.; Goerke, R.; Mueller, C.; Bromberger, A. Simultaneous Determination of THC-COOH and THCCOOH-Glucuronide in Urine Samples by LC-MS/MS. *Forens. Sci. Int.* 2000. En.
39. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *AASLD.* 2011;54(5):1640-9.
40. Böttcher M, Beck O, Helander A. Evaluation of a new immunoassay for urinary ethyl glucuronide testing. *AASLD.* 1 de enero de 2008;43(1):46-8.
41. Yoon YH, Chen CM. Informe de vigilancia # 105 . Mortalidad por cirrosis hepática en los Estados Unidos: tendencias nacionales, estatales y regionales, 2000–2013 . 2016. (consultado el 19 de abril de 2019). Disponible en <https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance105/Cirr13.htm> [Google Scholar]. En.
42. Weinrieb RM, Horn DHAV, Lynch KG, Lucey MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *AASLD.* 2011;17(5):539-47.
43. Piano S, Marchioro L, Gola E, Rosi S, Morando F, Cavallin M, et al. Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available. *Liver Transpl.* julio de 2014;20(7):815-22.
44. Helander A. Biological markers in alcoholism. *J Neural Transm Suppl* 2003: 15- 32.
45. Thierauf A, Wohlfarth A, Auwärter V, Perdekamp MG, Wurst FM, Weinmann W. Urine tested positive for ethyl glucuronide and ethyl sulfate after the consumption of yeast and sugar. *Forensic Science International.* 10 de octubre de 2010;202(1):e45-7.
46. Wurst FM, Wiesbeck GA, Metzger JW, Weinmann W, Graf M. On Sensitivity, Specificity, and the Influence of Various Parameters on Ethyl Glucuronide Levels in Urine—Results From the WHO/ISBRA Study. *AASLD.* 2004;28(8):1220-8.
47. Enoch MA, Johnson K, George DT, Schumann G, Moss HB, Kranzler HR, et al. Ethical considerations for administering alcohol or alcohol cues to treatment-seeking alcoholics in a research setting: can the benefits to society outweigh the risks to the individual? A commentary in the context of the National Advisory Council on Alcohol Abuse and Alcoholism—recommended council guidelines on ethyl alcohol administration in human experimentation (2005). *Alcoholism, clinical, and experimental research.* [Guideline Research Support, NIH, Intramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009; 33: 1508- 1512. En.

ANEXOS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AUDIT: Prueba de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol	HURH: Hospital Universitario Río Hortega
BRT: Bilirrubina total	MELD: Model for End-stage Liver Disease
CDT: transferrina deficiente en carbohidratos	MeOH: Metanol
EHA: Enfermedad hepática alcohólica	Post-TOH: Periodo post-Trasplante ortotópico de hígado
EtG: Etinilglucuronido	Pre-TOH: Periodo pre-Trasplante ortotópico de hígado
EtOH: Etanol	TOH: Trasplante ortotópico de hígado
GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa	VCM: Volumen corpuscular medio
GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética	
GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica	

ANEXO 1. Indicaciones de trasplante hepático

Publicación disponible en esta bibliografía (16).

El Trasplante hepático (TH) debe ser considerado en cualquier paciente con enfermedad hepática en estadio avanzado en que el TH pueda significar un aumento en la esperanza de vida más allá de lo esperado conforme a la enfermedad subyacente, o un aumento en la calidad de vida (CdV) de dicho paciente. Se deben seleccionar, como candidatos a TH aquellos pacientes cuya calidad de vida sea mala o inaceptable, o cuya expectativa de vida sea menor de un año. Asimismo, se debe realizar una evaluación médica detallada con el fin asegurar la viabilidad del TH.

La indicación de TH incluye pacientes con enfermedad hepática avanzada, pacientes que padezcan carcinoma hepatocelular (CHC) y pacientes con fallo hepático agudo; siendo la cirrosis la indicación más común para TH en enfermedad hepática en estadio avanzado en pacientes adultos, por tanto, aquellos pacientes con complicaciones mayores de cirrosis como varices hemorrágicas, ascitis, síndrome hepatorenal y encefalopatía deben ser referidos a centros con trasplantadores.

Por otro lado, el fallo hepático agudo representa una indicación urgente de TH, siendo sus causas más comunes los virus (especialmente virus de la hepatitis A y B), los fármacos (paracetamol) y otros agentes tóxicos. La proporción de cada uno de estos agentes como causante de fallo hepático agudo varía en cada país. Otra causa importante de TH son las hepatitis seronegativas, ocupando el primer puesto para tal indicación en fallo hepático agudo en Reino Unido. El pronóstico en estos casos está esencialmente determinado por la afectación neurológica, pero es especialmente sensible al daño de otros órganos: sin embargo, el TH ha revolucionado el pronóstico del fallo hepático agudo, dando lugar a un aumento de la supervivencia para todas las causas de 10%- 20% hasta un 75%-80% al primer año y 70% a los cinco años.

El aumento de las indicaciones de TH en los últimos años ha dado lugar a una considerable escasez de injertos, de hecho, la escasa disponibilidad, junto con la creciente demanda de éstos ha extendido los tiempos de espera y, por tanto, la morbilidad y mortalidad de los potenciales receptores de TH. Estas circunstancias han derivado en una mayor presión en el proceso de localización de órganos y, dado que el logro de resultados favorables requiere una selección óptima del paciente y del momento del TH, el debate de qué pacientes incluir en la lista de TH y cuándo trasplantar a un paciente con cirrosis, ha cobrado gran interés y controversia.

Clasificación y factores pronósticos de la enfermedad hepática en estadio avanzado

La elección del momento adecuado para la realización de TH es crucial, ya que los candidatos a TH por patología hepática en estadio avanzado deben ser intervenidos antes de que ocurran complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, tampoco deberían ser trasplantados con excesiva precocidad, en cuyo caso los riesgos derivados de la propia intervención y de la inmunosupresión de por vida podrían superar a los beneficios del TH.

En el pasado, la prioridad en la lista de espera venía determinada por el tiempo de espera y la gravedad de la patología hepática. Actualmente, para determinar la prioridad de los pacientes incluidos en la lista de TH, se utilizan la clasificación Child-Pugh-Turcotte y, desde 2002, también la escala MELD (“Model of End-stage Liver Disease”) (basada en variables objetivas como la creatinina, la bilirrubina, y el INR). La escala MELD fue originalmente diseñada para determinar el pronóstico a corto plazo de los pacientes que había recibido TIPS como terapia de una hemorragia digestiva alta, y posteriormente propuesta como herramienta para predecir la mortalidad a 3 meses en

pacientes con enfermedad hepática en estadio avanzado. Se recogen el nivel de recomendaciones en la Figura 3.

- Se debe considerar la indicación de TH en pacientes con cirrosis y complicaciones mayores (**Recomendación II-2**)
- La escala MELD es un buen predictor de la mortalidad pre TH a corto plazo (**Recomendación II-1**)
- MELD es una escala objetiva y puede ser utilizada para la asignación de órganos (**Recomendación II-1**)
- Dadas las limitaciones de la escala MELD, la gravedad de los pacientes no descrita en el MELD, deberá ser evaluada y considerada por expertos (**Recomendación II-3/III**)
- El CHC es una excepción particular al MELD que requiere la atribución de puntos extra la indicación de TH. Estos puntos deben estar estandarizados en cada país y deben considerar tamaño, número de nódulos, AFP y recurrencia tras otras terapias (**Recomendación II-1**)

Figura 3. Recomendaciones sobre la utilización de MELD en el trasplante hepático. (16).

ANEXO 2. Clasificación “Recomendación” utilizada en la Guías de Práctica Clínica de la EASL

Publicación disponible en esta bibliografía (16).

Nivel de evidencia	
I	Ensayos controlados y aleatorizados
II-1	Ensayos controlados no aleatorizados
II-2	Estudios de cohortes, casos y controles
II-3	Series de casos, experimentos no controlados
III	Opinión de expertos, estudios descriptivos

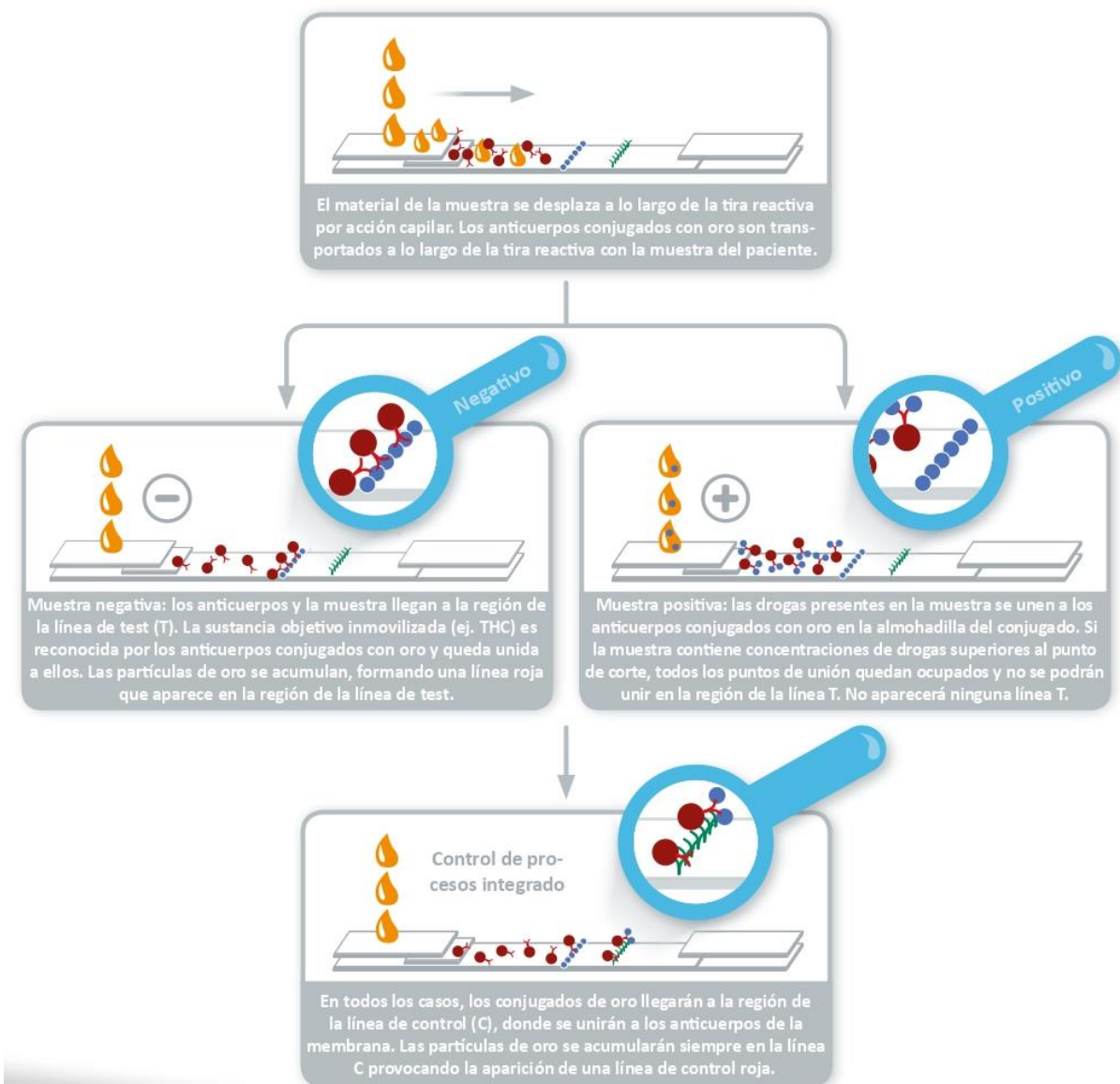
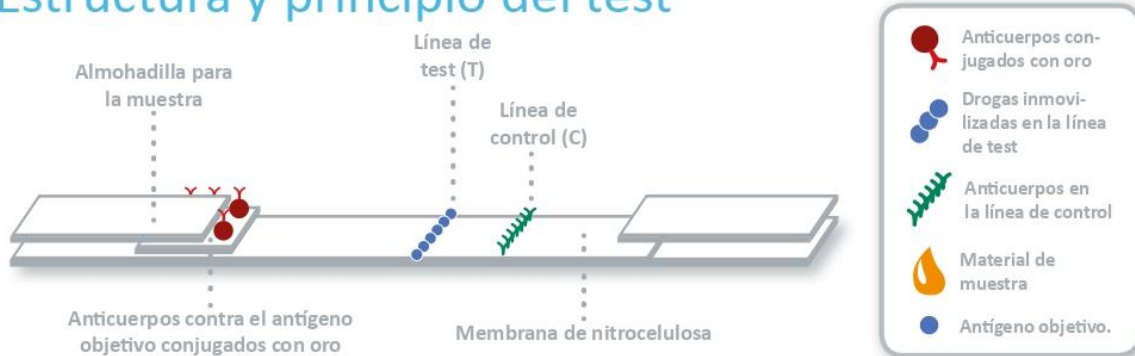
ANEXO 3. AUDIT Prueba de identificación de los trastornos debidos al consumo de alcohol

Publicación disponible en esta bibliografía (32).

Cuadro 4	
<p>Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de entrevista.</p> <p>Lea las preguntas tal como están escritas. Registre las respuestas cuidadosamente. Empiece el AUDIT diciendo «Ahora voy a hacerle algunas preguntas sobre su consumo de bebidas alcohólicas durante el último año». Explique qué entiende por «bebidas alcohólicas» utilizando ejemplos típicos como cerveza, vino, vodka, etc. Codifique las respuestas en términos de consumiciones («bebidas estándar»). Marque la cifra de la respuesta adecuada en el recuadro de la derecha.</p>	
<p>1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?</p> <p>(0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10)</p> <p>(1) Una o menos veces al mes</p> <p>(2) De 2 a 4 veces al mes</p> <p>(3) De 2 a 3 veces a la semana</p> <p>(4) 4 o más veces a la semana</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?</p> <p>(0) 1 o 2</p> <p>(1) 3 o 4</p> <p>(2) 5 o 6</p> <p>(3) 7, 8, o 9</p> <p>(3) 10 o más</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?.</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p><i>Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0</i></p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?</p> <p>(0) No</p> <p>(2) Sí, pero no en el curso del último año</p> <p>(4) Sí, el último año</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?</p> <p>(0) No</p> <p>(2) Sí, pero no en el curso del último año</p> <p>(4) Sí, el último año.</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>Registre la puntuación total aquí <input type="text"/></p> <p><i>Si la puntuación total es mayor que el punto de corte recomendado, consulte el Manual de Usuario</i></p>	

ANEXO 4. Estructura y principio de la prueba EtG en orina

Estructura y principio del test



ANEXO 5. Aprobación de la Comisión de Investigación y el Comité de Ética Asistencial y Ensayos Clínicos

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)

Dña. ROSA M^a CONDE VICENTE, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Oeste

CERTIFICA:

Que este Comité ha tenido conocimiento del Proyecto de Investigación, Trabajo Fin de Grado (TFG), titulado: **“Utilidad de la detección del etinilglucurónido en orina para la valoración pretrasplante hepático”, Ref. CEIm: PI217-19**, Protocolo versión 1.0, y considera que:

Una vez evaluados los aspectos éticos del mismo, acuerda que no hay inconveniente alguno para su realización, por lo que emite **INFORME FAVORABLE**.

Este Proyecto de Investigación será realizado por el alumno **D. Carlos Moreno López**, siendo su tutora en el Hospital Universitario Río Hortega la **Dra. Gloria Sánchez Antolín**.

Lo que firmo en Valladolid, a 22 de Noviembre de 2019

ROSA MARIA
CONDE VICENTE
- DNI
09296839D

Firmado digitalmente por ROSA MARIA CONDE VICENTE -
09296839D
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=GERENCIA
REGIONAL DE SALUD DE CASTILLA Y LEÓN,
ou=CEIm, email=CONDEVICENTE@SACYL.es
Fecha: 2019.11.22 16:03:25 +01'00'

Fdo. Dña. Rosa M^a Conde Vicente
Secretario Técnico CEIm

ANEXO 6. TABLAS Y FIGURAS

Nivel de recomendación	Medidas a adoptar
Recomendación II-3	Un periodo de 6 meses de abstinencia pre-TOH puede aumentar el cumplimiento e incluso mejorar la función hepática, evitando la necesidad de TOH.
Recomendación III	Los pacientes con EHA candidatos a TOH requieren soporte y evaluación psiquiátrica y psicosocial pre y post TOH.
Recomendación II-2	El TOH puede ser una indicación en algunos pacientes con hepatitis aguda alcohólica resistente a esteroides. Sin embargo, los candidatos a este procedimiento deben ser seleccionados con cautela.

Tabla 1. Requisitos de TOH ante enfermedad hepática por alcohol según la Asociación europea del estudio hepático. (European Association for the Study of the Liver) (16). Pre-TOH: Pre-trasplante hepático Post-TOH: Post-trasplante hepático. Nivel de recomendación [\(ver Anexo 2\)](#) (17).

	EtG positivo	
	Consumo alcohol	No consumo de alcohol
Etiología	Cirrosis OH 90%	Cirrosis VHC 10%
Entrevista positiva consulta hepatología	80%	20%
Prueba AUDIT-positiva	70%	30%

Tabla 2. Consumo de alcohol en pacientes EtG positivo, en base a la etiología y entrevistas clínicas. OH: Trastorno por consumo de alcohol.

	Positivo EtG Media (SD)	Negativo EtG Median (SD)	P
VCM (fL)	100,3 (9,7)	93,9 (10,2)	N.S.
GOT (U/L)	90,3 (54,5)	46,6 (23,1)	N.S.
GPT (U/L)	51 (36,7)	24 (6,9)	N.S.
GGT (U/L)	365,3 (351,7)	308,2 (225,8)	N.S.
BRT (mg/dL)	3,6 (3,1)	2,6 (1,8)	N.S.

Tabla 3. Resultados analíticos en pacientes positivos para EtG vs negativos para EtG. BRT: Bilirrubina total. SD: Desviación estándar EtG: etililglucuronido GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa GOT: Transaminasa glutámico-oxalacética GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica VCM: Volumen corpuscular medio. N.S.: No significativo.

Número total de TH mundial

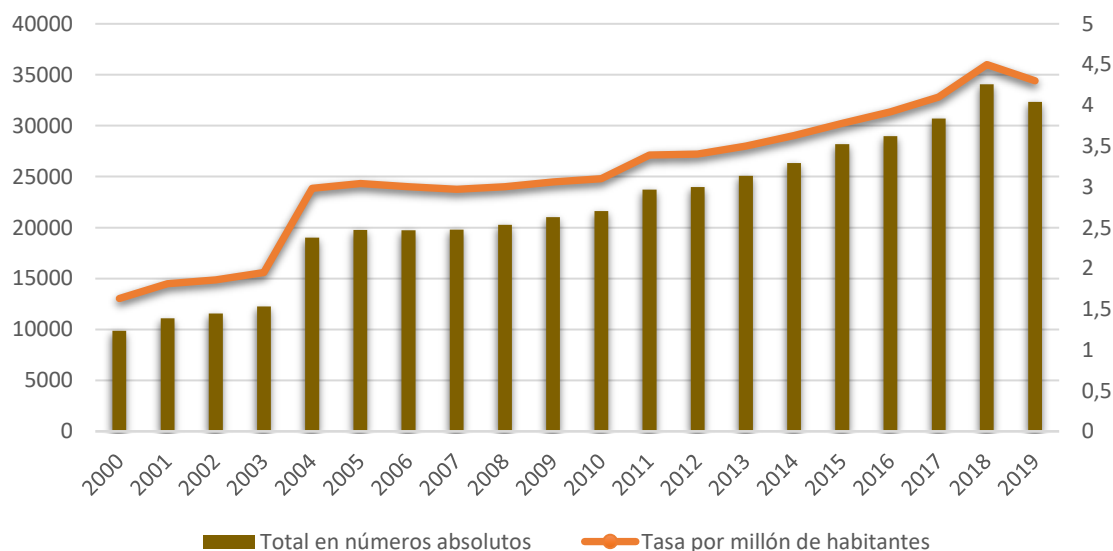


Figura 1. Evolución desde 2000 hasta 2019 del número global de TOH a nivel mundial (4) A la izquierda escala del total en números absolutos. A la derecha escala de la tasa por millón de habitantes.

Estructura y principio del test

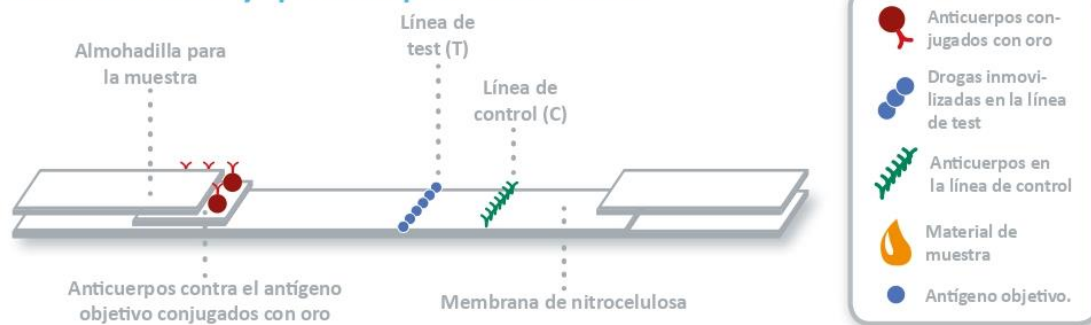


Figura 2. Estructura de la prueba *in vitro* de inmunoenálisis de EtG.

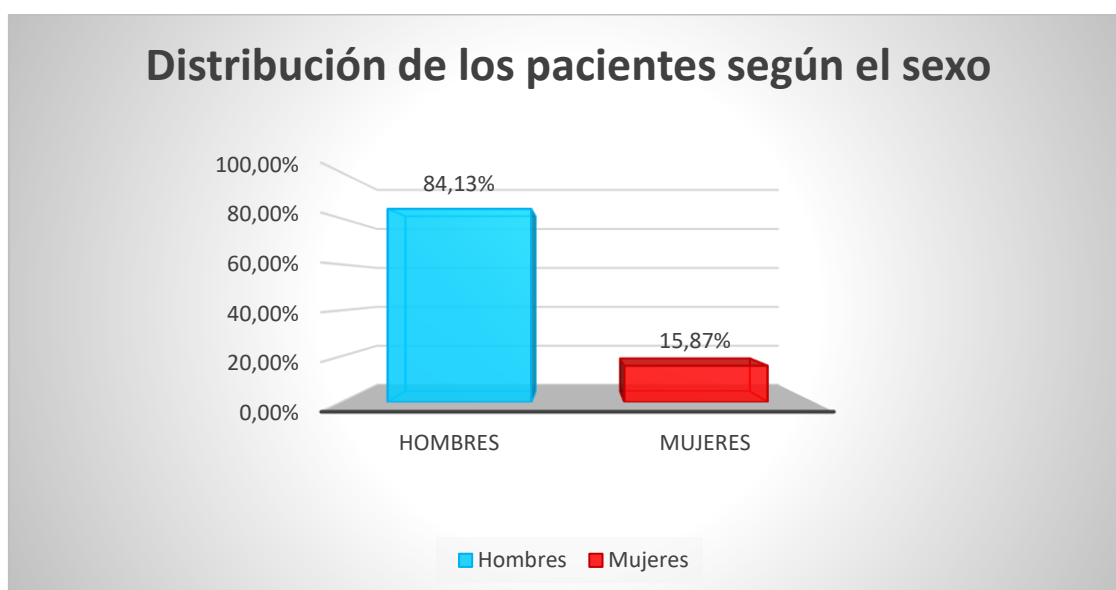


Figura 3. Distribución de los pacientes según el sexo.

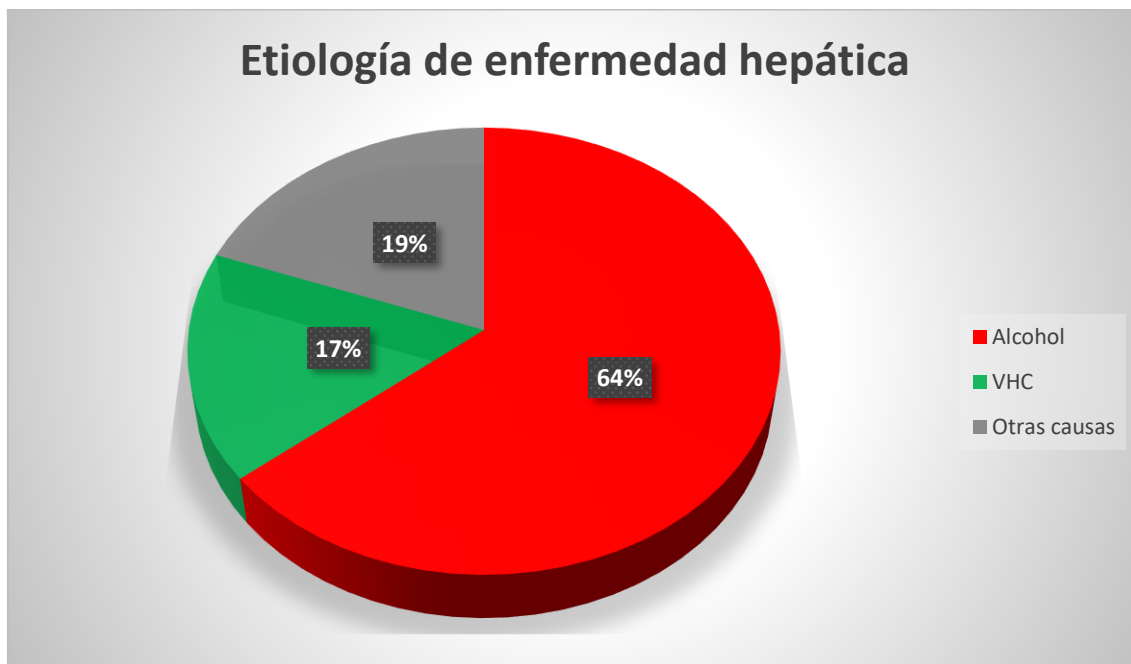


Figura 4 Principales etiologías de cirrosis en los pacientes pre-TOH. VHC: Virus hepatitis C Otras Causas: hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y colangitis biliar primaria.



Figura 5. Esquema sobre la evolución de los pacientes EtG positivos. Ca: Carcinoma



Utilidad de la detección del Etinilglucuronido en orina para la valoración pretrasplante hepático



Autor: Carlos Moreno López - Tutora: Gloria Sánchez Antolín



Introducción

- La cirrosis por enfermedad hepática alcohólica es una de las indicaciones más comunes para el trasplante ortotópico hepático (TOH).
- La mayoría de los grupos de trasplante exigen 6 meses de abstinencia para valorar la capacidad del paciente de mantener la abstinencia y la recuperación del daño hepático en ese periodo.
- La prueba de Etinilglucuronido (EtG) en orina es útil para detectar el consumo de alcohol hasta 5 días después de la ingesta.



Objetivos

- Conocer la utilidad de la determinación de Etinilglucuronido (EtG) en orina en la detección de consumo reciente de alcohol, de los pacientes valorados en la consulta pre-TOH en el HURH.
- Conocer el porcentaje de pacientes con EtG positivo en orina.
- Conocer la relación entre la detección de EtG en orina positiva con el interrogatorio al paciente en la consulta de hepatología y en la consulta de psiquiatría.
- Conocer si existe relación entre la detección positiva de EtG y las alteraciones analíticas sugestivas de consumo de alcohol.



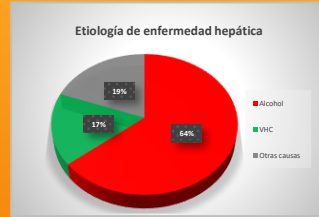
Métodos

- Es un estudio retrospectivo-observacional de candidatos para TOH a los que se les estudió el consumo reciente de alcohol desde enero de 2017 hasta marzo de 2019.
- Incluimos un total 160 pacientes.
- Se recogieron datos epidemiológicos (edad, sexo y etiología de la cirrosis); clínicos (reconocimiento del consumo de alcohol en la consulta y con el test AUDIT); y analíticos con EtG en orina (y GOT, GPT, GGT, BRT y VCM en plasma).



Resultados

- El 84,13% eran hombres.
- La edad promedio fue 57,8 años (SD ± 7,06).
- La enfermedad hepática alcohólica fue la causa más frecuente (64,13%)



- El EtG en orina fue positivo en 10 de 160 pacientes (6,25%).



Etiología	EtG positivo	
	Consumo alcohol	No consumo de alcohol
Cirrosis OH	90%	Cirrosis VHC 10%
Entrevista positiva consulta hepatología	80%	20%
Prueba AUDIT-positiva	70%	30%

- No se evidenciaron diferencias significativas en los valores de GOT/GPT/GGT/BRT/VCM en pacientes con EtG positivo y negativo.

	Positivo EtG Media (SD)	Negativo EtG Median (SD)	P
VCM (fL)	100,3 (9,7)	93,9 (10,2)	N.S.
GOT (U/L)	90,3 (54,5)	46,6 (23,1)	N.S.
GPT (U/L)	51 (36,7)	24 (6,9)	N.S.
GGT (U/L)	365,3 (351,7)	308,2 (225,8)	N.S.
BRT (mg/dL)	3,6 (3,1)	2,6 (1,8)	N.S.



Conclusiones

- La detección de Etinilglucuronido (EtG) en orina en los pacientes valorados en la consulta pre-TOH en el HURH demostró ser de gran utilidad para la detección de consumo reciente de alcohol.
- Se descubrió que un 6,25% de los pacientes remitidos para la evaluación de TOH tuvieron una prueba de EtG positiva en orina.
- Se demostró la utilidad de la combinación entre la detección de EtG en orina y un interrogatorio clínico adecuado, en la consulta de hepatología (80%) y en la consulta de psiquiatría (siendo AUDIT-positiva en el 70%).
- Se observó una tendencia a encontrar niveles más altos de transaminasas, BRT y VCM en los pacientes con una prueba EtG positiva, que no alcanzó la significación estadística ($P > 0,05$), probablemente debido al pequeño número de pacientes.



Agradecimientos

- Quiero agradecer este trabajo, en primer lugar, a mi tutora, Gloria; a todos los pacientes participantes en este estudio y a todo el equipo del servicio de hepatología del Hospital Universitario Río Hortega

