



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

TÍTULO:

**“N-ACETILCISTEÍNA MÁS PENTOXIFILINA COMO ALTERNATIVA DE
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON HEPATITIS ALCOHÓLICA NO
CANDIDATOS A ESTEROIDES PARA MEJORAR LA SOBREVIDA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Tania Edurné Juárez Barrientos

Tutor y asesor de tesis

Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
MÉDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

Ciudad de México, julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA DE TESIS

Quiero agradecer primeramente a Dios por haberme dado la dicha de vivir en más de una ocasión. Por darme la oportunidad de hacer una especialidad médica y por nunca soltar mi mano para hacer mi sueño realidad; por darme las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin desfallecer en el intento. Gracias Dios por poner a las personas correctas durante este largo camino.

A mis padres por brindarme los recursos necesarios y estar a mi lado aconsejándome y apoyándome en cada momento, sobre todo cuando las cosas se ponían difíciles; por compartir mis alegrías y recordarme que Dios nunca me deja. Gracias por hacer de mí una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor. Sin ustedes no estaría hoy terminando mi especialidad médica.

A mi hermana por estar siempre al pendiente aún en la distancia, por ser mi confidente y por sacarme una sonrisa y a veces carcajadas cuando más lo necesitaba.

Al Dr. Elí García Ruíz y a la Dra. Scherezada Mejía Loza por su apoyo incondicional durante estos tres años, por sus enseñanzas y por recordarme en los momentos más difíciles, cuáles eran mis verdaderos objetivos y nunca perderlos de vista; por motivarme a estudiar, a publicar, a leer... a ser la mejor Gastroenteróloga.

Con todo mi amor a mi Mario Girón por acompañarme desde el principio en este camino, contigo a un lado es fácil caminar, gracias por festejar mis logros, por ver más mis virtudes que mis defectos, por creer en mí.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Felipe Zamarripa Dorsey por aceptarme en su servicio. Por siempre preocuparse para que tuviéramos lo mejor y de esta manera tener las armas suficientes para ser los mejores. Gracias por haberme dado una importante lección de vida.

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
APROBACIÓN DE LA TESIS**

**Dr. José Manuel Conde Mercado
Director de Enseñanza del HJM**

**Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
Jefe del servicio de Gastroenterología del HJM**

**Dr. Felipe Zamarripa Dorsey
Titular del Curso de Gastroenterología del HJM
Tutor de Tesis**

**Dr. Elí García Ruíz
Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología del HJM
Co-investigador**

**Dra. Tania Edurné Juárez Barrientos
Tesisista
Médico residente en la especialidad de Gastroenterología del HJM**

ÍNDICE

I.	Antecedentes.....	05
II.	Justificación.....	18
III.	Pregunta de investigación.....	19
IV.	Hipótesis.....	19
V.	Objetivos.....	19
VI.	Metodología.....	19
VII.	Resultados.....	23
VIII.	Conclusión y discusión.....	32
IX.	Bibliografía.....	34

1. TÍTULO DEL PROYECTO.

“N-acetil cisteína más Pentoxifilina como alternativa de tratamiento en pacientes con hepatitis alcohólica no candidatos a esteroides para mejorar la sobrevida”

2. AUTORES.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY

TESISTA

DRA. JUÁREZ BARRIENTOS TANIA EDURNE

CO-INVESTIGADOR

DR. ELI GARCÍA RÚIZ MBGE

3. ANTECEDENTES O MARCO TEÓRICO.

DEFINICIÓN

La hepatitis alcohólica (HA) es una manifestación de instauración aguda de la enfermedad hepática alcohólica que se caracteriza por ictericia y falla hepática. Esta condición se desarrolla en personas con un historial de uso prolongado y excesivo de alcohol (1) por lo que en el 50% de los casos se presenta coexistencia con cirrosis y sus comorbilidades al momento del diagnóstico

CAUSAS/ETIOLOGÍA

La mayoría de los pacientes con HA dicen beber más de 100 g/día durante un tiempo promedio de dos décadas (2). Sin embargo, algunos reportes muestran que basta un consumo de 30 a 50 g/día durante más de 5 años para tener un alto riesgo de HA. No es raro que el paciente habrá cesado el consumo de alcohol varias semanas antes de la aparición de los síntomas (3)

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) también tiene una base genética conocida. Se ha relacionado con mutaciones en las enzimas alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa. Recientemente se han identificado mutaciones en los genes PNPLA3 y rs738409 que modulan la esteatosis, necroinflamación y fibrosis en el hígado, y estarían directamente relacionadas con la EHA persistente (4,5).

En africanos e hispanos la incidencia de cirrosis por cualquier causa y la mortalidad por esta enfermedad es mucho más frecuente que en caucásicos (6). Otros factores de riesgo son: la obesidad, que aumenta la probabilidad de enfermedad hepática y cirrosis

FISIOPATOLOGÍA

La primera fase en el metabolismo del etanol ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima ADH gástrica.^{9,10} En el hígado, el etanol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: El sistema de la ADH, localizado en el citosol; el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplasmático, y el sistema de la catalasa, ubicado en los peroxisomas. La ADH metaboliza el 80% de la cantidad total de etanol, formando

acetaldehído. Durante el consumo crónico del alcohol, la actividad de la ADH origina exceso de NADH, alterándose el equilibrio REDOX. Asimismo, el exceso de NADH favorece la acción de la xantina oxidasa, que durante la degradación de las purinas libera radicales libres de oxígeno; este hecho es la base del daño inducido por el etanol.

Es bien conocido que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. Las actividades que desempeña el TNF- α son mediadas a través de los receptores p55 y p75. Dentro de la fisiopatología de la HA se sabe que el TNF-alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol. El etanol promueve este daño al alterar la transducción de señales, ocasionando predominancia de las señales de muerte celular (apoptosis y necrosis). El estrés oxidativo, que favorece la peroxidación de lípidos, también se ha implicado en el daño hepático necrótico por etanol. Además, el etanol induce al citocromo P450 en los microsomas, así como a la xantina oxidasa molibdo-flavo enzima en el citosol. El P450 metaboliza al acetaldehído derivado del metabolismo del etanol; durante este paso se generan radicales libres tóxicos. La activación de células de Kupffer y la liberación de sus citocinas pro-inflamatorias, incluyendo al TNF-alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático

EPIDEMIOLOGÍA

La edad típica de presentación es de 40 a 60 años. Las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad dado que disponen de menor cantidad de enzima alcohol

deshidrogenasa gástrica que los hombres (7), sin embargo, la enfermedad es más frecuente en hombres porque son dos veces más propensos al abuso de alcohol que las mujeres (8). El tipo de alcohol consumido no parece afectar el riesgo de hepatitis alcohólica.

La incidencia anual sigue siendo desconocida, sobre todo en países como el nuestro.

CUADRO CLÍNICO

El signo cardinal de la hepatitis alcohólica es el rápido inicio de la ictericia. Otros signos y síntomas comunes incluyen fiebre, ascitis, y la pérdida de masa muscular proximal. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave pueden tener encefalopatía. Típicamente, hay hepatomegalia y hepatalgia.

En casos severos, puede inducir a descompensación hepática con ascitis, encefalopatía y hemorragia gastrointestinal. Los pacientes con formas graves son propensos a desarrollar infecciones bacterianas e insuficiencia renal aguda debido al síndrome hepatorenal tipo 1.

LABORATORIO Y GABINETE/MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Con respecto a los ensayos biológicos, los niveles de AST están típicamente elevadas a 2-6 veces el límite superior del rango normal con relación AST / ALT mayor que 2, aumento de las bilirubinas y también se observa frecuentemente neutrofilia. Dependiendo de la gravedad, la albúmina en suero se puede disminuir, el tiempo de protrombina prolongar y la razón normalizada internacional (INR) puede estar elevado.

El uso de la biopsia hepática para proporcionar la confirmación histológica de la esteatohepatitis alcohólica sigue siendo controvertido. Aunque muchos investigadores han utilizado la confirmación histológica, rara vez se aplica en la práctica clínica fuera de los casos en los que el diagnóstico es incierto (9)

La gravedad de la hepatitis alcohólica es convencionalmente definida por la función discriminante del Maddrey, que toma en cuenta el tiempo de protrombina al ingreso del paciente, así como la bilirrubina sérica total, éstas son variables independientes y significativamente asociadas con elevada mortalidad en pacientes con HA. Se calcula: $4.6 (TP \text{ paciente en segundos} - TP \text{ control en segundos}) + \text{bilirrubina sérica en mg/dL}$.

Un valor de 32 o superior indica hepatitis alcohólica grave que lleva un pronóstico adverso, con una mortalidad de 20 a 30% 1 mes después de la presentación y del 30 al 40% dentro de los 6 meses después de la presentación

TABLA 1. ÍNDICES USADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA PARA ESTIMAR LA GRAVEDAD DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA		
ÍNDICES	FORMULA	MORTALIDAD A 30 DÍAS
ÍNDICE DE DISCRIMINACIÓN DE MADDREY Un resultado >32 es de mal pronóstico e implica una mortalidad >50%	$\text{Bilirrubina sérica (mg/dl)} + [4.6x (TP \text{ paciente} - TP \text{ testigo})]$	Sensibilidad: 98.8% Especificidad: 0.1% VPP: 59% VPN: 50%
ÍNDICE DE MELD Un valor >15 considera una hepatitis alcohólica moderada a severa	$9.57 \text{ Ln(Creat)} + 3.78 \text{ Ln(Bili)} + 11.2 \text{ Ln(INR)} + 6,43$	Sensibilidad: 98.8% Especificidad: 11.7% VPP: 61.6% VPN: 87.5%
ESCALA DE GLASGOW Un rango entre 5 y 7 predice mortalidad de 7% a 28 días y 12% a 56 días, un rango entre 8 y 9 predice mortalidad de 21% y 33%, un rango entre 10 y 12 se asocia a mortalidad de 67% y 80% respectivamente	Véase tabla 2	Sensibilidad: 98.8% Especificidad: 61.7% VPP: 78.7% VPN: 97.4%
ÍNDICE DE LILLE Identifica no respondedores a esteroides	$3,19 - 0,101 \times \text{edad(años)} + 0.147 \times \text{albúmina en el día 0(g/L)} + 0,0165 \times \text{el cambio de la bilirrubina } (\mu\text{mol/L}), - 0.206 \times \text{insuficiencia renal}$	-----

TABLA 2. ÍNDICE DE GLASGOW DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA			
Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Edad (años)	<50	>50	-
Leucocitos (10 ⁹ /L)	<15	>15	-
Urea (mmol/L)	<5	>5	-
INR	<1.5	1.5-2	>2
Bilirrubina (µmol/L)		125-250	>250

TRATAMIENTO

Un sin número de terapias han sido evaluadas por el tratamiento de la hepatitis alcohólica, pero sólo dos medicamentos se han incorporado en las directrices de tratamiento publicadas por la American Association for the Study of Liver Disease y la European Association for the Study of the Liver. (10)

Prednisolona

La prednisolona es ampliamente considerada como la primera línea de tratamiento en HA severa. Tanto las guías de práctica AASLD como la EASL recomiendan el uso de corticosteroides (es decir, prednisolona 40 mg al día durante 4 semanas) para los pacientes con HA severa, que se define por una función discriminante de Maddrey >32 o la presencia de encefalopatía hepática.

Algunos metaanálisis informaron que los corticosteroides aumentan el tiempo de supervivencia de los pacientes, mientras que otros no apoyan el uso de corticosteroides debido a la heterogeneidad de los ensayos clínicos que se está analizando y el alto riesgo de sesgo.

(11)

Las contraindicaciones para el uso de corticosteroides no están bien definidos. En algunos centros, los pacientes con hemorragia gastrointestinal activa, lesión renal aguda, sepsis o pobre control metabólico son tratados con terapias alternativas (es decir Pentoxifilina). Cuando se trata con corticosteroides, los pacientes deben ser monitoreados intensivamente con pruebas por el desarrollo de infecciones. Las infecciones se producen en casi el 25% de los pacientes durante el tratamiento con corticosteroides y están asociados con un mal pronóstico. La puntuación Lille se puede calcular después de 7 días de la iniciación de la terapia con corticosteroides y debe detenerse en no respondedores, definida por un marcador Lille $>0,4520$. Una puntuación Lille mayor que 0,45 predice una tasa de supervivencia de 6 meses de menos de 25%. Un estudio reciente sugiere que la administración de teofilina podría aumentar la sensibilidad a los corticosteroides. Los fármacos que mejoran la eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de HA son un área interesante para futuras investigaciones.

(12)

Pentoxifilina

En la HA, los niveles séricos del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) suelen estar elevados. La pentoxifilina es un medicamento que inhibe la fosfodiesterasa y consecuentemente disminuye los niveles de anti-TNF- α . No impacta negativamente en la mortalidad, contrario a lo que ocurría con otros medicamentos que inhiben el TNF- α como infliximab o etanercept que se sugerían como alternativas de tratamiento en la década pasada

(1).

Algunos estudios más recientes han concluido que la pentoxifilina es superior al placebo y no es inferior a los corticosteroides en la reducción de la mortalidad y el riesgo de síndrome hepatorenal (13)

Lo anterior justifica el uso de pentoxifilina cuando hay contraindicaciones para usar esteroides en el contexto de la HA aguda severa, tal como lo plantea la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). La European Association for the Study of the Liver (EASL) recomienda la pentoxifilina si hay sepsis (14). Se ha tratado de establecer si el uso de una terapia combinada de esteroides y pentoxifilina mejora la mortalidad a corto y mediano plazo. Hace algunos años se creía que existía algún tipo de beneficio con aquel tratamiento, en especial en lo que respecta a la mortalidad a corto plazo, sin embargo estudios aleatorizados actuales descartan cualquier impacto positivo en la supervivencia y no son concluyentes en el efecto neto en las complicaciones como el síndrome hepatorenal (15-18).

En el ensayo STOPAH, la pentoxifilina no mejora los resultados en pacientes con hepatitis alcohólica. Los resultados sugieren que la administración de 40 mg de prednisolona al día durante 1 mes puede tener un efecto beneficioso sobre la mortalidad a corto plazo pero no en el resultado a mediano o largo plazo de la hepatitis alcohólica. (19)

N-Acetilcisteína (NAC)

A raíz del papel preponderante del estrés oxidativo en la fisiopatología de la hepatotoxicidad mediada por el alcohol, la terapia antioxidante es una de las alternativas terapéuticas que se ha explorado, aunque cada vez con menor frecuencia. Se ha demostrado que el consumo de etanol genera deficiencia de antioxidantes endógenos, en especial en

pacientes con HA severa; sin embargo, se requiere de un consumo crónico de etanol para que este produzca una deficiencia selectiva en la disponibilidad de glutatión reducido en las mitocondrias, mediado por una alteración en el funcionamiento de su transportador mitocondrial, el cual lo transloca desde el citosol a la matriz mitocondrial para que ejerza su efecto antioxidante (20). La N-acetilcisteína es una sustancia antioxidante y repone las reservas de glutatión en los hepatocitos.

En un ensayo controlado aleatorizado de la N-acetilcisteína sola versus placebo, no hubo evidencia de un efecto significativo. En otro ensayo aleatorizado, N-acetilcisteína solo era inferior a los corticosteroides en términos de supervivencia a corto plazo. Más recientemente, un ensayo controlado aleatorio observó que los pacientes tratados con terapia de combinación (corticosteroides y N-acetilcisteína) tuvieron mejora en la supervivencia, 1 mes, comparado con los pacientes tratados con corticosteroides solos. Las tasas de síndrome hepatorrenal y de infección fueron menores en los pacientes tratados con corticosteroides y N-acetilcisteína. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre los dos grupos a los 6 meses. Por lo tanto, los corticosteroides y la N-acetilcisteína pueden tener efectos sinérgicos. Esta estrategia y la cuestión de la duración óptima de la administración de N-acetilcisteína deben ser evaluados en estudios adicionales. (10)

Agentes bloqueadores de TNF α

El uso de estos agentes se basa en estudios experimentales mostrando que el TNF tiene un papel importante en la patogénesis de la HA, aunque estudios recientes no apoyan esta hipótesis. Se han realizado estudios clínicos que evaluaron el efecto de infliximab o etanercept. Un pequeño estudio piloto aleatorizado controlado mostró una mejoría en la supervivencia, sin

embargo, más tarde, estudios más grandes mostraron mayores tasas de infección y aumento de la mortalidad. Por lo tanto, no se recomiendan los agentes anti-TNF para el tratamiento de la HTA. (21,22)

TERAPIA NUTRICIONAL

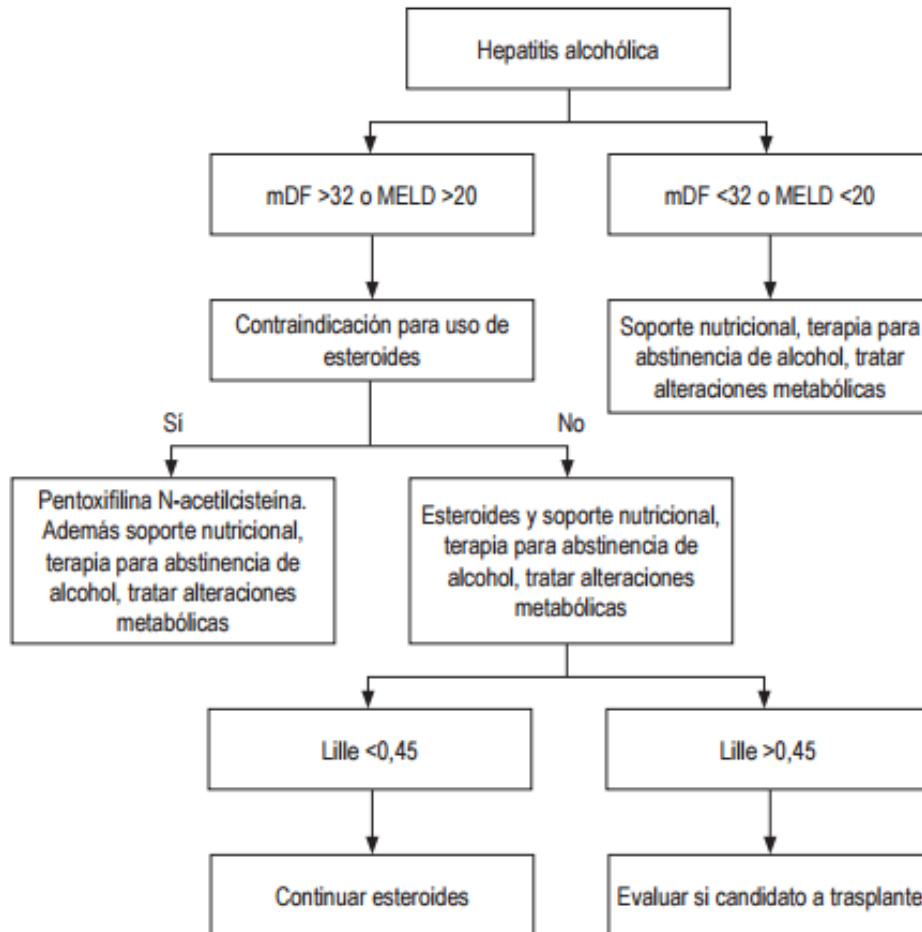
La desnutrición es una característica común de los pacientes alcohólicos y pueden favorecer las infecciones bacterianas.

Un metaanálisis publicado recientemente muestra que un soporte nutricional suficiente para satisfacer las demandas metabólicas en pacientes con hepatitis alcohólica o cirrosis hepática puede reducir la mortalidad hasta 8 veces en comparación con ninguna intervención nutricional (23) y hay mejora en los hallazgos histológicos. El consenso de la Sociedad Europea para la Nutrición Enteral y Parenteral de los pacientes con enfermedad hepática recomienda que se debe aportar hasta 1,2-1,5 g de proteínas/kg/día para lograr un balance nitrogenado adecuado, además es necesario modificar el régimen alimentario para prevenir la desnutrición suministrando comidas frecuentes en el día y complementar con preparados enriquecidos con aminoácidos de cadena ramificada, libres de aminoácidos aromáticos, combinados con glucosa e insulina si es necesario, para disminuir la degradación proteica. En los pacientes sin encefalopatía, suplemento oral y/o alimentación a través de una sonda nasogástrica es preferido sobre la nutrición parenteral total con el fin de evitar infecciones bacterianas con gram-positivos.

El trasplante hepático temprano se perfila como una alternativa pertinente y efectiva en el tratamiento de la hepatitis alcohólica en pacientes seleccionados, aunque se requieren más estudios de calidad que permitan establecer un juicio claro; hasta entonces, el tratamiento

médico, aunque eficiente en muchos aspectos, pero limitado en pacientes con peor pronóstico, continuará siendo la piedra angular del tratamiento

ALGORITMO DE ABORDAJE DEL PACIENTE CON HA



PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con HA se puede estimar usando criterios bioquímicos e histológicos. La función discriminante de Maddrey (FD) fue la primera puntuación que se desarrolló y sigue siendo la más usada. La HA Severa se define como un FD > 32 con una supervivencia al mes en los pacientes no tratados del 50% al 65%. Se han propuesto otros

índices pronósticos, como el MELD (Model for End-Stage Liver Disease), el GAHS (Glasgow ASH Score), la puntuación de ABIC (edad, bilirrubina sérica, INR y creatinina sérica).

Una limitación de algunos modelos pronóstico es que sólo estratifica a los pacientes en dos categorías, graves o no graves, y sólo se considera el riesgo de mortalidad temprana. Una proporción de pacientes puede que no cumpla los criterios de HA severa y puede morir en un tiempo superior a un mes, es decir, hasta seis meses. Su pronóstico necesita ser mejor definido.

La puntuación ABIC clasifica a los pacientes de acuerdo con bajo, intermedio o alto riesgo de muerte y esta clasificación puede permitir una mejor evaluación de terapias. El sistema de puntuación más ampliamente utilizado para evaluar la respuesta a la terapia es el Modelo Lille. La puntuación de Lille determina el pronóstico sobre la base de la respuesta o la falta de respuesta a la prednisolona e incorpora la bilirrubina sérica al inicio del estudio y al día 7.

Otro factor que predice la mortalidad en HA es el desarrollo de la lesión renal aguda (LRA), definido como un aumento absoluto de la creatinina sérica de 0,3 mg / dl, o un aumento del 50% por encima de la basal. La LRA está asociada con una marcada disminución en la supervivencia a 90 días. Recientemente, se realizó un sistema de puntuación histológico capaz de predecir la supervivencia a corto plazo en pacientes con HA.

El Sistema de Puntuación consta de 4 parámetros que se asocian de forma independiente con la supervivencia de los pacientes: el estadio de fibrosis, infiltración de PMN, tipo de bilirubinostasis y la presencia de megamitocondrias (TABLA 3). Mediante la combinación

de estos parámetros de forma semicuantitativa, es posible estratificar a los pacientes en bajo, intermedio o alto riesgo de muerte dentro de los 90 días (24).

PREVENCIÓN

Es importante recordar que, es vital un abordaje interdisciplinario con el objetivo de evitar la Hepatitis Alcohólica por lo tanto, el aporte de profesionales en toxicología, psiquiatría y psicología son pilares fundamentales para disminuir la probabilidad de este padecimiento. Los objetivos fundamentales siempre deben ser: mantener la adherencia terapéutica, prevenir recaídas, incrementar calidad de vida y reducir la posible comorbilidad psiquiátrica, El uso de algunos medicamentos como apoyo a las estrategias conductuales también evitará recaídas. El topiramato ha demostrado en dos ensayos clínicos reducción del consumo excesivo de alcohol y aumento en el tiempo de abstinencia, se cree este efecto se relaciona con la facilitación de la función del GABA y antagonismo al glutamato. El tratamiento con topiramato se puede iniciar a una dosis de 25 mg/día y se titula en un plazo de 8 semanas hasta 300 mg/día; se sugiere que la mayoría de los pacientes necesitan ser tratados mínimo 6 meses para aumentar la probabilidad de remisión (25). Otra opción, el baclofeno, derivado del GABA, una dosis inicial de 5 mg tres veces al día en los primeros 3 días y luego en dosis máximas de 10 mg tres veces al día. Debe tenerse la precaución de realizar una reducción gradual del medicamento al suspender para evitar abstinencia. Otros fármacos usados con éxito son: disulfiram, inhibidor competitivo del aldehído deshidrogenasa; debe suministrarse con cuidado ya que las ingestas de mínimas cantidades de alcohol pueden desencadenar intoxicación; naltrexona, antagoniza efectos de las endorfinas que se liberan al consumir alcohol que disminuye el deseo de consumirlo.

4. JUSTIFICACIÓN.

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. En general, aquellos con enfermedad leve requerirán únicamente tratamiento de soporte y control sintomático, con respuesta adecuada; sin embargo, pacientes con enfermedad severa difícilmente responden a cualquier forma de tratamiento. Se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia.

Hasta el momento actual sólo se ha demostrado la eficacia de esteroides como manejo de la hepatitis alcohólica. La mayor parte de nuestra población no resultan candidatos a esteroides quedando fuera de tratamiento médico. Actualmente no hay estudios en México que combinen N-acetil cisteína más pentoxifilina por lo que se pretende realizar este estudio con el objetivo de demostrar que dicha combinación aumenta la supervivencia.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿La combinación de N-acetil cisteína más Pentoxifilina mejora la supervivencia en pacientes con Hepatitis alcohólica no candidatos a esteroides?

6. HIPÓTESIS

La combinación de N-Acetil cisteína más Pentoxifilina mejora la supervivencia en pacientes con Hepatitis alcohólica no candidatos a esteroides.

7. OBJETIVOS.

Determinar si la N-acetil cisteína más Pentoxifilina en pacientes con hepatitis alcohólica severa mejora la sobrevida en pacientes no candidatos a esteroides.

8. METODOLOGÍA.

8.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de estudio

EXPERIMENTAL: Puesto que se dará tratamiento a base de N-acetil cisteína más Pentoxifilina.

COMPARATIVO: Se comparará supervivencia de acuerdo al fármaco administrado.

PROSPECTIVO: Se seguirán en el tiempo

LOGITUDINAL: Se extraerá información del expediente y se le dará seguimiento.

8.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN.

Por tratarse de un estudio piloto no se calculará el tamaño de la muestra. Se incluirán 30 pacientes por grupo. Se incluirán todos los pacientes que ingresen al Servicio de Gastroenterología con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa, que cumplan los criterios de inclusión y que no cumplan los criterios de exclusión. Se formarán tres grupos:

Grupo 1: Se manejarán con Pentoxifilina

Grupo 2: Se manejarán con N-acetil cisteína

Grupo 3: Se manejarán con N-acetil cisteína más pentoxifilina

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que ingresen a la Unidad de Urgencias por Hepatitis alcohólica Severa

Que acepten participar en el estudio

Que sean mayores de edad

Que no sean candidatos a manejo con Esteroide (Lesión Renal Aguda, Hemorragia Digestiva, Infección)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con patologías que alteren los resultados de laboratorio incluidos en el estudio

Que sean menores de edad

Que no acepten participar en el estudio

Que sean candidatos a manejo con esteroide

Pacientes que presenten efectos adversos a N_Acetil Cisteína y/o Pentoxifilina

8.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo de variable	Definición Operativa	Unidades/Valores
INDICE DE MADDREY	Cualitativa/Discreta	Índice de severidad en Hepatitis Alcohólica	>32: Grave <32: Leve
INDICE GLASGOW	Cuantitativa/Discreta	Escala que cuantifica la severidad de la hepatitis alcohólica, predice mortalidad y determina el beneficio de la terapia.	- 5 -7: mortalidad de 7% a 28 días - 8-9: mortalidad de 21% -10-12:mortalidad de 67%
Género	Cualitativa/Nominal	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en masculino y femenino.	Femenino Masculino
Edad	Cuantitativa/Discreta	Edad del sujeto en años cumplidos	AÑOS
ABIC	Cuantitativa Continua	Escala que cuantifica la severidad de la hepatitis alcohólica, predice mortalidad y determina el beneficio de la terapia.	- <6.71: Bajo riesgo - 6.71-9: Riesgo intermedio - >9: Riesgo alto
Grupo	Cualitativa/Nominal	Grupo al que pertenece cada paciente	-Grupo 1: Manejados con Pentoxifilina -Grupo2: Manejados con N-acetil cisteína -Grupo 3: Manejados con N-acetil cisteína más pentoxifilina
Creatinina	Cuantitativa/Continua	Producto final de la degradación de la creatina	mg/dl
Leucocitos	Cuantitativa/Discreta	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutores de la respuesta inmunitaria	10 ³ /μL
Lactato	Cuantitativa/Continúa	Compuesto químico que forma parte del grupo de los ácidos carboxílicos y desempeña un rol en la fermentación láctica	mmol/L
Bilirrubina total	Cuantitativa/Continúa	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina.	mg/dl
Protrombina	Cuantitativa/Continúa		Segundos
CHILD	Cuantitativa/Discreta	Sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática	A: 5-6 puntos B: 7-9 puntos C: 10-15 puntos

8.3 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se tomarán laboratorios del expediente a su ingreso para sacar escalas de severidad y pronósticas como MADDREY, ABIC y GLASGOW

9. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se utilizará el programa IBM® SPSS Statistics® para el análisis de los resultados Utilizando estadística descriptiva obteniendo medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar y varianza). En cuanto a la estadística inferencial se utilizará curvas Kaplan-Meier para el análisis de sobrevida de los grupos de tratamiento. Las curvas se compararán por medio de la prueba de log-rank. Se considerará un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

10. RECURSOS.

Ninguno

11. ASPECTOS ÉTICOS.

Se solicitará un Consentimiento Informado el cual deberán firmar para poder incluirse en el presente protocolo de estudio.

12. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

Los fármacos que se administrarán en pacientes no candidatos a esteroides tienen un adecuado margen de bioseguridad y, por el contrario, en la actualidad resultan la única opción de manejo en este tipo de pacientes.

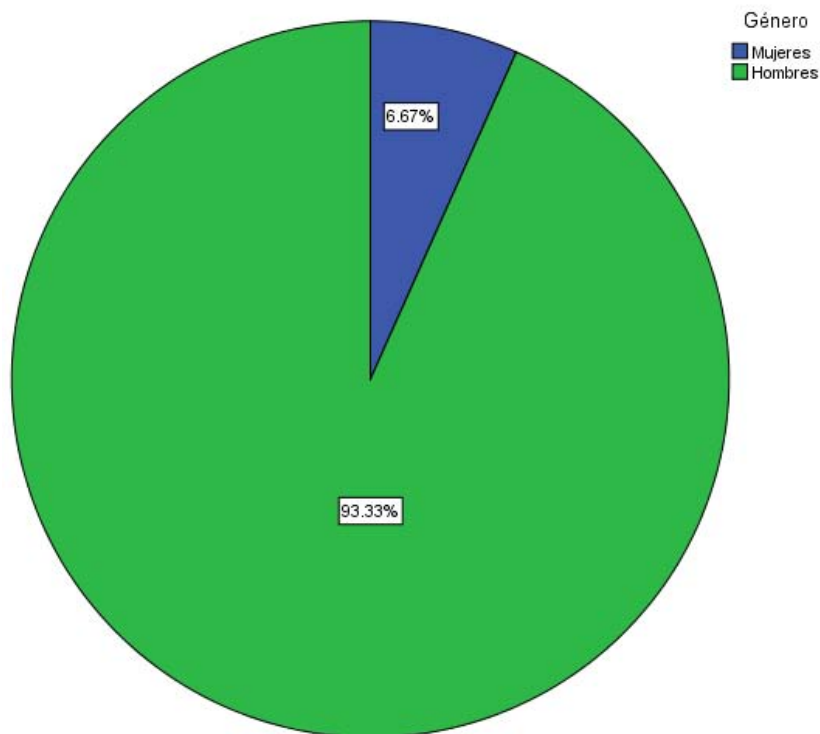
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración y registro del protocolo de investigación											
Recopilación de datos											
Tabulación de datos y redacción del informe final											

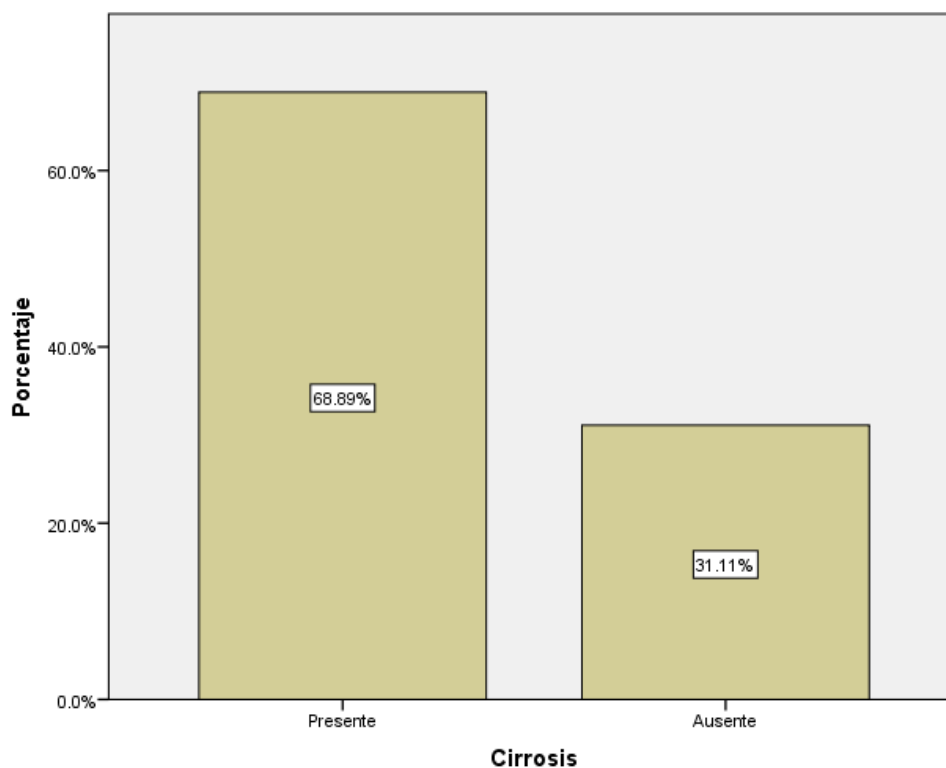
14. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 90 participantes con diagnóstico de hepatitis alcohólica quienes no fueron candidatos a tratamiento con esteroide. El promedio (media) de edad fue de 45 ± 9.6 años. La mayoría de los participantes fueron hombres con el 93.33%.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	90	27	66	45.01	9.638
N válido (según lista)	90				



La cirrosis tuvo una prevalencia del 68.89%.

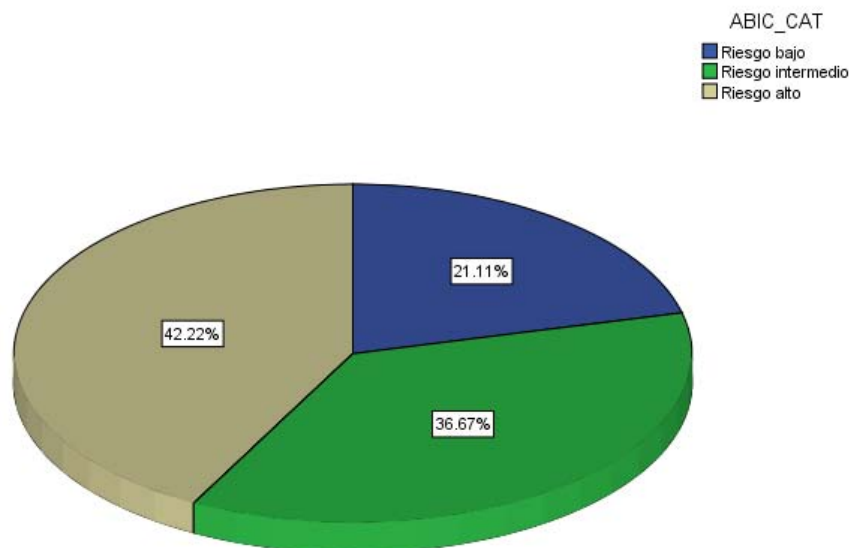


Se calcularon el Índice de Maddrey y puntaje MELD para evaluar la severidad de la hepatitis alcohólica, así como los niveles séricos de lactato y creatinina. También se obtuvo el puntaje ABIC para la evaluación del riesgo de mortalidad. Llama la atención que el promedio del índice de Maddrey fue de 92.4 siendo muy superior al punto de cohorte (>32) para severidad.

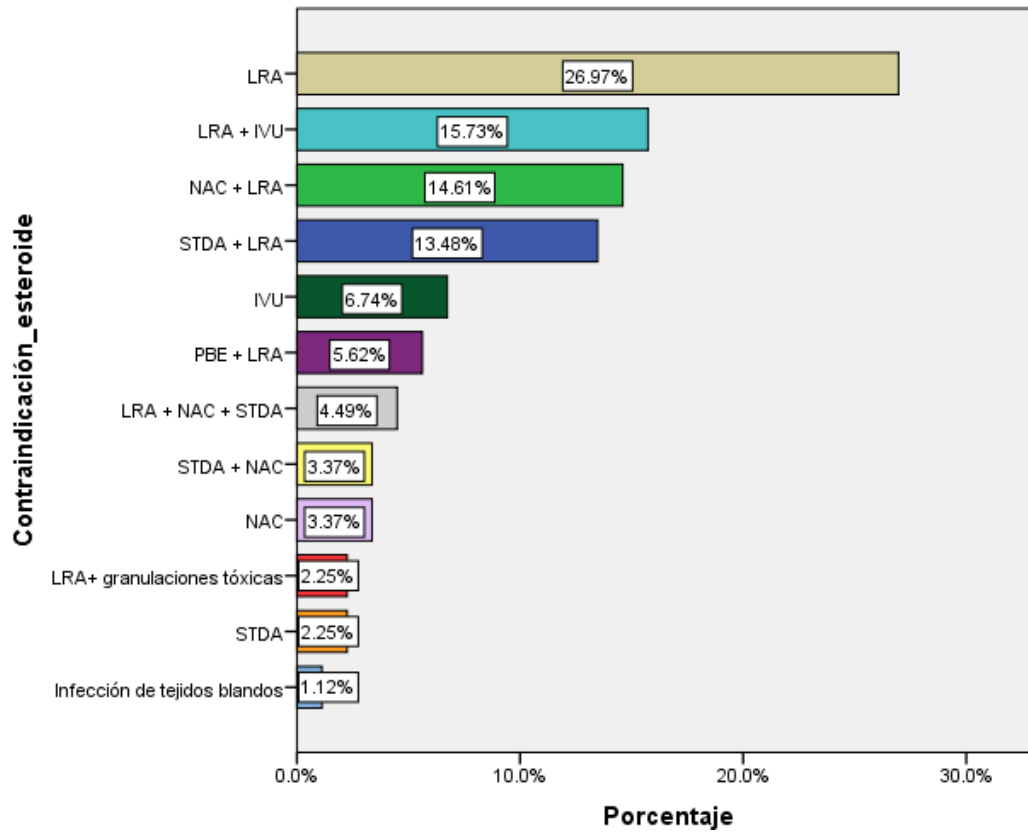
Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Indice_Maddrey	90	40.40	225.00	92.4140	43.29976
MELD	90	22	40	34.80	5.196
Lactato	90	1.0	8.9	2.718	1.6493
Creatinina	90	.60	17.80	3.5627	3.67631
ABIC	90	5.1000	16.0300	8.702458	2.1416809
N válido (según lista)	90				

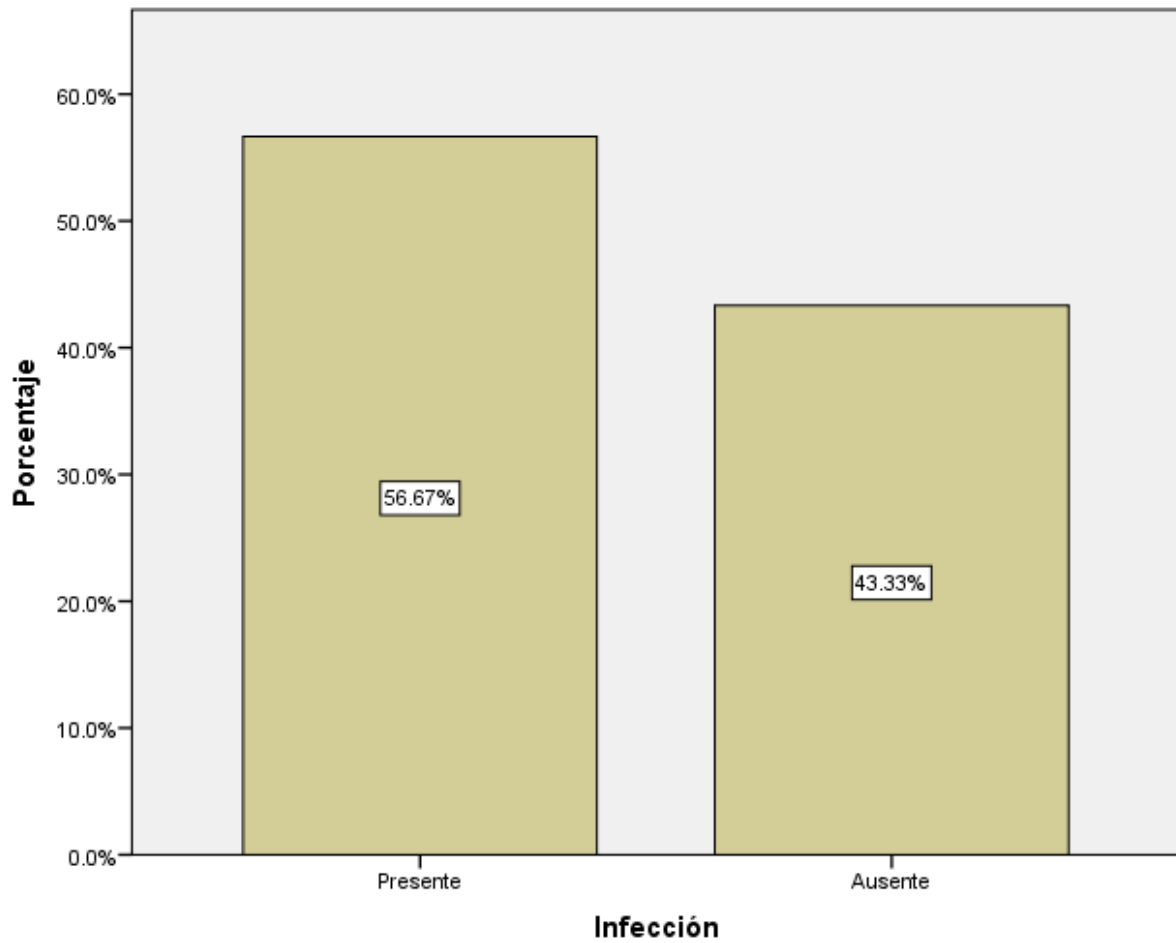
De acuerdo al puntaje ABIC se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo riesgo alto de muerte con el 42.22%, seguido del riesgo intermedio con el 36.67% y el riesgo bajo con el 21.11%.



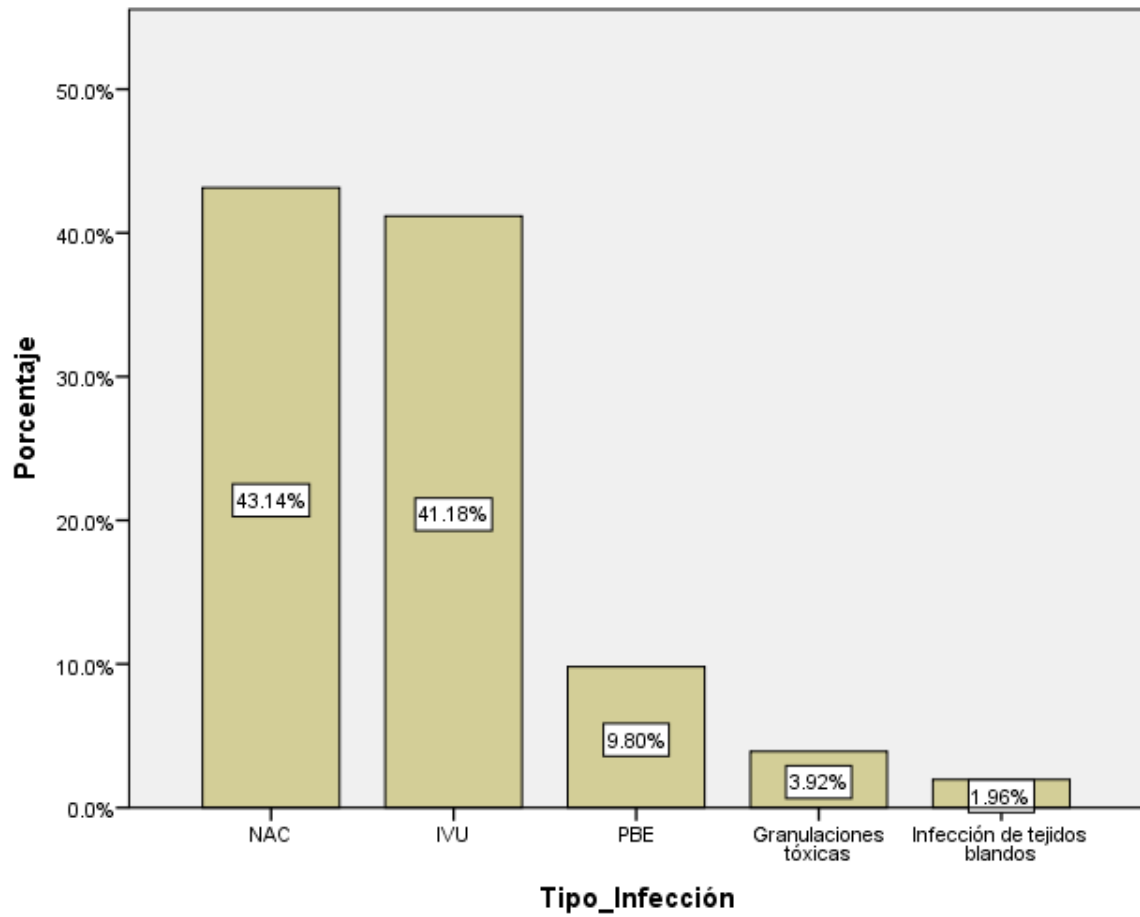
Dentro de las contraindicaciones del uso de esteroides la de mayor prevalencia fue la LRA con el 26.97% de los casos, seguido del binomio LRA + IVU con el 15.73% y la LRA + NAC con el 14.61% en el tercer lugar.



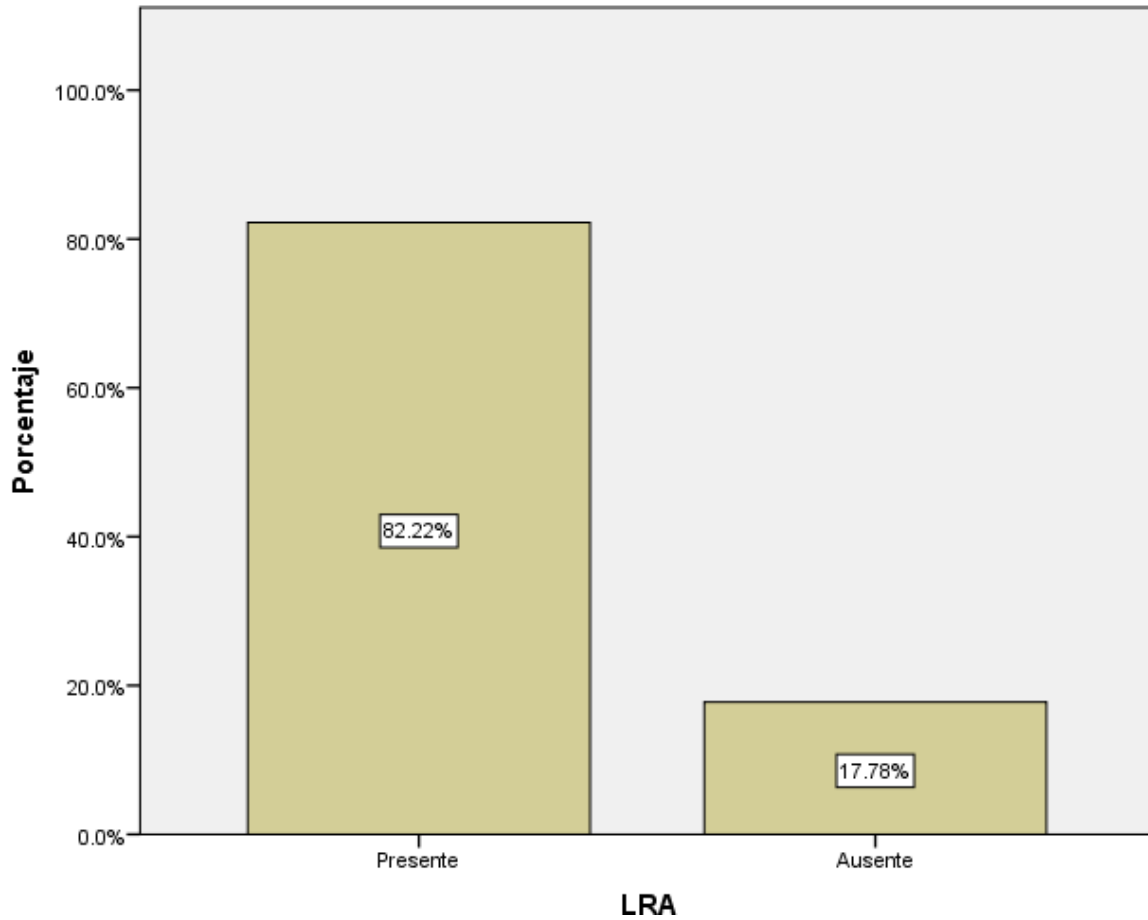
Algún tipo de proceso infeccioso estuvo presente en el 56.67% de los participantes en el estudio.



En cuanto al tipo específico de infección la NAC fue la más prevalente con el 43.14% de los casos y la IVU en segundo lugar con el 41.18% de los casos.



La lesión renal aguda tuvo una prevalencia del 82.22%.



En la siguiente gráfica se observan los promedios del tiempo de supervivencia de cada grupo de tratamiento. Se aprecia que el grupo que recibió N-acetilcisteína (NAC) asociado a pentoxifilina tuvo un promedio de 56.24 días de supervivencia vs 28.67 días del grupo que recibió NAC y 38.2 días del grupo que recibió pentoxifilina.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

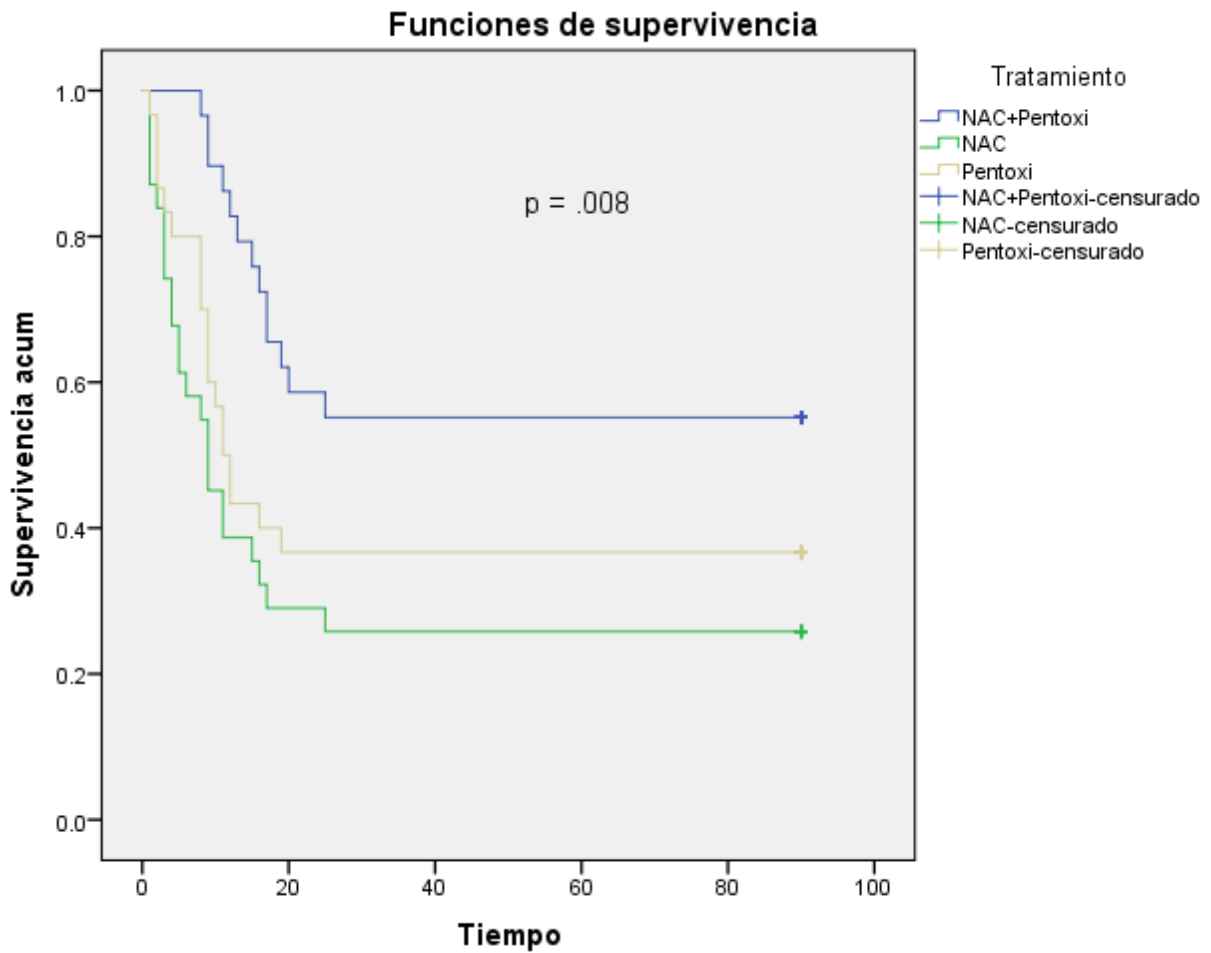
Tratamiento	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NAC+Pentoxi	56.241	6.980	42.560	69.922
NAC	28.677	6.564	15.812	41.542	9.000	2.309	4.474	13.526
Pentoxi	38.200	7.230	24.030	52.370	11.000	1.369	8.316	13.684
Global	40.733	4.174	32.553	48.914	16.000	2.369	11.356	20.644

Se realizó la comparación de los tiempos de supervivencia utilizando las curvas Kaplan-Meier y el análisis de las diferencias de la supervivencia se realizó por medio de la prueba log-Rank.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Valor de p
Log Rank (Mantel-Cox)	9.651	2	.008

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tratamiento.



En las curvas Kaplan-Meier se muestra que la línea que presentó la mayor supervivencia fue el grupo que recibió NAC + pentoxifilina siendo superior con una diferencia estadísticamente significativa ($p = .008$).

15. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

Fueron 90 pacientes los que participaron en el estudio con diagnóstico de hepatitis alcohólica que no fueron candidatos a tratamiento con esteroide. La media de edad fue de 45 ± 9.6 años. La mayoría de los participantes fueron hombres (93.33%).

El promedio del índice de Maddrey fue de 92.4, inclusive el valor mínimo de dicho puntaje fue de 40 lo cual indicó que todos los pacientes tuvieron hepatitis alcohólica severa.

Según el puntaje ABIC se encontró que la mayoría de los pacientes tuvo riesgo alto de muerte (42.22%), seguido del riesgo intermedio (36.67%) y el riesgo bajo (21.11%).

La contraindicación del uso de esteroides de mayor prevalencia fue la LRA con el 26.97% de los casos, seguido de la asociación LRA + IVU con el 15.73% y la asociación LRA + NAC con el 14.61% en tercer lugar.

La infección estuvo presente en el 56.67% de los participantes en el estudio y dentro de las infecciones la de mayor prevalencia fueron la NAC con el 43.14% de los casos y la IVU en segundo lugar con el 41.18% de los casos.

Es importante señalar que la lesión renal aguda tuvo una alta prevalencia siendo del 82.22%, y que el promedio del nivel sérico de creatinina en todos los participantes del estudio fue de 3.5 mg/dl. Podemos concluir que la gran mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica

severa que fueron incluidos en el estudio presentaron también algún grado de lesión renal aguda que favoreció el mal pronóstico de los pacientes.

En cuanto a la variable de desenlace primario el grupo que recibió NAC asociado a pentoxifilina tuvo el mayor promedio de supervivencia con 56.24 días vs el grupo que recibió pentoxifilina con 38.2 días y el grupo que recibió NAC con 28.67 días. La superioridad del grupo que recibió NAC + pentoxifilina fue estadísticamente significativo ($p = .008$) como lo muestran las curvas Kaplan-Meier.

A la luz de nuestro resultado podemos concluir que, en caso de existir contraindicación para el uso de esteroides en pacientes con hepatitis alcohólica severa, la asociación de N-acetilcisteína con pentoxifilina es una terapia significativamente más eficaz en términos de supervivencia que el uso de NAC o pentoxifilina en monoterapia.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran el hecho de que se realizó en una sola unidad hospitalaria y que no se controlaron algunas otras variables confusoras, sin embargo, a manera de perspectiva se planean desarrollar nuevos protocolos multicéntricos y con mayor tamaño de muestra que nos permita realizar modelos de análisis multivariados con la finalidad de determinar con mayor precisión la eficacia y seguridad del tratamiento con NAC + pentoxifilina para hepatitis alcohólica severa.

16. BIBLIOGRAFÍA.

1. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360:2758-69
2. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput J. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1997;25:108-11
3. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
4. Stickel F, Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease. *Gut*. 2011;67:150-59.
5. Stickel F, Buch S, Lau K, zu Schwabedissen M, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011;53(1):86-95.
6. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002;35:635-38.
7. Seitz H, Egerer G, Simanowski A, Waldherr R, Eckey R, Agarwal P, et al. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: effect of age, sex, and alcoholism. *Gut*. 1993;34:1433-37.
8. Mandayam S, Jamal M, Morgan T. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24:217-32
9. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:584-95.
10. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
11. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60:255-60
12. Kendrick SF, Henderson E, Palmer J, Jones DE, Day CP. Theophylline improves steroid sensitivity in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2010;52:126-31.
13. Whitfield K, et al. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4 2009
14. O'Shea R, Dasarthy S, McCullough A. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28.

15. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolone With vs Without Pentoxifylline and Survival of Patients With Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(10):1033-41.
16. Sidhu S, Goyal O, Singla P, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci*. 2012;57:1664-71.
17. Mathurin P. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology*. 2011;54(1):81.
18. Louvet A, Dao T, Nahon P, et al. Pentoxifylline does not improve shortterm survival in severe alcoholic hepatitis in combination with corticosteroids: results of a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56:533.
19. Mark R. Thursz, M.D., Paul Richardson, M.D., Michael Allison, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis, *N ENGL J MED* 372;17 April 23, 2015
20. Nguyen-Khac E, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1781-9.
21. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A doubleblind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390---7.
22. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment.
23. Fiolla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *LiverInt*. 2015;35(9):2072-8.
24. J. Casanova, R. Bataller. Alcoholic hepatitis: Prognosis and treatment. *GastroenterolHepatol*. 2014;37(4):262-268
25. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2010;167(6):630-9.