



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA**

**PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A
CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS AGUDA ALCOHOLICA SEVERA EN
HOSPITALES DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR: DR. JOSE RICARDO GARRIDO GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

**DRA. GUADALUPE FLORES ALCANTAR
DR. GERARDO SANCHEZ HERNANDEZ**

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A
CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS AGUDA ALCOHOLICA SEVERA EN
HOSPITALES DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

AUTOR: JOSE RICARDO GARRIDO GARCIA

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del curso de Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A
CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS AGUDA ALCOHOLICA SEVERA EN
HOSPITALES DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

AUTOR: JOSE RICARDO GARRIDO GARCIA

Vo. Bo.

Dra. Guadalupe Flores Alcántar

**Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital General de Xoco
Director de Tesis**

Vo. Bo.

Dr. Gerardo Sánchez Hernández

**Medico Adscrito de Medicina Interna
Hospital General de Xoco
Asesor de Tesis**

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco a toda mi familia por su apoyo incondicional en todo momento.

A mi madre, hermana y en especial a mi padre, porque a pesar de lo que ha pasado, me sigue apoyando hasta el momento.

PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS AGUDA ALCOHOLICA SEVERA EN HOSPITALES DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

RESUMEN

Antecedentes: La hepatitis alcohólica (HA) severa, es una enfermedad hepática colestasica, con elevado índice de mortalidad. El principal factor involucrado en la génesis es el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α). No existen estudios que avalen cual es el mejor tratamiento, ya sea usando la PTX o los corticoesteroides.

Objetivo: Comparar la sobrevivencia a corto plazo en la HA severa con el uso de PTX o corticoesteroides.

Material y métodos: Sesenta pacientes con HA severa (Índice de Maddrey >32), recibieron PTX (n=30) o prednisona [PDN] (n=30) por 28 días, en un estudio aleatorizado, clínico - controlado.

El punto final primario del estudio fue el efecto de la PTX, en la sobrevivencia a corto plazo comparado con corticoesteroide. El punto final secundario fue evaluar la aparición y evolución del síndrome hepatorenal (SHR), con el uso de PTX.

Resultados: Catorce pacientes en el grupo de la PTX y 18 pacientes en el grupo de la PDN, fallecieron (46.66% vs 59.99%, p=0.30). Trece pacientes en el grupo de la PDN desarrollaron SHR, comparado con 6 pacientes en el grupo de la PTX (p=0.05, RR 0.53; IC 95% 0.04-0.35). No se encontraron otras variables relacionadas con la sobrevivencia por grupo de tratamiento.

Conclusiones: No se encontró diferencia entre ambos grupos de tratamiento en la sobrevivencia a corto plazo en la HA severa. La PTX disminuyó el riesgo de desarrollo de SHR. No se encontraron otras variables relacionadas con la sobrevivencia por grupo de tratamiento.

Palabras clave: Hepatitis Alcohólica Severa, Pentoxifilina, Prednisona, Síndrome Hepatorrenal, Sobrevivencia

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis (AH) severe is a cholestatic liver disease, with high mortality rate. The main factor involved in the genesis is the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α). There are no studies that support what is the best treatment using either PTX or corticosteroids.

Objective: To compare the short-term survival in AH severe, using PTX or corticosteroids.

Material and methods: Sixty patients with AH severe (Maddrey score > 32), received PTX (n=30) or prednisone [PDN](n=30) for 28 days, in a randomized controlled clinical study.

The primary endpoint of the study were the effect of PTX in the short-term survival compared with corticosteroid. Secondary point was to evaluate the appearance and development of hepatorenal syndrome with the use of PTX.

Results: Fourteen patients in the PTX group y 18 patients in the PDN group, died (46.66% vs 59.99%, p=0.30). Thirteen patients in the PDN group developed SHR, compared with 6 patients in the PTX group (p=0.05, RR 0.53; IC 95% 0.04-0.35). There were no other variables related to survival by treatment group.

Conclusions: No difference was found between the two treatment groups in the short-term survival in severe AH. The PTX decreased the risk of developing SHR. There were not other variables related to survival by treatment group.

Key words: Severe Alcoholic Hepatitis, Pentoxifylline, Prednisone, Survival, Hepatorenal Syndrome

INDICE

Introducción.....	1
Hipótesis de Trabajo.....	4
Objetivos.....	4
Material y Métodos.....	5
Resultados.....	7
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18

INTRODUCCION

Los signos patológicos de la hepatopatía alcohólica incluyen tres lesiones importantes que rara vez ocurren de manera aislada: 1. Esteatosis hepática (hígado graso); 2. Hepatitis alcohólica, y 3. Cirrosis. Se considera al alcohol una hepatoxina directa, pero solo 10 a 20% de los alcohólicos terminará por mostrar hepatitis alcohólica. No se ha dilucidado esta paradoja, pero entraña, la interacción de factores facilitadores y coexistentes como género (sexo), herencia e inmunidad.

La cantidad y duración de la ingesta de alcohol son los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la hepatopatía alcohólica.¹

En México durante las últimas 3 décadas ha aumentado la frecuencia de la hepatopatía por alcohol. De acuerdo con los informes proporcionados por el Centro de Atención de Problemas Relacionados con el Alcohol, del Hospital General de México, su frecuencia es de 118/100 000 en hombres y de 21/100 000 en mujeres. Según este informe la tercera, cuarta y quinta décadas de la vida son los grupos etáreos más afectados; así mismo, 3 de cada 10 alcohólicos, padecen la enfermedad. En el servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México, la enfermedad hepática por alcohol es la causa más frecuente de hospitalización y mortalidad^{2,3,4}.

La susceptibilidad de los individuos para la enfermedad hepática alcohólica debe ser explicada, por varias vías metabólicas y enzimáticas que modulan el metabolismo del etanol. Como la vía metabólica que genera radicales libres de oxígeno, que inducen a una peroxidación de lípidos, la cual es causa de muerte de hepatocitos por necrosis o apoptosis. También altos niveles de endotoxemia han sido documentados entre pacientes que tienen hepatitis alcohólica aguda, probablemente porque hay aumento en la permeabilidad intestinal. Factores quimiotácticos como IL-8, causan migración de leucocitos polimorfonucleares hacia los lóbulos hepáticos. Estos cambios inducen síndrome de respuesta inflamatoria sistémica caracterizado por malestar general, fiebre y neutrofilia. El FNT- α , media también estos efectos a través de estos FNT-R1 y FNT-R2, el primero induce hepatotoxicidad y con ello necrosis o apoptosis.

La hepatitis aguda alcohólica es caracterizada morfológicamente por esteatosis, esteatohepatitis con infiltración de polimorfonucleares, cuerpos intracitoplasmáticos de Mallory y fibrosis perivenular, perisinusoidal y pericelular.

Los pacientes con hepatitis alcohólica, pueden estar asintomáticos, tener solo hepatomegalia, ictericia, fiebre, malestar general, anorexia, náusea y vómito. Algunos tienen pérdida considerable de peso y malnutrición, que puede verse hasta en el 90% de los casos. A la exploración física puede observarse estigmas de hepatopatía crónica, como arañas vasculares, y telangiectasias faciales. Eritema palmar, contractura de Dupuytren, hipertrofia de las glándulas parótidas.

En cuanto a las pruebas de laboratorio en la hepatitis alcohólica, al contrario de lo que sucede en el hígado graso, la AST y la ALT suelen estar elevadas 2 a 7 veces y la relación AST/ALT es mayor de 1. La elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) es más sensitiva (70%), pero menos específica (65-85%) que la elevación de la AST o ALT por consumo excesivo de alcohol. La hiperbilirrubinemia es frecuente y se acompaña de incrementos moderados de la fosfatasa alcalina. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la enfermedad hepática avanzada. El incremento en el número de polimorfonucleares circulantes que rebasa las 5 500 células/microlitro se correlaciona con la infiltración de neutrófilos observada en la lesión florida de la hepatitis por alcohol.

Un bajo nivel de zinc, Hipoalbuminemia y bajos niveles de nitrógeno ureico en sangre pueden indicar mal nutrición. Un elevado volumen corpuscular medio de los eritrocitos es

encontrado frecuentemente cuando se ingiere más de 50 g alcohol/d, con una sensibilidad de 27% a 52% y una especificidad de 85%-90%.

Los individuos en estado crítico que tienen hepatitis por alcohol presentan índices de mortalidad a corto plazo cercanos al 70%.

Un determinado número de marcadores bioquímicos e inflamatorios han sido evaluados para determinar su habilidad para predecir resultados clínicos en la hepatitis alcohólica, dentro de estos marcadores se incluyen cuerpos cetónicos en sangre, niveles de factor V, niveles de IL-6, niveles de FNT R-1, moléculas de adhesión celular tipo 1 y quimioluminiscencia en sangre.^{5,6,7,8}

Una función discriminadora (Índice de Maddrey) calculada mediante la fórmula $4.6 \times [\text{tiempo de protrombina} - \text{testigo (segundos)}] + \text{bilirrubina sérica (mg/100 ml)}$, permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminadora > 32).

En un estudio realizado para evaluar la predicción del Índice de Maddrey en el tratamiento y mortalidad de la hepatitis alcohólica, se estudiaron 41 pacientes con hepatitis alcohólica severa (IM > 32) y 48 con hepatitis alcohólica moderada, 16 (39%) y 8 (16.7%) respectivamente, fallecieron a los 28 días de admisión. La sensibilidad y especificidad de la función discriminadora en predecir la mortalidad fue de 66.7% y 61.5%, respectivamente.

Otras escalas pronósticas, que se encuentran para evaluar el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica esta la MELD (Model for End-stage Liver Disease) y la GAHS (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score).^{9,10,11,12}

En el tratamiento para la hepatitis alcohólica se han usado varios tratamientos, entre los que se encuentran:

Modificaciones en el estilo de vida, ya que el factor más importante para la sobrevivencia es la abstinencia de alcohol. Si se continuase con la ingesta de alcohol a los 7 años la sobrevivencia es del 50%, y de 80% para quienes lo abandonan. Algunos pacientes que toman alcohol, también fuman, el cual puede causar más estrés oxidativo, en estudios europeos se ha demostrado que el tabaco aumenta la progresión de la fibrosis, en la enfermedad hepática alcohólica, así mismo, el tratamiento integral sería con apoyo psiquiátrico.

Otro factor que intervendría en el tratamiento de estos pacientes es el apoyo nutricional, ya que los pacientes que presentan hepatitis alcohólica se presentan con mal nutrición, esto por pobre ingesta, anorexia y encefalopatía, además de mala absorción intestinal y alteraciones en el metabolismo hepático de los nutrientes. Para esto mantener un balance nitrogenado positivo y adecuados requerimientos de energía es vital. En estos pacientes es necesario evaluar la nutrición parenteral.

En cuanto a la terapia con fármacos se encuentran: Glucocorticoides, que se utilizan en el tratamiento de hepatitis alcohólica severa, con una función discriminadora de Maddrey > 32 . En un estudio realizado donde se incluyeron 101 pacientes con hepatitis alcohólica aguda que recibieron corticoides (prednisona 30 mg diarios vía oral ó metilprednisolona 24 mg intramuscular) o una combinación de antioxidantes (8 antioxidantes), a los 30 días la sobrevivencia fue de 70% en el grupo que recibió corticoides y en el grupo que recibió antioxidantes 54%.

Otro fármaco que recientemente se ha empezado a utilizar es la pentoxifilina, esta es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, la cual incrementa las concentraciones intracelulares de AMPc disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral.

Varios estudios experimentales sugieren que el FNT- α , puede tener un crítico en la patogénesis del daño asociado en la hepatitis alcohólica, como ya se había comentado previamente.

En un estudio, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, donde se usó la pentoxifilina, en 101 pacientes, que presentaban hepatitis alcohólica severa (Índice de Maddrey > 32), los pacientes fueron aleatorizados para recibir pentoxifilina 400 mg VO tres veces al día (n=49) o placebo (n=52) por 28 días, se observó que la mortalidad intrahospitalaria fue significativamente menor en el grupo de la pentoxifilina que en los controles (24.5% versus 46.1%). Así mismo, se observó una disminución significativa de riesgo para síndrome hepatorenal (50% pentoxifilina versus 92% placebo), sin embargo, el mecanismo, por el cual la pentoxifilina, disminuyó el desarrollo de síndrome hepatorenal se desconoce.

Otros modificadores de respuesta biológica que se han tratado de usar para la hepatitis alcohólica, se encuentran el infliximab y el etanercept

Otros estudios han tratado de comparar la eficacia de dos modalidades de tratamiento. En un estudio realizado en el Hospital Juárez de México se revisaron 44 casos de hepatitis tóxica por alcohol, con un Índice de Maddrey > 32; clasificando a estos en 2 grupos: los que recibieron sulfoadenosil-L-metionina (SAdMe) y los que recibieron SAdMe más metilprednisolona), observando que hubo un discreto incremento en las concentraciones de albúmina en los pacientes del segundo grupo. A su vez el tiempo de protrombina, las bilirrubinas, y, por consiguiente, el Índice de Maddrey, mejoraron en forma considerable con el tratamiento combinado. SAdMe es una sustancia que normalmente se sintetiza en el hígado a partir de la metionina. Sus funciones son la metilación de diversas moléculas, en particular la de los fosfolípidos de las membranas celulares, y la síntesis de glutatión, principal precursor de los detoxificadores hepáticos.

Dentro de otros tratamientos que se han utilizado, se encuentran la N-acetilcisteína, que funciona como un antioxidante, anticitocina y antiapoptótico. Esta se ha usado extensivamente en modelos experimentales de hepatotoxicidad con resultados benéficos.

Otro compuesto que se ha usado el propiltiuracilo, se ha observado que en la hepatitis alcohólica, ya un estado de hipermetabolismo que aumenta el consumo de oxígeno, el cual el propiltiuracilo, inhibe este estado de hipermetabolismo.

Otros compuestos que se han tratado de usar para la hepatitis alcohólica es la colchicina y la penicilamina, además, de la insulina y el glucagón.^{13,14,15,16}

HIPOTESIS DE TRABAJO

Pregunta:

¿La Pentoxifilina es mejor que el esteroide en la supervivencia a corto plazo en la Hepatitis Alcohólica Aguda Severa?

Hipótesis Nula

La Pentoxifilina no es mejor que el esteroide en la supervivencia a corto plazo en la Hepatitis Alcohólica Aguda Severa.

Hipótesis Alterna

La Pentoxifilina es mejor que el esteroide en la supervivencia a corto plazo en la Hepatitis Alcohólica Aguda Severa.

OBJETIVOS

General:

Comparar la pentoxifilina versus esteroide en la supervivencia a corto plazo, en la hepatitis alcohólica severa.

Particulares:

Identificar algún otro parámetro de laboratorio, que tengan en común los pacientes con hepatitis alcohólica, que nos pueda servir como predictor

Valorar si realmente la pentoxifilina disminuye el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal

Saber la epidemiología de la hepatitis alcohólica en los hospitales del Departamento del Distrito Federal

Identificar algún otro factor concomitante para el desarrollo de hepatitis alcohólica severa en los pacientes con esta entidad

PACIENTES Y METODOS

El estudio fue realizado en pacientes hospitalizados entre Septiembre del 2008 a Junio del 2011, en las unidades hospitalarias del Departamento del Distrito Federal (Hospital General de Balbuena, Hospital General de Xoco, Hospital General de Ticoman, Hospital General de Iztapalapa). De todos los pacientes se obtuvo el consentimiento informado.

Cada paciente tuvo el historial de etilismo y datos de hepatitis alcoholica, definida esta por el antecedente de ingesta reciente de alcohol en cantidad mayor de 50 g/día, ictericia, hiperbilirrubinemia, sin evidencia de obstrucción de la vía biliar en el ultrasonido hepatico, relación de aminotransferasa de aspartata/aminotransferasa de alanina (AST/ALT) mayor de 2 y leucocitosis sin evidencia de infección activa.

La severidad de la hepatitis alcoholica se determino por el Indice Discriminatorio de Maddrey, el cual se calculó de la siguiente formula: (tiempo de protrombina en segundos del paciente – tiempo de protrombina en segundos del testigo) x 4.6 + bilirrubina total en mg/dl.

Los pacientes se dividieron en dos grupos:

Un grupo recibió pentixifilina tabletas de 400 mg VO o IV tres veces al día diarios por 28 días. Otro grupo recibió prednisona 40 mg vía oral, de forma diaria por 28 días.

Criterios de Inclusión: criterios clínico y de laboratorio de hepatitis alcoholica, Índice Discriminatorio de Maddrey > 32.

Criterios de exclusión: Infecciones bacterianas concomitantes graves al momento del ingreso al estudio, neoplasias, diagnóstico previo de cualquier otra enfermedad crónico-degenerativa como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, neumopatías, infección por Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, embarazo, consumo de otras drogas (excepto tabaquismo) ó cualquier otra sustancia potencialmente hepatotóxica, uso previo de esteroides

Criterios de eliminación: Pacientes que durante el seguimiento, se les diagnosticó diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infección por virus de la hepatitis demostrado por serología, pacientes que no terminaron el tratamiento.

Se usó terapia antimicrobiana, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, medidas antiemético, entre otros en caso necesario.

A todos los pacientes se les efectuó a su ingreso y 28 días después o hasta su defunción exámenes de laboratorio: citología hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, perfil de lípidos.

Las variables estudiadas fueron: edad, género, cantidad de alcohol ingerida, presencia de encefalopatía (la presencia, grado y tipo de encefalopatía hepática fue determinado de acuerdo a la clasificación de West Heaven), ascitis (Clasificada de acuerdo a las escalas del Club Internacional de la Ascitis), niveles séricos de bilirrubina, tiempo de protrombina, niveles séricos de albumina, transaminasas, niveles séricos de creatinina, recuento de leucocitos, Índice de Maddrey, presencia de sangrado, sepsis, o desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR).

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron analizados para diferencias entre los 2 grupos de tratamiento, así como, en sobrevivientes y no sobrevivientes de cada grupo de tratamiento.

Para la comparación entre las variables categóricas de cada grupo se uso la prueba exacta de Fisher.

Para la comparación de los datos continuos se uso la prueba de *t*.

Las variables categóricas se expresaron en porcentajes.

Las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar [\pm DE].

Las diferencias en los resultados fueron calculados con *P*, con un intervalo de confianza del 95%.

Se considero una *p* significativa <0.05 .

Las curvas de sobrevivencia fueron estimadas con Kaplan-Meier. Las diferencias en las curvas de sobrevivencia de los grupos de tratamiento fueron evaluadas con la prueba de log-rank.

Para prueba de hipótesis, se uso la prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes.

El análisis fue realizado usando el programa SPSS versión 19.

Objetivos primarios:

Comparar el efecto de la pentoxifilina comparada con esteroide (prednisona) en la sobrevivencia a corto plazo (periodo de estudio, 28 días).

Objetivos secundarios:

Valorar si la pentoxifilina disminuye el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal.

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Se evaluaron 75 pacientes con HA severa, de los cuales ingresaron 60 pacientes que presentaron los criterios de inclusión del estudio. De los 60 pacientes, 30 (28 hombres y 2 mujeres) recibieron pentoxifilina (PTX) y 30 (28 hombres y 2 mujeres) recibieron prednisona (PDN). La edad media fue de 42.1 ± 8.6 años para el grupo de PTX y 44.8 ± 11.6 para el grupo de PDN ($p=0.44$).

Las características demográficas y clínicas de los dos grupos de tratamiento se resumen en la tabla 1. Al ingreso 44 pacientes presentaban encefalopatía hepática (23[76.6%] en el grupo de PTX y 21[69.9%] en el grupo de PDN), 59 pacientes presentaban ascitis (30 [100%] en el grupo de PTX y 29 [96.6%] en el grupo de PDN), la media del Índice de Maddrey fue de 77 ± 29.94 y 83.48 ± 35.05 , para el grupo de PTX y PND, respectivamente; la hepatomegalia se presentó en el 89.91% del grupo de la PTX y 96.57% en el grupo de la PND. Seis (16.16%) pacientes de cada grupo presentaban niveles séricos de creatinina, mayores a 2.4 mg/dl. En las variables antes mencionadas no se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.

En la variable de sangrado, en el grupo de PTX se presentaron 17 (56.6%) casos y 3 (9.9%) casos en el grupo de PDN 3 ($p=0.001$), esto fue porque a los pacientes que se presentaban con sangrado, no se les prescribía PND, y se les daba PTX intravenosa, cargándose hacia este grupo de tratamiento la variable de sangrado (Asimetría 2.011, Curtosis 2.11).

Valores de laboratorio:

No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a variables de laboratorios hallados al ingreso al hospital (Tabla 2). Llamando la atención que al final del estudio (por sobrevivencia [SV] o defunción) la media creatinina fue de 2.28 ± 2.50 en el grupo de la PTX y 1.84 ± 1.15 en el grupo de PND ($p=0.005$), sin embargo, los niveles de creatinina en los pacientes que sobrevivieron fue de 0.95 ± 0.42 en el grupo de PTX y 1.34 ± 0.68 en el grupo de PND, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). Así mismo, al egreso la media de el tiempo de protrombina fue de 24.95 ± 8.30 en el grupo de la PTX y 27.68 ± 8.08 en el grupo de la PND, ($p=0.93$), sin embargo, entre los sobrevivientes del grupo de la PTX fue de 24.17 ± 6.44 y 26.66 ± 8.75 para el grupo de PND ($p=0.076$). No se observaron mayores diferencias al egreso, en el resto de las variables de laboratorio y clínicas.

Mortalidad:

No se presentó diferencia significativa en la supervivencia a los 28 días, entre el grupo de PTX y PDN (18/30; 59.99% vs 14/30; 46.66%, $p=0.30$).

La mediana de supervivencia en el grupo de la PTX fue de 21.7 días ± 1.69 comparada con el grupo de PDN con 19.33 días ± 1.70 ($p=0.32$; log-rank)[Fig.1].

La defunción se presentó después de una media de 12.08 ± 8.15 días y 11.75 ± 6.14 días para el grupo de PTX y PDN respectivamente ($p=0.26$). Ocho de las muertes en el grupo de la PTX ocurrió durante la hospitalización y 4 una semana después del egreso hospitalario. De los pacientes en el grupo de la PDN, 13 fallecieron durante la estancia hospitalaria y 3 una semana después del egreso hospitalario. De los pacientes que fallecieron 9 (74.97%) en el grupo de PTX y 13 (81.25%) en el grupo de PDN, presentaban síndrome hepatorenal ($p=0.69$).

Así mismo, 11 de pacientes del grupo de la PTX y 16 pacientes en el grupo de la PDN, tenían encefalopatía hepática ($p=0.37$). Cuatro (13.32%) de los pacientes en el grupo de PTX y 3 (9.99%) en el grupo de PDN, presentan sangrado a su defunción ($p=0.68$).

Morbilidad:

Dentro de los efectos colaterales que se presentaron con el uso de los fármacos fue cefalea (9.99% vs 3.33%, para PTX y PDN respectivamente, $p=0.30$), mareo (6.66% vs 3.33%, para PTX y PDN respectivamente, $p=0.55$), diarrea (13.32% vs 9.99%, para PTX y PDN respectivamente, $p=0.68$), náusea (16.65% vs 9.99%, para PTX y PDN, respectivamente, $p=0.44$), no se presentó diferencia estadísticamente significativa en los efectos colaterales entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.10$).

La infección se presentó en 16 casos (53.3%) del grupo de la PTX y en 17 (56.6%) en el grupo de la PDN, ($p=0.79$). En la tabla 5, se resume el tipo de infección que se presentó por grupo de tratamiento, siendo más frecuente la infección de vías urinarias ($p=0.42$).

El sangrado gastrointestinal se presentó en 4 pacientes que fallecieron en el grupo de PTX y en tres pacientes en el grupo de PDN. En cada grupo de tratamiento se presentaron 6 pacientes con falla renal previa (creatinina > 2.4 mg/dl), de los cuales 4 pacientes del grupo de la PTX (66.66%), y 1 (16.66%) en el grupo de la PDN, aumentaron niveles de creatinina al final del estudio. ($p=0.16$). El SHR (Tabla 6) se presentó en 10 (33.33%) casos del grupo de la PTX y 14 (46.62%) casos en el grupo de PND no habiendo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento ($p=0.25$). Sin embargo, de los pacientes que presentaron SHR, 4 pacientes en el grupo de la PTX (40%) y 1 un caso (7.1%) en el grupo de la PDN ya presentaban falla renal ($p=0.16$), es decir, se encontraron 6 (19.8%) casos nuevos en el grupo de la PTX y 13 (43.32%) en el grupo de la PDN ($p=0.052$ [RR 0.53; IC 95% 0.04-0.35]).

Se presentó encefalopatía hepática en 23 casos (76.6%) en el grupo de la PTX y 21 (69.9%) en el grupo de la PND ($p=0.55$); de los cuales 5 (27.5%) casos sobrevivieron en el grupo de PTX y 8 (57.12%) casos en el grupo de PDN ($p=0.09$).

Comparación entre los sobrevivientes y no sobrevivientes:

La tabla 3 muestra una comparación de las características clínicas y de laboratorio en sobrevivientes y no sobrevivientes independientemente del grupo del tratamiento. Presentando diferencia significativa la encefalopatía hepática ($p=0.001$). También la sepsis presentó diferencia significativa ($p=0.001$). La media de creatinina en el grupo de los sobrevivientes fue de 1.12 ± 0.57 , comparada con los no sobrevivientes 3.13 ± 2.38 ($p=0.001$). La TGP se presentó como otra variable significativa entre los sobrevivientes con una media 43.68 ± 25.31 comparada con los no sobrevivientes 88.39 ± 112.78 ($p=0.001$). Así mismo, la albumina fue una variable que presentó diferencias significativas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con una media de 2.35 ± 0.82 y 1.67 ± 0.41 ($p=0.001$) respectivamente.

En la tabla 4 se muestra la comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes por grupo de tratamiento, siendo la encefalopatía hepática, sepsis, síndrome hepatorenal, creatinina y albumina, las variables que muestran diferencias significativas.

VARIABLE	PENTOXIFILINA (n=30)	PREDNISONA (n=30)	P
GENERO (MASCULINO)	28 (93%)	28 (93%)	1.00
EDAD (AÑOS) (MEDIA[DE])	42.16 (8.68)	44.80 (11.60)	0.44
CANTIDAD ALCOHOL (g/día) (MEDIA [DE])	190.33 (50.88)	187.66 (40.58)	0.77
ENCEFALOPATIA HEPATICA	23 (76.6%)	21 (69.9%)	0.55
ASCITIS	30 (100%)	29 (96.6%)	0.31
SANGRADO	17 (56.6%)	3 (9.9%)	0.001
INDICE DE MADDREY (MEDIA[SD])	77 (29.94)	83.48 (35.05)	0.86
HEPATOMEGALIA	27 (89.91%)	29 (96.57%)	0.31
FALLA RENAL PREVIA*	6 (19.98%)	6 (19.98%)	1.00

*Niveles de creatinina mayor a 2.4 mg/dl.

TABLA 2. VALORES DE LABORATORIO POR TRATAMIENTO			
VARIABLE	PENTOXIFILINA (n=30)	PREDNISONA (n=30)	P
CREATININA (mg/dl)(±DE)	2.11 (1.88)	1.95 (1.54)	0.62
BILIRRUBINAS (mg/dl)	14.53 (10.83)	20.58 (9.64)	0.20
TGO (UI/L)	260.40 (297.37)	213.76 (138.85)	0.48
TGP (UI/L)	77.66 (106.93)	57.26 (43.39)	0.13
ALBUMINA (g/dl)	1.98 (0.53)	2.09 (0.80)	0.16
T.PROTROMBINA (seg)	24.56 (6.91)	25.06 (7.35)	0.60
INR	1.94 (0.60)	2.00 (0.64)	0.43
LEUCOCITOS (10 ³ /μl)	19.06 (12.06)	14.23 (8.48)	0.30
HB (g/dl)	10.57 (2.43)	11.46 (2.16)	0.61
VCM (fL)	98.82 (8.15)	101.17 (7.86)	0.91
PLAQUETAS (10 ³ /μl)	157.27 (83.72)	157.34 (105.29)	0.29
GLUCOSA (mg/dl)	126.23 (52.02)	120.60 (28.55)	0.43
Na (mmol/L)	130.92 (9.12)	134.59 (9.13)	0.71
FA (UI/L)	207.43 (118.47)	184.86 (98.58)	0.37
GGT (UI/L)	394.30 (275.78)	499.23 (477.08)	0.17
NEUTROFILOS (10 ³ /μl)	13.28 (11.40)	13.50 (11.49)	0.35
*VALORES REPRESENTADOS EN MEDIAS [DESVIACION ESTANDAR]			
* TGO: Oxalato Glutamiltranspeptidasa, TGP: Piruvato Glutamiltranspeptidasa, INR: Índice Internacional Normalizado, HB: Hemoglobina, VCM: Volumen Corpuscular Medio, Na: Sodio, GGT: Gamma –Glutamiltranspeptidasa.			

TABLA 3. CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LOS SOBREVIVIENTES Y NO SOBREVIVIENTES, INDEPENDIEMENTE DEL GRUPO DE TRATAMIENTO			
VARIABLE	SOBREVIVIENTES (n=32)	NO SOBREVIVIENTES (n=28)	P
DIAS DE TRATAMIENTO (MEDIA [DE])	28	11.89	0.001
GENERO (MASCULINO)	31 (96.72%)	25 (89.25%)	0.24
CANTIDAD ALCOHOL (g/día)	178.43 (45.65)	201.07 (49.39)	0.45
ENCEFALOPATIA ^a HEPATICA	19 (59.28%)	28 (100%)	0.001
SEPSIS	1 (3.12%)	16 (57.12%)	0.001
SANGRADO	3 (9.36%)	6 (21.42%)	0.19
ASCITIS	31 (96.72%)	28 (100%)	0.34
I. MADDREY	70.13 (40.57)	95.02 (36.07)	0.27
SHR	2 (6.24%)	22 (78.54%)	0.001
CREATININA(mg/dl) ^b	1.12 (0.57)	3.13 (2.38)	0.001
BILIRRUBINAS(mg/dl)	9.10 (7.72)	18.56 (9.53)	0.24
TGO(UI/L)	108.00 (100.77)	192.17 (163.68)	0.44
TGP(UI/L)	43.68 (25.31)	88.39 (112.78)	0.012
ALBUMINA(g/dl)	2.35 (0.825)	1.67 (0.414)	0.001
T. PROTROMBINA	25.26 (7.51)	27.52 (8.98)	0.96
INR	2.02 (0.695)	2.10 (0.737)	0.87
LEUCOCITOS(10 ³ /μl)	12.83 (9.12)	18.74 (10.59)	0.57
HB(g/dl)	10.75 (2.14)	10.57 (2.39)	0.55
NEUTROFILOS(10 ³ /μl)	10.31 (9.09)	16.90 (10.61)	0.58
VCM(fl)	101.33 (7.69)	101.73 (7.72)	0.59
PLAQUETAS(10 ³ /μl)	491.31 (268.76)	134.38 (66.84)	0.60
GLUCOSA(mg/dl)	95.90 (27.90)	106.53 (43.07)	0.10
Na(mmol/L)	135.80 (5.54)	136.95 (9.94)	0.006
FA(UI/L)	147.56 (74.54)	173.75 (90.52)	0.32
GGT(UI/L)	240.65 (159.62)	358.17 (329.61)	0.18
A VALORES REPRESENTADOS EN PORCENTAJE			
b VALORES REPRESENTADOS EN MEDIAS [DESVIACION ESTANDAR]			
* TGO: Oxalato Glutamiltranspeptidasa, TGP: Piruvato Glutamiltranspeptidasa, INR: Índice Internacional Normalizado, HB: Hemoglobina, VCM: Volumen Corpuscular Medio, Na: Sodio, GGT: Gamma –Glutamiltranspeptidasa. SHR: Síndrome Hepatorrenal, FA: Fosfatasa Alcalina			

TABLA 4. VARIABLES ASOCIADAS EN LA SOBREVIVENCIA POR GRUPO DE TRATAMIENTO			
VARIABLE	PENTOXIFILINA (n=30)	PREDNISONA (n=30)	<i>P</i>
<i>ENCEFALOPATIA</i>	23 (76.6%)	21 (69.9%)	0.55
SOBREVIVIENTES	5 (27.5%)	8 (57.12%)	0.09
NO SOBREVIVIENTES	11 (91.63%)	16(100%)	0.37
<i>p^α</i>	0.001	0.003	
<i>SEPSIS</i>	16 (53.3%)	17 (56.6%)	0.79
SOBREVIVIENTES	0 (0%)	1 (7.14%)	0.24
NO SOBREVIVIENTES	7 (58.10%)	9 (56.25%)	0.91
<i>p^α</i>	0.001	0.004	
<i>SHR</i>	10 (33.33%)	14 (46.62%)	0.25
SOBREVIVIENTES	1 (5.5%)	1 (7.14%)	0.85
NO SOBREVIVIENTES	9 (74.7%)	13 (81.25)	0.69
<i>p^α</i>	0.001	0.001	
<i>CREATININA(mg/dl)*</i>	2.11 (1.88)	1.95 (1.54)	0.62
SOBREVIVIENTES	0.95 (0.42)	1.34 (0.68)	0.04
NO SOBREVIVIENTES	4.28 (3.00)	2.27(1.31)	0.001
<i>p^α</i>	0.001	0.026	
<i>ALBUMINA (g/dl)*</i>	1.98 (0.53)	2.09 (0.80)	0.16
SOBREVIVIENTES	2.25 (0.82)	2.48 (0.84)	0.56
NO SOBREVIVIENTES	1.55 (0.31)	1.76 (0.46)	0.34
<i>p^α</i>	0.024	0.006	
*Valores expresados en media (DE).			
<i>α</i> : Comparación entre sobrevivientes de cada grupo.			

TABLA 5. INFECCION POR GRUPO DE TRATAMIENTO			
VARIABLE	PENTOXIFILINA (n=30)	PREDNISONA (n=30)	<i>P</i>
SEPSIS	16 (53.3%)	17 (56.6%)	0.79
*IVU	10 (33.3%)	13 (43.2%)	0.42
*PBE	4 (13.3%)	3 (9.99%)	0.68
*NEUMONIA	3 (9.99%)	4 (13.3%)	0.68
IVU: Infección de Vías Urinarias PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea			

TABLA 6. DESARROLLO DE SINDROME HEPATORRENAL POR GRUPO DE TRATAMIENTO			
	PENTOXIFILINA (n=30)	PREDNISONA (n=30)	<i>P</i>
SHR ^a	10 (33.33%)	14 (46.62%)	0.25
FRP ^b	4 (40%)	1 (7.1%)	0.26
SHR ^c	6 (19.8%)	13 (43.32%)	0.05
a:SHR: Síndrome Hepatorrenal. De forma Global b:FRP: Falla Renal Previa. De los casos de SHR, pacientes que ya presentaban falla renal (creatinina >2.4 mg/dl) y que progresó a SHR. c:SHR: Pacientes que desarrollaron SHR, sin FRP.			

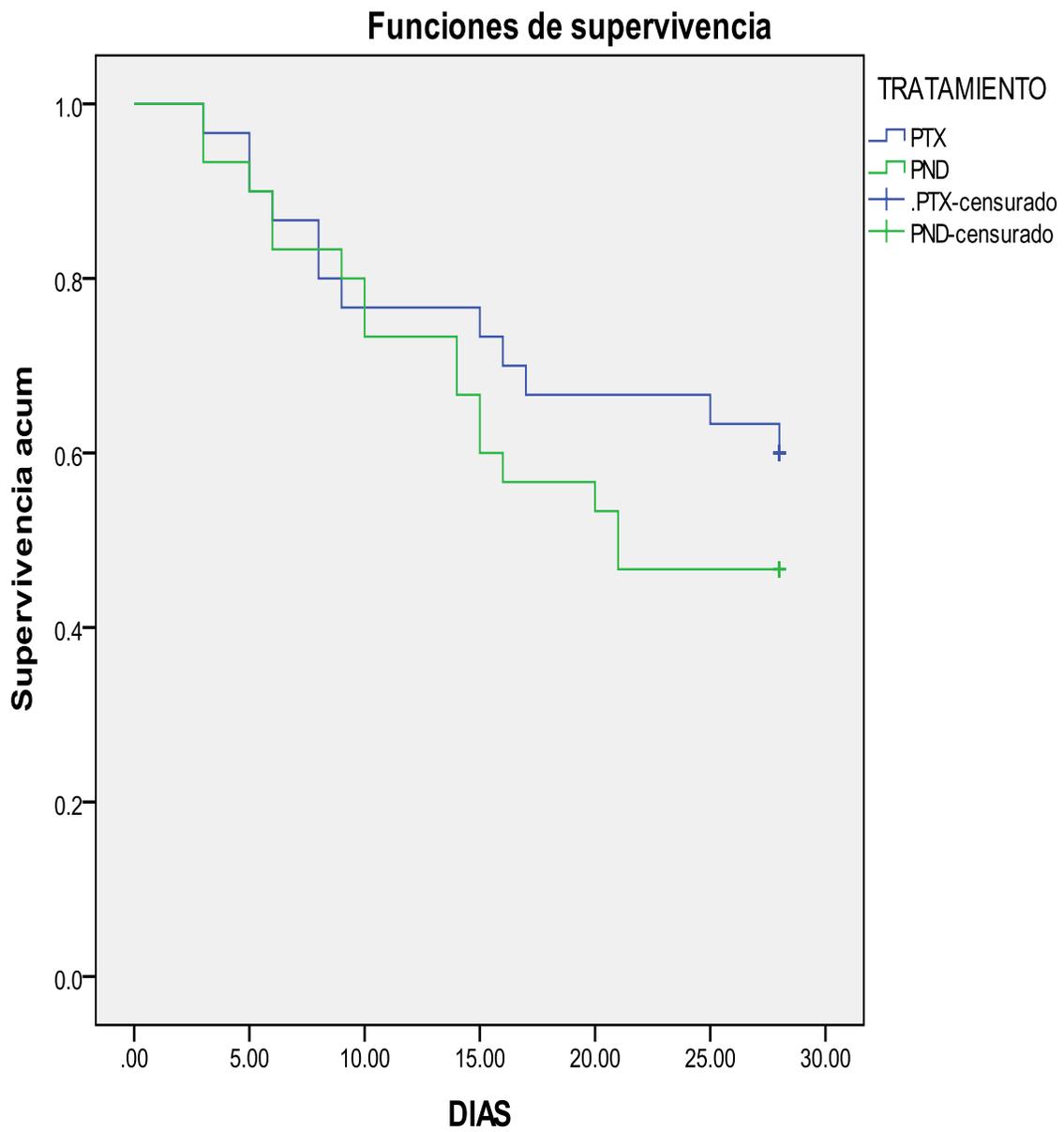


Fig.1. Curvas de sobrevivencia entre grupos de tratamiento.
 Pacientes censurados: Pacientes que sobrevivieron más de 28 días.

DISCUSION

El alcohol se considera una toxina hepática directa; sin embargo, solo alrededor del 10 a 20% alcohólicos desarrollará HA. Esto implica una interacción compleja de factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad.

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la HA, hay varios estudios clínico-controlados con uso de esteroides y otros fármacos como la pentoxifilina, sin embargo, los resultados son inconsistentes o con significancia estadística baja.

Este estudio evaluó dos de los tratamientos más usados para la HA severa, PTX y esteroide, usando en este último la prednisona ya que el corticoesteroide de elección en el tratamiento de la HA severa es la prednisolona, a nivel hepático la prednisona presenta conversión a prednisolona.¹⁷

En este estudio no se encontró una diferencia en la supervivencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.30$), aunque en las curvas de supervivencia entre los grupos de tratamiento pareciera haber diferencia. De los 60 pacientes en estudio, doce pacientes en el grupo de la PTX (39.60%) y 16(53.28%) en el grupo de PND fallecieron. Contrastando con el estudio de De BK et al; donde estudiaron la pentoxifilina versus prednisolona en HA severa, hallando que la PTX fue superior a la prednisolona en la reducción en la mortalidad a los 28 días (35.29% vs 14.71%, $p=0.04$; en la prueba de long rank).¹⁸ En un meta-análisis donde se evaluaron, 5 estudios clínico-controlados aleatorizados, donde compararon la supervivencia a 28 días, en pacientes con corticoesteroides y pacientes sin corticoesteroides, se encontró una supervivencia significativamente mayor en el primer grupo (79.2±2.9% vs 64.1±3.5%, $p=0.0005$).¹⁹ En otro meta-análisis, donde se evaluaron 15 estudios acerca del tratamiento de la HA severa, con corticoesteroides comparado con placebo, los glucocorticoides no redujeron la mortalidad (RR 0.83, IC 95% 0.63-1.11).²⁰ Así mismo, se han realizado estudios, donde se evaluó el cambio con PTX en pacientes con HA severa que no respondieron al tratamiento con corticoesteroides, donde no se obtuvo algún beneficio en la mejoría de la supervivencia con esta estrategia de tratamiento (35.5±6.3% vs 31±8.6%, cambio de tratamiento con PTX y controles, respectivamente).²¹ En el estudio de PTX para la supervivencia a corto plazo en la HA severa, Lebrec et al; no encontró mayor beneficio de la PTX, en la supervivencia, contrastando con el estudio de Akriviadis et al, en el cual se encontró mayor supervivencia con PTX comparado con placebo ($p=0.037$); encontrando en común estos estudios, que el tratamiento con PTX, correlacionó significativamente con una baja frecuencia de complicaciones relacionadas con la HA (encefalopatía hepática y SHR).^{15, 22}

En este estudio, en 24 pacientes se desarrolló SHR, 10 (33.33%) casos del grupo de la PTX y 14 (46.62%) casos en el grupo de PND no habiendo diferencia significativa entre los grupos de tratamiento ($p=0.25$), de los cuales un paciente de cada grupo sobrevivió. Sin embargo, 4 pacientes en el grupo de la PTX y 1 pacientes en el grupo de la PDN, ya presentaban falla renal previa, es decir, se presentaron 6 nuevos casos de SHR en el grupo de la PTX y 13 casos en el grupo de la PDN (19.8% vs 43,32% respectivamente; $p=0.05$, RR 0.53 IC 95% 0.04-0.35). Este resultado concuerda con los resultados reportados en otros estudios. Así mismo, en los pacientes que sobrevivieron, la creatinina mejoró en los pacientes que se trataron con PTX, comparado con prednisona (0.95±0.42 vs 1.34±0.68, $p=0.04$). Por igual se presentó diferencia significativa en cuanto al desarrollo del SHR entre SV y NSV ($p=0.001$), independientemente del grupo de tratamiento. En el mismo estudio de Akriviadis et al. se encontró que la PTX decrementaba el riesgo de desarrollo de SHR ($p=0.009$).

En el estudio de Whitfield et al. se mostró que la PTX redujo la mortalidad relacionada con el SHR (RR 0.40; IC 95% 0.22-0.71), sin embargo, análisis subsecuentes de otros estudios, no soportaron estos resultados.^{15, 23}

Una de las complicaciones que se presentaron en estos pacientes fue la infección, siendo mas frecuente en el grupo de PDN sin embargo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento, 53.3% vs 56.6%, para el grupo de PTX y PDN respectivamente (p=0.79), encontrándose diferencia significativa entre SV y NSV (3.12% vs 57.12%, p=0.001). Este resultado contrasta con el estudio de Louvet et al. en el cual se estudio la presencia de infección en pacientes con HA severa tratados con corticoesteroides, mostrando que la infección no fue un factor asociado a la sobrevivencia (p=0.52). Se han reportados casos graves de infección en pacientes con HA severa tratados con esteroides como absceso pulmonar, gangrena de Fournier e infección por hongos.^{24, 25, 26}

Otros factores que se encontraron en este estudio asociados a la sobrevivencia fue la presencia de encefalopatía hepática (p=0.001), los niveles de TGP (p= 0.012) y albumina (p=0.001). No encontrándose diferencia significativa entre los niveles de creatinina, bilirrubinas, tiempo de protrombina y leucocitos como en otros estudios.^{3, 12, 15, 27, 28}

Otros tratamientos que se han empleado para la sobrevivencia en la HA severa, se encuentra la terapia antioxidante junto con corticoesteroides, la cual no mejoró la sobrevivencia a los 6 meses.

También se ha usado la terapia con N-acetilcisteína intravenosa por 14 días, no encontrando beneficio para la sobrevivencia. Sharma et. utilizaron los antagonistas del TNF- α , como el Infliximab, en 19 pacientes con HA severa, hallando mejoría de la sobrevivencia a los 2 meses (68%), un decremento en la media del I.Maddrey (p<0.05) y decremento en los niveles del TNF- α (p=0.001). Sin embargo, no se han realizado más estudios con Infliximab en el tratamiento de la HA severa. Boetticher et al. usaron etanercept, en un estudio doble ciego-placebo controlado, como tratamiento en pacientes con HA severa, encontrando mayor mortalidad a los seis meses en el grupo de etanercept comparado con placebo (34.6% vs 9.1%, p=0.04). Morris et al. usó la granulocitaferesis en 6 pacientes con HA severa, no encontrando ventajas en la sobrevivencia. El trasplante en pacientes con HA severa, que no responden al tratamiento medico, continua siendo una contraindicación, en los estudios que se han realizado, estos pacientes presentan mayor incidencia de neoplasias malignas de novo y con ello menor sobrevivencia postransplante.

^{27,29, 30,31,32,33}

CONCLUSIONES

No se encontró superioridad en la supervivencia a corto plazo en la hepatitis aguda alcohólica severa con el uso de pentoxifilina comparada con prednisona. Se halló que la pentoxifilina redujo el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal. Así mismo, no se encontró otra variable que se relacionara con la supervivencia por grupo de tratamiento. Sin embargo, entre supervivientes y no supervivientes independientemente del grupo de tratamiento, se encontró que la presencia de encefalopatía hepática, sepsis, niveles de creatinina, TGP y albumina presentaron diferencia estadísticamente significativa.

El tratamiento de la hepatitis alcohólica severa, sigue siendo controversial. Este estudio es uno de los pocos estudios que se han realizado en México, para el tratamiento de la hepatitis alcohólica severa.

Quizá en este estudio, como en otros que han evaluado el efecto en la supervivencia a corto plazo en la hepatitis alcohólica severa con el uso de otros fármacos, hace falta mayor muestra por grupo de tratamiento para una mejor evaluación de su efecto sobre la supervivencia y otras variables que intervienen en esta.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cohen SM. Review article: The diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30 (1): 3-13
- 2.- Yu Ch, Xu CF.et al. Early mortality of alcoholic hepatitis: a review of data from placebo-controlled clinical trials. *World Gastroenterol.* 2010; 16(19): 2435-9.
- 3.- Higuera de la Tijera, Pérez Hernández. Cantidad de alcohol, hemorragia de tubo digestivo alto, insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática como factores de riesgo implicados en el incremento de la mortalidad en pacientes con hepatitis por alcohol. *Rev Gastroenterol Mex,* 2009 74 (4): 306-313.
- 4.- Rodríguez M. Martínez G.et al. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAME) vs SAME más metilprednisolona. *Med Int Mex* 2004; 20: 18-23.
- 5.- Lucey M.R, Mathurin P. et al. Medical Progress: Alcoholic Hepatitis. *N Engl Med.* 2009; 360: 2758-69.
- 6.- O'Shea R, Srinivasan D. et al. ACG Practice Guidelines. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 14-32.
- 7.- Higuera de la Tijera, Pérez Hernández, et al. Hepatitis Alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2009; 72 (4): 215-221.
- 8.- Gramenzi F, Caputo F. et al. Review article: alcoholic liver disease – pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24; 1151-1161.
- 9.- Tan HH, Virmani S. et al. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med.* 2009; 76 (5): 484-98.
- 10.- Amini M, Runyon B, et al. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (39): 4905-12.
- 11.- Altamirano Gomez, Zapata Irisson, et al. Utilidad clínica y predicción de supervivencia intrahospitalaria de 3 escalas pronósticas en hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009; 74 (1): 18-25.
- 12.- Forrest H, Evans J. et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-1179.
- 13.- Lucey R. Management of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 267-275
- 14.- O'Shea R, McCullough J. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2006; 44: 633-636.

- 15.- Akriviadis E, Botla R. et al. Pentoxifylline Improves Short-term Survival in Severe Acute Alcoholic Hepatitis: A Double-Blind , Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648.
- 16.- Cárdenas A. Gines P. Hepatorrenal Syndrome. *Clin Liver Dis* 2006 (10): 371-385.
- 17.-Hardman G, Limbird L. Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol. II. Decima Edición 2003. McGraw-Hill. pp 1601.
- 18.- De BK, Gangopadhyay S. et al. Pentoxifylline versus Prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (3): 1613-9.
- 19.- Mathurin P., O'Grady J. et al. Corticosteroids improve 28-day survival in patients with severe alcohol hepatitis: Individual data analysis of the last 5 randomized controlled trials.
- 20.- Rambaldi A. Saconato H. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis- a Cochrane Hepato.Biliary Group systematic review with meta-analyses and trials sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27 (12): 116-78.
- 21.- Louvet A., Diaz E. et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 465-470.
- 22.- Lebrec D, Thabut D. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755-1762.
- 23.- Louvet A., Diaz E. et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *Journal of Hepatology* 2008; 48: 465-470.
- 24.- Whitfield K, Rambaldi A. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4): CD007339.
- 25.- Louvet A; Wartel F. Infection en patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137 (2): 541-8.
- 26.- Barve A; Khan R. Treatment of alcoholic liver disease. *Annals of Hepatology* 2008; 7(1): 5-15.
- 27.- Arentes V; Piña M. Unusual infections complicating the use of steroids with severe alcoholic hepatitis: Report of two cases. *Gastroenterology* 1995; 9(2): 81-83.
- 28.- Stewart S; Prince M. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2007; 47: 277-283.

- 29.- Jackson P, Gleeson D. Alcoholic Liver Disease. *Anaesth Crit Care and Pain*. 2010; 10(3):66-71
- 30.- Moreno C. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010; 53(6): 1117-22.
- 31.- Sharma P, Kumar A. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: An open label trial. *Journal of Hepatology* 2008; 50: 548-591.
- 32.- Boetticher NC, Peine CJ. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135 (6). 1953-60.
- 33.- Morris JM, Dickson S. Granulocytapheresis in the treatment of severe hepatitis; a case series. *Eur J Gastroenterol* 2010; 22(4): 457-60.
- 34.- Varma V. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (35): 4377-93.



CARTA DE CONSENTIMIENTO

INFORMADO

México D. F.,
a

Día		Mes		Año	

PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS ALCOHOLICA AGUDA SEVERA EN HOSPITALES DE LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

A quien corresponda.

Yo _____ acepto libre y voluntariamente participar en el estudio: **Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en la hepatitis aguda alcohólica severa en los hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal**, cuyos objetivos consisten en estudiar dos fármacos en la sobrevivencia de la hepatitis alcohólica severa.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en la asignación aleatoria de uno de los dos fármacos para el tratamiento de la hepatitis alcohólica, del estudio y toma de muestras sanguíneas. Los riesgos para mi persona son mínimos respecto a la toma de muestra, y efectos adversos de alguno de los dos fármacos en estudio.

Entiendo que de este estudio se derivarán beneficios como el conocimiento de los efectos de distintos tratamientos de la hepatitis alcohólica severa, sobre un sistema el proceso inflamatorio que se desencadena con estay su correlación con la evolución y pronóstico de esta condición clínica.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

Así mismo, cualquier trastorno temporalmente relacionado con esta investigación debo reportarlo y podré consultarlo con los Drs. Guadalupe Flores Alcántara, Dr. Gerardo Sánchez Hernández ó Dr. Ricardo Garrido García. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre.		Firma.
(En caso necesario, datos del padre, tutor o representante legal)		
Domicilio.	Teléfono	

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PENTOXIFILINA COMPARADA CON ESTEROIDE EN LA SOBREVIVENCIA A CORTO PLAZO EN LA HEPATITIS ALCOHOLICA SEVERA EN HOSPITALES DEL SSGDF

GRUPO:	HOSPITAL:	EXP.	
PACIENTE:			
VARIABLES	BASALES	DEFUNCION	28 DIAS
GENERO			
EDAD			
CANT. DE ALCOHOL CONSUM			
ENCEFALOPATIA (GRADO)			
ASCITIS (GRADO)			
CREATININA			
BILIRRUBINAS TOTALES			
TGO			
TGP			
ALBUMINA			
TIEMPO DE PROTROMBINA			
INR			
LEUCOCITOS			
I. MADDREY			
OTRAS VARIABLES:			
NEUTROFILOS			
HB			
VCM			
PLAQUETAS			
GLUCOSA			
Na			
FOSFATASA ALCALINA			
GGT			
CHILD-PUGH			
EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA:			
SANGRADO			
SEPSIS			
MEJORIA			
DOMICILIO Y TEL:			
PERSONA RESPONSABLE:			