



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA INTERNA

**HEPATITIS ALCOHÓLICA SEVERA: PENTOXIFILINA COMO
TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES NO RESPONDEDORES A
ESTEROIDES**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

CLÍNICA

PRESENTA

DRA. SILVIA ACENED ARREDONDO ANDRADE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA

ASESOR DE TESIS

DR. GERMÁN VARGAS AYALA

2014



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.

**HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE: PENTOXIFILINA COMO TRATAMIENTO
DE RESCATE EN PACIENTES NO RESPONDEDORES A ESTEROIDES**

DRA. SILVIA ACENED ARREDONDO ANDRADE

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

Profesor titular al Curso de Especialización en Medicina Interna

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

Director de Educación e Investigación de la SSDF

**HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE: PENTOXIFILINA COMO TRATAMIENTO
DE RESCATE EN PACIENTES NO RESPONDEDORES A ESTEROIDES**

DRA. SILVIA ACENED ARREDONDO ANDRADE

Vo. Bo.

DR. CÉSAR IVAN ELIZALDE BARRERA

Director de Tesis

Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna

Vo. Bo.

DR. GERMÁN VARGAS AYALA

Asesor de Tesis

Jefe del Servicio de Medicina Interna

Dedicatoria

A mis hermanos Lalo, Hugo y Ángel por todo el apoyo brindado, a mi mamá por ser siempre incondicional y a mis seres queridos que no pueden estar conmigo y que siempre confiaron en mí.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	06
2. MARCO TEÓRICO	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
a. Pregunta de investigación	
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	28
6. OBJETIVOS	29
7. MATERIAL Y MÉTODOS	30
a. Diseño del estudio	32
b. Cálculo de la muestra	34
c. Análisis estadístico	35
8. RESULTADOS	36
9. DISCUSIÓN	48
10. CONCLUSIONES	50
11. BIBLIOGRAFÍA	51
12. ANEXOS	54

RESUMEN

Introducción : La hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México, y una de las causas principales de mortalidad general (tercera causa en hombres de 15-64 años). En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han utilizado diversos medicamentos con la finalidad de aumentar la supervivencia, hasta la actualidad el esteroide es el tratamiento estándar que se inicia al determinarse como hepatitis alcohólica cuando se obtiene un índice discriminatorio mayor a 32. La decisión de dejar la prednisolona por falta de eficacia puede ser determinada por el modelo de Lille. Sin embargo, no se ha establecido un tratamiento que ayude a la supervivencia en los pacientes que son no respondedores.

Objetivo : Determinar la sobrevida en pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides que utilizan pentoxifilina como tratamiento de rescate.

Hipótesis: El tratamiento de rescate a base de pentoxifilina, en pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides, mejora la sobrevida.

Diseño del estudio : Ensayo clínico controlado.

Material y métodos: Se determinó una muestra de 74 pacientes, con el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa , formándose dos grupos, clasificándose como no respondedores a tratamiento con esteroide, al determinado por medio del modelo de Lille con índice mayor a 0.45 , se

designa al grupo en estudio pentoxifilina (35 pacientes) y al control (35 pacientes) se continuó tratamiento con esteroide. Se midieron variables clínicas y laboratorio al día 0, 7 y 28. Se determinó la mortalidad y se observaron las curvas de supervivencia.

Análisis estadístico : Se utilizó estadística descriptiva porcentajes y promedios, las variables se analizaron con prueba de t o chi cuadrada de acuerdo al tipo de variables. Se realizó prueba de correlación y coeficiente de determinación con una significancia estadística de 0.05. Se analizó la supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier

Resultados: De los pacientes incluidos en el estudio 66 fueron hombres y 8 fueron mujeres, con una media de edad de 45 años. Durante el estudio fallecieron en el grupo de pentoxifilina 6 pacientes y en el grupo de la prednisona 17 pacientes. Se encontró que la mortalidad es menor en los pacientes que utilizaron pentoxifilina de rescate, con una asociación protectora estadísticamente significativa ($P < 0.01$). El riesgo relativo fue de 0.35 (95% intervalo de confianza 0.15-0.79), lo cual indica que es un factor protector a favor del grupo de la pentoxifilina. Al comparar la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento, se observó en las curvas Kaplan-Meier mayor supervivencia con el uso de pentoxifilina. No se encontró la asociación estadísticamente significativa entre la escala de Lille > 0.6 y mortalidad con una $P > 0.05$, con riesgo relativo de 1.2 (95% intervalo de confianza 0.51-2.01)

Conclusiones: En pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores al tratamiento con esteroides, la pentoxifilina demostró que disminuye la mortalidad y mejora la supervivencia utilizada como tratamiento de rescate.

Palabras clave: hepatitis alcohólica, pentoxifilina, esteroides, no respondedores.

ABSTRACT

Introduction: Alcoholic hepatitis is a major health problem in Mexico, one of the leading causes of mortality in men and third leading cause of 15-64 years. In the treatment of alcoholic hepatitis various drugs have been used in order to increase survival up current's steroid is the standard treatment when someone is determined as alcoholic hepatitis when obtained discriminatory index greater than 32. The decision to stop prednisolone for lack of efficacy may be determined by the model of Lille. However, no treatment has been established to help the survival of patients who are non-responders.

Objective: To determine the survival using pentoxifylline as rescue therapy in patients with severe alcoholic hepatitis steroids nonresponders.

Hypothesis: Treatment rescue pentoxifylline improves survival in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to steroids.

Study Design: Controlled clinical trial.

Material and methods: We identified a sample of 74 patients diagnosed with severe alcoholic hepatitis, forming two groups, classified as non-responders to treatment with steroid, that determined using the model of Lille score greater than 0.45, we designates the study group and control pentoxifylline (35 patients) steroid treatment was continued (35 patients). The clinical and laboratory were measured on day 0, 7 and 28. Mortality was assessed with and observed survival curves.

Statistical analysis: Descriptive statistics were used percentages and averages, the variables were analyzed with chi square to t-student for the type of variables. Correlation test was performed and a determination coefficient statistical significance of 0.05. Survival was analyzed with Kaplan-Meier curves.

Results: Of the patients included in the study, 66 men and 8 women, with a mean age of 45 years. During the study died 6 patients in the pentoxifylline group and in the prednisone group 17 patients died. We found that mortality was lower in patients who used pentoxifylline, with a statistically significant protective association ($P < 0.01$). The relative risk of 0.35 (95% confidence interval 0.15 to 0.79), indicated that it was a protective factor for the pentoxifylline group. To compare survival between the two treatment groups observed increased survival in Kaplan-Meier curves with the use of pentoxifylline. There was no statistically significant association between the scale of Lille > 0.6 and mortality with a $P > 0.05$, with relative risk of 1.2 (95% confidence interval 0.51-2.01).

Conclusions: In patients with severe alcoholic hepatitis no responders to treatment with steroids, pentoxifylline was shown to decrease mortality and improves survival as rescue therapy.

Keywords: alcoholic hepatitis, pentoxifylline, steroids, non-responders.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. Es una de las causas principales de mortalidad general y la tercera causa en hombres de 15-64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios. Este padecimiento constituye una de las principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad. Se reportan aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100 000 habitantes¹.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS : El primer caso de hepatitis alcohólica fue relatado por J. Morgani en 1760 al efectuar la autopsia de un personaje de sociedad de Venecia y encontrar hepatomegalia en el paciente, aunado a ictericia. En 1819 Laenec describe la enfermedad de un soldado que padeció ictericia, el refería como granulaciones amarillas en el hígado, pero las relacionó a etiología tumoral. Bright en 1827 señala al alcoholismo como el responsable de hepatopatía. Ackerman y Kretz consideran en 1880 que la lesión comienza a nivel del hepatocito y que la repetición de procesos de regeneración y degeneración consigue alterar la estructura con proliferación además de tejido conectivo. El término de Hepatitis alcohólica fue utilizado primero por Beckett et al en 1961, por reportes de la clínica posterior al consumo de etanol. Realizó estudios observacionales y puntualizó la relación entre el consumo de alcohol y enfermedad hepática², y se dio cuenta del alto riesgo que existe entre la alta ingesta y el desarrollo significativo de daño hepático.

EPIDEMIOLOGÍA: El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa de muerte evitable en los Estados Unidos. La incidencia es desconocida, pero la prevalencia es aproximadamente 20% en una cohorte de 1604 pacientes con alcoholismo sometidos a biopsia hepática. La hepatitis alcohólica es muy frecuente en nuestro medio, según las estimaciones realizadas por la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) en el Hospital General de México se ha encontrado una frecuencia de 118/100 000 en hombres , y de 21/100 000 en mujeres. Siendo la tercera y quinta décadas de la vida los más afectados³. Por lo tanto se dice que 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol⁴.

La mortalidad es desproporcionadamente alta entre los jóvenes se ha asociado la muerte aproximadamente a los 30 años de vida. Se encontró que se han perdido en el año 2001 en los Estados Unidos 2 300 000 de años potenciales de vida , por un consumo excesivo de alcohol. No solo se puede atribuir la muerte por patología hepática directa, sino también se ha asociado a varios tipos de cáncer, lesiones no intencionales en el lugar de trabajo y en la carretera, violencia social, y otras condiciones sociales como divorcios, daño en relaciones sociales y familiares⁵. El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con el consumo de más de de 30 gramos de alcohol por día, el más alto riesgo está asociado con el consumo de más de 120 g por día. La prevalencia de la cirrosis es del 1 % de las personas que beben de 30-60 g de alcohol por día, y hasta de 5.7 % en aquellos que consumen diariamente 120 g. Se presume que otros factores, tales como el sexo, características genéticas y

las influencias ambientales (infección viral crónica) desempeñan un papel en la génesis de la enfermedad hepática alcohólica. Sólo el 15% de los bebedores excesivos constantes genera daño hepático crónico.

FISIOPATOLOGIA : El alcohol es una toxina hepática directa. 10-20% de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad⁶. La hepatitis alcohólica se origina por la ingesta abundante de etanol, aunado a un consumo del mismo por tiempo prolongado, se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general esta última con elevado índice de mortalidad. Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol, sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos más específicos. El mecanismo clave es el acetaldehído que a grandes rasgos, por estrés oxidativo va a provocar la inflamación y daño del hepatocito, la fibrosis y los trastornos en la regeneración. Dentro de la fisiopatología, el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF) juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. A nivel inmunológico se ha demostrado una compleja red de comunicaciones, extra e intercelulares, que forman circuitos de retroalimentación. En estos circuitos la activación de una señal puede desencadenar una respuesta exponencial a diferentes niveles. Las células involucradas son los hepatocitos, las células de Kupffer, células de Ito, células endoteliales, monocitos y neutrófilos. La ingesta excesiva de alcohol origina endotoxemia a partir del tubo digestivo que es importante en el inicio y progresión de la hepatopatía alcohólica. Mínimas cantidades de endotoxina o

lipopolisacárido (LPS), activan receptores específicos de las células de Kupffer (receptor CD14), originando la producción y liberación de varias citocinas y radicales libres de oxígeno. Entre las citocinas liberadas se tiene el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, interleucina 6, factor de crecimiento y transformación beta 1, y factor activador de plaquetas. Las interleucinas 1 y 2, así como el TNF activan a los hepatocitos y en respuesta, estos producen glicoproteína sérica que tiene afinidad por lipopolisacárido. La producción de glicoproteína sérica está regulada por la IL-6, que incrementa en forma exponencial la producción de TNF por las células de Kupffer cerrándose así, un circuito de retroalimentación positiva. Así mismo, la producción de TNF e IL-1 secretadas por las células de Kupffer, inducen a los hepatocitos a secretar interleucina 8 (IL-8), que es un potente factor quimiotáctico, este circuito explica la infiltración de monocitos y neutrófilos en el hígado. La evidencia actual señala también que el acetaldehído, incrementa la expresión de diversas moléculas de adherencia en la superficie celular, a nivel endotelial y hepatocelular. Se encuentra además el aumento en la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en los hepatocitos, y de la molecular LFA-1 (Antígeno 1 asociado a la función de leucocitos) en los leucocitos de estos pacientes. Otro punto importante involucra la interacción de las células con receptores CD14, esta interacción desencadena una señal celular para que se incremente la producción de una tirosina-cinasa específica, la cual es responsable de la producción exagerada de radicales libres de oxígeno. Como se señaló anteriormente, la generación de radicales libres de oxígeno podría ser el mecanismo básico de daño celular en la hepatitis alcohólica aguda⁷. El factor

activador de plaquetas (PAF) es otro factor involucrado en la producción de citocinas inducidas por la endotoxemia. La producción del PAF está controlada por la lecitina (antagonista) y por IL-8 que incrementa su producción. Por otro lado la enzima que cataboliza al PAF (PAF acetil-hidrogenasa) es inactivada en forma irreversible por la presencia de radicales libres de oxígeno. La fibrosis en la hepatopatía alcohólica se debe al estímulo en la actividad de las células de Ito. Las citocinas liberadas por las células de Kupffer originan un incremento en la expresión de los receptores para TGF- β 1 en las células de Ito. El TGF- β 1 estimula la síntesis de procolágeno y fibronectina, desarrollándose entonces un proceso fibrótico progresivo. Otro factor que estimula directamente las células de Ito es el acetaldehído, acción que se limita a células que han sufrido una activación inicial por las citocinas. Además, se ha demostrado que el consumo crónico de etanol origina una proliferación y diferenciación de las células de Ito.

ANATOMOPATOLOGÍA : La enfermedad hepática alcohólica coexiste con el proceso fibroso y progresa en el tiempo. Se tiene que la alteración propia de la cirrosis (fibrosis nodular), está presente junto a la necrosis e inflamación propias de la hepatitis alcohólica. Se encuentra histológicamente engrosamiento de la membrana, alteraciones hepatocitos, disminución de los espacios de Disse. Existe una clasificación histológica de hepatitis alcohólica la cual define⁸: Hepatitis alcohólica mínima; caracterizada por la presencia de degeneración en balón con necrosis de hepatocitos, con escasos cuerpos de Mallory e infiltración leucocitaria leve. Hepatitis alcohólica florida: En estos casos hay marcada degeneración en balón con necrosis perenquimal confluyente y compromiso de

la mayoría de las zonas centrolobulillares. La reacción inflamatoria es intensa, con infiltración importante de polimorfonucleares y hay hiperplasia de las células de Kupffer, presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis alrededor de los hepatocitos en balón y degenerados. Hepatitis alcohólica severa: caracterizada afección de zona perivenular, con formación de puentes necróticos centro-centrales y centro-portales, áreas de colapso, formación de puentes fibróticos. En algunos casos se puede observar necrosis hialina esclerosante con pérdida masiva de hepatocitos.

MANIFESTACIONES CLINICAS: La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, se han descrito como síntomas frecuentes la presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho . El típico cuadro se observa en la edad 40-60 años de edad, en hombres generalmente con alta ingesta de bebidas alcohólicas, más frecuente en ellos que mujeres por el patrón de consumo. La ictericia se presenta en 10-15% de los casos. En un alto porcentaje de pacientes con hepatitis leve o moderada cursan asintomáticos. En la HA (hepatitis Alcohólica) severa se encuentra leucocitosis, fiebre, hepatomegalia, ictericia además de falla hepática aguda. La encefalopatía hepática es frecuente. Aunado a estas alteraciones tenemos la presencia de insuficiencia renal.

DIAGNOSTICO : A través de la historia clínica detallada, con interrogatorio del patrón de consumo de etanol. Clínicamente se evidencian presencia de vómito, dolor abdominal y pérdida de peso. Otros síntomas que refieren los pacientes son anorexia, náusea, cefalalgia, ansiedad, otros pueden manifestar

palpitaciones, hipoglucemia y diaforesis. A la exploración física se pueden encontrar datos de hepatomegalia, ascitis, encefalopatía (desde asterixis al coma), sangrado gastrointestinal que amerite transfusión secundario a várices esofágicas, malnutrición⁹. Los datos de laboratorio que se pueden encontrar en la HA no son sensibles pero pueden ayudar al diagnóstico. Entre los datos generales podemos tener anormalidades electrolíticas como hipokalemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, así como hipoglucemia que es común. En este tipo de padecimientos se puede encontrar acidosis de anión gap alto y alteraciones normales, con deficiencia relativa de insulina y altos niveles de cortisol¹⁰. Esto incluye la medida de las transaminasas las cuales se encuentran elevadas. La relación AST/ALT por lo común es mayor a 1, usualmente la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) puede elevarse 1.5 veces, hasta 45 U/L, pero no mayor de 300 U/L. Sin embargo una inusual variante de HA, puede elevar las AST hasta 730 U/L. La bilirrubina sérica total mayor a 2mg/dL, pero puede presentarse incremento hasta de 10 mg/dl. Otros marcadores no específicos de daño por alcohol son la gamma-glutamilttransferasa (GGT) y el volumen corpuscular medio eritrocitario. Cuando la severidad del alcohol, incrementa el daño hepático, con incremento de la bilirrubina total y de la GGT. También se han encontrado niveles de Colesterol < 100 mg /dL que puede predecir pobre respuesta. Finalmente se encuentra elevación de leucocitos hasta 40 000/mm, es poco común pero se llega a presentar, una reacción leucemoide, documentada a través del conteo de sangre periférica >130 000 mm³. Lo que puede traducir a un pobre

pronóstico. La biopsia hepática es raramente necesitada salvo para resultado de protocolos.

ESTADIFICACION DE LA SEVERIDAD DE HEPATITIS ALCOHOLICA Y

PRONÓSTICO: Se han realizado diferentes escalas para determinar la severidad de la hepatitis alcohólica, entre ellos el índice discriminatorio de Maddrey que se calcula a partir del tiempo de protrombina y la bilirrubina total, lo cual se asocia a mortalidad, siendo estas dos variables independientes. Este índice recibió una modificación, el cual , tiene alto valor predictivo positivo respecto al pronóstico para estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días, por lo tanto cuando el resultado es mayor a 32 se puede establecer mal pronóstico con mortalidad mayor al 50% .Así como otras escalas como Glasgow que toma en cuenta bilirrubina, urea leucocitosis y edad. En un rango entre 5-7 predice mortalidad de 7% a los 28 días y 12% a 56 días, un rango entre 8-9 predice mortalidad de 21-33% respectivamente y un rango entre 10-12 se asocia a mortalidad de 67-80% respectivamente¹¹. El MELD (Mayo Endstage Liver Disease) modelo basado en Bilirrubina total, INR y creatinina. Se diseñó para predecir la mortalidad en los siguientes 3 meses, en pacientes que se someterían a tratamiento quirúrgico para descompresión del sistema portal en presencia de hipertensión portal. Valores de 6-40 en donde, a menor puntaje mejor pronóstico. Es usado para estimar la prioridad en la lista de trasplante hepático. Otra aplicación es mayor a 11 en hepatitis alcohólica, es equivalente a Maddrey de 32, el síndrome hepatorenal, cirrosis y sepsis, con riesgo de morbimortalidad importante¹².

INDICE DE MADDREY	
INDICE DE MADDREY	(4.6XTP en segundos) + Bilirrubina sérica en mg/dl
ÍNDICE DE MADDREY MODIFICADO	4.6 (TP Paciente en segundos- TP control en segundos)+ Bilirrubina sérica en mg/dl

TERAPIA PARA LA HEPATITIS ALCOHÓLICA :El tratamiento de la hepatitis alcohólica incluye medidas de carácter general para los pacientes con enfermedad hepática descompensada, así como medidas específicas dirigidas a la lesión hepática subyacente. Enfoques generales incluyen el tratamiento de la ascitis (restricción de sal y diuréticos) y el tratamiento de la encefalopatía hepática (lactulosa y antibióticos para espectro de bacterias intestinales). Las infecciones deben ser tratadas con antibióticos apropiados, elegidos en función de la sensibilidad de los organismos aislados. La alimentación enteral puede ser necesaria, ya que los pacientes suelen ser anoréxicos. Pacientes con hepatitis alcohólica presentar malnutrición, debido a factores como pobre ingesta, interferencia directa con la absorción intestinal y diarrea alcohólica¹³. Tiamina y otras vitaminas deben ser administrados de acuerdo a la ingesta dietética. El delirium tremens y el síndrome de abstinencia alcohólica aguda deben ser tratados con benzodiacepinas de acción corta, a pesar de su potencial de encefalopatía. El síndrome hepatorrenal debe ser tratado con albúmina y vasoconstrictores (terlipresina, midodrina y octreotida o noradrenalina). En el tratamiento de la hepatitis por alcohol 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 supervivencia¹⁴. La abstinencia inmediata y duración del consumo de alcohol es esencial para prevenir la progresión de la hepatitis alcohólica. No han habido estudios que evalúen la eficacia de los medicamentos destinados a reducir la ansiedad de alcohol en los pacientes con hepatitis alcohólica, aunque el baclofeno, un agonista de los receptores GABA (ácido γ -aminobutírico) ha sido reportado recientemente para promover la abstinencia a corto plazo en un grupo que de forma activa beben alcohol. La naltrexona o acamprosato en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática relacionada con el alcohol no se ha establecido. Otros factores importantes son adecuado soporte social, la enfermedad causada por consumo de otros fármacos ilícitos y la evaluación psiquiátrica específica es de primordial importancia para el tratamiento integral del pacientes, si bien el admitir al paciente con este tipo de problemas a grupos de autoayuda, incrementa la sobrevida y es recomendado en los pacientes con abstinencia alcohólica¹⁵. El estado nutricional es correlacionado proporcionalmente con la supervivencia del pacientes. Muchos estudios han asociado el rol de la suplementación nutricional y el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Un estudio aleatorizado comparó la terapia corticoesteroide prednisolona 40 mg /día, con dieta enteral 2000 kcal /día y se dio seguimiento por 28 días, y 1 año. El estudio concluyó que la mortalidad entre ambos grupos fue similar, sin embargo el grupo con nutrición enteral tuvo menor incidencia de infección¹⁶. Por lo tanto se recomienda la administración de dieta con cálculo de 35-40 kcal /kg por día y las proteínas de 1.2-1.5 gramos por kg de peso por día, manteniendo como punto principal un balance nitrogenado positivo ligeramente, lo cual se asocia a mayor sobrevida¹⁷.

La terapia con corticoesteroides disminuye el proceso inflamatorio, en parte al inhibir la acción de los factores de transcripción tales como la proteína activadora 1 (AP-1) y NF-Kb¹⁸. En la hepatitis alcohólica, este efecto se evidencia en una reducción de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias IL-8 Y TNF- α , de la molécula de adhesión celular soluble 1 en la sangre venosa hepática y de la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 en las membranas de los hepatocitos. Sabemos que el uso de corticoesteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica ha sido motivo de controversia¹⁹, debido a los resultados divergentes de los estudios individuales y meta-análisis. Un reciente meta-análisis no estaba a favor del uso de corticoesteroides, aunque los autores concluyeron que la base de pruebas se ve comprometida por ensayos clínicos heterogéneos con un alto riesgo de sesgo²². Sin embargo en el mismo meta-análisis mostró que los corticoesteroides redujo significativamente la mortalidad en el subgrupo de ensayos que incluyeron pacientes con una función discriminante de Maddrey de al menos 32 o encefalopatía hepática y que había un diseño de estudio con un bajo riesgo de sesgo. Del mismo modo, un nuevo análisis de los datos combinados en tres estudios más recientes en los que los corticoesteroides se administraron a los sujetos durante 28 días, indicó que el primer mes la tasa de supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica fue de 85% en comparación con el 65% que recibieron placebo (P=0.001). El tratamiento con corticoesteroides más comunes de la hepatitis alcohólica es la prednisolona en dosis de 40 mg por día durante 28 días. Indicaciones del tratamiento incluyen una función de Maddrey discriminante de 32 o una puntuación de MELD de >21, en ausencia de sepsis,

síndrome hepatorenal, infección crónica de hepatitis viral B y sangrado gastrointestinal. La decisión de dejar la prednisolona debido a la falta de eficacia puede ser determinado mediante el cálculo de la puntuación de Lille²⁵ tras 7 días de tratamiento. En donde un puntaje de Lille superior a 0.45 indica una falta de respuesta a los corticoesterodes y se prevé una tasa de supervivencia de 6 meses de menos del 25%. Por desgracia, la hepatitis alcohólica no responde al tratamiento con corticoesteroides en aproximadamente 40 % de los pacientes.

Un ensayo aleatorizado y controlado demostró que la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, con muchos efectos, incluyendo la modulación de la transcripción de TNF- , la reducción de mortalidad a corto plazo entre los pacientes con hepatitis alcohólica²⁶. En este estudio 101 pacientes con una función discriminante de Maddrey de 32 o más se le suministró placebo o 400 mg de pentoxifilina 3 veces al día durante 28 días. Ninguno de los pacientes recibió corticoides. Doce de los 49 pacientes en el grupo de la pentoxifilina (24%) y 24 de los 52 pacientes en el grupo placebo (46%) fallecieron durante la hospitalización inicial ($p < 0.01$)²¹. El síndrome hepatorenal es la causa de muerte en 6 de 12 muertes (50%) en el grupo de la pentoxifilina y en 22 de las 24 muertes (92%) en el grupo placebo²⁶. Curiosamente el TNF- en serie, los niveles no fueron significativamente diferentes en los dos grupos durante el curso del estudio, lo que sugiere que la eficacia de la pentoxifilina en la hepatitis alcohólica puede ser independiente de TNF- . Los autores especulan que mientras los corticoides influyen en la inflamación hepática, el beneficio del

tratamiento con pentoxifilina puede estar asociado con la prevención del síndrome hepatorenal.

Dos agentes anti-TNF- se han estudiado como tratamiento para la hepatitis alcohólica: el infliximab y el etanercept. Tres pequeños estudios preliminares de infliximab se comparó la infusión mas prednisolona con placebo y prednisolona en pacientes con hepatitis alcohólica grave (Maddrey >32). Sin embargo se suspendió prematuramente por los datos independientes y monitorización de la seguridad debido a un exceso significativo de infecciones graves y un aumento no significativo en las muertes en el grupo de infliximab. La dosis de infliximab (infusión intravenosa de 10 mg por kg peso corporal 3 veces por día los días 1, 14 y 28) ha sido criticada como excesivamente altos en comparación con la dosis única de 5 mg por kg utilizado en los otros estudios. El etanercept parece aumentar a corto plazo la supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica en un pequeño estudio piloto, aunque un estudio posterior aleatorizado , controlado con placebo llevado a cabo mostró una peor tasa de supervivencia a los 6 meses en el grupo tratado con etanercept que el grupo placebo.

Otro de los tratamientos en los pacientes con hepatitis alcohólica grave, que no son respondedores a esteroides es el trasplante hepático. La eficacia del trasplante ha sido sumada en un estudio de pacientes con hepatitis alcohólica severa, con un total 18 pacientes, 6 no eran respondedores a esteroides, al identificarse con la escala de Lille, se demostró que los 6 pacientes sobrevivieron con el trasplante, en comparación con el grupo control en el

periodo de un año. Sin embargo se requieren más estudios multicéntricos con necesidad de mayor seguimiento en tiempo¹⁹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La hepatitis alcohólica es una enfermedad de alta incidencia y una de las primeras causas de mortalidad en pacientes jóvenes. El tratamiento estándar para la hepatitis alcohólica a pesar de las controversias, sigue siendo a base de esteroide. Sin embargo existen pacientes los cuales no son respondedores a este tipo de fármacos por lo tanto el ofrecer una alternativa como la pentoxifilina para aumentar la sobrevida no ha sido bien estudiada aún. El índice de Lille nos predice si el paciente que recibe tratamiento con esteroides es respondedor al tratamiento con esteroides, sin embargo no se ha establecido el tratamiento en este tipo de pacientes, siendo la pentoxifilina un tratamiento que ha demostrado mejoría con respecto al síndrome hepatorenal

PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ▶ **¿Mejorará la sobrevida si se utiliza pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes con Hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides?**

JUSTIFICACIÓN :

Este trabajo se realiza debido a la alta incidencia y prevalencia del alcoholismo en México, es un problema alarmante, que va en incremento. Como lo dicen las estadísticas según la Encuesta Nacional de Adicciones 2011²⁰, se han invertido más de 6 mil 600 millones de pesos en la prevención y tratamiento de las enfermedades relacionadas con el alcoholismo, incluyendo la hepatitis alcohólica. Sabemos que los hospitales donde existe mayor frecuencia esta afección son los del sector público, lo cual realza en costos por hospitalización, independientemente de la mortalidad tan alta. El tratamiento para la hepatitis alcohólica severa es primordialmente a base de esteroides, sin embargo, qué pasa con los pacientes que no son respondedores a los mismos. No existe hasta la fecha un tratamiento definitivo que mejore la sobrevida en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no son respondedores a esteroides. Este trabajo por tanto busca una alternativa a estos pacientes, al sustituir el tratamiento con prednisona, por pentoxifilina en dosis terapéuticas. Existen ensayos clínicos controlados en los cuales se ha demostrado la utilidad de la pentoxifilina en los pacientes con hepatitis alcohólica que tienen contraindicaciones para esteroides, en donde se evidencia mejoría con respecto a la función hepática y la disminución de la incidencia concomitante de síndrome hepatorenal. Por lo que el tratamiento de rescate con pentoxifilina beneficiaría al disminuir la mortalidad en los pacientes con hepatitis alcohólica severa, quienes no respondieron a esteroides.

PROPÓSITO

El presente trabajo de investigación tiene como propósito determinar si la pentoxifilina se puede utilizar como tratamiento de rescate en pacientes no respondedores a esteroides, determinado esta falta de respuesta con el modelo de Lille.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

El tratamiento de rescate a base de pentoxifilina, en pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides , No mejora la sobrevida.

Hipótesis alterna:

El tratamiento de rescate a base de pentoxifilina, en pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides, mejora la sobrevida.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida en pacientes con hepatitis alcohólica severa no respondedores a esteroides que utilizan pentoxifilina como tratamiento de rescate.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar y registrar a pacientes que cursen con hepatitis alcohólica severa

Aplicar la escala de Lille en pacientes con hepatitis alcohólica a los 7 días con y sin pentoxifilina y determinar si es un factor de mortalidad .

Realizar el estudio en pacientes que cursen con hepatitis alcohólica, que se encuentren internados en hospitales generales de Secretaría de Salud del Distrito Federal

MATERIAL Y MÉTODOS

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes que se encuentren con diagnóstico de Hepatitis alcohólica severa con índice de Maddrey 32.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los datos serán recabados de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de los hospitales generales de la SSDF : Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco. En el período de Agosto 2011 a Agosto del 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluirán a los pacientes que ingresen al servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de hepatitis alcohólica determinada por parámetros clínicos y de laboratorio:

- ✓ Elevación de transaminasas (relación AST/ALT)
- ✓ Aumento sérico de bilirrubinas totales
- ✓ Leucocitosis
- ✓ Hipoalbuminemia
- ✓ Coagulopatía

Se determinará la severidad de la hepatitis alcohólica a través del índice discriminador de Maddrey, por medio de la siguiente fórmula: Maddrey = 4.6

(TP Paciente en segundos- TP control en segundos)+ Bilirrubina sérica en mg/dl

Con cálculo de índice Maddrey mayor a 32 se considerará Hepatitis alcohólica severa.

Pacientes con historia de etilismo crónico.

Biopsia hepática no necesaria

Inicio de tratamiento a base de prednisona 40 mg cada 24 hr

Edad de 20-80 años sin enfermedades concomitantes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que presenten insuficiencia renal aguda, hemorragia de tubo digestivo, proceso infeccioso activo, pacientes con pruebas serológicas positivas para el virus de hepatitis B o C.

Pacientes que cursen hepatopatías causadas por otras etiologías (enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria o enfermedades autoinmunes)

Pacientes con serología positiva para VIH

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Paciente que presente efectos adversos al esteroide como infecciones, hemorragia digestiva o neoplasias.

Pacientes que presenten efectos adversos a la pentoxifilina

DISEÑO ESTADÍSTICO

MUESTRA

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa, con índice discriminatorio de Maddrey mayor a 32. Realizándose dos grupos comparativos, ambos con tratamiento esteroide al inicio, al aplicarse modelo de Lille, se designaron aleatoriamente a los grupos no respondedores a continuar con tratamiento esteroide y al otro grupo se cambió el tratamiento a pentoxifilina. Se realizaron unidades experimentales homogéneas, con muestras independientes, se asignaron aleatoriamente , un grupo de no respondedores a esteroides continuó el mismo tratamiento , y otro grupo , recibirá pentoxifilina. Se evaluó la respuesta terapéutica a esteroides y a pentoxifilina con respecto a la mortalidad.

VARIABLES

Se realizaron dos grupos en los pacientes no respondedores esteroides evaluado a través del modelo de Lille a los 7 días de tratamiento .La dosis determinada de esteroides es de 40 mg de Prednisona cada 24 hr. Grupo A se designará aquel que contiene pacientes no respondedores a esteroides , y que continuó con el mismo evaluándose su respuesta a los 28 días (que se designó como grupo control). Grupo B se designó aquel que contiene a pacientes no respondedores a esteroides, y que cambió su tratamiento a pentoxifilina a dosis de 400 mg cada 8 hr vía oral, hasta llegar a los 28 días. Posterior al

cumplimiento de 28 días de tratamiento, se evaluó resultado con respecto a la sobrevida.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLES DE INTERÉS	VARIABLES SUSTITUTAS A	VARIABLES UNIVERSALES
interés primario	interés primario	Género
Grado de encefalopatía:	Creatinina	Edad
Criterios de West Haven.	Nitrógeno ureico	Nivel socioeconómico
Escala de Child Pugh	Urea	Muerte o no muerte
Índice discriminatorio de Maddrey	Leucocitos	
AST	Neutrófilos	
ALT	Presencia de ascitis	
GGT	Ingesta de alcohol	
BT	Evolución de las bilirrubinas entre el día 0	
BD	, 7 y día 28.	
BI	Infección de vías	
FA	urinarias	
Albúmina	Sangrado de tubo	
TP	digestivo alto	
TTP		
INR		

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fórmula para el cálculo de la muestra para ensayos clínicos controlados²¹.

Cálculo de la muestra

$$N = [Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \cdot \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2 / (p_1 - p_2)$$

Donde:

- ▶ $Z_{\alpha/2} = 1.96$
- ▶ $Z_{\beta} = 0.84$
- ▶ Proporción de pacientes con tratamiento en los que se espera respuesta: 0.38
- ▶ Proporción de pacientes sin tratamiento en los que puede haber respuesta: 0.1

- ▶ $N = 35.28$

- ▶ El número de pacientes calculados por grupo es de 35 .

MEDICIONES

Se incluyeron 74 pacientes en el estudio, en donde se determinaron variables como edad, género, tiempo de bebidas, tipo de bebidas , se tomó muestras al día 0, al día 7 y al día 28 , determinándose con ellas el índice de Maddrey y el modelo de Lille. Otras variables de medición se encuentran leucocitos séricos, hemoglobina, plaquetas, tiempos de coagulación; tiempo de protrombina (TP), Radio Internacional Normalizado (INR), bilirrubinas totales, albúmina, aspartato amino transferasa (AST), alanino amino transferasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), glucosa, creatinina, sodio. Variables que se obtuvieron de los laboratorios clínicos de los hospitales donde se realizó el estudio. La determinación final fue la muerte o no muerte en los paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis de la media estadística, desviación estándar, comparación de variables con chi cuadrada y prueba de t de student de acuerdo al tipo de variables. Además de determinarse el riesgo relativo con respecto a las variables estudiadas.

Se utilizó para comparar la supervivencia entre ambos grupos se utilizó la curva de Kaplan-Meier , determinándose como significancia estadística una $p < 0.05$. La diferencia de las curvas se utilizó log-rank.

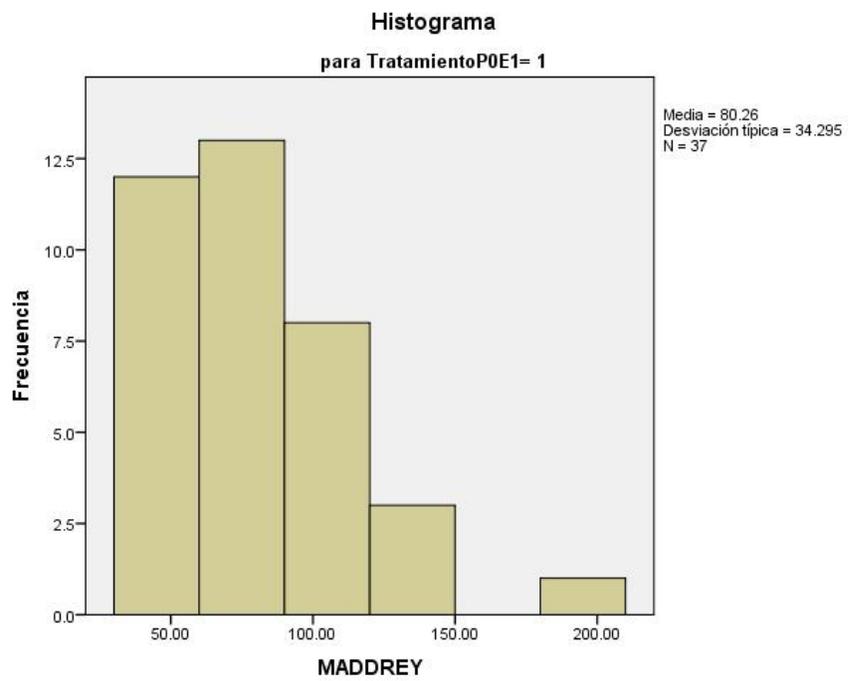
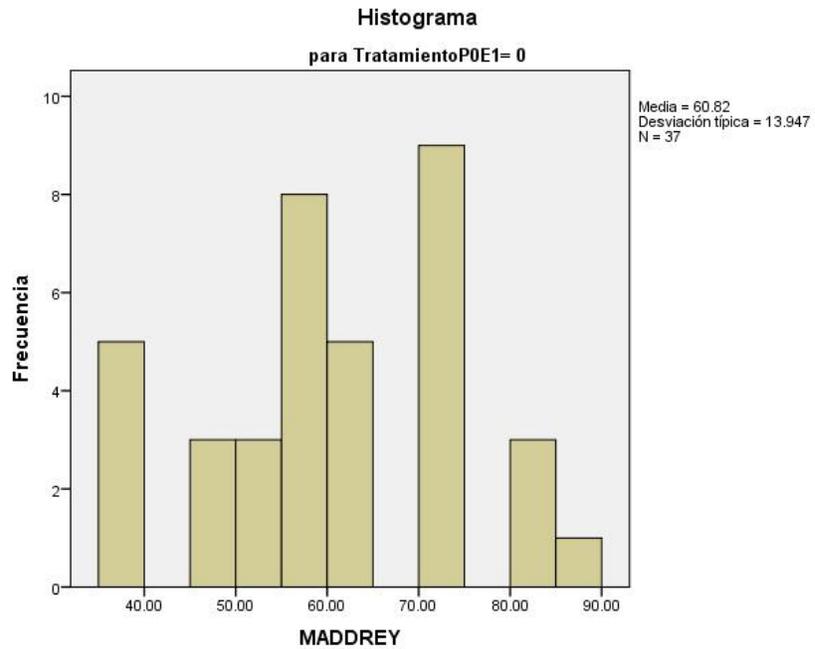
Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 74 pacientes, con clínica de hepatitis alcohólica severa de acuerdo a los antecedentes, hallazgos clínicos y determinación del índice de Maddrey, éste índice se encontró mayor en el grupo de prednisona comparado con el grupo de pentoxifilina (Tabla 1, Gráfica 1).

Descriptivos	PENTOXIFILINA	PREDNISONA
Media	60.82	80.26
Mediana	56.6	77.34
Varianza	194.52	176.14
Mínimo	37.68	33.18
Máximo	89.80	205.7
Intervalo de confianza	de 56.17-65.47	68.82-91.69

Tabla 1. Descripción estadística de índice de Maddrey , distribuida por grupos en donde se observa que el grupo de prednisona presenta el índice más elevado en comparación con pentoxifilina



Gráfica 1. En donde se muestra distribución asimétrica de la variable índice de Maddrey , en ambos grupos (en donde P0: grupo de pentoxifilina, E1 grupo de prednisona).

Se incluyeron en el estudio un total de 8 mujeres y 66 hombres, con una media de edad de 45 años (Tabla 2, gráfica 2).

Descriptivos	PENTOXIFILINA	PREDNISONA
Media	45.89	45.05
Mediana	45	44
Varianza	75.43	121.49
Mínimo	26	27
Máximo	62	83
Intervalo de confianza	43.0-48.7	41.38-48.73

Tabla 2. Estadística descriptiva de la edad, por cada grupo. En donde se observa que la media de edad fue 45 años similar en ambos grupos.

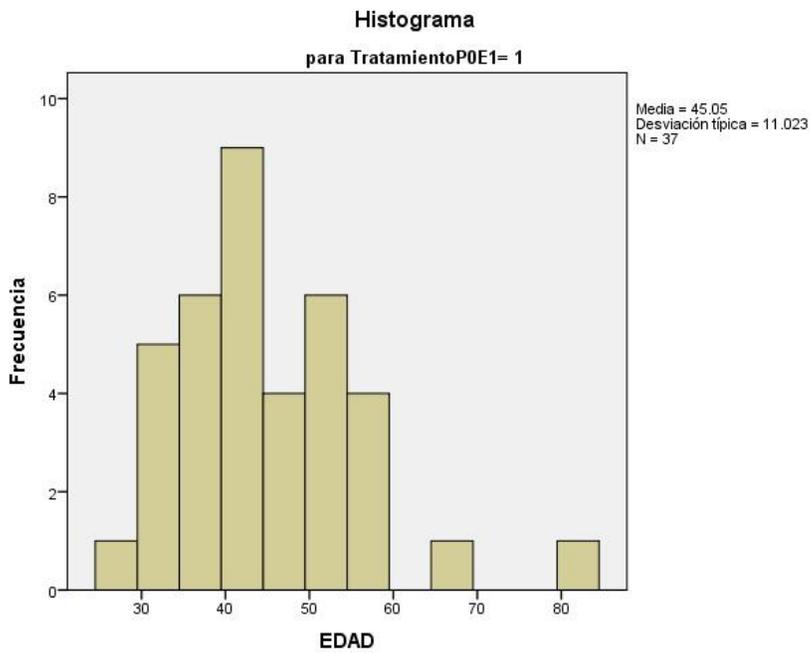
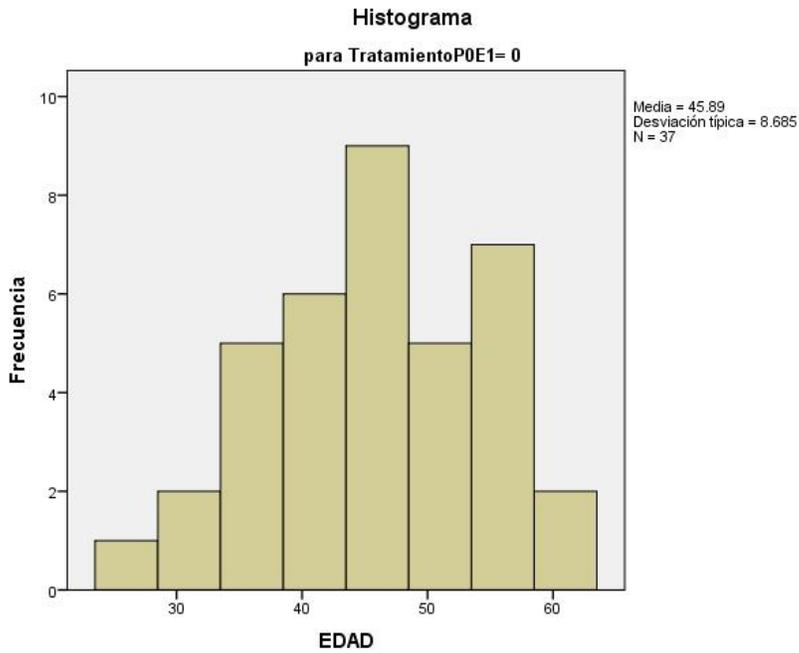


Gráfico 2. Se observan distribuciones asimétricas con respecto a la edad en ambos grupos. (PO: grupo de pentoxifilina F1: grupo no prednisona)

Una vez con diagnóstico de Hepatitis alcohólica severa, se inició tratamiento con prednisona 40 mg cada 24 horas, al día número 7, se aplicó modelo de Lille, clasificados como no respondedores cuando el índice fue mayor de 0.45, en donde se encontró que el modelo fue mayor en el grupo al que se le administró la pentoxifilina (Tabla 3, gráfico 3).

Estableciéndose un nivel de corte de 0.6 (Tabla 3.1), no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el modelo de Lille establecido >0.6 y mortalidad ($p=>0.5$). El Riesgo Relativo fue de 1.02 (95%, con un intervalo de confianza 0.51-2.01), sin obtener significancia estadística.

Descriptivos	PENTOXIFILINA	PREDNISONA
Media	0.76	0.56
Mediana	0.82	0.50
Varianza	0.03	0.01
Mínimo	0.50	0.43
Máximo	0.98	0.89
Intervalo de confianza	0.69-0.82	0.52-0.61

Tabla 3. Estadística descriptiva de resultados modelo de Lille en ambos grupos. En donde se observa la media entre los grupos.

		Valor	gl	Sig. Asintótica bilateral	Sig. Exacta bilateral	Sig. Exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	de	.004	1	0.951		
Corrección por continuidad	por	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	de	0.004	1	0.951	1.000	.575
Asociación lineal por lineal	por	0.004	1	0.952		
N de casos válidos		74				

Tabla 3.1 Prueba de chi cuadrada. Resultados del modelo de Lille con relación a la mortalidad. No se observa una relación significativa. Se utilizó un valor de corte de 0.60 para mostrar si existe relación entre la mortalidad y el modelo de Lille, lo cual no tuvo significancia estadística

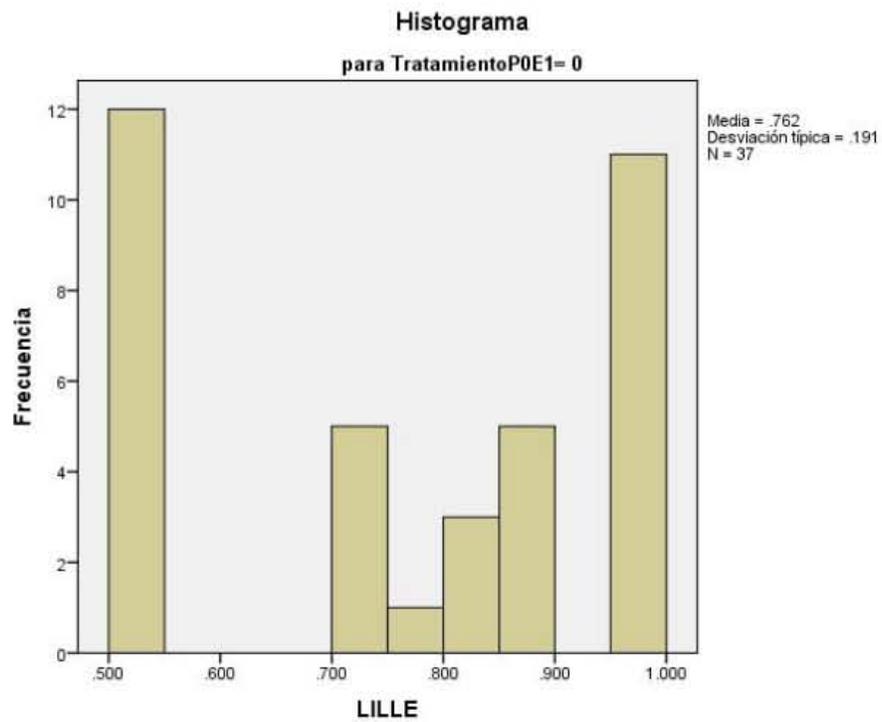
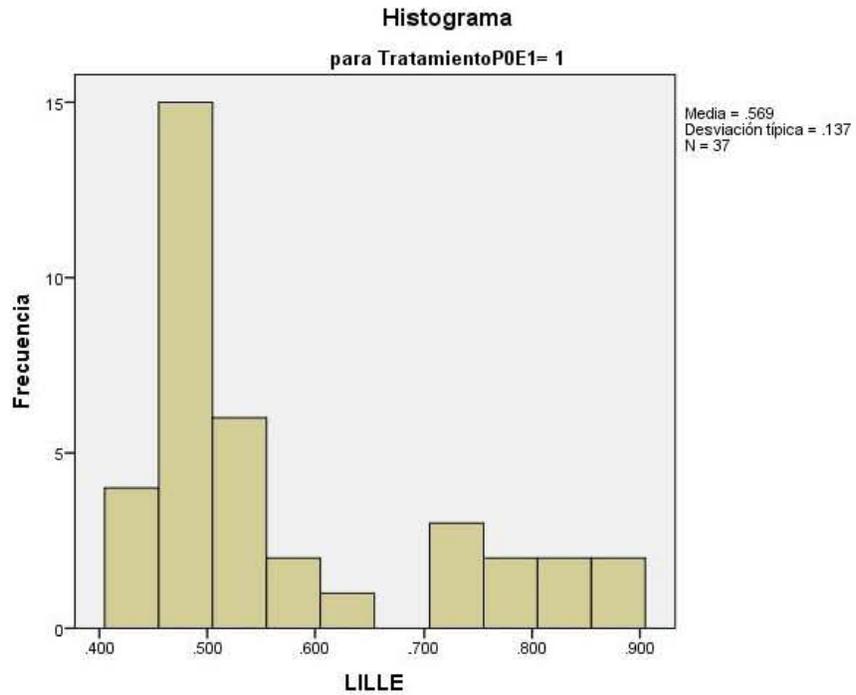


Gráfico 3. Se observó que el mayor índice del modelo de Lille se obtuvo en el grupo de pentoxifilina, en comparación con el grupo de prednisona.

Se asignaron 37 pacientes al grupo de Pentoxifilina y 37 al grupo de prednisona, de manera aleatorizada . En cuanto al desenlace primario (Tabla 4), se encontró una asociación protectora estadísticamente significativa ($p < 0.01$) con el uso de pentoxifilina para presentar muerte (Gráfica 4), en comparación con prednisona (Tabla 5). El Riesgo Relativo fue de 0.35 (95% con un intervalo de confianza de 0.15-0.79) lo cual de manera significativa indica que es un factor protector(Tabla 6).

	MUERTE	NO MUERTE	Total
TRATAMIENTO PENTOXIFILINA	6	31	37
TRATAMIENTO PREDNISONA	17	20	37
TOTAL	23	51	74

Tabla 4. Tabla de contingencia en donde se describen los pacientes que fallecieron y sobrevivieron en el estudio, divididos por grupos asignados

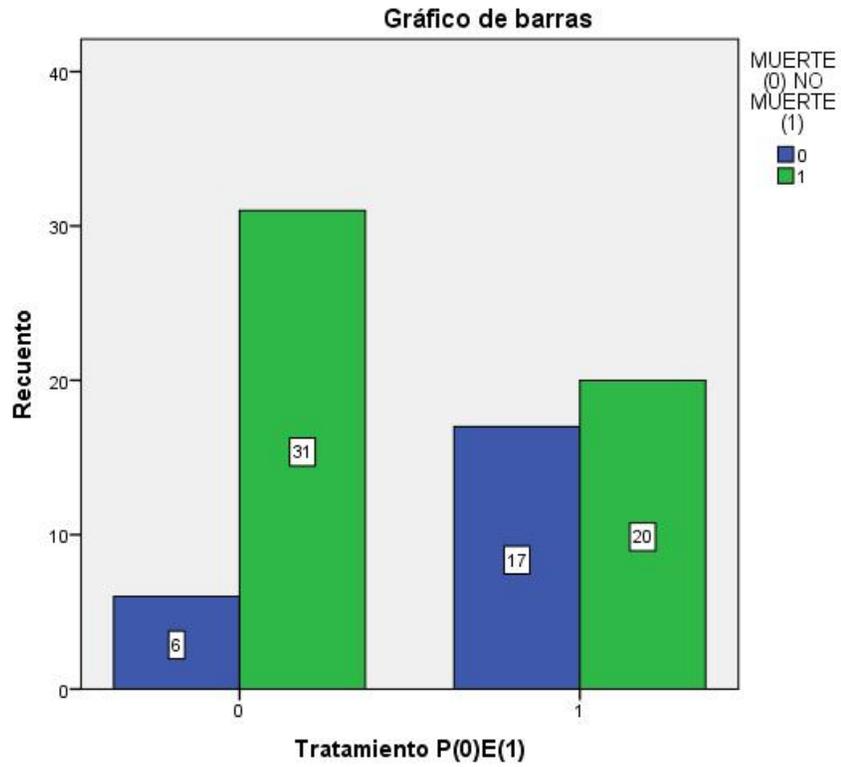


Gráfico 4. Se encuentran las gráficas representativas de los grupos de Muerte y no muerte, en donde se evidencia que la mortalidad fue mayor en el grupo de tratamiento predhisona.

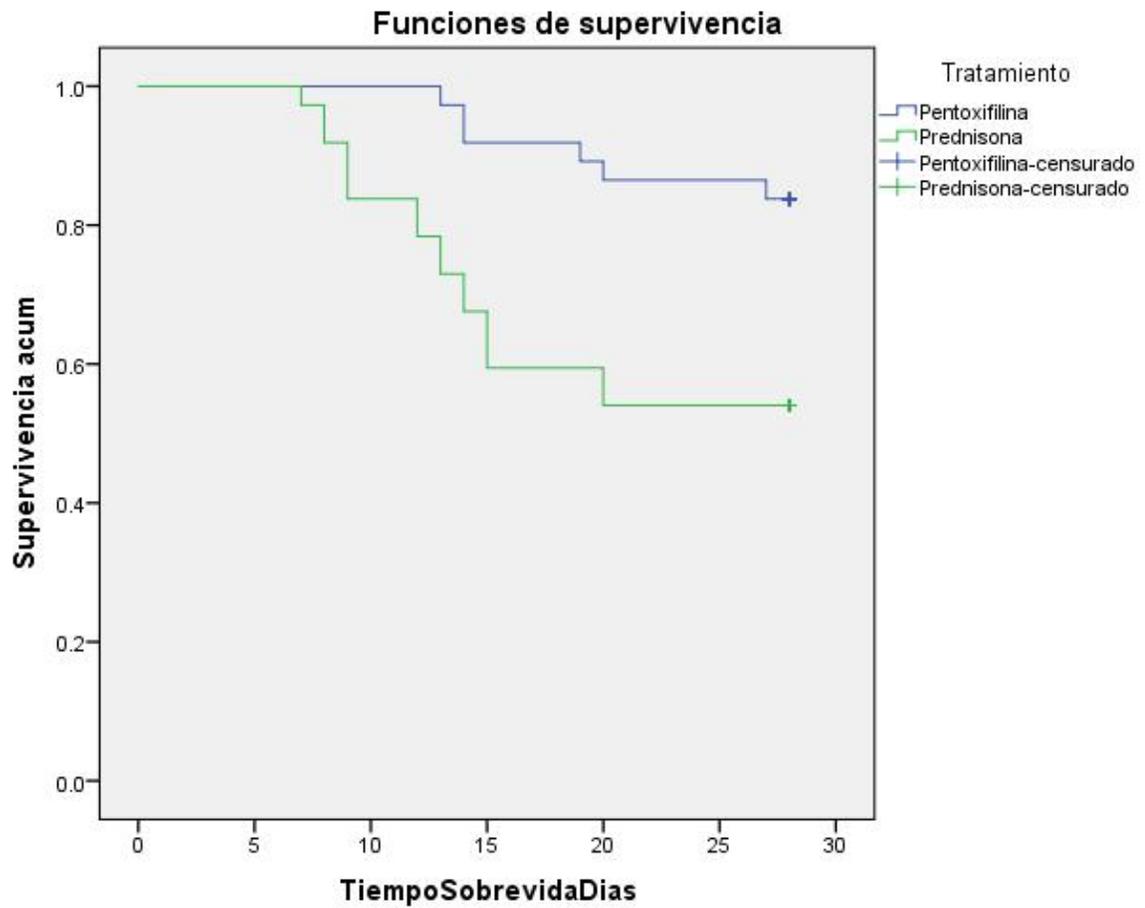
		Valor	gl	Sig. (bilateral)	Asintótica	Sig. (bilateral)	Exacta	Sig (unilateral)	exacta
Chi-cuadrado	de	7.633	1	.006					
Pearson									
Corrección	por	6.309	1	.012					
continuidad									
Razón	de	7.874	1	0.005					
verosimilitudes									
Estadístico	de					0.011		0.006	
Fisher									
Asociación lineal por		7.530	1	0.006					
lineal									
N de casos válidos		74							

Tabla 5. Prueba de chi cuadrado. En donde se observa que al realizar el análisis estadístico de la variable muerte o no muerte, se encuentra asociación significativamente estadística con respecto a la mortalidad a favor del grupo de pentoxifilina.

	Valor	Inferior	Superior
Razón de las ventajas para tratamiento	.228	.077	.675
Para la cohorte Muerte /No muerte	.353	.157	.795
Para cohorte Muerte/No muerte	1.550	1.115	2.154
N de casos válidos	74		

Tabla 6. Estimación de riesgo . Se demuestra el intervalo de confianza que existe con respecto al riesgo relativo, el cual se interpreta como factor protector a mortalidad para el grupo de pentoxifilina, con respecto a la mortalidad

Al comparar la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó en las curvas de Kaplan-Meier mayor supervivencia con el uso de la Pentoxifilina (Gráfica 5). Para evaluar la diferencia de las curvas se utilizó log-rank, detectando significancia estadística en la diferencia encontrada a favor de Pentoxifilina.



Gráfica 5. Se observa la comparación de las gráficas de supervivencia , que la pentoxifilina se asocia a mayor supervivencia, en comparación con el grupo de prednisona. Lo cual al analizarse por medio de log-rank se observó significancia estadística.

DISCUSIÓN

El tratamiento para hepatitis alcohólica severa sigue siendo a base de esteroides, a pesar de los resultados favorables de la pentoxifilina, no se recomienda actualmente como primera línea de tratamiento, debido a la falta de pruebas de su eficacia en comparación con el estándar. De BK y cols²¹ evaluaron en un estudio aleatorizado doble ciego la ventaja de la pentoxifilina más prednisolona en el tratamiento de la hepatitis alcohólica severa, donde se observó una reducción de la mortalidad de los pacientes después del tratamiento con pentoxifilina, lo cual apoya a la hipótesis planteada en nuestro estudio, el cual demuestra que el tratamiento con pentoxifilina como rescate en pacientes no respondedores a esteroides se asoció a mayor sobrevivencia, lo cual contrasta con el estudio de Mc Cullough²² quien no encuentra la suficiente evidencia para determinar a la pentoxifilina como primera línea. A pesar de ello, varios expertos franceses consideran que la pentoxifilina es una alternativa razonable a los corticoesteroides para los casos de hepatitis alcohólica grave, Akriadiadis y colaboradores²³ demostraron que existía un resultado favorable con respecto a la sobrevivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa comparado en placebo, además de disminución del síndrome hepatorenal, pero utilizando ambos tratamientos como de primera línea. El estudio de De BK y cols. Es el primero en comparar los resultados en la sobrevivencia de pentoxifilina contra esteroides, radicando la ventaja en la prevención del síndrome hepatorenal. Basados en el mecanismo sobre el cual la pentoxifilina actúa sobre el factor de necrosis tumoral, se da explicación al efecto positivo de este

fármaco en la función renal de los pacientes con hepatitis alcohólica, a nivel de la microcirculación²⁴, este efecto protector también hemodinámicamente hablando nos conlleva a una mejoría en la supervivencia de los pacientes. Si bien el resultado obtenido con respecto a la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica en nuestro estudio, evidenció que se asoció significativamente el uso de pentoxifilina como tratamiento alternativo en no respondedores a esteroides, previamente evaluado su falta de respuesta con el modelo de Lille (determinado con un índice >0.45) con una probabilidad estadística muy importante, además de asociarse como un factor protector de mortalidad con un riesgo relativo menor a 1, lo cual no se ha descrito en la literatura. En nuestro estudio se corrobora que el género más afectado por esta entidad sigue siendo el masculino como ya se ha comentado en literatura previa. El modelo de Lille con índice de corte mayor a 0.6 no fue estadísticamente significativo con respecto a la mortalidad, por lo cual ya bien demostrado que este índice determina la mortalidad a los 6 meses²⁵, en nuestro estudio no se encuentra significancia estadística para cortes mayores a 0.45 con respecto a la mortalidad a los 7 y 28 días de tratamiento. Con respecto al síndrome hepatorenal en este estudio no se pudo evaluar, debido a que no era un objetivo, y que los pacientes presentaron comorbilidades que permitían descartar este síndrome de acuerdo a los criterios diagnósticos²⁶.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados se puede concluir que la pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes con hepatitis alcohólica severa (índice de Maddrey >32) , no respondedores a tratamiento con esteroides , determinado con un modelo de Lille mayor a 0.45 al séptimo día de tratamiento, mejora la sobrevida , y actúa como factor protector de mortalidad en estos pacientes evaluados hasta los 28 días. Por lo cual se considera que la relevancia de este estudio conlleva a la toma de decisiones como el retirar el esteroide y optar por esta alternativa farmacológica, ventaja que se puede llevar al tiempo de hospitalización, y costes económicos ya que el tratamiento puede darse de manera oral. Este estudio ofrece pautas para nuevos ensayos utilizando diversos fármacos como N- acetil cisteína, vitamina E , como tratamiento coadyuvante o nuevo rescate en pacientes no respondedores a esteroides, que según bibliografías actuales pueden ser prometedores .

BIBLIOGRAFÍA:

1. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 2008. Principales causas de mortalidad general. México, D.F.: SSA, 2008:69.
2. Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. **Br Med J** 1961; 2: 1113-1119
3. Higuera-de la Tijera , et al. Hepatitis alcohólica. **Rev Med Hosp Gen Mex.** 2009;72 (4):215-221
4. Rodríguez, A. 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 et al. **N Engl J Med** 2009; 360:2758-2769
6. Cho CHP, Hong JK. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child Turcotte Pugh scores over time for his prediction of complications of liver cirrhosis. **Liver international** 2009;1:221-226
7. Sass, D, Obaid S. Alcoholic Hepatitis. **Clin Liver Dis** 10 (2006) 219-237
8. Hepatitis alcohólica. **Rev Med Hosp Gen Mex** 2009; 72 (4): 215-221
9. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. **World J Gastroenterol** 2010 October 21; 16(39): 4905-4912
10. Babineaux, Michael. General aspects of the treatment of alcoholic hepatitis. **World J Hepatol.** 20 May 27; 3(5): 25-29

11. Forrest EH, Evans CJ. The acute alcoholic hepatitis scoring system (Glasgow) improves the prediction of short and medium-term mortality. **Hepatology** 2003; 38(S1):264-265.
12. Alessandria C, Odogan O. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. **Hepatology** 2005; 41: 1282.
13. Mendenhall CL, Anderson. Protein-Calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. **Am J Med** 1984;76:211-222
14. O'Shea, McCullough A. Treatment of Alcoholic Hepatitis. **Clin Liver Dis** 9 108-134
15. Chung T, Martin CS, Winters KC. Diagnosis, course, and assessment of alcohol abuse and dependence in adolescents. **Recent Dev Alcohol** 2005;17: 5-27
16. Cabré E. Short and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. **Hepatology** 2000;32:36-42
17. Mendenhall CL. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. **J Am Coll Nutr** 1995;14:152-158
18. Lucey, Michael R, et al. Alcoholic Hepatitis. **N Engl J Med** 2009;360:2758-69

19. Brailon, Alain. Severe alcoholic hepatitis: glucocorticoid saves lives and transplantation is promising. **World J Gastroenterol** 2011 May 21; 17(19): 2454
20. Actas Médicas Costarricenses AMC. Vol. 50(1), Enero-Marzo 2008.
21. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. **World J Gastroenterol** 2009;15 : 1613-1619
22. Mc Cullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. **Am J Gastroenterol** 1998, 93:2022-2036.
23. Akiviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. **Gastroenterology** 2000;119: 1637-1648.
24. Mc Clain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelmas M, Hill D. Cytokines in alcoholic liver disease. **Semin Liver Dis** 1999;19:205-219.
25. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L. The Lille Model: A new Tool for Therapeutic Strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. **Hepatology**, Vol. 45, No. 6, 2007.
26. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. **Hepatogastroenterology**. 2010; 57(102-103):1279-84.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____

Firma del Participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

Si es analfabeto

Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debiera seleccionarse por el participante y no debiera tener conexión con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos debieran incluir su huella dactilar también.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo _____ **Y Huella dactilar del participante**

Firma del testigo _____

Fecha _____

Día/mes/año

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____

Fecha _____

Día/mes/año

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado _____ **(iniciales del investigador/asistente)**