



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

EL USO DE PENTOXIFILINA ASOCIADA CIPROFLOXACINO MEJORA LA  
SEVERIDAD DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA NO CANDIDATO AL USO DE  
ESTEROIDE

## TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

**GONZÁLEZ MARTÍNEZ JORGE**

DIRECTORES DE TESIS:

**DRA. MARIA GUADALUPE FLORES ALCANTAR**

HOSPITAL GENERAL DE XOCO

**DRA. LETICIA RODRIGUEZ LÓPEZ**

**DR. DANIEL. R. BENITEZ MALDONADO**

HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.

## **INDICE**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN 1

MATERIAL Y MÉTODOS 9

RESULTADOS 15

DISCUSIÓN 20

CONCLUSIONES 22

RECOMENDACIONES 23

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24

## RESUMEN

Objetivo General: Determinar si hay mejoría de la severidad por el índice de Maddrey de la hepatitis alcohólica severa no candidato al uso de esteroide con el uso asociado de pentoxifilina y ciprofloxacino.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico controlado. Se determinó la mortalidad, media estadística, desviación estándar, prueba de Kolmogorov-smirnov,  $\chi^2$ , prueba t de Student, riesgo relativo, curva de Kaplan-Meier, El análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 25.

Resultados: se realizó un análisis de 40 pacientes, se formaron 2 grupos: pentoxifilina (n=20) y pentoxifilina/ciprofloxacino (n= 20), La severidad por el índice Maddrey fue menor en los pacientes que recibieron pentoxifilina, (p<0.003), riesgo relativo de 0.60 (IC de 95%: 0.22-1.6) con asociación protectora estadísticamente significativa. Durante el estudio fallecieron 3 pacientes del grupo de pentoxifilina y 6 pacientes del grupo pentoxifilina/ciprofloxacino. Al comparar la supervivencia no se observó diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier.

Conclusión: en pacientes con hepatitis alcohólica severa no candidatos al uso de esteroides, la pentoxifilina mejora la severidad y es un factor protector contra la mortalidad. Y no se observa beneficio de medicamentos que aumenten sus concentraciones plasmáticas.

Palabras clave: hepatitis alcohólica grave, tratamiento, pentoxifilina.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática alcohólica describe un espectro de afecciones que van desde el hígado graso reversible hasta la hepatitis alcohólica (HA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La Hepatitis alcohólica es un síndrome clínico distinto causado por el abuso crónico de alcohol y tiene un pronóstico particularmente desfavorable, con una mortalidad de 28 días que oscila entre el 30% y el 50%.<sup>1</sup> Alcoholismo es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. Los grupos de edad más afectados corresponden a los que se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida.

La cantidad y duración de la ingesta de alcohol son los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatitis alcohólica, existe una observación atribuida al efecto de los estrógenos sobre el estrés oxidativo y la inflamación, los niveles más bajos de alcohol deshidrogenasa gástrica que resultan en un metabolismo del alcohol de primer paso más lento y un mayor contenido de grasa corporal que causa un menor volumen de distribución por el alcohol que en los hombres.<sup>4</sup> La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se ha descrito como síntomas frecuentes. La ictericia y la coagulopatía son características clínicas de la hepatitis alcohólica grave. Los hallazgos histológicos se caracterizan por inflamación parenquimatosa y daño hepatocelular, aunque solo se requiere una biopsia cuando existe incertidumbre diagnóstica; Los hallazgos clínicos suelen ser suficientes para un diagnóstico preciso.<sup>9</sup>

Fisiopatológicamente el alcohol interrumpe la barrera intestinal, permitiendo lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas para viajar a la hígado a través de la vena porta. Estos lipopolisacáridos a continuación, enlazan y activan las células de Kupffer sinusoidales, dando lugar a la producción de citoquinas tales como el factor de necrosis tumoral alfa, Interleucina 1, y el factor de crecimiento transformante beta. Estas citoquinas promueven la inflamación de hepatocitos. Inflamación, apoptosis y necrosis.

El cuadro clínico de la hepatitis alcohólica es inespecífico; de hecho presenta un amplio espectro, el signo cardinal es una ictericia de rápida evolución, en ocasiones asociada a astenia, letargia, anorexia, dolor en hipocondrio derecho y fiebre. Además de los estigmas de hepatopatía alcohólica como hepatomegalia dolorosa, signos de desnutrición proteico calórica, telangiectasias, rubor facial, ginecomastia, ascitis, entre otros también puede presentarse como una hepatitis colestásica con hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas (AST >ALT 2 veces, generalmente la elevación es inferior a 300 UI/mL) y aumento de la fosfatasa alcalina. Las formas graves de presentación. Incluyen la insuficiencia hepática, donde se encuentra encefalopatía, coagulopatía y aumento de la ascitis, sepsis y síndrome hepatorenal.<sup>17</sup>

El diagnóstico diferencial de HA incluye la esteatosis hepática no alcohólica, hepatitis viral aguda o crónica, lesión hepática inducida por fármacos, enfermedad de Wilson fulminante, hepatitis autoinmune, deficiencia de  $\alpha$ -1 antitripsina, absceso hepático, colangitis y la descompensación asociado al carcinoma hepatocelular. Los hallazgos en la biopsia hepática pueden confirmar el diagnóstico pero no es necesaria para realizarlo. La histología se caracteriza

infiltración neutrofílica, degeneración en globo de los hepatocitos, necrosis y fibrosis irregular en el espacio perivenular y perisinusoidal de Disse (fibrosis chickenwire) e inclusiones hialinas de Mallory.<sup>17</sup>

La gravedad de la hepatitis alcohólica se define convencionalmente por la función discriminante de Maddrey. un valor de 32 o más indica una hepatitis alcohólica grave que conlleva un pronóstico adverso. La hospitalización relacionada con hepatitis alcohólica, a pesar de la disminución en la tasa de mortalidad hospitalaria. Se observaron aumentos sustanciales en el costo de la atención médica y la utilización entre los pacientes con HA hospitalizados.<sup>2</sup> A pesar de los tratamientos actuales, alrededor del 25% de los pacientes con hepatitis alcohólica severa eventualmente mueren de esta enfermedad. La insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la infección son las tres principales causas de muerte: 55.47, 21.17 y 7.30%, respectivamente.<sup>8</sup>

Los corticosteroides o pentoxifilina son las opciones de tratamiento farmacológico actuales, pero proporcionan solo alrededor del 50% de beneficio de supervivencia. Estos agentes se recomiendan para pacientes con función discriminante modificada (mDF)  $\geq 32$  o Modelo para puntaje de enfermedad hepática en etapa terminal  $\geq 18$ .<sup>12</sup>

Los defensores del tratamiento con glucocorticoides citan una reducción significativa en la mortalidad a corto plazo, mientras que los detractores plantean preguntas sobre los riesgos de sepsis y hemorragia gastrointestinal con la terapia con glucocorticoides. Muchos pacientes tienen contraindicaciones a los corticosteroides, limitando su uso generalizado. La pentoxifilina puede

tener un beneficio de supervivencia si los corticosteroides están contraindicados.<sup>9</sup>

El papel de los corticosteroides es controvertido ya que los resultados de los ensayos han sido inconsistentes, mientras que el papel de la pentoxifilina requiere confirmación, ya que solo se ha publicado un ensayo controlado con placebo previo.<sup>16</sup> La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasa; que disminuye la transcripción de los genes del factor de necrosis tumoral; por ello ha sido usado para el tratamiento de la hepatitis alcohólica severa demostrándose que disminuye la falla hepatorenal y, con ello, mejora la supervivencia.<sup>3</sup>

La mortalidad a los 28 días entre los pacientes con puntuaciones de función discriminante de 32 o más fue del 20% entre los que recibieron tratamiento con prednisolona, en comparación con el 34% entre los que recibieron placebo ( $P < 0,001$ ). Y con respecto a la pentoxifilina la mortalidad fue de 24.6% en el grupo de pentoxifilina en comparación con 46.1% en el grupo de placebo ( $P = 0.04$ ).<sup>6</sup>

La hepatitis alcohólica es una condición altamente mórbida con pocos tratamientos efectivos. La mortalidad por hepatitis alcohólica ha mejorado en las últimas décadas gracias a un mejor manejo de las complicaciones, pero sigue siendo formidable. Los avances significativos en el resultado del paciente esperan el desarrollo de terapias más eficaces para la hepatitis alcohólica.<sup>8</sup>

La investigación actual y futura debe centrarse en las terapias dirigidas para la HA grave y en aquellos que no logran el tratamiento de primera línea.



La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina y su modulación inmunológica incluye un aumento de la deformabilidad de los leucocitos y la quimiotaxis, una disminución de la adhesión de leucocitos endoteliales, una disminución de la desgranulación de los neutrófilos y la liberación de superóxidos, una disminución de la producción del factor de necrosis tumoral derivado de los monocitos, una disminución de la capacidad de respuesta de los leucocitos a la interleucina 1 y un factor de necrosis tumoral , y disminuyó la actividad de las células asesinas naturales.<sup>3</sup> Las quinolonas pueden incrementar el efecto y los niveles de las metilxantinas.<sup>4</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La hepatitis alcohólica es una enfermedad de alta incidencia en nuestro medio, y una de las principales causas de mortalidad en la población de adultos jóvenes.

Se deben buscar nuevos tratamientos en búsqueda de mejorar la mortalidad de dicho padecimiento cuando se contraíndica el tratamiento de elección.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la hepatitis Alcohólica severa que está contraindicado el uso de esteroide, el tratamiento de segunda línea es la pentoxifilina con mejoría en las tasas de mortalidad. La asociación de pentoxifilina con un fármaco que aumente su concentración plasmática (ciprofloxacino), podrá mejorar las tasas de mortalidad en comparación con su uso solo.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe mejoría de la severidad de la hepatitis alcohólica severa no candidato al uso de esteroide con el uso de pentoxifilina asociada al ciprofloxacino?

## HIPOTESIS

### NULA

No existe diferencia en el índice de severidad de la hepatitis alcohólica severa con el uso de pentoxifilina asociada ciprofloxacino.

### ALTERNA

Existe diferencia en el índice de severidad de la hepatitis alcohólica severa con el uso de pentoxifilina asociada ciprofloxacino.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar si hay mejoría de la severidad de la hepatitis alcohólica con el uso asociado de pentoxifilina con el ciprofloxacino.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar si existe mejoría de la función renal en pacientes con hepatitis alcohólica severa que usen pentoxifilina más ciprofloxacino.
- Determinar si hay mejoría de las cifra de bilirrubina total en pacientes con hepatitis alcohólica severa que se usen pentoxifilina mas ciprofloxacino
- Conocer los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes tratados con pentoxifilina más ciprofloxacino.
- Comparar los resultados de la pentoxifilina sola vs pentoxifilina más ciprofloxacino en la hepatitis alcohólica severa.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizo un estudio tipo experimental, longitudinal, analítico, con diseño ensayo clínico en el cual estudiamos a pacientes provenientes del Hospital General de Ticomán, Hospital General de Xoco, Hospital General Tlahuac de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México de mayo de 2017 a marzo de 2019. Que estuvieron hospitalizados con el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa por el índice de Maddrey mayor o igual a 32 puntos, que no eran candidatos al uso de esteroide por la presencia de sangrado de tubo digestivo, encefalopatía hepática, lesión renal e infección.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Ingreso al piso de medicina interna con diagnóstico de hepatitis Alcohólica severa determinada por clínica y bioquímica.
- Hombre y mujeres de edad entre 20-60 años.
- Antecedente de etilismo crónico.
- Índice de Maddrey mayor 32.
- Contraindicación de uso de esteroides.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes que se den de alta voluntaria.
- Efectos adversos al uso de pentoxifilina mas ciprofloxacino

## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE (índice / indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONA L	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Índice madre	independiente	-escala de severidad de la hepatitis alcohólica	Cuantitativa discreta.	Igual o mayor 32pts
Días de hospitalización	dependiente	Se contarán los días que los pacientes se encuentren hospitalizados, desde su ingreso a urgencias y su egreso del piso de medicina interna.	Cuantitativa discreta.	0 a infinito
Edad	independiente	Se determinará la edad de los pacientes que se internan por HA.	Cuantitativa continua.	20-60 años
sexo	independiente	Se determinará el sexo de los pacientes que se internan por HA	Categoría dicotómica	Hombre – Mujer.
Bilirrubina total	dependiente	Se determinará la concentración	Cuantitativa discreta.	mg/dl

		serica de la bilirrubina total a su ingreso y egreso de la hospitalización.		
Índice nacional racionalizado (INR)	dependiente	Se determinará el INR a su ingreso y egreso de la hospitalización.	Cuantitativa discreta.	unidades
Creatinina sérica	dependiente	Se determinara la concentración serica de la creatinina a su ingreso y egreso de la hospitalización.	Cuantitativa discreta	mg/dl.
Leucocitos	dependiente	Se determinara la cantidad de células blancas a su ingreso y egreso de la hospitalización.	Cuantitativa discreta	
Infección	independiente	Se determina si existe alguna infección a su ingreso por HA.	Categórica dicotómica	Si-No.
Sangrado de tubo digestivo	independiente	Se determinara si existe alguna infección a su ingreso por HA.	Categórica dicotómica	Si-No.

## CALCULO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó con la siguiente fórmula para cálculo de la muestra para ensayos clínicos controlados.

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

Donde:

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 0.84$$

P1 = proporción del primer grupo 0.35.

P2 = proporción del segundo grupo: 0.1.

N para cada grupo = 15.3

Por lo que de manera aleatoria 20 pacientes se asignaron al grupo de pentoxifilina y 20 al grupo de pentoxifilina más ciprofloxacino.

## TIPO DE MUESTREO

Por conveniencia



## FUENTE DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EXPEDIENTE	NOMBRE	EDAD	SEXO	MADREY INICIAL	MADREY FINAL	
DIAS DE HOSPITALIZACION	STD	LESION RENAL	ENCEFALOPATIA HEPATICA	CREATININA	INR	BT

## CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2016	2017
PREPARACIÓN DE PROTOCOLO	MARZO A DICIEMBRE	ENERO A ABRIL
SOMETER EL PROTOCOLO A COMITÉ DE INVESTIGACION		MAYO
RECLUTAMIENTO MUESTRA		MAYO-DICIEMBRE
ANALISIS DE LA MUESTRA		ENERO-FEBRERO 2018
ANALISIS DE RESULTADOS Y PUBLICACION DE TESIS		MARZO-MAYO 2018

## ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis de la media estadística, desviación estándar, prueba de Kolmogorov-smirnov,  $\chi^2$  para distribución y comparación de variables respectivamente y prueba t de Student de acuerdo con el tipo de variable. Además, se determinó el riesgo relativo con respecto a las variables estudiadas. Para comparar la supervivencia entre ambos grupos se utilizó la curva de Kaplan-Meier, la significación estadística se estableció con una  $p \leq 0.05$ . Para el análisis de la diferencia de las curvas se utilizó log-rank y para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25.

## ETAPAS

Primera Etapa: Inclusión de pacientes, revisión de expedientes

Segunda Etapa: Evaluación de datos y análisis de resultados.

Tercera Etapa: Realización de conclusiones.

Cuarta Etapa: Preparación de Manuscrito y Publicación

## ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la investigación: riesgo mayor al mínimo

Medidas de seguridad: lavado de manos, equipo de protección personal (guantes, cubre bocas), uso de fármacos ajustados a la función renal.

## RESULTADOS

Se analizaron 40 pacientes en el estudio, 8 mujeres y 32 hombres (tabla I), la media de edad 38.7 años, sexo masculino más frecuente. Con hepatitis alcohólica severa. de acuerdo con los antecedentes, hallazgos clínicos y determinación del índice de Maddrey a su ingreso y egreso del piso de medicina interna (Tabla II y III). La asignación del grupo de tratamiento se realizó al azar, En el grupo de pentoxifilina la puntuación media de Maddrey fue 52.6 y 40.2 (inicio y final, respectivamente), y en el grupo de pentoxifilina mas ciprofloxacino la puntuación media fue inicial 51.6 y final 47.5 de Maddrey, Una vez efectuado el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa, se inició tratamiento con pentoxifilina a dosis de 400 mg cada 8 horas vs pentoxifilina 400mg mas ciprofloxacino 500mg cada 12 horas, ajustando ambos medicamentos a la función renal en presencia de lesión renal aguda.

Tabla I. Variables demográficas

Variable	Pentoxifilina (n=20)	Pentoxifilina/ ciprofloxacino (n=20)	P
Sexo			
Masculino	17 (85%)	15 (75%)	0.11
femenino	3 (15%)	5 (25%)	
Edad (años)	39.9 +/- 6	37.5 +/- 8	0.16
Contraindicaciones			
lesión renal	5(25%)	12 (60%)	0.042
STD	2(10%)	8 (40%)	0.048
EH	9 (45%)	7 (35%)	0.09
Infección activa	6 (30%)	5 (25%)	0.10
Días estancia hospitalaria	16.9 +/- 5	14.9 +/- 7	0.12

STD= sangrado de tubo digestivo, EH= encefalopatía hepática,

Tabla II. Descripción estadística del Índice de Maddrey en el grupo tratado con pentoxifilina.

Descriptivos	Maddrey Inicial	Maddrey Final
Media	52.6	40.2
Mediana	44.8	28.3
Varianza	502.6	886
Mínimo	32	22
Máximo	104	115
Intervalos de confianza	42.1-63	26.2-54.1

Tabla III. Descripción estadística del Índice de Maddrey en el grupo tratado con pentoxifilina más ciprofloxacino.

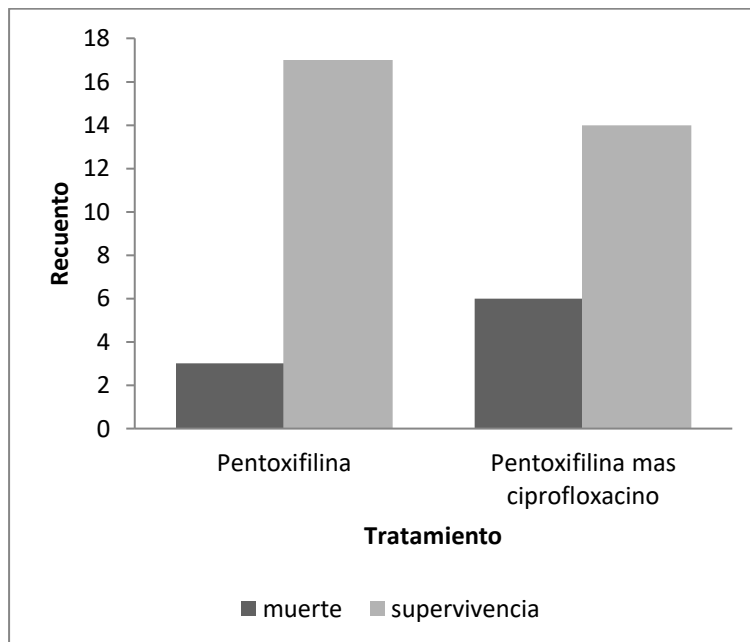
Descriptivos	Maddrey Inicial	Maddrey Final
Media	51.3	47.5
Mediana	46.9	29.4
Varianza	354	1035
Mínimo	32	25.6
Máximo	103	111
Intervalos de confianza	42.5-60.1	34.9-65.1

En cuanto al desenlace primario (Tabla II y III), se encontró una disminución del índice de Maddrey estadísticamente significativa ( $p= 0.003$ ), IC 95% (4.7-19.9) en el grupo de pentoxifilina vs en grupo de pentoxifilina/ciprofloxacino con una  $p=0.78$ , IC 95% (-8.6-11.2) en la severidad de la hepatitis alcohólica medida por índice Maddrey. En cuanto a la mortalidad se observó un menor número en el grupo de pentoxifilina (Tabla IV y Figura 1),

Tabla IV. Distribución de la supervivencia por grupo de tratamiento.

	Muerte	Supervivencia	Total
Pentoxifilina	3	17	20
Pentoxifilina/ ciprofloxacino	6	14	20
Total	9	31	40

Figura 1. Distribución de la mortalidad por grupo de tratamiento.



El riesgo relativo fue de 0.60 (IC de 95%: 0.22-1.6), lo que indica de manera significativa que es un factor protector (tabla V). Al comparar con las curvas de Kaplan-Meier la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó mayor supervivencia con la pentoxifilina (Figura 2). Para evaluar la diferencia de las curvas se utilizó log-rank, sin significación estadística (Tabla VI). Con respecto a las otras variables se encontró que dentro de las contraindicaciones al uso de esteroide en el grupo 2 la presencia de lesión renal aguda y STD tienen significancia estadística (Tabla I).

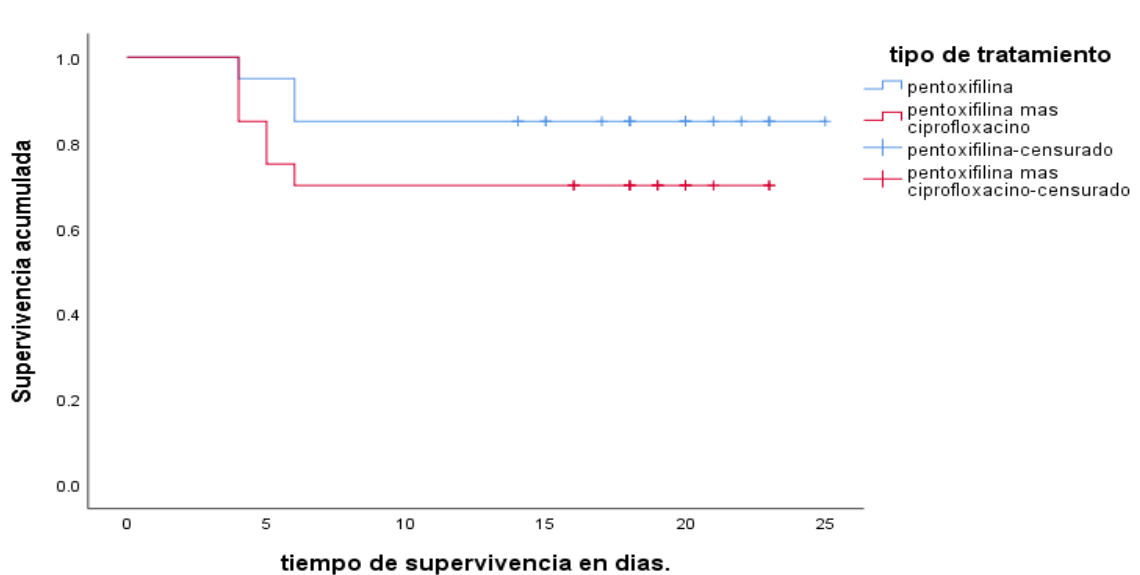
Tabla V. Estimación de riesgo. Intervalo de confianza con respecto al riesgo relativo que se interpreta como factor protector contra la mortalidad en el grupo de pentoxifilina.

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para estado (muerto /censurado)	.412	.087	1.952
Para cohorte tipo de tratamiento = pentoxifilina	.608	.229	1.616
Para cohorte tipo de tratamiento = pentoxifilina mas ciprofloxacino	1.476	.808	2.698
N de casos válidos	40		

Tabla VI. Prueba de X2. Variable o supervivencia

	valor	gl	Significación Asintótica (bilateral)	Significación Exacta (bilateral)	Significación Exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.290	1	.256		
Corrección de continuidad	.573	1	.449		
Razón de verosimilitud	1.310	1	.252		
Prueba exacta de Fisher				.451	.225
Asociación lineal por lineal	1.258	1	.262		
N de casos válidos	40				

Figura 2. Comparación de las gráficas de supervivencia. La pentoxifilina se asocia con mayor supervivencia que la pentoxifilina mas ciprofloxacino.



## DISCUSIÓN

Actualmente, la pentoxifilina sigue siendo una opción cuando los corticosteroides están contraindicados, pero en muchos centros, este medicamento es un tratamiento de primera línea para pacientes con AH grave.<sup>11</sup> aun que también la pentoxifilina fue ineficaz como opción de rescate para los no respondedores de los corticosteroides, o como adyuvante de los corticosteroides.

En un ensayo controlado aleatorio doble ciego, la pentoxifilina se comparó con prednisolona para el tratamiento de HA grave. El estudio demostró una ventaja de pentoxifilina sobre la prednisolona en términos de supervivencia y mejor perfil de riesgo-beneficio. La mortalidad de los pacientes a los 3 meses fue del 14,7% en el grupo de pentoxifilina, en comparación con el 35,3% en el grupo prednisolona. Ningún paciente en el grupo de pentoxifilina desarrolló síndrome hepatorenal, mientras que seis pacientes en el grupo prednisolona sí lo hicieron. Lo que apoya la hipótesis planteada en este estudio, que demuestra que el tratamiento con pentoxifilina como alternativa en pacientes que no son candidatos al uso de esteroides y se asoció con mayor supervivencia.<sup>13</sup> Expertos franceses en el campo consideran la pentoxifilina como una alternativa razonable a los corticosteroides para la hepatitis alcohólica aguda grave, basada en los resultados favorables de estudios anteriores que comparan la pentoxifilina con placebo.<sup>14</sup>

El estudio de De y su grupo fue el primero en comparar los resultados en la supervivencia de pentoxifilina contra esteroides, la ventaja radica en la prevención del síndrome hepatorenal. El efecto positivo de la pentoxifilina en la función renal de los pacientes con hepatitis alcohólica en la microcirculación se explica con base en el mecanismo mediante el cual este fármaco actúa sobre el



factor de necrosis tumoral. Este efecto protector, en términos hemodinámicos, mejora la supervivencia de los pacientes.

Si bien nuestro estudio se planteo con la hipótesis de que un medicamento que aumentara las concentraciones plasmáticas de pentoxifilina como lo son las quinolonas, podría mejorar el índice de severidad de la Hepatitis alcoholica y por ende la mortalidad de la misma, en aquellos casos en los que se encuentra contraindicado el uso de esteroides como de primera línea de tratamiento. Se identifico que el grupo de pacientes tratados con pentoxifilina existió una disminución del índice de Maddrey con significancia estadística en comparación con el grupo control donde no se hayo, también se asoció como factor protector contra mortalidad con riesgo relativo menor a 1. También al comparar las curvas de Kaplan-Meier la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó mayor supervivencia con la pentoxifilina sin embargo no fue estadísticamente significativa.

## **CONCLUSIONES**

La pentoxifilina como alternativa de tratamiento en pacientes con hepatitis alcohólica severa (índice de Maddrey  $>32$ ) en pacientes en los que se encontraba contraindicado el tratamiento de primera línea como lo son los esteroides, ya sea por infección activa, sangrado de tubo digestivo, encefalopatía y lesión renal aguda se observó una mejoría en la severidad y como un factor protector contra la muerte. En comparación con el grupo control donde no se observó mejoría de la severidad ni de la mortalidad. Por tanto, se considera que los resultados de este estudio no existe mayor beneficio de usar fármacos que aumenten las concentraciones plasmáticas de la pentoxifilina en la morbi-mortalidad de la hepatitis alcohólica severa no candidato al uso de esteroide en comparación por sí sola. Por lo que se rechaza la hipótesis de investigación.

## **RECOMENDACIONES**

De acuerdo con los hallazgos en el estudio no se encontró diferencia en el índice de severidad ni de la mortalidad de la hepatitis alcohólica severa que no era candidato al uso de esteroides, con el uso de pentoxifilina y un fármaco que aumentara las concentraciones plasmáticas del mismo. Sin embargo al ser una entidad nosológica con alta mortalidad y que se presenta con más frecuencia en la población adulta-joven. Se debe seguir buscando nuevas terapia farmacológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. **World J Hepatol** 2011; 3:108–113.
2. Jinjuvadia R, Liangpunsakul S; Trends in Alcoholic Hepatitis-related Hospitalizations, Financial Burden, and Mortality in the United States: **J Clin Gastroenterol**. 2015 Jul;49(6):506-11
3. Hardman G, Limbird L. **Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica**. Vol. II. Decima Edición 2003. McGraw-Hill. pp. 1601
4. Juan-Ignacio Alós, Quinolonas; **Enferm Infecc Microbiol Clin** 2003;21(5):261-8
5. Mohannad dugum, md, Alcoholic hepatitis: Challenges in diagnosis and management; cleveland **clinic journal of medicine** volume 82 • number 4 april 2015
6. Mark R. Thursz, M.D Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis; **N Engl J Med** 2015; 372:1619-1628
7. Michael R. Lucey, M.D; Alcoholic Hepatitis; **N Engl J Med** 2009; 360:2758-2769
8. Mengfei Liu, M.D, New Prospects for Medical Management of Acute Alcoholic Hepatitis; **Clinical Liver Disease**, VOL 13, NO 5, MAY 2019
9. R Parker, Diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis; **Frontline Gastroenterology** 2013;0:1–7
10. Clinical Decision-Making for Severe Alcoholic Hepatitis; **PracticeUpdate**; 2017 Aug 01;46(3)274-281
11. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. **J Hepatol** 2013; 59:160–168.
12. Ashwani K Singal, Alcoholic Hepatitis: Current Challenges and Future Directions, **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2014 abril; 12 (4): 555–564.

13. Alexandre Louvet, Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis, **JOURNAL OF HEPATOLOGY**; 2018 vol. 69 j 534–543
14. De B.K., Gangopadhyay S., Dutta D., Baksi S.D., Pani A., Ghosh P. (2009) Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. **World J Gastroenterol** 15: 1613–1619
15. Stelios F Assimakopoulos, Pentoxifylline: A first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome?, 2009 Jul 7; 15(25): 3194–3195.
16. Ewan Forrest; Steroids or pentoxifylline for alcoholic hepatitis (STOPAH): study protocol for a randomised controlled trial; Forrest et al. *Trials* 2013, 14:262
17. David Ríos P, MD Hepatitis alcohólica: revisión con énfasis en trasplante hepático y alternativas de tratamiento médico, 2015 **Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología.**

