

Pentoxifilina *versus* esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa

José Ricardo Garrido García,* Gerardo Sánchez Hernández,** Alberto Melchor López,** César Iván Elizalde Barrera,*** Liliana Sánchez Vargas*

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica (HA) severa es una enfermedad hepática colestásica con elevado índice de mortalidad. El principal factor involucrado en su génesis es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). No existen estudios concluyentes que demuestren cuál es el mejor tratamiento, la pentoxifilina (PTX) o los corticosteroides. **Objetivo:** Comparar la sobrevivencia a corto plazo, en la HA severa, con el uso de PTX o corticosteroides.

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 ensayo clínico comparativo. El punto final primario del estudio fue la sobrevivencia a corto plazo como efecto del tratamiento con PTX o corticosteroide. El punto final secundario fueron el desarrollo y la evolución del síndrome hepatorenal (SHR) derivados del tratamiento con PTX.

Resultados: catorce pacientes en el grupo de tratado con PTX y 18 pacientes del grupo tratado con PDN fallecieron (46.66 vs. 59.99%, $p = 0.30$). Trece pacientes en el grupo de la PDN desarrollaron SHR en comparación con 6 pacientes en el grupo tratado con PTX (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35, $p = 0.05$).

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 hepatorenal, 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 conclusive 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 was the effect of PTX in the short-term survival compared with corticosteroid. Secondary point was the appearance and development of hepatorenal syndrome with the use of PTX.

Results: Fourteen patients in the PTX group and 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 (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35, $p = 0.05$).

Conclusions: No difference was found in both treatment groups in the short-term survival in the 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.

* Residente de cuarto año, Medicina Interna, Hospital General de Ticomán.

** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Xoco.

*** Médico adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital General de Ticomán.
Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia: Plan de San Luis s/n. esquina Bandera. Colonia Ticomán. CP. 07330, México, D.F. Dr. José Ricardo Garrido García.
Correo electrónico: bonyharbort@yahoo.com.mx
Recibido: 6 de octubre 2011. Aceptado: marzo 2012.

Este artículo debe citarse como: Garrido García JR, Sánchez Hernández G, Melchor López A, Elizalde Barrera CI, Sánchez Vargas L. Pentoxifilina *versus* esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa. Med Int Mex 2012;28(3):227-233.

La hepatitis alcohólica (HA) severa es una enfermedad hepática colestásica frecuente entre personas que abusan del alcohol.¹ La mortalidad a los 160 días del diagnóstico es de 34.19%. La insuficiencia hepática, el sangrado gastrointestinal y la infección son las tres principales causas de muerte: 55.47, 21.17 y 7.30%, respectivamente.^{2,3} De acuerdo con el Centro de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA), del Hospital General de México, la frecuencia de la HA es de 118/100 000 hombres y de 21/100 000 mujeres.⁴ En la fisiopatología de esta alteración se han involucrado al estrés oxidativo, a la formación de lipopolisacáridos (LPS) y, principalmente, a la producción del factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- α) que parece ser el factor principal en la génesis de la enfermedad.⁵⁻⁸ El espectro clínico de la HA comprende a pacientes asintomáticos, con datos de insuficiencia hepática y hasta la muerte.^{9,10} El índice de Maddrey (IDM) es una escala pronóstica utilizada para la estratificación del riesgo de muerte en pacientes con HA severa; se han utilizado otras escalas como la MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) y la GASH (*Glasgow Alcoholic Hepatitis Scale*).^{11,12} Aún existe controversia acerca de cuál es el tratamiento más eficaz pero se ha observado, en varios estudios clínico controlados, que el uso de corticosteroides en pacientes con HA severa promueve mayor sobrevivencia comparado con placebo: 84.6 ± 3.4 vs. $65.1\% \pm 4.8\%$, respectivamente.¹³⁻¹⁵ La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasa; que disminuye la transcripción de los genes del FNT; por ello ha sido usado para el tratamiento de la HA severa demostrándose que disminuye la falla hepatorenal y, con ello, mejora la sobrevivencia.^{16,17}

En México existe una alta prevalencia de etilismo y sus complicaciones, entre las que se encuentra la HA; sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la eficacia de los tratamientos existentes. El objetivo del presente estudio fue evaluar la sobrevivencia a corto plazo con el uso de pentoxifilina comparado con esteroide en pacientes con hepatitis alcohólica severa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico comparativo realizado en pacientes hospitalizados, entre septiembre de 2008 y junio de 2011, en las unidades hospitalarias de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (Hospital General de Balbuena, Hospital General de Xoco, Hospital General de Ticomán, Hospital General de Iztapalapa). De todos los pacientes se obtuvo consentimiento informado.

Cada paciente tuvo historial de etilismo y datos de hepatitis alcohólica definida como: ingesta reciente de alcohol en cantidades mayores de 50 g/día, ictericia, hiperbilirrubinemia, sin evidencia de obstrucción de la vía biliar en el ultrasonido hepático, relación de aminotransferasa de aspartato/aminotransferasa de alanina (AST/ALT) mayor de 2 y leucocitosis sin evidencia de infección activa.

La severidad de la hepatitis alcohólica se determinó mediante el índice discriminatorio de Maddrey (tiempo

de protrombina en segundos del paciente – tiempo de protrombina en segundos del testigo) $\times 4.6 +$ bilirrubina total en mg/dL.

Los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos: los integrantes del primer grupo recibieron pentoxifilina en dosis de 400 mg VO y/o IV tres veces al día durante 28 días. Los pacientes del segundo grupo recibieron prednisona en dosis de 40 mg diarios vía oral durante 28 días.

Criterios de inclusión: criterios clínicos y de laboratorio de hepatitis alcohólica e índice discriminatorio de Maddrey >32 .

Criterios de exclusión: embarazo, infecciones bacterianas concomitantes graves al momento del ingreso al estudio, neoplasias, diagnóstico previo de cualquier otra enfermedad crónica o degenerativa como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatías, neumopatías, infección por VIH, consumo de sustancias potencialmente hepatotóxicas o uso previo de esteroides.

Criterios de eliminación: pacientes a quienes, durante el seguimiento, se les diagnosticó diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infección por virus de la hepatitis (demostrada 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 efectuaron exámenes de laboratorio: citología hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, perfil de lípidos en forma periódica y se utilizaron, para la comparación, los exámenes al ingreso y los realizados 28 días después (o los previos a la defunción).

Las variables analizadas fueron: edad, género, cantidad ingerida de alcohol, encefalopatía (presencia, grado y tipo de encefalopatía hepática determinados de acuerdo con la clasificación de West Heaven), ascitis (clasificada de acuerdo con las escalas del Club Internacional de Ascitis), concentraciones séricas de bilirrubina, tiempo de protrombina, concentraciones séricas de albumina, transaminasas, creatinina, recuento de leucocitos, índice de Maddrey, hemorragia, sepsis o desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados para diferencias entre los dos 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 usó la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de los datos continuos se usó la prueba *t*. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las variables continuas se expresaron en medias y desviación estándar [$\pm$ DE]. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Las curvas de supervivencia fueron estimadas con el método Kaplan-Meier. Las diferencias entre las curvas de supervivencia de los grupos de tratamiento fueron evaluadas con la prueba de *log-rank*. Para prueba de hipótesis se usó la prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes. El análisis se realizó con el programa SPSS® versión 19.

RESULTADOS

Características de los pacientes: se evaluaron 75 pacientes con HA severa; de entre ellos se reclutaron 60 que cumplieron 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) prednisona (PDN). La edad promedio fue de 42.1 ± 8.6 años para el grupo de PTX y 44.8 ± 11.6 para el grupo de PDN ($p = 0.44$).

No se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a las variables de laboratorio registradas a su ingreso al hospital (Cuadro 1). Al final del estudio (por supervivencia [SV] o defunción) la creatinina promedio fue de 2.11 ± 1.88 en el grupo de PTX y de 1.95 ± 1.54 en el grupo de PND ($p = 0.62$); sin embargo, las concentraciones de creatinina en los pacientes que sobrevivieron fue de 0.95 ± 0.42 en el grupo de PTX y de 1.34 ± 0.68 en el grupo de PND, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). No se observaron mayores diferencias, al egreso, en el resto de las variables clínicas y de laboratorio.

Mortalidad

No hubo diferencia significativa en la supervivencia a los 28 días entre los grupos de PTX y de PDN (18/30; 59.99% vs. 14/30; 46.66%; $p = 0.30$). La mediana de supervivencia en el grupo de PTX fue de 21.7 ± 1.69 días y la del grupo de PDN 19.33 ± 1.70 días ($p = 0.32$ *log-rank*) (Figura 1).

La defunción se presentó después de una media de 12.08 ± 8.15 días y de 11.75 ± 6.14 días para los grupos de PTX y PDN, respectivamente ($p = 0.26$). 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 ($p = 0.69$). Asimismo, 11 de pacientes del grupo de la PTX y 16 del 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 presentaron sangrado a su defunción ($p = 0.68$).

Morbilidad

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los efectos colaterales en ambos grupos de tratamiento ($p = 0.10$). La infección se presentó en 16 casos (53.3%) del grupo de PTX y en 17 (56.6%) del grupo de PDN ($p = 0.79$) y la más frecuente fue la infección de las vías urinarias. El sangrado gastrointestinal se presentó en 4 pacientes que fallecieron en el grupo de PTX y en tres pacientes del grupo de PDN. El SHR se desarrolló en 6 casos (19.8%) en el grupo de PTX y en 13 (43.32%) del grupo de PDN (RR 0.53; IC 95%: 0.04-0.35; $p = 0.052$) (Cuadro 2). Se presentó encefalopatía hepática en 23 casos (76.6%) del grupo de PTX y en 21 (69.9%) del grupo de PND ($p = 0.55$).

Comparación entre sobrevivientes y no sobrevivientes

Por grupo de tratamiento las concentraciones de creatinina fueron menores en los sobrevivientes de PTX $0.95 (\pm 0.42)$ que las de los sobrevivientes del grupo de PDN $1.34 (\pm 0.68)$ ($p = 0.04$). De los factores que intervinieron en la supervivencia la encefalopatía hepática ($p = 0.001$), la sepsis ($p = 0.001$), creatinina ($p = 0.001$), piruvato glutamil transpeptidasa (TGP) ($p = 0.001$) y la albumina fueron variables que presentaron diferencias significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes. (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para la HA; se han publicado diversos estudios clínicos controlados del uso de esteroides y otros fármacos como la pentoxifilina; sin embargo, los resultados son inconsistentes o con baja significación estadística.

Este estudio evaluó dos de los tratamientos más usados para la HA severa: PTX y esteroides. Se eligió la

Cuadro 1. Características demográficas, clínicas y laboratorio por grupo de tratamiento.

Variable	Pentoxifilina (PTX) (n = 30)	Prednisona (PDN) (n = 30)	p
Género (masculino) ^a	28 (93%)	28 (93%)	1.00
Edad (años)	42.16 (8.68)	44.80 (11.60)	0.44
Cantidad alcohol (g/día)	190.33 (50.88)	187.66 (40.58)	0.77
Encefalopatía hepática	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
I. Madderay	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
Creatinina (mg/dL)	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
Albúmina (g/dL)	1.98 (0.53)	2.09 (0.80)	0.16
T. protrombina (s)	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
Neutrófilos (10 ³ /μL)	13.28 (11.40)	13.50 (11.49)	0.35
VCM (fl)	98.82 (8.15)	101.17 (7.56)	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

^aTodos los valores presentados como promedio (Desviación estándar).

*Concentraciones de creatinina mayores a 2.4 mg/dL.

TGO = oxalato glutamil transpeptidasa; TGP = piruvato glutamil transpeptidasa; INR = índice internacional normalizado; Hb = hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio; Na = sodio; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; SHR = síndrome hepatorenal; FA = fosfatasa alcalina.

prednisona debido a que el corticosteroide de elección para el tratamiento de la HA severa es la prednisolona; la prednisona se convierte en prednisolona en el hígado.¹⁷

En este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores de sobrevivencia en ambos grupos de tratamiento ($p = 0.30$); esto aunque al comparar las curvas de sobrevivencia de ambos grupos pareciera haber tal diferencia. De los 60 pacientes en estudio 12 del grupo de PTX (39.60%) y 16 (53.28%) del grupo de PND fallecieron; este resultado contrasta con el del estudio de De BK y sus colaboradores (pentoxifilina *versus* prednisolona en HA severa) donde la PTX fue superior a la prednisolona en la reducción de la mortalidad a 28 días (35.29 *vs.* 14.71%, $p = 0.04$ *long rank*).¹⁸ En un metaanálisis donde se evaluaron 5 estudios clínicos

controlados y con asignación aleatoria, que compararon la sobrevivencia a 28 días entre pacientes tratados con y sin corticosteroides, se encontró una sobrevivencia significativamente mayor en el primer grupo (79.2 ± 2.9 *vs.* 64.1 ± 3.5%, $p = 0.0005$).¹⁹ Un metaanálisis más, donde se evaluaron 15 estudios de tratamiento de HA severa con corticosteroides comparados con placebo, los glucocorticoides no redujeron la mortalidad (RR 0.83, IC 95%: 0.63-1.11).²⁰ Asimismo se han realizado estudios, donde se evaluó el cambio a PTX en pacientes con HA severa que no respondieron al tratamiento con corticosteroides, no se obtuvo beneficio alguno en la sobrevivencia con esta estrategia de tratamiento (35.5 ± 6.3 *vs.* 31 ± 8.6%, cambio de tratamiento con PTX y controles, respectivamente).²¹ Finalmente, en su estudio del efecto del uso de PTX en

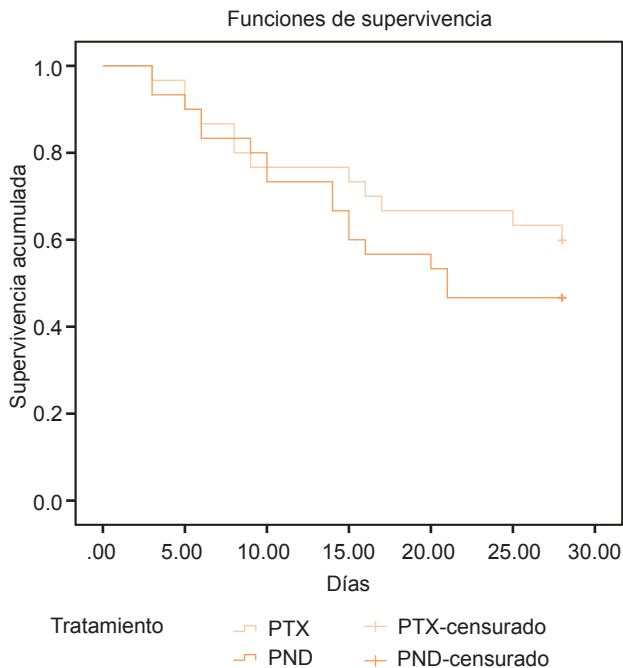


Figura 1. Curvas de supervivencia por grupo de tratamiento. Pacientes censurados: pacientes que sobrevivieron más de 28 días.

Cuadro 2. Desarrollo de síndrome hepatorenal por grupo de tratamiento

	Pentoxifilina (n = 30)	Prednisona (n = 30)	p
SHR	10 (33.33%)	14 (46.62%)	0.25
FRP	4 (40%)	1 (7.1%)	0.26
SHR	6 (19.8%)	13 (43.32%)	0.05

SHR = síndrome hepatorenal (de manera general); FRP = falla renal previa (de los casos de SHR, pacientes que ya presentaban falla renal (creatinina > 2.4 mg/dL) que progresó a SHR; SHR = pacientes que desarrollaron SHR sin FRP.

la supervivencia a corto plazo en la HA severa, Lebrec y sus colaboradores no encontraron mayor beneficio con el uso de PTX; resultado que contrasta con lo reportado por Akriviadis et al. que encontraron mayor supervivencia con PTX en comparación con placebo ($p = 0.037$). El denominador común en estos estudios fue que el tratamiento con PTX correlacionó significativamente con baja frecuencia de complicaciones relacionadas con la HA (encefalopatía hepática y SHR).^{15,22}

En nuestro estudio se presentaron seis nuevos casos de SHR en el grupo de PTX y 13 en el grupo de PDN (19.8

vs. 43,32%, respectivamente; RR 0.53, IC 95%: 0.04-0.35; $p = 0.05$). Estos resultados concuerdan con los reportados en otros estudios. En los pacientes que sobrevivieron las concentraciones de creatinina mejoraron entre los pacientes tratados con PTX en comparación con los tratados con PDN (0.95 ± 0.42 vs. 1.34 ± 0.68 , $p = 0.04$). En el estudio citado de Akriviadis se encontró que la PTX disminuía el riesgo de desarrollo de SHR ($p = 0.009$). Whitfield y sus colaboradores mostraron que la PTX redujo la mortalidad relacionada con el SHR (RR 0.40; IC 95%: 0.22-0.71), sin embargo, análisis subsecuentes no corroboraron esos resultados.^{15, 23}

Una de las complicaciones que se presentaron en nuestros pacientes fue la infección pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento ($p = 0.79$), sólo se encontró diferencia significativa entre supervivencia (SV) y no supervivencia (NSV) ($p = 0.001$). Dicho resultado contrasta con el obtenido por Louvet et al. donde la infección en pacientes con HA severa, tratados con corticosteroides, no fue un factor asociado con la supervivencia ($p = 0.52$). Se han reportado casos graves de infección en pacientes con HA severa tratados con esteroides como absceso pulmonar, gangrena de Fournier o infección por hongos.²⁴⁻²⁶

Otros factores asociados con la supervivencia en nuestro estudio fueron la encefalopatía hepática ($p = 0.001$), las concentraciones de TGP ($p = 0.012$), de albumina ($p = 0.001$) y creatinina ($p = 0.001$). No se encontraron diferencias significativas, como en otros estudios, en las concentraciones de bilirrubinas, en los tiempos de protrombina ni en leucocitos.^{3,12,15,27,28}

En la variable *sangrado* el grupo de PTX presentó 17 (56.6%) casos y el grupo de PDN 3 (9.9%) ($p = 0.001$); esto se debió a que a los pacientes que se presentaban con sangrado no se les prescribía PND, se les administró PTX intravenosa dado que el uso de corticosteroides está contraindicado en presencia de sangrado. En la variable *sangrado*, por lo tanto, el resultado se inclinó hacia este grupo de tratamiento (asimetría: 2.011, curtosis: 2.11).

Entre otros tratamientos que se han empleado para la supervivencia en la HA severa se encuentra la terapia antioxidante junto con corticosteroides; ésta no mejoró la supervivencia a los seis meses. También se ha usado la terapia con N-acetilcisteína intravenosa por 14 días sin beneficio para la supervivencia. Sharma y sus colaboradores utilizaron antagonistas del TNF- α como infliximab

Cuadro 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los sobrevivientes y no sobrevivientes independientemente del grupo de tratamiento

Variable	Sobrevivientes (n = 32)	No sobrevivientes (n = 28)	p
Días de tratamiento	28	11.89	0.001
Género (masculino) ^a	31 (96.72%)	25 (89.25%)	0.24
Cantidad alcohol (g/día)	178.43 (45.65)	201.07 (49.39)	0.45
Encefalopatía hepática ^b	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)	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
Albúmina (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
Neutrófilos (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

^aValores representados en medias (Desviación estándar).

^bValores representados en porcentaje.

*TGO = oxalato glutamil transpeptidasa; TGP = piruvato glutamil transpeptidasa; INR = índice internacional normalizado; Hb = hemoglobina; VCM = volumen corpuscular medio; Na = sodio; GGT = gamma-glutamyl transpeptidasa; SHR = síndrome hepatorenal; FA = fosfatasa alcalina.

en 19 pacientes con HA severa; encontraron mejoría en la sobrevivencia a los 2 meses (68%), decremento en la media del índice de Maddrey ($p < 0.05$) y también en las concentraciones del TNF- α ($p = 0.001$). Sin embargo, no se han realizado más estudios con infliximab para el tratamiento de la HA severa. Boetticher et al. usaron etanercept, en un estudio doble ciego controlado con placebo, como tratamiento en pacientes con HA severa; encontraron mayor mortalidad a los seis meses en el grupo de etanercept comparado con placebo (34.6 vs. 9.1%, $p = 0.04$). Morris y sus colaboradores utilizaron la granulocitoaféresis en 6 pacientes con HA severa y no encontraron ventajas en la sobrevivencia. El trasplante, en pacientes con HA severa

que no responden al tratamiento médico, continúa siendo una contraindicación pues en los estudios en los que éste se ha realizado los pacientes presentan mayor incidencia de neoplasias malignas *de novo* y con ello menor sobrevivencia postrasplante.^{27,29,30-34}

CONCLUSIONES

En la hepatitis aguda alcohólica severa no se encontró superioridad en la sobrevivencia a corto plazo con el uso de pentoxifilina en comparación con el uso de prednisona. La pentoxifilina redujo el riesgo de desarrollo de síndrome hepatorenal. La encefalopatía hepática, la infección y las

concentraciones de creatinina, TGP y albumina, fueron factores que intervinieron en la sobrevivencia.

El tratamiento de la hepatitis alcohólica severa sigue siendo controvertido. Este análisis es uno de los pocos estudios que se han realizado en México respecto del tratamiento de la hepatitis alcohólica severa. Quizá en este estudio, como en otros que han evaluado el uso de otros fármacos y su efecto en la sobrevivencia a corto plazo para la hepatitis alcohólica severa, hizo falta un tamaño de muestra mayor (grupo de tratamiento más numeroso) para una mejor evaluación de los efectos en la sobrevivencia y otras variables involucradas en ella.

REFERENCIAS

- Cohen SM. Review article: The diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(1):3-13.
- 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):2435-2439.
- 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.
- Rodríguez M, Martínez G y col. 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.
- Lucey MR, Mathurin P, et al. Medical Progress: Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
- O'Shea R, Srinivasan D, et al. ACG Practice Guidelines. Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32.
- Higuera de la Tijera, Pérez Hernández y col. Hepatitis Alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72(4):215-221.
- Gramenzi F, Caputo F, et al. Review article: alcoholic liver disease—pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1151-1161.
- Tan HH, Virmani S, et al. Controversies in the management of alcoholic liver disease. *Mt Sinai J Med* 2009;76(5):484-498.
- Amini M, Runyon B, et al. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16(39):4905-4912.
- Altamirano Gómez, Zapata Iriarson y col. Utilidad clínica y predicción de supervivencia intrahospitalaria de 3 escalas pronósticas en hepatitis alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74(1):18-25.
- 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.
- Lucey R. Management of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 267-275
- O'Shea R, McCullough J. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology* 2006;44:633-636.
- 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.
- Cárdenas A, Gines P. Hepatorenal Syndrome. *Clin Liver Dis* 2006;10:371-385.
- Hardman G, Limbird L. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Vol. II. Decima Edición 2003. McGraw-Hill. pp. 1601.
- De BK, Gangopadhyay S, et al. Pentoxifylline versus Prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15(3):1613-1619.
- 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.
- 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):116-178.
- 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.
- Lebrech D, Thabut D. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138: 1755-1762.
- 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.
- Whitfield K, Rambaldi A. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007339.
- Louvet A, Wartel F. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137(2):541-548.
- Barve A, Khan R. Treatment of alcoholic liver disease. *Annals of Hepatology* 2008;7(1):5-15.
- 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.
- 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.
- Jackson P, Gleeson D. Alcoholic Liver Disease. *Anaesth Crit Care and Pain* 2010;10(3):66-71.
- 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):1117-1122.
- 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.
- Boetticher NC, Peine CJ. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1953-1960.
- Morris JM, Dickson S. Granulocytapheresis in the treatment of severe hepatitis: a case series. *Eur J Gastroenterol* 2010;22(4):457-460.
- Varma V. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(35):4377-4393.