

Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides

RESUMEN

Antecedentes: la hepatitis alcohólica es uno de los principales problemas de salud en México. En el tratamiento de la hepatitis alcohólica se han utilizado diversos medicamentos con el fin de aumentar la supervivencia, en la actualidad el esteroide es el patrón de referencia que se inicia al diagnosticarse la hepatitis alcohólica, cuando se obtiene un índice discriminatorio mayor de 32. La decisión de retirar la prednisolona por falta de eficacia puede tomarse con el modelo de Lille. Sin embargo, no se ha establecido un tratamiento que ayude a la supervivencia en los pacientes que no responden al esteroide.

Objetivo: determinar la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden a esteroides y que reciben pentoxifilina como tratamiento de rescate.

Material y método: ensayo clínico controlado, efectuado con una muestra de 74 pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa; los pacientes se dividieron en dos grupos, grupo de pentoxifilina: no respondedores al tratamiento con esteroide, determinado con el índice de Lille mayor de 0.45, y el grupo control continuó el tratamiento con esteroide. Se midieron variables clínicas y de laboratorio al día 0, 7 y 28. Se determinó la mortalidad y se observaron las curvas de supervivencia. Se utilizó estadística descriptiva, porcentajes y promedios.

Resultados: de los pacientes incluidos en el estudio 66 fueron hombres y 8 mujeres, con media de edad de 45 años. Durante el estudio fallecieron 6 pacientes del grupo de pentoxifilina y 17 pacientes del grupo de prednisona. La mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron pentoxifilina de rescate, con asociación protectora estadísticamente significativa ($p < 0.01$), con riesgo relativo de 0.35 (intervalo de confianza [IC] de 95%: 0.15-0.79). Al comparar la supervivencia entre ambos grupos de tratamiento se observó en las curvas de Kaplan-Meier mayor supervivencia con la administración de pentoxifilina. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el modelo de Lille > 0.6 y mortalidad, con $p > 0.05$, con riesgo relativo de 1.2 (IC 95%: 0.51-2.01).

Conclusiones: en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden al tratamiento con esteroides, la pentoxifilina disminuye la mortalidad y mejora la supervivencia cuando se administra como tratamiento de rescate.

Palabras clave: hepatitis alcohólica grave, esteroides, tratamiento, pentoxifilina.

Silvia Acened Arredondo-Andrade,¹ César Ivan Elizalde-Barrera,² Germán Vargas-Ayala³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

³ Jefe del servicio de Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 29 de julio 2013

Aceptado: noviembre 2013

Correspondencia

Dra. Silvia Acened Arredondo Andrade
4º Andador de la Cruz, Lote 124, manzana 6
09000 México, DF
acened.1504@yahoo.com.mx,
Acenedy.1504@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arredondo-Andrade SA, Elizalde-Barrera CI, Vargas-Ayala G. Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. Med Int Méx 2014;30:32-42.

Severe Alcoholic Hepatitis: Pentoxifylline as a Rescue Treatment in Patients not Responding to Steroids

Silvia Acened Arredondo-Andrade,¹ César Ivan Elizalde-Barrera,² Germán Vargas-Ayala³

¹ Resident of 4th year of Internal Medicine.

² Physician adscribed to the Department of Internal Medicine.

³ Chief of the Department of Internal Medicine. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

ABSTRACT

Background: Alcoholic hepatitis is a major health problem in Mexico. In the treatment of alcoholic hepatitis various drugs have been used in order to increase survival; currently steroid is the standard treatment started to be determined as alcoholic hepatitis when obtained discriminatory index greater than 32. The decision to stop prednisolone for lack of efficacy may be made by the model of Lille. However, no treatment has been established to help the survival of patients who are non-responders.

Objective: To determine survival in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids receiving pentoxifylline as rescue therapy.

Material and method: A controlled clinical trial was done with a sample of 74 patients diagnosed with severe alcoholic hepatitis, forming two groups: group of pentoxifylline: non-responders to treatment with steroid, determined with the model of Lille greater than 0.45, and in control group steroid treatment was continued. Clinical and laboratory variables were measured at day 0, 7 and 28. Mortality was assessed with survival curves. Descriptive statistics, percentages and averages were used.

Results: Of the patients included in the study, 66 men and 8 women, the mean age was of 45 years. During the study 6 patients from the pentoxifylline group died, as well as 17 patients from the prednisone group. We found that mortality was lower in patients who received rescue pentoxifylline, with a statistically significant protective association ($p < 0.01$), with a relative risk of 0.35 (95% confidence interval [CI]: 0.15 to 0.79), indicating that it is a protective factor for the pentoxifylline group. To compare survival between the two treatment groups it was observed in Kaplan-Meier curves an increased survival 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% CI: 0.51-2.01).

Conclusions: In patients with severe alcoholic hepatitis not responding to treatment with steroids, pentoxifylline was shown to decrease mortality and improve survival used as rescue therapy.

Key words: severe alcoholic hepatitis, steroids, treatment, pentoxifylline.

Received: July 29, 2013

Accepted: November, 2013

Correspondence to:

Dra. Silvia Acened Arredondo Andrade
4^a Andador de la Cruz, Lote 124, manzana 6
09000 México, DF
acened.1504@yahoo.com.mx,
Acenedy.1504@gmail.com

This article must be quoted:

Arredondo-Andrade SA, Elizalde-Barrera CI, Vargas-Ayala G. Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. Med Int Méx 2014;30:32-42.

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 a 64 años de edad, después de los accidentes y los homicidios. También es una de las principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con elevada tasa de mortalidad. Ocurren aproximadamente 20.3 defunciones por cada 100,000 habitantes.¹

El primer caso de hepatitis alcohólica fue relatado por Morgani en 1760 al efectuar la autopsia de un personaje de sociedad de Venecia y encontrar hepatomegalia e ictericia. En 1819 Laenec describió la enfermedad de un soldado que padeció ictericia, Laenec refería como granulaciones amarillas en el hígado, pero las relacionó con origen tumoral. Bright en 1827 señaló al alcoholismo como el responsable de hepatopatía. Ackerman y Kretz consideraron en 1880 que la lesión comenzaba en el hepatocito y que la repetición de procesos de regeneración y degeneración alteraba la estructura con proliferación de tejido conectivo. El término de hepatitis alcohólica fue utilizado primero por Beckett y colaboradores en 1961, en reportes de la clínica posterior al consumo de etanol. Realizaron estudios en los que observaron la relación entre el consumo de alcohol y enfermedad hepática,² se dieron cuenta del alto riesgo que existe entre el alto consumo y el daño hepático. El consumo excesivo de alcohol es la tercera causa de muerte evitable en Estados Unidos. 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 hombres y de 21/100,000 mujeres, la tercera y quinta décadas de la vida son las más afectadas,³ 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol.⁴

La mortalidad es desproporcionadamente alta entre los jóvenes. Se encontró que 2,300,000 años potenciales de vida se perdieron en el año 2001 en Estados Unidos debido al consumo excesivo de alcohol. La muerte se atribuye no sólo a la enfermedad hepática directa, también se ha asociado con varios tipos de cáncer, lesiones no intencionales en el lugar de trabajo y en la carretera, violencia social y otras condiciones sociales, como divorcios y daño en las relaciones sociales y familiares.⁵ El riesgo de cirrosis se incrementa proporcionalmente con el consumo de más de 30 gramos de alcohol por día, el riesgo más alto se asocia con el consumo de más de 120 g por día. La prevalencia de la cirrosis es de 1% de las personas que beben de 30 a 60 g de alcohol por día, hasta 5.7% en quienes consumen diariamente 120 g. Se presume que otros factores, como el sexo, características genéticas y las influencias ambientales (infección viral crónica) participan en la génesis de la enfermedad hepática alcohólica. Sólo en 15% de los bebedores excesivos constantes ocurre daño hepático crónico.

El alcohol es una toxina hepática directa. El 10 a 20% de los alcohólicos padecerán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad.⁶ La hepatitis alcohólica se origina por la ingestión abundante y prolongada de etanol, puede manifestarse por esteatosis moderada a severa, en general, esta última tiene 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, provoca la inflamación y daño del hepatocito, la fibrosis y los trastornos en la regeneración. En términos fisiopatológicos, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel importante en el daño hepático inducido por etanol. Desde

el punto de vista 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 implicadas son los hepatocitos, las células de Kupffer, células de Ito, células endoteliales, monocitos y neutrófilos. La ingestión 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 está el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 1, la interleucina 6, el factor de crecimiento y transformación beta 1 y el factor activador de plaquetas. Las interleucinas 1 y 2, así como el TNF- α activan a los hepatocitos y, en respuesta, éstos producen glucoproteína sérica que tiene afinidad por lipopolisacárido. La producción de glucoproteína sérica está regulada por la IL-6, que incrementa de manera exponencial la producción de TNF- α por las células de Kupffer, con lo que se cierra un circuito de retroalimentación positiva. Asimismo, la producción de TNF- α e IL-1 secretadas por las células de Kupffer induce 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, aumento en la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en los hepatocitos y de la molécula LFA-1 (antígeno 1 asociado con la función de leucocitos) en los leucocitos de estos pacientes. Otro aspecto importante implica 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, responsable de la producción exagerada de radicales libres de oxígeno. La generación de radicales libres de oxígeno podría ser el mecanismo básico de daño celular en la hepatitis alcohólica aguda.⁷ El factor activador de plaquetas (PAF) es otro factor involucrado en la producción de citocinas inducidas por la endotoxemia. La producción del factor activador de plaquetas está controlada por la lecitina (antagonista) y por la IL-8 que incrementa su producción. Asimismo, la enzima que cataboliza al factor activador de plaquetas (PAF acetil-hidrogenasa) es inactivada de manera irreversible por 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 incrementan 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, con lo que sobreviene 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 la proliferación y diferenciación de las células de Ito.

La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas; la anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se han descrito como síntomas frecuentes. El típico cuadro se observa en sujetos de 40 a 60 años de edad, en hombres generalmente con alto consumo de bebidas alcohólicas, es más frecuente en hombres que en mujeres por el patrón de consumo. La ictericia afecta a 10-15% de los casos. Un alto porcentaje de pacientes con hepatitis leve o moderada cursan asintomáticos. En la hepatitis alcohólica severa se encuentra leucocitosis, fiebre, hepatomegalia, ictericia e insuficiencia hepática aguda;

la encefalopatía hepática es frecuente, así como la insuficiencia renal.

El diagnóstico es a través de la historia clínica, con los datos de anorexia, ictericia, hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, sangrado gastrointestinal que amerite transfusión secundario a várices esofágicas y malnutrición.⁸ Los datos de laboratorio que se pueden encontrar en la hepatitis alcohólica no son específicos, pero pueden ayudar al diagnóstico. Entre los datos generales, puede haber anomalías electrolíticas, como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, así como hipoglucemia que es común. En este padecimiento se puede encontrar acidosis de anión gap alto, deficiencia relativa de insulina y altas concentraciones de cortisol.⁹ Las transaminasas se encuentran elevadas. La relación AST/ALT, por lo general, es mayor a 1, habitualmente la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanino aminotransferasa (ALT) puede elevarse 1.5 veces, hasta 45 U/L, pero no más de 300 U/L. Sin embargo, una inusual variante de hepatitis alcohólica puede elevar las AST hasta 730 U/L. La bilirrubina sérica total se eleva a más de 2 mg/dL, incluso, a 10 mg/dL. Otros marcadores no específicos de daño por alcohol es la gammaglutamil transferasa (GGT) y el volumen corpuscular medio eritrocitario. Las concentraciones de colesterol < 100 mg/dL pueden predecir mala respuesta. Finalmente, se encuentra elevación de leucocitos hasta 40,000/mm³; aunque poco común, puede ocurrir una reacción leucemoide, documentada a través del conteo de sangre periférica >130,000 mm³, lo que indica un mal pronóstico. Rara vez se requiere la biopsia hepática. Se han diseñado diferentes escalas para determinar la severidad de la hepatitis alcohólica, entre ellas el índice discriminatorio de Maddrey, cuando el resultado es mayor de 32 puede establecerse mal pronóstico con mortalidad mayor a 50%. En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han prescrito diversos medicamentos, cuyos objetivos principales

son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia.¹⁰

Un estudio con distribución al azar comparó el tratamiento corticoesteroide con prednisolona a dosis de 40 mg/día vs dieta enteral de 2,000 kcal/día y se dio seguimiento durante 28 días o hasta la muerte. El estudio concluyó que la mortalidad entre ambos grupos fue similar; sin embargo, el grupo con nutrición enteral tuvo menor incidencia de infección.¹¹ Por tanto, se recomienda la dieta de 35-40 kcal/kg por día y proteínas de 1.2-1.5 g/kg/día, para mantener el equilibrio nitrogenado ligeramente positivo, lo que se asocia con mayor supervivencia.¹²

El tratamiento con corticoesteroides disminuye el proceso inflamatorio, en parte, al inhibir la acción de los factores de transcripción, como la proteína activadora 1 (AP-1) y NF-Kb.¹³ En la hepatitis alcohólica, este efecto se evidencia en la reducción de las concentraciones circulantes de citocinas proinflamatorias IL-8 y el 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. La prescripción de corticoesteroides para el tratamiento de la hepatitis alcohólica ha sido motivo de controversia, debido a los resultados divergentes de los estudios individuales y metanálisis. Un reciente metanálisis no estaba a favor de la administración de corticoesteroides, aunque los autores concluyeron que la base de pruebas se ve comprometida por ensayos clínicos heterogéneos con alto riesgo de sesgo. Sin embargo, el mismo metanálisis demostró que los corticoesteroides redujeron 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 el diseño de estudio tenía un bajo riesgo de sesgo.

Del mismo modo, un nuevo análisis de los datos combinados de tres estudios más recientes en los que los corticoesteroides se administraron durante 28 días indicó que el primer mes la tasa de supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica fue de 85% en comparación con 65% en quienes recibieron placebo ($p=0.001$). El corticoesteroide más común en el tratamiento de la hepatitis alcohólica es la prednisolona a dosis de 40 mg/día durante 28 días. Las indicaciones del tratamiento incluyen una función de Maddrey discriminante de 32 o una puntuación de la escala MELD de más de 21, en ausencia de sepsis, síndrome hepatorenal, infección crónica por hepatitis B y sangrado gastrointestinal. La decisión de dejar la prednisolona debido a la falta de eficacia puede tomarse mediante el cálculo de la puntuación de Lille tras siete días de tratamiento. Un puntaje de Lille superior a 0.45 indica falta de respuesta a los corticoesteroides y se prevé una tasa de supervivencia a seis meses de menos de 25%. Por desgracia, la hepatitis alcohólica no responde al tratamiento con corticoesteroides en aproximadamente 40% de los pacientes. Un ensayo controlado con distribución al azar demostró que la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, con muchos efectos que incluyen la modulación de la transcripción de $\text{TNF-}\alpha$, redujo la mortalidad a corto plazo entre los pacientes con hepatitis alcohólica. En este estudio 101 pacientes con una función discriminante de Maddrey de 32 o más recibieron placebo o 400 mg de pentoxifilina tres veces al día durante 28 días. Ningún paciente recibió corticoesteroides. Doce de los 49 pacientes del grupo de pentoxifilina (24%) y 24 de los 52 pacientes del grupo placebo (46%) fallecieron durante la hospitalización inicial ($p<0.01$). El síndrome hepatorenal fue la causa de muerte en 6 de 12 sujetos (50%) en el grupo de pentoxifilina y en 22 de 24 pacientes (92%) en el grupo placebo. Las concentraciones del $\text{TNF-}\alpha$ 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 del $\text{TNF-}\alpha$. Los autores especulan que mientras los corticoesteroides influyen en la inflamación hepática, el beneficio del tratamiento con pentoxifilina puede asociarse con la prevención del síndrome hepatorenal.

La hepatitis alcohólica es una enfermedad de alta incidencia y una de las primeras causas de muerte en pacientes jóvenes. El tratamiento estándar contra la hepatitis alcohólica, a pesar de las controversias, sigue siendo el esteroide. Sin embargo, hay pacientes que no responden a estos fármacos y ofrecer una alternativa como la pentoxifilina para aumentar la supervivencia no se ha estudiado aún. El índice de Lille predice si el paciente que recibe tratamiento con esteroides responde al mismo; la pentoxifilina es un fármaco que ha demostrado mejoría con respecto al síndrome hepatorenal. Los objetivos de este estudio fueron: a) determinar la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa que no responden a esteroides y que reciben pentoxifilina como tratamiento de rescate, y b) aplicar la escala de Lille a los siete días en pacientes con hepatitis alcohólica que reciben o no pentoxifilina y determinar si es un factor de mortalidad según el nivel de corte.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado que incluyó pacientes con diagnóstico de hepatitis alcohólica severa con índice de Maddrey mayor de 32. Los datos se recabaron de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco de la Secretaría de Salud del Distrito Federal de agosto de 2011 a agosto de 2013.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de hepatitis alcohólica determina-

da por parámetros clínicos y de laboratorio: elevación de transaminasas (relación AST/ALT), aumento sérico de bilirrubinas totales, leucocitosis, hipoalbuminemia y coagulopatía, edad de 20-80 años, antecedente de etilismo crónico, índice de Maddrey mayor de 32 (calculado con la siguiente fórmula: $4.6 [TP \text{ paciente en segundos} - TP \text{ control en segundos}] + \text{bilirrubina sérica en mg/dL}$), sin necesidad de biopsia hepática e inicio de tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg/24 horas. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con insuficiencia renal aguda, hemorragia del tubo digestivo, proceso infeccioso activo, con pruebas serológicas positivas para el virus de la hepatitis B o C, que cursaran con hepatopatías por otras causas (enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria o enfermedades autoinmunitarias) y pacientes con serología positiva para VIH. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con efectos adversos al esteroide, como infecciones, hemorragia digestiva o neoplasias y pacientes con efectos adversos a la pentoxifilina.

Análisis estadístico

Se realizó análisis de la media estadística, desviación estándar, comparación de variables con χ^2 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 20.

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

$$N = [Z_{1-\alpha/2} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2 / (p_1 - p_2)^2 \quad 14$$

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 para cada grupo = 35.28.

Por lo que de manera aleatoria 37 pacientes se asignaron al grupo de pentoxifilina y 37 al grupo de prednisona.

RESULTADOS

Se analizaron 74 pacientes con hepatitis alcohólica severa de acuerdo con los antecedentes, hallazgos clínicos y determinación del índice de Maddrey, que se encontró mayor en el grupo de prednisona (Cuadro 1). Se incluyeron en el estudio 8 mujeres y 66 hombres, con media de edad de 45 años (Cuadro 2). Una vez efectuado el diagnóstico de hepatitis alcohólica severa, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg cada 24 horas, al día 7 se aplicó el modelo de Lille –cuya puntuación mayor de 0.45 indica no respuesta–, el cual fue mayor en el grupo que recibió pentoxifilina. Se utilizó un valor de corte de 0.60 para mostrar si había relación entre la mortalidad y el índice de Lille, lo que no tuvo significación estadística (Cuadros 3 y 4). En cuanto al desenlace primario (Cuadro 5), se encontró una asociación protectora estadísticamente significativa ($p \leq 0.01$) de la pentoxifilina contra la muerte (Figura 1), en comparación con la prednisona (Cuadro 6). El riesgo relativo fue

Cuadro 1. Descripción estadística del índice de Maddrey distribuida por grupos de tratamiento

d descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	60.82	80.26
Mediana	56.6	77.34
Variancia	194.52	176.14
Mínimo	37.68	33.18
Máximo	89.80	205.7
Intervalo de confianza	56.17-65.47	68.82-91.69

Cuadro 2. Estadística descriptiva de la edad por grupo

d descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	45.89	45.05
Mediana	45	44
Variancia	75.43	121.49
Mínimo	26	27
Máximo	62	83
Intervalo de confianza	43-48.7	41.38-48.73

de 0.35 (con un intervalo de confianza de 95% [IC 95%] de 0.15-0.79), lo que indica de manera significativa que es un factor protector (Cuadro

Cuadro 3. Estadística descriptiva del índice de Lille en ambos grupos

d descriptivos	Pentoxifilina	Prednisona
Media	0.76	0.56
Mediana	0.82	0.50
Variancia	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

Cuadro 4. Prueba de χ^2 . Resultados del índice de Lille en relación con la mortalidad

	Valor	gl	Sig. asintótica bilateral	Sig. exacta bilateral	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	0.004	1	0.951		
Corrección por continuidad	.000	1	1.000		
Razón de similitudes	0.004	1	0.951		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0.004	1	0.952	1.000	.575
Núm. de casos válidos		74			

Cuadro 5. Distribución de la supervivencia por grupo de tratamiento

	Muerte	Supervivencia	total
Tratamiento con pentoxifilina	6	31	37
Tratamiento con prednisona	17	20	37
Total	23	51	74

7). 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, detectando significación estadística en la diferencia encontrada a favor de la pentoxifilina. Con respecto a las otras variables no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la escala de Lille > 0.6 y la mortalidad ($p \geq 0.05$). El riesgo relativo fue de 1.02 (IC 95% de 0.51-2.01), lo que indica que es factor protector y de riesgo sin significación estadística.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hepatitis alcohólica severa sigue siendo con 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 medicamento patrón de referencia. De y colaboradores¹⁴ evaluaron en un estudio aleatorizado doble ciego la ventaja de la pentoxifilina más prednisolona en el tratamiento de la hepatitis

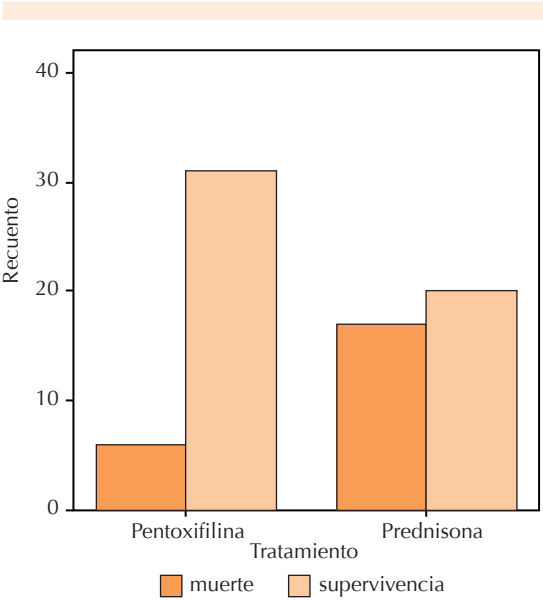


Figura 1. Distribución de la mortalidad por grupo de tratamiento.

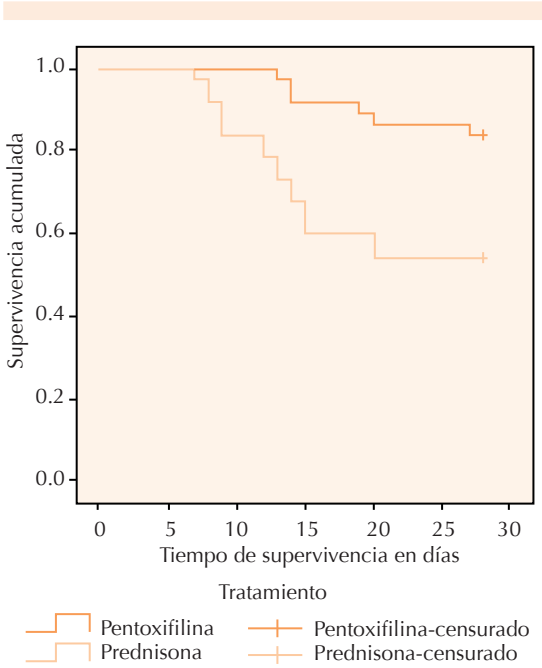


Figura 2. Comparación de las gráficas de supervivencia. La pentoxifilina se asocia con mayor supervivencia que la prednisona.

Cuadro 6. Prueba de χ^2 . Variable muerte o supervivencia

	Valor	gl	Sig. asintótica bilateral	Sig. exacta bilateral	Sig. exacta (unilateral)
χ^2 de Pearson	7.633	1	0.006		
Corrección por continuidad	6.309	1	0.012		
Razón de similitudes	7.874	1	0.005		
Estadístico de Fisher				0.011	0.006
Asociación lineal por lineal	7.530	1	0.006		
Núm. de casos válidos			74		

Cuadro 7. Estimación de riesgo. Intervalo de confianza con respecto al riesgo relativo que se interpreta como factor protector contra mortalidad en el grupo de pentoxifilina

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

alcohólica severa, observaron reducción de la mortalidad después del tratamiento con pentoxifilina, lo que apoya la hipótesis planteada en este estudio, que demuestra que el tratamiento con pentoxifilina como rescate en pacientes que no responden a esteroides se asoció con mayor supervivencia, a diferencia del estudio de McCullough y O'Connor,¹⁵ quienes no encontraron la suficiente evidencia para considerar a la pentoxifilina primera línea de tratamiento. A pesar de ello, varios expertos franceses consideran que la pentoxifilina es una alternativa razonable a los corticosteroides en los casos de hepatitis alcohólica grave. Akriviadis y colaboradores¹⁶ demostraron un resultado favorable con respecto a la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica severa en comparación con placebo, además de disminución del síndrome hepatorenal, con ambos tratamientos como primera línea. 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.¹⁷ Este efecto protector, en términos hemodinámicos, mejora la supervivencia de los pacientes. Si bien este estudio evidenció que la pentoxifilina como tratamiento alternativo redujo significativamente la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica que no responden a esteroides (su falta de respuesta se evaluó previamente con el índice de Lille >0.45) con una probabilidad estadística muy importante, también se asoció como factor protector contra mortalidad con riesgo relativo menor a 1, lo que no se había descrito en la bibliografía. Este estudio corrobora que el género más afectado por esta enfermedad sigue siendo el masculino, como ya se ha comentado en estudios previos. El modelo de Lille con índice de corte mayor a 0.6 no fue estadísticamente signifi-

cativo con respecto a la mortalidad, este índice determina la mortalidad a seis meses,¹⁸ en este estudio no se encontró significación estadística para cortes mayores de 0.45 con respecto a la mortalidad a los 7 y 28 días de tratamiento. En este estudio no se evaluó el síndrome hepatorenal, debido a que no era un objetivo y a que los pacientes tenían comorbilidades que permitían descartar este síndrome de acuerdo con los criterios diagnósticos.¹⁹

CONCLUSIONES

La pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes con hepatitis alcohólica severa (índice de Maddrey >32) que no responden al tratamiento con esteroides, determinado con el índice de Lille mayor de 0.45 al día 7 de tratamiento, mejora la supervivencia y actúa como factor protector contra la muerte en estos pacientes evaluados al día 28. Por tanto, se considera que los resultados de este estudio conllevan a la toma de decisiones como retirar el esteroide y optar por esta alternativa farmacológica, ventaja que puede repercutir en el tiempo de hospitalización y costos económicos porque el tratamiento puede darse por vía oral. Este estudio ofrece pautas para nuevos ensayos utilizando diversos fármacos –como N-acetil cisteína o vitamina E– como tratamiento coadyuvante o de rescate en pacientes que no responden a esteroides, mismos que, según la bibliografía actual, pueden ser prometedores.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Planeación, Dirección General de Estadística e Informática. Mortalidad 2008. Principales causas de mortalidad general. Ciudad de México: 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, y col. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
4. Rodríguez A. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéu-

- ticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAdMe) vs SAdMe 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* 2006;10:219-237.
8. Hepatitis alcohólica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009;72:215-221.
9. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;1639:4905-4912.
10. Babineaux M. General aspects of the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:125-129.
11. Forrest EH, Evans CJ. The acute alcoholic hepatitis scoring system (Glasgow) improves the prediction of short and medium-term mortality. *Hepatology* 2003;38:264-265.
12. Alessandria C, Odogan O. MEDL score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1282.
13. Mendenhall CL, Anderson S. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans administration cooperative study group on alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-222.
14. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, et al. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-1619.
15. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
16. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
17. Mc Clain CJ, Barve S, Deaciuc I, Kugelman M, et al. Cytokines in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1999;19:205-219.
18. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
19. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1279-1284.