

## Grado de respuesta y análisis de supervivencia con la administración de esteroide conforme al modelo de Lille en pacientes mexicanos con hepatitis alcohólica

### Degree of response and survival analysis with the administration of steroid according to the Lille model in Mexican patients with alcoholic hepatitis.

Yesenia Ortiz-Montaño,<sup>1</sup> Abel Fuentes-Venegas,<sup>2</sup> Jesús Guillermo Mendoza-García,<sup>2</sup> Alfredo Torres-Viloria<sup>2</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar el grado de respuesta al tratamiento con esteroide en los pacientes con hepatitis alcohólica utilizando el modelo de Lille.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, en el que se analizaron expedientes de pacientes con hepatitis alcohólica hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011. Se aplicó el modelo de Lille en los pacientes que hubieran recibido esteroide por al menos 7 días para clasificarlos de acuerdo con la respuesta (parcial, completa o nula).

**RESULTADOS:** Se incluyeron 41 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, los cuales se dividieron en 3 categorías de acuerdo con el modelo de Lille: respondedores completos (< 0.18), parciales (0.18-0.56) y nulos (> 0.56). Al evaluar el modelo de Lille a los 6 meses de supervivencia se obtuvo un nuevo punto de corte de 0.9395 en relación con la supervivencia al mes y seis meses. Las curvas de Kaplan-Meier demuestran que existe una supervivencia de 71.4 *versus* 25% ( $p = 0.003$ ) en los pacientes con un corte por debajo de 0.9395 y por arriba del mismo, respectivamente.

**CONCLUSIONES:** El punto de corte propuesto por el modelo de Lille no correlaciona con el grado de respuesta que tienen los pacientes con hepatitis alcohólica en población mexicana, por lo que se propone un nuevo punto de corte de 0.9395.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis alcohólica; pronóstico.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the degree of response to steroid treatment in patients with alcoholic hepatitis using the Lille model.

**MATERIALS AND METHODS:** Descriptive, observational, retrospective and cross-sectional study including files of patients with alcoholic hepatitis hospitalized in the Internal Medicine service of the General Hospital Dr. Manuel Gea González, Mexico City, from January 1<sup>st</sup> 2007 to December 31<sup>st</sup> 2011. The Lille model was applied in those patients who had received a steroid for at least 7 days to classify them according to the response (partial, complete or null).

**RESULTS:** Forty-one files met the inclusion criteria, which were divided into 3 categories according to the Lille model: complete (< 0.18), partial (0.18-0.56) and null (> 0.56) responders. When evaluating the Lille model at 6 months of survival, a new cut of

<sup>1</sup> Internista y maestra en Ciencias Médicas y Economía de la Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Ciudad de México.

<sup>2</sup> División de Medicina Interna, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

**Recibido:** 12 de agosto 2021

**Aceptado:** 28 de agosto 2021

#### Correspondencia

Alfredo Torres Viloria  
tova07@prodigy.net.mx

**Este artículo debe citarse como:** Ortiz-Montaño Y, Fuentes-Venegas A, Mendoza-García JG, Torres-Viloria A. Grado de respuesta y análisis de supervivencia con la administración de esteroide conforme al modelo de Lille en pacientes mexicanos con hepatitis alcohólica. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1162-1169.



0.9395 was obtained in relation to survival at one and six months. The Kaplan-Meier curves showed that there was a survival of 71.4% versus 25% ( $p = 0.003$ ) in patients with a cut above and below 0.9395, respectively.

**CONCLUSIONS:** The cut-off point proposed by the Lille model does not correlate with the degree of response that patients with alcoholic hepatitis have in the Mexican population, so a new cut-off point of 0.9395 is proposed.

**KEYWORDS:** Alcoholic hepatitis; Prognosis.

## ANTECEDENTES

El consumo excesivo de alcohol se asocia con daño a la salud, ocasionando diversas enfermedades, principalmente hepáticas a corto y largo plazo, así como con diversos tipos de cáncer.

La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico que se caracteriza por insuficiencia hepática (IH) que ocurre generalmente después de una ingesta crónica y excesiva de alcohol. La prevalencia aproximada es del 20% y se manifiesta generalmente en la edad de 40 a 60 años.

La elevación de aspartato aminotransferasa (AST) es dos veces por arriba del límite superior normal, aunque generalmente no excede 300 UI por mililitro. También se encuentra elevación de alanina aminotransferasa (ALT), pero en menor medida, por lo que de forma habitual existe una relación AST/ALT mayor a 2, aunque no es un hallazgo sensible ni específico. Los leucocitos, neutrófilos, bilirrubinas totales (BT) y el cociente internacional normalizado (INR) están elevados. El incremento en la creatinina generalmente es un signo ominoso, ya que puede ser indicio de síndrome hepatorenal y muerte. A nivel histopatológico se observa lesión hepatocelular que se caracteriza por hepatocitos inflamados, que generalmente contienen cuerpos de inclusión

amorfa eosinofílica rodeados de neutrófilos llamados cuerpos de Mallory. Es frecuente la existencia de esteatosis. La fibrosis intrasinusoidal y la colestasis son también hallazgos frecuentes.

## Modelo de Lille

La hepatitis alcohólica se asocia en su forma grave con elevada mortalidad a corto plazo. Tradicionalmente se ha utilizado la función discriminante de Maddrey para evaluar la gravedad de la hepatitis alcohólica. En pacientes con función discriminante de Maddrey mayor de 32 se recomienda la administración de corticosteroides, pero sus efectos benéficos son controvertidos. El grupo de Louvet describió un nuevo modelo pronóstico que permite identificar de manera temprana a los pacientes no respondedores al tratamiento con corticosteroides. Los pacientes con modelo de Lille mayor de 0.45 mostraron marcada disminución de la supervivencia a 6 meses en comparación con los que tenían un índice menor a 0.45, con sensibilidad del 81% y especificidad del 76%. Este modelo de Lille es un buen predictor de mortalidad a 6 meses en pacientes con hepatitis alcohólica grave, ya que permite identificar de manera temprana a los que no responden al tratamiento con corticosteroides después de 7 días.

Incluye 5 parámetros simples: edad, albúmina inicial, insuficiencia renal, bilirrubina inicial y la diferencia de la bilirrubina al séptimo día del tratamiento. De acuerdo con el modelo de Lille se clasifican en respondedores completos ( $< 0.18$ ), parciales ( $0.18-0.56$ ) y nulos ( $> 0.56$ ). De tal manera que los pacientes a 7 días de tratamiento con esteroide con un punto de corte mayor a 0.56 no responderán al mismo y se recomienda retirar el esteroide. Los que tienen menos de 0.18 sabemos que sí responderán y vale la pena completar el esquema a 28 días, como está establecido. Los que se encuentran entre 0.18 y 0.56 son respondedores parciales, por lo que no es recomendable retirar el esteroide, pero no es garantía que exista respuesta al mismo. De forma general se utiliza el punto de corte de 0.45 y en aquéllos por arriba del mismo debe retirarse el esteroide. No hay ensayos clínicos controlados que confirmen que los pacientes no respondedores a los esteroides definidos por un índice de Lille mayor de 0.45 se beneficiarán de la suspensión del tratamiento con esteroides.

En un metanálisis realizado por Mathurin y colaboradores,<sup>16</sup> la supervivencia a corto plazo con la administración de esteroide es mejor. Solo incluyeron pacientes que tenían un índice Maddrey mayor de 32 con tratamiento exclusivo con esteroide, sin pentoxifilina por el efecto potencial en la supervivencia. Entre los resultados obtenidos, el modelo de Lille muestra efecto como marcador pronóstico en la supervivencia e incluso se logró clasificar a los pacientes en tres categorías de acuerdo con la respuesta al esteroide, como se menciona a continuación: completa (menor a 0.16), parcial (0.16-0.56) y nula (mayor a 0.56) con supervivencia a 28 días del 91.1, 79.4 y 53.3%, respectivamente.

Existen diferentes sistemas de puntuación para asesorar la severidad y pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica. La importancia de

éstos radica en que predicen la supervivencia de este tipo de pacientes, pero también la administración de esteroides como parte del tratamiento. Los sistemas que se utilizan para este propósito son: Maddrey modificado (IM), puntaje Glasgow para hepatitis alcohólica (GHAS), puntaje de ABIC (PABIC) y puntaje de MELD (PMELD). Existe un quinto sistema de puntuación (modelo de Lille, ML) diferente a los previos, ya que permite al médico tomar la decisión de continuar o suspender el tratamiento con corticosteroide en un lapso determinado.

En nuestro país, aunque no contamos con estadísticas, se estima mayor supervivencia en los pacientes con hepatitis alcohólica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, realizado en la División de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2011.

Se analizaron 41 expedientes, con diagnóstico de hepatitis alcohólica con índice de Maddrey mayor a 32 que recibieron tratamiento con esteroide a las dosis establecidas de esteroide (40 mg de prednisolona al día), durante 7 días como mínimo. Los pacientes se dividieron en respondedores completos ( $< 0.18$ ), parciales ( $0.18-0.56$ ) y nulos ( $> 0.56$ ). Las variables cuantitativas se expresan como medias  $\pm$  desviación estándar y medianas con rango de acuerdo con el tipo de distribución. Las variables cualitativas se expresan como frecuencia y porcentajes. Para evaluar la respuesta al esteroide que tuvieron en relación con la supervivencia se utilizó  $\chi^2$  obteniendo un valor p significativo ( $< 0.05$ ) al mes y a los 6 meses. La supervivencia se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier de acuerdo con el corte del modelo de Lille. Para el grado de respuesta al esteroide se utilizó curva



AUROC (*area under the receiver operating characteristic*) con el modelo de Lille. El análisis se realizó mediante el programa estadístico IBM SPSS® versión 22.

## RESULTADOS

De los 41 expedientes que cumplían con los criterios de inclusión, 37 pacientes (90.2%) eran del sexo masculino, con edad promedio de 43.7 años. La frecuencia de hepatitis alcohólica es baja, de 24 pacientes al año (2.4%).

Las complicaciones asociadas con mayor frecuencia fueron: sangrado de tubo digestivo alto ( $n = 11$ ), síndrome hepatorenal ( $n = 4$ ) y peritonitis espontánea ( $n = 1$ ). Doce pacientes tenían otro tipo de complicación, como: insuficiencia renal aguda, neumonía intrahospitalaria, infección de vías urinarias, desequilibrio hidroelectrolítico y desequilibrio ácido base (acidosis metabólica). Una gran parte no tuvo ningún tipo de complicación ( $n = 13$ ). En relación con las comorbilidades se encontró la siguiente frecuencia: 28 pacientes no tenían ninguna, la diabetes mellitus fue la más frecuente ( $n = 7$ ), seguida de hipertensión arterial sistémica ( $n = 5$ ). Se obtuvieron las medias del índice de Maddrey (64.2), modelo de Lille (0.8501), MELD (29.74), BT (24.05 mg/dL), albúmina (1.95 g/L), creatinina sérica (2.96 mg/dL) y tiempo de protrombina (TP, 22.1 segundos).

### Cuadro 1

Al determinar la curva ROC con un área bajo la curva de 0.691, y al momento de evaluar el modelo de Lille a los 6 meses de sobrevida se obtuvo una  $p=0.039$  (**Figura 1**), y  $p=0.003$  aplicando un nuevo corte de 0.9395 en relación a la sobrevida a un mes y seis meses, respectivamente. De acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier la sobrevida es de 71.4% versus 25% ( $p=0.003$ ) en los pacientes con un corte por debajo de 0.9395 y por arriba del mismo, respectivamente. **Figura 2**

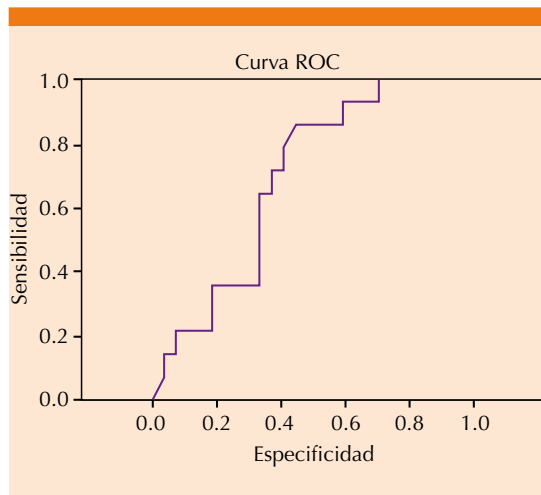
**Cuadro 1.** Características generales de los pacientes ( $n = 41$ )

Característica	
Sexo masculino, núm.	37
Edad (años) $\pm$ DE	43.7 $\pm$ 7
<b>Complicaciones, núm.</b>	
Peritonitis espontánea	1
Sangrado de tubo digestivo alto	11
Síndrome hepatorenal	4
Otras	12
Ninguna	13
<b>Comorbilidades</b>	
Diabetes mellitus	7
Hipertensión arterial sistémica	5
Otras	1
Ninguna	28
Índice de Maddrey, mediana (intervalo)	64.2 (34-182)
Modelo de Lille, mediana (intervalo)	0.8501 (0.294-0.999)
MELD, mediana (intervalo)	29.74 (18-41)
Bilirrubina total (mg/dL), mediana (intervalo)	24.05 (8.5-38.7)
Albúmina (g/L), mediana (intervalo)	1.95 (1.3-4.2)
Creatinina sérica (mg/dL), mediana (intervalo)	2.96 (0.56-7.3)
Tiempo de protrombina (seg), mediana (intervalo)	22.1 (8.2-36)
Vivos al mes, núm.	27
Vivos a los 6 meses, núm.	20
Administración de pentoxifilina, núm.	41

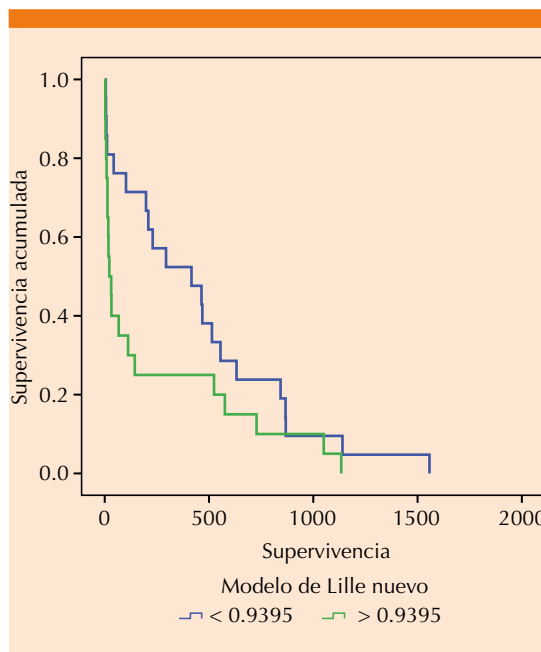
Todos los pacientes fueron tratados a la par del esteroide con pentoxifilina con las dosis estándar de acuerdo con la bibliografía. De los 41 pacientes, 27 estaban vivos al mes y 20 a los 6 meses.

## DISCUSIÓN

La hepatitis alcohólica es una enfermedad con alta mortalidad si no se detecta y trata de forma oportuna, como lo reportan diferentes publica-



**Figura 1.** Curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) para evaluar la supervivencia a 6 meses de los pacientes con hepatitis alcohólica utilizando el modelo de Lille.



**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier para evaluar la supervivencia a 6 meses de los pacientes encontrando diferencias estadísticamente significativas utilizando el nuevo modelo de Lille.

ciones que revisamos para el propósito de este estudio. Como en muchas enfermedades, se han implementado diversas escalas de pronóstico que nos proporcionan información decisiva tanto para el manejo como para la supervivencia de nuestros pacientes. El índice de Maddrey sigue siendo la herramienta de más utilidad, ya que es práctica en la clínica (fácil de calcular) y permite determinar si nuestro paciente requiere como parte de su manejo esteroides y, como lo mencionan las guías de la Asociación Europea de Enfermedades del Hígado, pentoxifilina, aunque se desconoce a ciencia cierta el beneficio exacto de esta última. De acuerdo con el seguimiento que tenemos de nuestros pacientes, observamos que la supervivencia era mucho mayor a la reportada en la bibliografía, por lo que a partir de estas observaciones surgió la idea de evaluar el modelo de Lille en nuestra población con la intención de tomar una mejor decisión en relación con la suspensión o no del esteroide.

Las herramientas más recientes son de mayor utilidad, ya que proporcionan no solo información pronóstica, sino también qué tan benéfico es completar el tratamiento con esteroide, por ejemplo, el modelo de Lille que se aplicó en este estudio para evaluar si cumple con dicho objetivo en nuestra población.

Según el modelo de Lille, sabemos que existen pacientes respondedores, respondedores parciales y no respondedores según los cortes que ya se mencionaron. De acuerdo con esto, sabemos que los pacientes que a los 7 días de tratamiento con esteroide tienen un punto de corte mayor a 0.56 no responderán al mismo y puede suspenderse el esteroide. Sabemos que los sujetos que tienen menos de 0.18 puntos sí responderán y vale la pena completar el esquema a 28 días, como está establecido. Los que se encuentran entre 0.18 y 0.56 son parciales, por lo que no es recomendable retirar el esteroide, pero no hay garantía de que



exista respuesta al mismo. De forma general, se utiliza el punto corte de 0.45 y en los pacientes con puntuación por arriba del mismo debe retirarse el esteroide.

La mayoría de nuestros pacientes no tuvo complicaciones y no tenían comorbilidades. Los promedios de los puntajes evaluados (Maddrey, MELD y Lille) eran altos.

Nuestros resultados arrojan que los puntos de corte mencionados en la bibliografía no correlacionaron con la supervivencia de nuestra población. El corte de este modelo es mayor a lo que se reporta actualmente y esto, aunque no tiene una explicación científica en este momento, puede explicarse por el tipo de raza. No debemos olvidar que el modelo de Lille fue validado en población francesa y por lo menos en población mexicana no se ha validado. Debemos tomar los resultados con mucha cautela, ya que si somos precisos esto quiere decir que no debemos suspender el tratamiento con esteroide en los pacientes que tengan un corte por arriba de 0.56 porque es muy probable que sí respondan al mismo y su supervivencia mejore, como lo encontramos en este estudio. Ninguno de los pacientes que se incluyeron en este estudio suspendió su tratamiento con esteroide y pentoxifilina a pesar de que la mayoría tuvo un corte mayor de 0.56, ya que este modelo no se aplicaba hasta fechas recientes.

El corte que se encontró en nuestra población, aunque pequeña, puede ser más válido para los pacientes que atendemos en este hospital y con mayor probabilidad de no retirar el tratamiento a los pacientes que sí pudieran responder a éste.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentran que se realizó en población mexicana, se evaluaron 5 años para encontrar una frecuencia aproximada de casos por año, se les calculó el modelo de Lille y todos los pacientes continua-

ron con su tratamiento independientemente del valor de éste; se encontró una nueva propuesta del modelo de Lille que es válido a nuestra población, en 2013 se investigó el estado actual de los pacientes, por lo que sabemos con exactitud los días de supervivencia.

La administración de pentoxifilina se relaciona con menos casos de síndrome hepatorenal, lo que también se observó en nuestro estudio con una frecuencia de 4 casos en 5 años (9.7%).

El mayor punto de discusión es precisamente con la administración de pentoxifilina en combinación con el esteroide, por lo que no podemos afirmar que el esteroide es el único que ofrece beneficio, es una muestra pequeña, además de que no se compararon las distintas escalas de pronóstico. La administración de prednisona y su eficacia aún tiene resultados controvertidos; un estudio realizado en el Hospital General Ticomán por las mismas fechas que nuestro estudio, publicado en 2012, no encontró diferencias entre la administración de prednisona y pentoxifilina.

Se requiere un estudio prospectivo doble ciego para determinar con más exactitud los datos que reportamos en este estudio y así poder ofrecer a los pacientes un mejor pronóstico y tratamiento y, de esta forma, poder validar el método de Lille en nuestra población.

## CONCLUSIONES

El punto de corte propuesto por el modelo de Lille no correlaciona con el grado de respuesta que tienen los pacientes con hepatitis alcohólica en población mexicana, por lo que se propone un nuevo punto de corte de 0.9395, que correlaciona en forma significativa con la supervivencia. Por tanto, debemos tomar con reserva y cautela la decisión de retirar el esteroide, para ello debemos realizar un estudio prospectivo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-2769. doi: 10.1056/NEJMra0805786.
2. Liangpunsakul S. Clinical characteristics and mortality of hospitalized alcoholic hepatitis patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (8): 714-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181fdef1d.
3. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011; 54: 760-764. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.016.
4. O’Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328. doi: 10.1002/hep.23258.
5. Dominguez M, Rincon D, Abralde JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-2756. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02104.x.
6. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, 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. doi: 10.1002/hep.21607.
7. Kosten TR, O’Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003; 348: 1786-1795. DOI: 10.1056/NEJMra020617.
8. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137: 541-548. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.062.
9. Mathurin P, O’Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255-260. doi: 10.1136/gut.2010.224097.
10. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-690. doi: 10.7326/0003-4819-110-9-685.
11. Mathurin P, Mendenhall C, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials. *J Hepatol* 2002; 36: 480-487. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00289-6.
12. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O’Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006; 44: 784-790. doi: 10.1016/j.jhep.2005.11.039.
13. Imperiale TF, McCulloughs AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990; 113: 299-307. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.011.
14. Rambaldi A, Saconato H, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167-1178. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03685.x.
15. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 36-42. doi: 10.1053/jhep.2000.8627.
16. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-512. DOI: 10.1056/NEJM199202203260802.
17. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008; 48: 465-470. doi: 10.1016/j.jhep.2007.10.010.
18. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbone N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363-1369. doi: 10.1016/j.jhep.2003.09.038.
19. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648. doi: 10.1053/j.gastro.2000.20189.
20. Lebec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755-1762. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.040.
21. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS, Kumar A, Sarin SK. Prevention of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis and ascites: a pilot randomized control trial between pentoxifylline and placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 210-217. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283435d76.
22. Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1613-1619. doi: 10.3748/wjg.15.1613.
23. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001; 35: 582-589. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00190-8.



24. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-1397. doi: 10.1002/hep.20206.
25. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-1960. doi: 10.1053/j.gastro.2008.08.057.
26. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1105703.
27. 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.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.