

# Estudio clínico de no inferioridad, randomizado, abierto, comparando pentoxifilina *versus* corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave

Valentina Sánchez R.<sup>1</sup>, Felipe Geldres F.<sup>1</sup>, Francisco Aranda G.<sup>1</sup>, Agustín Vial W.<sup>1</sup>, Alejandra Núñez P.<sup>1</sup> y Francisco Barrera M.<sup>2</sup>

A randomised, noninferiority, open trial comparing pentoxifylline *versus* corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis

## Pregunta clínica

En pacientes con hepatitis alcohólica grave ¿tiene el tratamiento con pentoxifilina un efecto no inferior al tratamiento con prednisolona respecto a la reducción de la mortalidad a corto plazo? Para responder esta pregunta se revisará el artículo de Ha Park S, Joon Kim D, Seok Kim Y, Joon Yim H, Young Tak W, Ju Lee H, et al. Pentoxifylline *versus* corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: A randomised, noninferiority, open trial. *J Hepatol* 2014;61:794-8<sup>1</sup>.

## Contexto

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) es el espectro de condiciones clínicas caracterizadas por daño hepatocelular secundario al consumo excesivo de alcohol. La forma más grave es la hepatitis alcohólica, proceso necroinflamatorio rápidamente progresivo, que puede ser reversible o llevar a un daño hepático crónico<sup>2,3</sup>.

La hepatitis alcohólica se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad a corto plazo, variable según su gravedad (25-45% en hepatitis alcohólica grave y < 10% en hepatitis alcohólica leve a moderada)<sup>3</sup>.

El índice de Maddrey o función discriminante es un *score* que utiliza la bilirrubinemia y tiempo de protrombina para predecir gravedad del evento agudo y *outcomes*, categorizándose como hepatitis aguda alcohólica grave un valor mayor o igual a 32<sup>2,3</sup>. Estos pacientes presentan una elevada mortalidad a corto plazo y se ha demostrado que se benefician de la terapia con corticosteroides<sup>4</sup>, siendo ésta la recomendación actual de tratamiento. Los corticosteroides, sin embargo, tienen importantes efectos adversos<sup>5</sup> y por eso el tratamiento está contraindicado en pacientes con sangrado gastrointestinal, infección en curso, falla renal o pancreatitis.

El modelo de Lille permite predecir la respuesta a tratamiento corticoidal y considera edad, bilirrubinemia y creatinina, comparándolo con descenso de bilirrubina al séptimo día de tratamiento. Si el valor es mayor de 0,45, predice fracaso de terapia corticoidal<sup>2</sup>.

Se han explorado nuevas líneas de tratamiento, entre ellas la inhibición de TNF $\alpha$ . La pentoxifilina (inhibidor no selectivo de TNF) ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con hepatitis alcohólica grave en un estudio preliminar con 49 pacientes tratados con pentoxifilina *versus* 52 tratados con placebo, efecto asociado a menor desarrollo del síndrome hepatorenal<sup>6</sup>, con un buen perfil de seguridad.

En este contexto es importante comparar la efectividad de los tratamientos con corticosteroides *versus* pentoxifilina para evaluar el potencial de esta nueva alternativa terapéutica.

A continuación se realizará un análisis crítico de un estudio que compara la efectividad en cuanto a reducción de la mortalidad a corto plazo del tratamiento con pentoxifilina *versus* el tratamiento con corticosteroides en pacientes con hepatitis alcohólica grave de 13 hospitales universitarios en Corea.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes.** Individuos con hepatitis alcohólica grave admitidos en hospitales de los centros participantes que cumplieran con los criterios de elegibilidad y sin criterios de exclusión, utilizados en estudios previos de tratamientos con corticosteroides y con pentoxifilina, éstos se muestran en la Tabla 1.

De los 195 pacientes evaluados para elegibilidad, 12 se negaron a participar y 59 no cumplieron con los criterios definidos. Con eso, se realizó aleatorización de 124 pacientes. Tres de ellos no recibieron la inter-

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Fondecyt 1150311.

Recibido: 23 de junio de 2017

Aceptado: 10 de agosto de 2017

### Correspondencia a:

Dr. Francisco José Barrera Martínez  
Departamento de Gastroenterología,  
Marcoleta 367,  
Santiago Centro,  
Región Metropolitana,  
Chile.  
Tel.: [+56 2]  
223543820  
fjbarrer@uc.cl

**Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología****Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
- Edad entre 20 y 75 años	- Infección bacteriana
- Ingesta alcohólica > 40 g/día durante los 3 meses previos al enro- llamiento	- Sangrado gastrointestinal
- Presentación clínica compatible con el diagnóstico de hepatitis alcohólica (aparición de ictericia en los últimos 3 meses y al menos 1 signo o síntoma como encefalopatía hepática, ascitis, hepatome- galia dolorosa, leucocitosis con predominancia neutrofilica, fiebre o elevación de enzimas hepáticas)	- Hepatitis viral concomitante
- Índice de Maddrey $\geq$ 32	- Deterioro en la función renal
	- Pancreatitis
	- Carcinoma hepatocelular
	- Otras potenciales etiologías de daño hepático (hepatitis autoin- mune, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, daño hepático inducido por drogas)

vención asignada (2 no cumplían con los criterios de inclusión y 1 renunció previo al inicio de la terapia). Así, 121 pacientes aleatorizados recibieron la intervención asignada y fueron incluidos en el análisis.

*Intervención.* Aleatorización en dos grupos.

- Tratamiento con pentoxifilina (400 mg, 3 veces al día por 28 días).
- Tratamiento con prednisolona (40 mg, 1 vez al día por 28 días).

Respecto al manejo y terapias concomitantes a la intervención, se respetó el juicio clínico de los tratantes. Se permitió el manejo de la ascitis con diuréticos, albúmina y restricción de sodio, así como el uso de beta-bloqueadores para la hipertensión portal. El manejo de la adicción alcohólica fue realizado según los protocolos individuales de cada centro. Todos los pacientes recibieron cuidados médicos de rutina, incluida la suplementación multivitamínica de complejo B, y una dieta de 35-40 kcal/kg/día con 1,2 - 1,5 g/kg/día de proteínas.

*Resultados.* Se definieron los siguientes *outcomes*.

- Outcome* primario: supervivencia a 1 mes del inicio del tratamiento.
- Outcomes* secundarios: supervivencia a 6 meses del inicio del tratamiento; ocurrencia de complicaciones de la hepatitis; respuesta al tratamiento según modelo de Lille; aparición de efectos adversos asociados al tratamiento.

**Evaluación de validez interna**

*Diseño.* Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, de evaluación de no inferioridad.

*Aleatorización.* De forma centralizada se asignaron los pacientes a uno de los dos grupos mediante un algoritmo computarizado y con estratificación por

centro. No se explicita si hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización.

*Grupos similares.* Los grupos resultaron comparables, sin diferencias significativas en cuanto a las variables conocidas, sociodemográficas y biológicas, entre ambos.

*Ciego.* El estudio fue de tipo abierto. Tanto los pacientes como los tratantes conocían la intervención a la que se sometía cada paciente.

*Seguimiento.* Los pacientes fueron monitoreados cada semana durante el primer mes y luego cada 2 meses hasta los 6 meses o la muerte, con visitas que consistían en examen clínico y pesquisa de complicaciones, adherencia a tratamiento y efectos adversos. Se proveyó una línea telefónica directa a los pacientes para el reporte inmediato de cualquier complicación o efecto adverso grave. El seguimiento fue completado por 117 de los 121 pacientes que recibieron la intervención asignada. Del grupo que recibió tratamiento con pentoxifilina (62 pacientes), 1 paciente no completó el seguimiento y 16 discontinuaron la terapia (15 por muerte y 1 por efectos adversos graves). Del grupo que recibió tratamiento con prednisolona (59 pacientes), 3 pacientes no completaron el seguimiento y 12 discontinuaron la terapia (7 por muerte y 5 por efectos adversos graves).

*Escenario.* 13 hospitales universitarios en Corea.

*Tipo de análisis.* Se realizó un análisis por protocolo de los 121 pacientes que recibieron la intervención asignada (97,6% de los pacientes aleatorizados). Se escogió una aproximación de no inferioridad para estudiar la efectividad del tratamiento con pentoxifilina en comparación a la del tratamiento con corticosteroides (recomendación actual). Según los resultados

de estudios previos de la efectividad de ambos tratamientos, se determinó un tamaño muestral necesario de 126 pacientes para demostrar la no inferioridad de la pentoxifilina con un margen de 15% como límite superior del intervalo de confianza de 95% de la diferencia en la sobrevida entre el grupo tratado con prednisolona y el grupo tratado con pentoxifilina, con un poder estadístico de 80% y una significancia estadística unilateral ( $\alpha$ ) de 0,025. Las asociaciones estadísticas entre variables cuantitativas fueron analizadas con el *test t* de Student. Las asociaciones estadísticas entre variables cualitativas fueron analizadas con los *tests* Chi-cuadrado o de Fisher. Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier a 180 días y fueron comparadas mediante el *test* de *log-rank*. Se utilizó el modelo de Cox de riesgos proporcionales para determinar las variables significativamente asociadas con la mortalidad a 6 meses.

**Tiempo de seguimiento.** Los pacientes participaron en el estudio entre junio de 2009 y septiembre de 2012. La duración de la hospitalización fue individualizada y en el estudio no se entregan los datos para cada paciente ni la media por grupo. Cada paciente fue seguido por 6 meses o hasta su muerte. No se explicita el tiempo de seguimiento de aquellos pacientes que fallecieron ni la media por grupo.

**Interrupción precoz por beneficio o riesgo.** Se realizó un análisis intermedio con los datos de 69 pacientes en julio de 2011 y los resultados no justificaron una interrupción precoz del estudio.

## Resultados

Respecto al *outcome* primario, la sobrevida a 1 mes en cada grupo se muestra en la Tabla 2. La diferencia absoluta de sobrevida con prednisolona y con pentoxifilina resultó 12,3% con un intervalo de confianza de 95% entre 4,2 y 28,7%. Se excedió el margen de no inferioridad previamente establecido. Además el intervalo cruzó la línea del no efecto (0) y la diferencia observada no fue estadísticamente significativa.

Respecto al *outcome* secundario de sobrevida a los 6 meses, los resultados de cada grupo se incluyen en la Tabla 2. La diferencia también resultó no significativa. Se calculó el *hazard ratio* (HR) de mortalidad a 6 meses para determinar si existían diferencias entre las funciones de riesgo en el tiempo de ambos tratamientos. El HR del tratamiento con pentoxifilina en comparación al tratamiento con corticosteroides fue 1,48 con un intervalo de confianza de 95% entre 0,78 y 2,81 y  $p = 0,235$ , pasando por el no efecto y siendo no significativo.

Los análisis univariados demostraron asociaciones significativas del riesgo de mortalidad a 6 meses con las variables edad, encefalopatía, índice de Maddrey, relación normalizada internacional del tiempo de protrombina (*international normalized ratio* - INR) y respuesta a tratamiento según el modelo de Lille, en forma independiente. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Se realizó un análisis multivariado de la mortalidad a 6 meses con las variables antes asociadas significativamente (excepto INR por presentar colinealidad con

**Tabla 2. Sobrevida a 1 mes y a 6 meses según tratamiento con pentoxifilina o prednisolona**

Outcome	Grupo tratado con pentoxifilina	Grupo tratado con prednisolona	Significación estadística
Sobrevida a 1 mes (primario)	75,8%	88,1%	$p = 0,08$ (según <i>test t</i> de Student)
Sobrevida a 6 meses (secundario)	64,5%	72,9%	$p = 0,23$ (según <i>test</i> de <i>log-rank</i> )

**Tabla 3. Asociación de algunas variables con mortalidad a 6 meses (HR) según análisis univariado y multivariado**

Variable	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	Hazard ratio (IC 95%)	p	Hazard ratio (IC 95%)	p
Edad (años)	1,04 (1,01 - 1,08)	0,017	1,02 (0,98 - 1,06)	0,384
Encefalopatía	2,46 (1,26 - 4,80)	0,008	2,17 (1,05 - 4,47)	0,036
Índice de Maddrey	1,02 (1,01 - 1,03)	< 0,001	1,02 (1,01 - 1,03)	0,002
INR	2,78 (1,97 - 3,93)	< 0,001	-	-
Respuesta a tratamiento (Lille)	8,57 (3,02 - 24,34)	< 0,001	4,28 (1,23 - 14,92)	0,022
Tratamiento con pentoxifilina	1,48 (0,78 - 2,81)	0,235	1,16 (0,58 - 2,32)	0,671

## Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

**Tabla 4. Tasa de complicaciones y efectos adversos según tratamiento con pentoxifilina o prednisolona y reducción del riesgo absoluto de la pentoxifilina respecto a la prednisolona**

Complicación o efecto adverso	Tratamiento con pentoxifilina	Tratamiento con prednisolona	RRA (IC 95%)	
Síndrome hepatorenal	13,1%	13,6%	0,5%	(-11,6% - 12,1%)
Infección	4,9%	11,9%	7,0%	(-2,9% - 16,9%)
Sangrado gastrointestinal	16,4%	8,5%	-7,9%	(-19,5% - 3,7%)
Encefalopatía hepática	8,1%	11,9%	3,8%	(-6,9% - 14,5%)
Diarrea	8,1%	6,8%	-1,3%	(-10,6% - 8%)
Dolor abdominal	9,7%	13,6%	3,9%	(-7,5% - 15,3%)
Rash	0	3,4%	3,4%	(-1,2% - 8%)
Cefalea o mareo	6,5%	8,5%	2,0%	(-7,4% - 11,4%)

**Tabla 5. Sobrevida a 6 meses según respuesta a tratamiento (modelo de Lille) en el total de pacientes y en ambos grupos de tratamiento**

	Respondedores a tratamiento (Lille < 0,45)	No respondedores a tratamiento (Lille ≥ 0,45)	Valor p
Sobrevida a 6 meses en todos los pacientes	81,8%	54,9%	0,0003
Sobrevida a 6 meses con prednisolona	82,5%	56,6%	0,018
Sobrevida a 6 meses con pentoxifilina	80,8%	54,5%	0,016

índice de Maddrey y respuesta a tratamiento según el modelo de Lille) y con la variable grupo de tratamiento. Sólo la encefalopatía, el índice de Maddrey y la respuesta al tratamiento según el modelo de Lille resultaron significativamente asociadas al riesgo de mortalidad a 6 meses, como se muestra en la Tabla 3. La presencia de encefalopatía, así como un índice de Maddrey o un *score* de Lille más altos aumentan el riesgo de muerte a 6 meses. Nuevamente no hubo diferencias significativas entre la mortalidad a 6 meses de los grupos de tratamiento.

Respecto a los *outcomes* secundarios de ocurrencia de complicaciones de la hepatitis y de aparición de efectos adversos asociados al tratamiento, el estudio sólo presenta algunos resultados generales agrupando complicaciones y efectos adversos. La tasa de ocurrencia de éstos, en cada grupo de tratamiento, se muestran en la Tabla 4. Se decidió calcular la reducción del riesgo absoluto (RRA) para cada uno de estos eventos del tratamiento con pentoxifilina respecto al de prednisolona. Todos los intervalos de confianza de RRA cruzaron la línea de no efecto (0), indicando que no hay diferencias significativas en la ocurrencia de estos eventos entre los grupos y que por lo tanto no existen cambios significativos en el riesgo con una u otra terapia.

Respecto al *outcome* secundario de respuesta al tratamiento según el modelo de Lille, sí se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 5). A los 7 días el *score* de Lille era menor en el grupo de prednisolona comparado con el de pentoxifilina (0,35 *versus* 0,50  $p = 0,012$ ). Así mismo, la proporción de pacientes con un *score* de Lille < 0,45 (respondedores a tratamiento) era mayor en el grupo de prednisolona comparado con el grupo de pentoxifilina (69% *versus* 44,1%  $p = 0,007$ ). Así, la proporción de pacientes respondedores a tratamiento según el modelo de Lille fue mayor en el grupo de prednisolona que en el de pentoxifilina.

La respuesta terapéutica, definida como *score* de Lille < 0,45 se asoció significativamente a mayor sobrevida a 6 meses en el total de los pacientes y en cada grupo.

### Discusión

#### Comentarios generales

El estudio comparó la efectividad de los tratamientos con prednisolona y pentoxifilina en pacientes con hepatitis alcohólica grave. No se pudo demostrar no inferioridad de la pentoxifilina respecto a los

corticosteroides en cuanto a la sobrevida a 1 mes ni a 6 meses, con resultados estadísticamente no significativos.

No se hallaron diferencias significativas en la ocurrencia de complicaciones y efectos adversos asociados al tratamiento entre los grupos, con lo que el perfil de seguridad sería similar para ambos tratamientos.

Se encontró una diferencia significativa entre la proporción de pacientes respondedores a tratamiento, siendo mayor para el grupo de prednisolona que para el de pentoxifilina. Sin embargo, como ya se mencionó, esto no se tradujo en una diferencia en la sobrevida en los dos grupos.

El *score* de Lille se asoció significativamente a la sobrevida a 6 meses de los pacientes, resultando válido como predictor pronóstico tal como se ha demostrado en estudios anteriores.

#### Riesgo de sesgo

El diseño metodológico del estudio es correcto en cuanto a aleatorización con estratificación por centro y la obtención de grupos similares en cuanto a las variables conocidas. Algunas limitaciones metodológicas son el diseño abierto que aumenta el riesgo de sesgo y que el seguimiento fue completo en un número de pacientes menor al tamaño muestral mínimo calculado previamente. Además, el análisis fue por protocolo y no por intención de tratar.

#### Relevancia de los datos

Al no poder demostrar la no inferioridad de la pentoxifilina comparada con la prednisolona en cuanto a la sobrevida de los pacientes con hepatitis alcohólica grave, es preferible utilizar la prednisolona como tratamiento de primera línea si no existen contraindicaciones de uso de corticoides. La ausencia de diferencias en la aparición de complicaciones o efectos adversos de ambos tratamientos también sugiere que la alternativa de tratar con pentoxifilina en lugar de la actual terapia de elección no es tan promisoriosa

porque el perfil de seguridad no sería mejor que el de los corticosteroides.

#### Validez externa

En Chile 38% de los hombres y 26% de las mujeres bebe alcohol en una cantidad de riesgo para daño agudo según la última Encuesta Nacional de Salud (ENS)<sup>2</sup> y las enfermedades hepáticas tienen una tasa de mortalidad de 24,6 por 100.000 habitantes<sup>7</sup>. En este contexto es de suma importancia el estudio de la efectividad de las terapias disponibles para la hepatitis alcohólica grave. Según los resultados del estudio lo recomendable sería seguir tratando a los pacientes en Chile con prednisolona puesto que no se demostró que la pentoxifilina fuera tan efectiva como los corticosteroides. Estos resultados son comparables a los encontrados en el STOPAH, un estudio randomizado, doble ciego multicéntrico que comparó el uso de pentoxifilina, corticoides o pentoxifilina+corticoides comparado con placebo<sup>8</sup>. El estudio demostró que sólo los sujetos tratados con corticoides presentaron una sobrevida mayor al mes comparado con placebo con una RRA 4%. Los resultados apoyan el uso de corticoides, sin embargo el efecto es relativamente pequeño en términos de mortalidad y no se observó una disminución de la mortalidad cuando se siguieron los pacientes a más largo plazo (90 días y un año). Resulta fundamental destacar la importancia de las medidas para fomentar y mantener la abstinencia en estos individuos, el soporte nutricional y el desarrollo en el futuro de nuevas terapias que logren una mayor efectividad en el tratamiento tanto a corto como mediano y largo plazo.

Respecto a la aplicabilidad, la población es atinente por cumplir criterios de hepatitis alcohólica grave, pero podría haber diferencias debidas a la etnia importantes de considerar.

#### Conclusión

En la hepatitis alcohólica severa el tratamiento de elección debe ser la prednisolona.

#### Referencias

- 1.- Ha Park S, Joon Kim D, Seok Kim Y, Joon Yim H, Young Tak W, Ju Lee H, et al. Pentoxifylline versus corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: A randomised, noninferiority, open trial. *J Hepatol* 2014; 61: 794-8.
- 2.- Riquelme A, Arrese M, Espino A, Ivanovic-Zuvic D, Latorre G. Manual de Gastroenterología Clínica. 2nd ed. Chile (Santiago): Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Capítulo 38, Enfermedad Hepática por Alcohol; p. 313-21.
- 3.- Friedman S. Alcoholic hepatitis: Natural history and management. UpToDate, marzo, 2016. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-natural-history-and-management?source=see\\_link#H234081681](http://www.uptodate.com/contents/alcoholic-hepatitis-natural-history-and-management?source=see_link#H234081681) [Consultado el 15 de abril de 2016].
- 4.- O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14-32.

**Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología**

- 5.- Saag K, Furst D. Major side effects of systemic glucocorticoids. UpToDate, marzo, 2016. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-systemic-glucocorticoids?source=see_link) [Consultado el 15 de abril de 2016].
- 6.- 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: 1637-48.
- 7.- DEIS Minsal Internet. Indicadores básicos de salud Chile 2011. Disponible en: [http://deis.minsal.cl/deis/indicadores/Folleto\\_IBS\\_2011.pdf](http://deis.minsal.cl/deis/indicadores/Folleto_IBS_2011.pdf) [Consultado el 18 de abril de 2016].
- 8.- Thursz M, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day C, et al. (2015). Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Eng J Med* 372; 1619-28.