

Estrategias anti-TNF- α en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave

EDUARD CABRÉ

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Puntos clave

El TNF- α es uno de los principales mediadores tanto de la sensibilización (vulnerabilidad) de los hepatocitos a la acción tóxica del etanol, como del proceso de acondicionamiento de otras estirpes celulares hepáticas para desencadenar la respuesta inflamatoria de la hepatitis alcohólica.

En un ensayo clínico aleatorio controlado con placebo, el infliximab en dosis altas (3×10 mg/kg administrados por vía intravenosa) asociado a corticoides, se ha mostrado ineficaz, e incluso peligroso, en la hepatitis alcohólica grave, lo que ha frenado y obligado a replantear la investigación clínica en el campo de las estrategias anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica.

Probablemente haya que investigar la utilidad de los tratamientos anti-TNF- α como alternativa más que como complemento a la terapia con esteroides.

Probablemente el objetivo deba ser regular a la baja la producción de TNF- α , más que bloquearlo por completo, evaluando a) dosis menores de infliximab, b) fármacos que disminuyan la producción de TNF- α (pentoxifilina, talidomida, misoprostol), o c) agentes biológicos con menor capacidad de bloqueo (etanercept).

De momento, sólo es posible recomendar la pentoxifilina como alternativa terapéutica en la hepatitis alcohólica grave (eficacia demostrada en un ensayo clínico aleatorio), pero se necesita la realización de más estudios que la comparen con los corticoides. Cualquier otra estrategia anti-TNF- α sólo está justificada en el marco de ensayos clínicos controlados.

Aproximadamente el 90% de individuos que abusan del alcohol llega a desarrollar esteatosis hepática, de la cual se recuperan habitualmente *ad integrum* si abandonan su hábito alcohólico. Una menor proporción desarrolla hepatitis alcohólica, que es una situación precirrótica bien conocida aunque, de hecho, muchos episodios de hepatitis alcohólica asientan sobre un hígado con una cirrosis ya totalmente establecida.

A pesar de su capacidad de evolucionar a la cirrosis, el pronóstico a corto plazo de los brotes leves o moderados de hepatitis alcohólica es excelente. Por el contrario, el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica grave (los que tienen una función discriminante de Maddrey (1) > 32 y/o encefalopatía espontánea) es particularmente infausto, con una mortalidad a corto plazo superior al 50%, habitualmente en el contexto de un fallo multiorgánico facilitado por complicaciones infecciosas.

Tratamiento de la hepatitis alcohólica grave: un cúmulo de fracasos

En los últimos 30 años, diversos tratamientos han visto claramente defraudadas las expectativas que inicialmente suscitaron en el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Entre estos cabe mencionar el propiltiouracilo, las infusiones de insulina y glucagón administradas por vía intravenosa, y la administración intravenosa de soluciones estándar de aminoácidos. Los esteroides anabolizantes (p. ej., oxandrolona) tampoco parecen ser eficaces, o sólo lo son en un pequeño subgrupo de pacientes con un pronóstico particularmente favorable. Otras terapias nutricionales, como la nutrición enteral, han sido poco evaluadas.

El tratamiento con corticosteroides ha sido el más ampliamente evaluado en la hepatitis alcohólica. En los últimos 30 años, se han publicado 13 estudios controlados con placebo, de los cuales se han realizado diversos metaanálisis en los que se han obtenido resultados contradictorios. No obstante,

(1) 4.6 (T. Protrombina Paciente - Control (en segundos)) + Bilirrubina sérica total (en mg/dl)

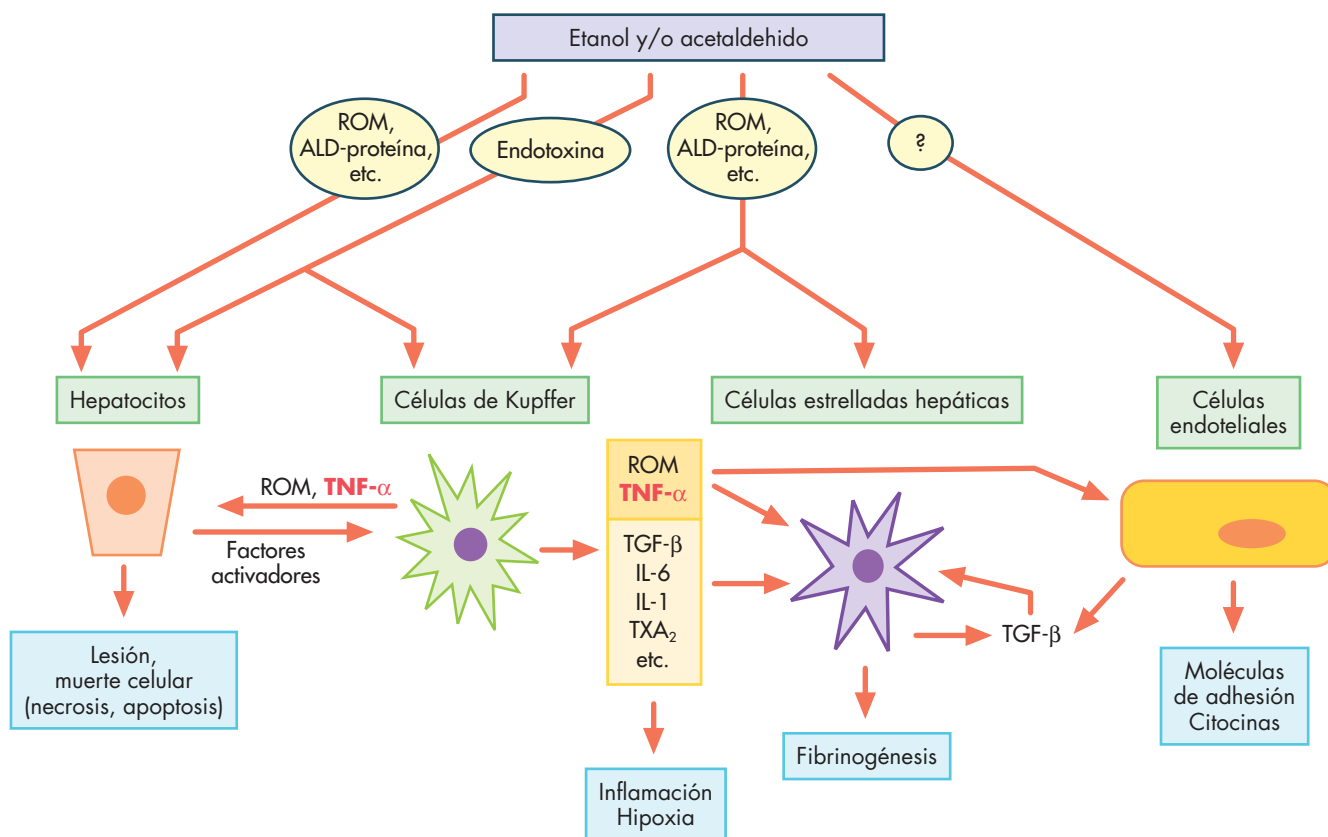


Figura 1. Esquema patogénico de la hepatopatía alcohólica. ALD: aldehído; ROM: metabolitos reactivos del oxígeno.

es importante señalar que una reciente puesta en común de los datos individuales de los enfermos incluidos en los estudios controlados más relevantes¹⁻³, demuestra una disminución significativa de la mortalidad a corto plazo en los pacientes con una función discriminante > 32⁴. De hecho, en las recomendaciones terapéuticas para la hepatopatía alcohólica se afirma que los corticosteroides son el tratamiento de elección en la hepatitis alcohólica grave, aunque estén lejos de ser el tratamiento ideal⁵.

De la patogenia a la selección de dianas terapéuticas

En la última década se han producido considerables avances que han permitido comprender mejor la patogenia de la hepatopatía alcohólica. Discutir en profundidad estos aspectos escapa a los objetivos de este artículo, por lo que se remite al lector a excelentes revisiones sobre el tema^{6,7}. Un concepto clave para comprender la patogenia es que la afectación hepática por alcohol no depende sólo de la acción del etanol o de sus metabolitos tóxicos (fig. 1) sino de otros factores que producen: *a*) la sensibilización de las células del parénquima hepático al daño por alcohol; es decir, las hace vulnerables, o *b*) el acondicionamiento (*“priming”*) de otras estirpes celulares (células de Kupffer, células estrelladas; células endoteliales sinusoidales) para producir determinados mediadores inflamatorios. Entre estos factores, el estrés oxidativo, la producción de citocinas (en particular de TNF- α) y la endotoxemia –además de factores de índole genética– son fundamentales (fig. 1) y deben constituir las dianas terapéuticas sobre las

que diseñar los nuevos tratamientos de la hepatitis alcohólica grave⁸. De todos ellos, los tratamientos anti-TNF- α son, probablemente, los que han irrumpido con mayor fuerza en este escenario.

Tratamiento anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica grave

En 1999, Yin et al⁹ demostraron que ratones knockout para el gen del receptor tipo 1 del TNF (TNFR1, p55) no desarrollaban daño hepático tras la ingesta prolongada de alcohol, al contrario de lo que sucedía en ratones *wild-type*. Ésta constituyó una de las mayores evidencias experimentales a favor del papel del TNF- α (específicamente mediado por TNFR1) en la patogenia de la hepatopatía –y, en particular de la hepatitis– alcohólica. Previamente, los mismos autores habían demostrado que la administración de anticuerpos anti-TNF- α atenuaba las manifestaciones inflamatorias y la necrosis hepática inducidas por alcohol en ratas¹⁰. Éstos y otros datos de la literatura médica forman la base experimental para considerar el uso de estrategias anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica humana.

Primer dato clínico: la pentoxifilina

La pentoxifilina es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa capaz de inhibir la transcripción del gen del TNF- α y, en consecuencia, su síntesis celular. El primer estudio controlado en ver la luz, acerca de una estrategia anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica, investigó precisamente la utilidad de pentoxifilina (400 mg/8 h administrada por vía oral durante 4 sema-

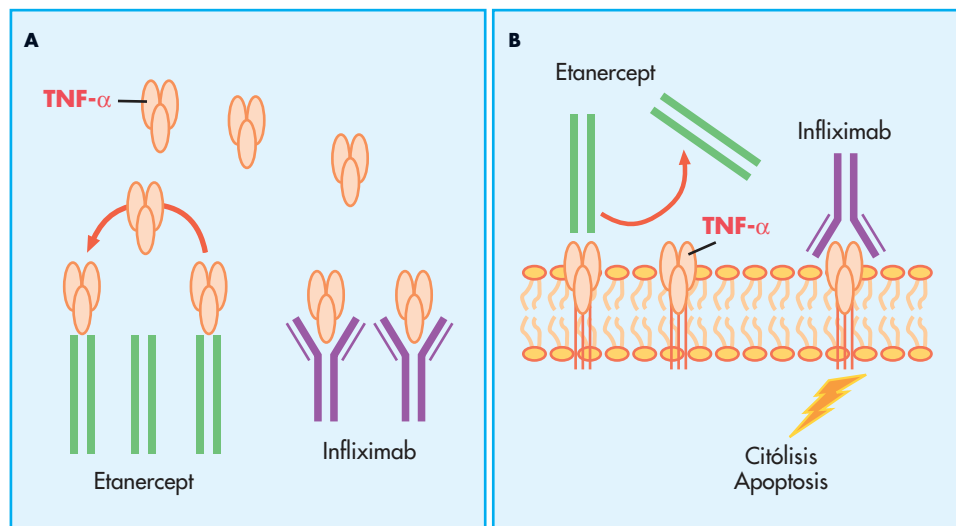


Figura 2. Bloqueo del TNF- α soluble (A) y transmembrana (B) por parte del infliximab y el etanercepto. La menor afinidad del etanercepto hace que sólo pueda unirse al TNF- α soluble (y aun de manera relativamente inestable), pero no al unido a las membranas. En cambio, el infliximab se une de manera estable a ambas formas de TNF- α . Mediante su fuerte unión al TNF- α transmembrana, el infliximab (y no el etanercepto) induce la citólisis y la apoptosis de las células inmunes.

(Adaptado de Van Deventer SJH. Transmembrane TNF- α , induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1242-6).

nas) frente a placebo en el tratamiento de pacientes con hepatitis alcohólica grave¹¹. La mortalidad a corto plazo, por intención de tratar, fue del 24% (12/49 pacientes) con pentoxifilina y del 46% (24/52 pacientes) con placebo ($p = 0,04$). Esta mejoría en la supervivencia con pentoxifilina se debió, fundamentalmente, a una menor mortalidad en los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal (6/12 con pentoxifilina frente a 22/24 con placebo; $p = 0,01$). En cambio, no se registraron diferencias en la incidencia de infecciones durante el tratamiento¹¹.

Terapias biológicas: grandes esperanzas

Tras este primer dato en humanos, pronto se publicaron las primeras experiencias en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave con infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico (25% murino, 75% humano) anti-TNF- α ampliamente utilizado en enfermedades como la artritis reumatoide o la enfermedad de Crohn. En un estudio piloto controlado, Spahr et al¹² distribuyeron aleatoriamente a 20 pacientes con hepatitis alcohólica grave para recibir 40 mg/día de prednisona durante 29 días asociada a una infusión única de 5 mg/kg de infliximab o placebo. La función discriminante de Maddrey al final del tratamiento mejoró significativamente en los pacientes que recibieron infliximab (de 39 [32-53] a 12 [7-52]; $p < 0,05$) pero no en los que recibieron placebo (de 44 [33-50] a 22 [2-59]; $p = \text{NS}$)¹². Además, el tratamiento con infliximab se asoció a una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de IL-6 e IL-8 (citocinas cuya producción es estimulada por TNF- α), lo que no ocurrió en los pacientes tratados con placebo. El número de infecciones graves fue similar en ambos grupos¹².

Tilg et al¹³ publicaron una serie abierta de 12 pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados exclusivamente con una infusión de infliximab (5 mg/kg), sin corticosteroides. La función discriminante de Maddrey, la cifra de neutrófilos en sangre periférica y la concentración sérica de bilirrubina mejoraron significativamente durante los 30 días siguientes a la infusión, aunque 2 pacientes fallecieron a consecuencia de una sepsis¹³. En 10 de estos pacientes, Mookerjee et al¹⁴ evaluaron los efectos sobre la hemodinámica portal y sistémica. El gradiente medio de presión portal disminuyó a las 24 ho-

ras tras la infusión de infliximab (de $23,4 \pm 2,8$ a $14,3 \pm 1,9$ mmHg; $p < 0,001$) y se mantuvo bajo al alta ($12,8 \pm 1,9$ mmHg; $p < 0,001$). Esto se acompañó de un aumento de la presión arterial media y de las resistencias periféricas, así como de una disminución del índice cardíaco al alta. Los flujos hepático y renal también aumentaron al alta.

Estos esperanzadores resultados justificaron la puesta en marcha de, como mínimo, 2 ensayos clínicos aleatorios multicéntricos (uno en Francia y el otro en el Reino Unido) con un tamaño muestral suficiente para evaluar el efecto del infliximab en la supervivencia.

Terapias biológicas: grandes frustraciones

Desgraciadamente, el primero de estos ensayos —los resultados del cual se han publicado recientemente en detalle¹⁵— fue interrumpido prematuramente por el comité de seguimiento y por el patrocinador (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris). En este ensayo se distribuyó aleatoriamente a 36 pacientes (de los 140 estimados como necesarios) con hepatitis alcohólica grave para recibir 40 mg/día de prednisona durante 4 semanas asociados a 3 infusiones de 10 mg/kg de infliximab ($n = 18$) o placebo ($n = 18$), a las semanas 0, 2 y 4. La variable principal de eficacia fue la supervivencia a 2 meses. Aunque se planearon análisis intermedios después de aleatorizar a 38, 78 y 116 pacientes, el estudio se interrumpió antes de llegar a la primera cifra porque la mortalidad a 1 y 2 meses fue de 5 y 7 pacientes en el grupo que recibió infliximab y de 1 y 3 pacientes en el grupo tratado con placebo, respectivamente, y la regla de interrupción a 38 enfermos se hubiera cumplido aun en el mejor de los escenarios (supervivencia del siguiente paciente tratado con infliximab + fallecimiento del siguiente paciente tratado con placebo)¹⁵. Además, la frecuencia de infecciones en los primeros 2 meses fue superior en el grupo de infliximab (15 infecciones en 13 pacientes) que en el grupo placebo (5 infecciones en 3 pacientes; $p < 0,002$)¹⁵. Durante el seguimiento, en ningún momento se detectaron diferencias en la función discriminante de Maddrey entre los 2 grupos. Por otro lado, en un pequeño grupo de 13 enfermos se realizaron exámenes inmunológicos *ex vivo* que indicaron que los pacientes tratados con infliximab tenían una menor capacidad de estimulación de sus neutrófilos. En consecuen-

cia los autores concluyen que “[...] 3 infusiones de 10 mg/kg de infliximab asociadas a prednisona pueden ser peligrosas en pacientes con hepatitis alcohólica grave”¹⁵.

La consecuencia inmediata de la publicación de los resultados del estudio francés ha sido el aplazamiento *sine die* del ensayo multicéntrico británico¹⁶, y la apertura de un período de reflexión que responda a la cuestión de si las estrategias anti-TNF- α tienen todavía futuro en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave.

Terapia anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica grave, ¿RIP?

Este período de reflexión está siendo jalonado por diversos comentarios editoriales¹⁷⁻¹⁹ y cartas¹⁶ que, con mayor o menor espíritu constructivo, intentan analizar el porqué del fracaso del ensayo francés y hacia dónde deben dirigirse las investigaciones futuras.

Todos los comentaristas coinciden en señalar en que la dosis de infliximab utilizada en el ensayo francés (3 dosis de 10 mg/kg) es una dosis elevada en comparación con la utilizada en la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide (de 1 a 3 dosis de 5 mg/kg)¹⁶⁻¹⁹. Según los autores, la razón fue la mayor concentración de TNF- α circulante presente en la hepatitis alcohólica grave, en comparación con esas otras situaciones¹⁵. Sin embargo, hay precedentes de efectos deletéreos con esas elevadas dosis de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada-grave²⁰ y, por otra parte, los estudios previos en hepatitis alcohólica habían empleado dosis únicas de 5 mg/kg^{12,13}.

Otro aspecto discutido es el uso concomitante de esteroides en estos pacientes^{16,18,19}, que los autores justifican en tanto que éstos son el único tratamiento recomendado para la hepatitis aguda grave y no sería ético privar a los pacientes de sus potenciales beneficios¹⁵. No obstante, en las propias recomendaciones terapéuticas se subrayan las limitaciones de los esteroides en este contexto, que hacen que no sean un verdadero *gold standard*⁵. La intensa inmunosupresión asociada al uso concomitante de corticosteroides e infliximab puede haber sido una de las causas del incremento de la incidencia de infecciones a las que los pacientes con hepatitis alcohólica grave (sobre todo con cirrosis subyacente) son ya de por sí propensos. Por tanto, parece más conveniente investigar el uso de infliximab (o cualquier otra estrategia anti-TNF- α) como alternativa más que como complemento a la terapia esteroidea.

Todos estos argumentos —además de que el TNF- α está también involucrado en el proceso de regeneración hepática— sugieren que los enfoques terapéuticos anti-TNF- α deben tener como objetivo regular a la baja la producción de esta citocina más que bloquearla por completo. En este sentido, los resultados positivos del ensayo controlado con pentoxifilina¹¹ (cuya potencia anti-TNF- α es mucho menor que la de infliximab) son reveladores y deben confirmarse en nuevos estudios comparándola con esteroides. La talidomida también reduce la síntesis de TNF- α por parte de macrófagos y otras células inmunes, como los linfocitos T activados. Además, posee propiedades antiangiogénicas. La talidomida se ha utilizado en enfermedades mediadas por TNF- α , como la artritis reumatoide, la sarcoidosis o la enfermedad de Crohn. En ratas tratadas con etanol durante 8 semanas, la talidomida hizo que dis-

minuyeran la intensidad de la necrosis hepatocelular, la esteatosis y la inflamación hepáticas²¹. Además, la coadministración de talidomida con etanol previno totalmente la sensibilización de las células de Kupffer por endotoxina, y redujo drásticamente la producción de TNF- α en este mismo modelo animal²¹. Hasta la actualidad no se han publicado estudios de tratamiento de hepatopatía alcohólica con talidomida en humanos. Algunos análogos de las prostaglandinas, como el misoprostol, también disminuyen la producción de TNF- α en modelos experimentales de hepatitis alcohólica²² y se están realizando ensayos en humanos¹⁹. Finalmente, la posibilidad de utilizar otros agentes biológicos que bloquean el TNF- α no debe despreciarse. El etanercept es una proteína de fusión análoga del receptor soluble p75 del TNF- α que es eficaz en la artritis reumatoide, pero no en la enfermedad de Crohn. Mientras que el infliximab es capaz de bloquear tanto el TNF- α soluble como el TNF- α transmembrana —e inducir citotoxicidad y apoptosis a través de este último mecanismo—, el etanercept tan sólo bloquea el TNF- α circulante (fig. 2)²³. Por tanto, bien pudiera ser que el etanercept fuera eficaz y más seguro que el infliximab en la hepatitis alcohólica grave. De hecho, ya se ha publicado un estudio piloto en el que se documentan su seguridad y tolerabilidad en 13 de estos pacientes²⁴.

Conclusión

Por el momento se podría recomendar la pentoxifilina como alternativa terapéutica en la hepatitis alcohólica grave, por su eficacia demostrada en un ensayo clínico aleatorio, pero hacen falta estudios comparativos frente a esteroides. Cualquier otra estrategia anti-TNF- α sólo está justificada en el marco de ensayos clínicos controlados.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Mendenhall CL, Anderson S, García-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med.* 1984;311:1464-70.
2. Carithers RL, 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;110:685-90.
3. 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;326:507-12.
4. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garside 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 of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol.* 2002;36:480-7.
5. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:2022-36.
6. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000;343:1467-76.

7. Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J*. 2001;15:1335-49.
8. Lieber CS. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol*. 2000;32 Suppl 1:113-28.
9. Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*. 1999;117:942-52.
10. Imuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology*. 1997;26:1530-7.
11. ●● Akriavidis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds TB, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
12. ● Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard J, Giostra E, Rougemont A, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol*. 2002;37:448.
13. ● Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38:419-25.
14. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor α is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2003;52:1182-7.
15. ●● 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;39:1390-7.
16. Mookerjee RP, Tilg H, Williams R, Jalan R. Infliximab and alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;40:499-500.
17. Poynard T, Thabut D, Chryssostalis A, Taieb J, Ratziu V. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in severe alcoholic hepatitis: are large randomized trials still possible? *J Hepatol*. 2003;38:518-20.
18. Blendis L, Dotan I. Anti-TNF therapy for severe acute alcoholic hepatitis: What went wrong? *Gastroenterology*. 2004;127:1637-9.
19. McClain CJ, Hill DB, Barve SS. Infliximab and prednisolone: too much of a good thing? *Hepatology*. 2004;39:1488-90.
20. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the ATTACH trial. *Circulation*. 2003;107:3133-40.
21. Enomoto N, Takei Y, Hirose M, Ikejima K, Miwa H, Kitamura T, et al. Thalidomide prevents alcoholic liver injury in rats through suppression of Kupffer cell sensitization and TNF-alpha production. *Gastroenterology*. 2002;123:291-300.
22. Honchel R, Ray MB, Marsano L, Cohen D, Lee E, Shedlofsky S, et al. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced endotoxin liver injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16:665-9.
23. Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:418-26.
24. Menon KVN, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:255-60.

Bibliografía recomendada

Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J*. 2001;15:1335-49.

Extensa revisión de los conceptos actuales sobre la patología de la hepatopatía alcohólica, incluyendo las alteraciones metabólicas inducidas por el alcohol y sus metabolitos, y los procesos de sensibilización y acondicionamiento (161 referencias).

Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343:1467-76.

Revisión que proporciona una más detallada visión del papel de las citocinas –sobre todo del TNF- α – en la hepatitis alcohólica (y la esteatohepatitis no alcohólica).

Akriavidis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds TB, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.

Estudio controlado con placebo sobre la eficacia de la pentoxifilina en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. La mortalidad a corto plazo fue del 24% con pentoxifilina y del 46% con placebo ($p = 0,04$). Esta mejoría en la supervivencia se debió, fundamentalmente, a una menor mortalidad en los pacientes que desarrollaron síndrome hepatorenal.

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;39:1390-7.

En este ensayo se distribuyó aleatoriamente a 36 pacientes con hepatitis alcohólica grave para recibir 40 mg/día de prednisolona durante 4 semanas asociados a 3 infusiones de 10 mg/kg de infliximab o placebo, a las semanas 0, 2 y 4. El estudio se interrumpió prematuramente porque la mortalidad a 1 y 2 meses fue de 5 y 7 pacientes en el grupo infliximab y de 1 y 3 pacientes en el grupo placebo. Además, la frecuencia de infecciones fue superior en el grupo de infliximab ($p < 0,002$).

Blendis L, Dotan I. Anti-TNF therapy for severe acute alcoholic hepatitis: What went wrong? *Gastroenterology*. 2004;127:1637-9.

Este es uno de los comentarios editoriales publicados a propósito del estudio de Naveau et al. A mi juicio, es el que enfoca el tema de manera más constructiva, sin entonar todavía el réquiem por las estrategias anti-TNF- α en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave.