



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## REVISIÓN

### ¿Tiene algún papel la pentoxifilina en el tratamiento de la hepatitis alcohólica?

Juan Caballeria

Unidad de Hepatología, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

Recibido el 8 de julio de 2015; aceptado el 3 de octubre de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Hepatitis alcohólica;  
Pentoxifilina;  
Corticoides;  
Tratamiento;  
Supervivencia

**Resumen** A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la hepatitis alcohólica (HA), desde hace casi 4 décadas los corticoides siguen siendo el tratamiento recomendado en las guías clínicas, siendo la pentoxifilina la segunda opción terapéutica para los pacientes que no responden a los corticoides o que presentan una contraindicación para su administración. La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa con un efecto anti-TNF y su uso en la HA se propuso a raíz de un estudio que demostró una reducción de la mortalidad y de la incidencia de síndrome hepatorenal. Desde entonces, se han efectuado varios estudios con una calidad variable para determinar la eficacia de la pentoxifilina en diferentes escenarios. El resumen de estos estudios es que la pentoxifilina parece mejorar la supervivencia de los pacientes en comparación a los que reciben placebo, pero su eficacia es inferior a la de los corticoides, sin mejorar tampoco los resultados cuando se asocia a los corticoides o en los pacientes no respondedores. El tratamiento de la HA grave con pentoxifilina ha sido puesto todavía más en cuestión a raíz de los resultados de un estudio controlado muy amplio, publicado hace unos meses, que no demostró ningún efecto beneficioso de la pentoxifilina en relación con la supervivencia al mes, a los 3 meses y al año, aunque una posterior revisión sistemática y metaanálisis en red sí que mostró una mejoría de la supervivencia a corto plazo con la administración de pentoxifilina sola o en combinación con corticoides. En conclusión, la eficacia de la pentoxifilina en la HA grave es cuanto menos dudosa; puede tenerse en cuenta en los casos en que estén contraindicados los corticoides, pero se debe reconsiderar su indicación en las guías clínicas y buscar nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Alcoholic hepatitis;  
Pentoxifylline;  
Corticosteroids;  
Treatment;  
Survival

#### Is there a role for pentoxifylline in the treatment of alcoholic hepatitis?

**Abstract** Despite better knowledge of the pathogenesis of severe alcoholic hepatitis (AH), corticosteroids are still the treatment recommended by clinical guidelines, pentoxifylline being the second-line option for non-responders to corticosteroids and for patients with

Correo electrónico: [caballer@clinic.ub.es](mailto:caballer@clinic.ub.es)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.10.004>

0210-5705/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Caballeria J. ¿Tiene algún papel la pentoxifilina en el tratamiento de la hepatitis alcohólica? Gastroenterol Hepatol. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.10.004>

contraindicaciones. Pentoxifylline is a phosphodiesterase inhibitor with an anti-TNF effect and has been reported to reduce mortality and the incidence of hepatorenal syndrome in severe AH.

After the first report, several studies, of distinct quality, have tested the efficacy of pentoxifylline in different scenarios. The conclusions of these studies are that pentoxifylline seems to improve survival in comparison to placebo but has lower efficacy than corticosteroids, with no improvement in survival when added to corticosteroids or in non-responders to steroid therapy. The role of pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis is even more doubtful after the results of a very recent controlled study that showed no beneficial effect on survival at 1, 3 and 12 months of follow up, although a very recent network meta-analysis reported a beneficial effect of pentoxifylline alone or with corticosteroids on short-term survival.

In conclusion, pentoxifylline has no clear beneficial effects in severe AH but could perhaps be used in patients with a contraindication to corticosteroids. However, the recommendations of clinical guidelines should be reconsidered and it is essential to search for new therapeutic targets for this disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

La hepatitis alcohólica (HA) es la forma más grave de la enfermedad hepática alcohólica y se caracteriza por una descompensación brusca de la función hepática que se puede producir en cualquier fase de la enfermedad, muchas veces cuando ya existe una cirrosis, en pacientes con un consumo activo e importante de alcohol. El espectro clínico de la HA va desde formas asintomáticas hasta formas graves, con una mortalidad a los 6 meses de hasta el 40%<sup>1</sup>. A pesar de los avances en el conocimiento de la patogenia de la HA, los corticoides, además de la abstinencia de alcohol, el soporte nutricional y el tratamiento de las complicaciones han sido el tratamiento de elección durante casi 4 décadas y siguen siendo recomendados como primera opción en las recientes guías de las asociaciones americana y europea para el estudio del hígado<sup>2,3</sup>. Sin embargo, una proporción importante de pacientes no responden a los corticoides, mientras que muchos otros presentan contraindicaciones a este tratamiento, como infecciones o hemorragia digestiva en el momento del diagnóstico. Por otra parte, hay médicos que son reticentes a prescribir corticoides por el riesgo de infecciones, aunque el impacto de las infecciones depende sobre todo del grado de afectación hepática y de la respuesta al tratamiento<sup>4</sup>, por lo que es importante establecer la gravedad de la HA mediante alguno de los índices pronósticos clínicos<sup>5</sup> e histológicos<sup>6</sup>, y sobre todo interrumpir el tratamiento si no se observa una respuesta a la semana de acuerdo con el índice de Lille. Por todas estas razones, las guías clínicas siguen recomendando la pentoxifilina (Ptx) como alternativa a los corticoides en la HA.

La Ptx es un potente inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa. El tratamiento con Ptx aumenta la concentración intracelular de cAMP y cGMP. El aumento de cAMP modula la respuesta inflamatoria de las citocinas, disminuyendo la concentración del TNF, citocina con actividad proinflamatoria, y aumentando la concentración de la citocina antiinflamatoria IL-10<sup>7</sup>. Con esta base fisiopatológica y basados en los resultados positivos de los estudios iniciales de

McHutchison et al.<sup>8</sup> y de Akriviadis et al.<sup>9</sup>, se propuso la Ptx como tratamiento alternativo de la HA. Desde entonces, la Ptx ha sido utilizada en diferentes escenarios en el tratamiento de la HA comparando su eficacia vs. placebo, vs. prednisolona, junto a prednisolona vs. prednisolona sola o como tratamiento de rescate cuando falla la prednisolona (tabla 1). Asimismo el papel de la Ptx en la HA ha sido objeto de varios metanálisis<sup>10-12</sup>, editoriales y comentarios<sup>13-15</sup>, que se analizan a continuación.

### Estudios clínicos comparando pentoxifilina con placebo

Se han publicado 4 ensayos clínicos, comparando Ptx con placebo en la HA, aunque 3 de ellos solo en forma de resumen.

En el primer estudio publicado por McHutchison et al.<sup>8</sup> se trató a 12 pacientes con diagnóstico histológico de HA y una función discriminante de Maddrey superior a 32 con 1.200 mg al día de Ptx durante 10 días y se compararon con 10 pacientes tratados con placebo. Un paciente del grupo tratado y 3 del grupo control fallecieron durante el primer mes ( $p = ns$ ), atribuyéndose la tendencia a una menor mortalidad a una menor afectación de la función renal.

El estudio más completo y que ha sido en gran parte la justificación para la administración de Ptx en la HA es el de Akriviadis et al.<sup>9</sup>, en el que se incluyó a 102 pacientes con una HA grave, tratados con 1.200 mg/día de Ptx o placebo durante 28 días y seguidos durante 6 meses. El resultado más importante del estudio fue una disminución significativa de la mortalidad a los 6 meses de los pacientes tratados con Ptx (12 de 49, 24,5%) en comparación con los pacientes del grupo control (24 de 52, 46,1%). Esta diferencia de mortalidad se atribuyó a un menor desarrollo de síndrome hepatorenal en los pacientes tratados con Ptx (12,2% vs. 42,3%), mientras que no se observaron diferencias en los niveles séricos de TNF.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5658079>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5658079>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)