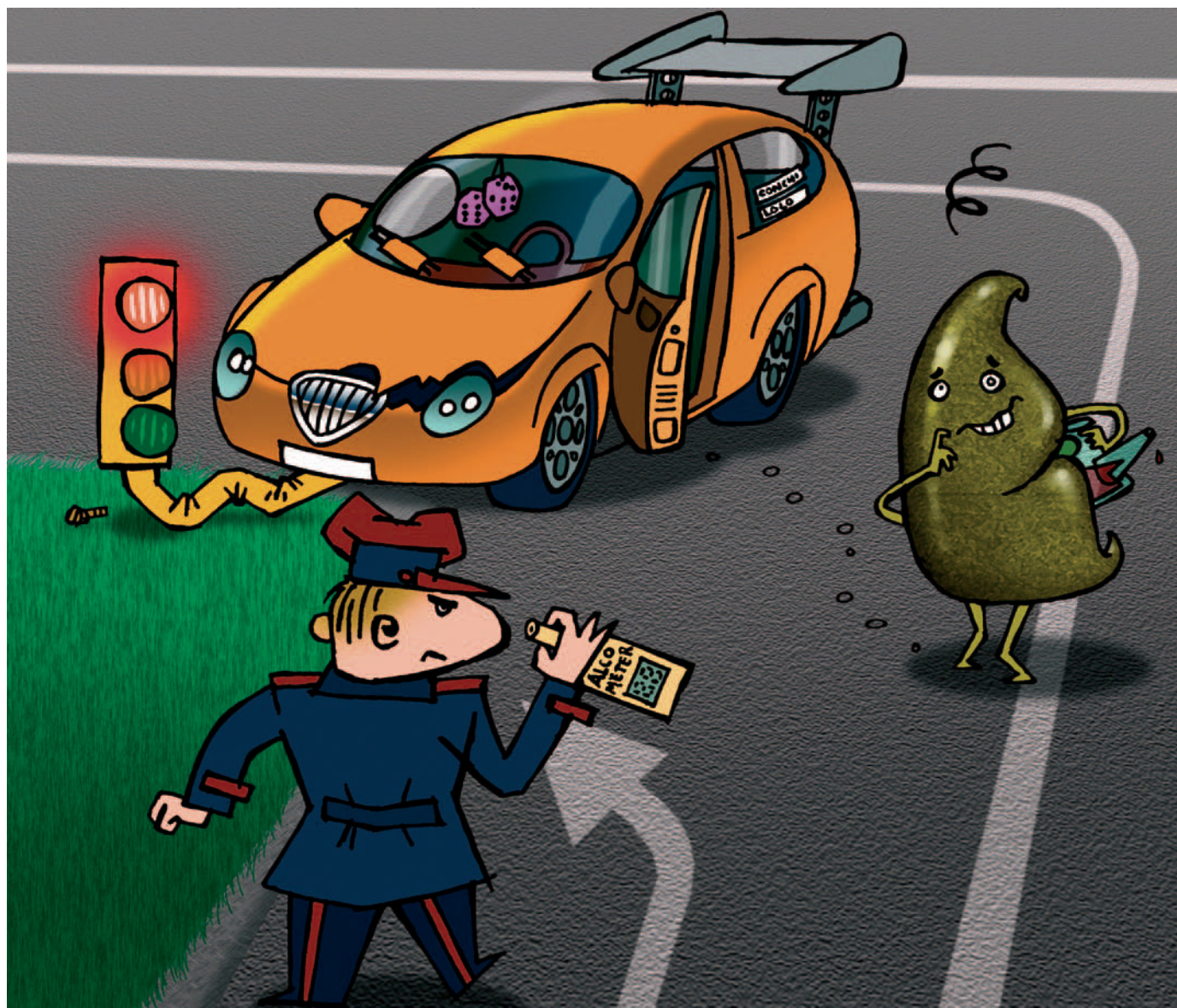


Pentoxifilina en la hepatitis alcohólica

EDUARD CABRÉ

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



Axel Oliveres

Puntos clave

- La pentoxifilina (un inhibidor de la fosfodiesterasa con capacidad para disminuir la síntesis del TNF- α) disminuye la mortalidad a corto plazo en la hepatitis alcohólica grave, comparado con placebo.
- El efecto beneficioso de la pentoxifilina sobre la mortalidad en la hepatitis alcohólica grave está estrechamente ligado a su capacidad de prevenir el desarrollo de síndrome hepatorenal en estos pacientes.
- Dado que el único tratamiento recomendado para la hepatitis alcohólica grave son los corticosteroides, urge la realización de ensayos clínicos que comparen la pentoxifilina frente a los corticosteroides en estos pacientes.

Akriviadis 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.

Resumen

El objetivo de este ensayo clínico aleatorio, doble ciego fue evaluar la eficacia y la seguridad de pentoxifilina (400 mg cada 8 h v.o. durante 4 semanas) frente a placebo en el tratamiento de pacientes con hepatitis alcohólica grave. La aleatorización se estratificó según los valores de creatinina sérica (< 2,5 mg/dl frente a > 2,5 mg/dl). Los criterios de inclusión fueron: a) ictericia; b) función discriminante de Maddrey (1) ≥ 32 , y c) uno o más de los siguientes signos clínico-biológicos: hepatomegalia dolorosa, fiebre, leucocitosis (> 12.000 cel/ μ l) con neutrofilia, encefalopatía hepática y soplo sistólico hepático. Se excluyó a

(1) 4,6 (T. protrombina paciente - control [en segundos])
+ bilirrubina sérica total (en mg/dl)

los pacientes con: a) infección bacteriana concomitante; b) hemorragia gastrointestinal activa, y c) enfermedad cardiovascular o pulmonar graves.

Se definió como objetivos primarios: a) la mortalidad a corto plazo (durante el período de tratamiento o el ingreso), y b) el desarrollo de síndrome hepatorenal. Los objetivos secundarios fueron: a) la evolución de los parámetros de laboratorio, y b) el desarrollo de complicaciones de la hepatopatía. No se hace ninguna estimación del tamaño necesario de la muestra.

Se incluyó a 102 pacientes de los que 101 (49 tratados con pentoxifilina, 52 tratados con placebo) fueron evaluables. La mortalidad a corto plazo, evaluada por intención de tratar, fue del 24% (12/49 pacientes) con pentoxifilina y del 46% (24/52 pacientes) con placebo ($p = 0,04$; riesgo relativo = 0,59; intervalo de confianza del 95%, 0,35-0,97). 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 registró diferencias en la incidencia de infecciones durante el tratamiento. Se identificaron 3 variables predictivas independientes de la supervivencia: la edad, la creatinina sérica basal y el tratamiento con pentoxifilina. Los valores séricos del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) no fueron predictivos de supervivencia. Sin embargo, éstos aumentaron durante el ingreso en ambos grupos terapéuticos en los pacientes que fallecieron, en comparación con los supervivientes.

Comentario

La hepatitis alcohólica grave (la que tiene una función discriminante de Maddrey > 32, con o sin encefalopatía hepática espontánea) conlleva una mortalidad a corto plazo superior al 50%. Desgraciadamente, no se dispone de un tratamiento eficaz para estos pacientes, aunque el más evaluado, y el único recomendado en las guías clínicas¹, son los corticosteroides. Con todo, los corticosteroides distan mucho de ser un tratamiento ideal.

El daño hepático por alcohol no depende sólo de la acción del etanol o de sus metabolitos tóxicos (por ejemplo, acetaldehído), sino también de otros factores que: a) hacen a los hepatocitos vulnerables a este daño (sensibilización), y b) preparan a otras células (células de Kupffer, células estrelladas, células endoteliales sinusoidales) para producir mediadores inflamatorios (acondicionamiento). Entre estos factores, el estrés oxidativo, la producción de citocinas y la endotoxemia –además de factores de índole genética– son fundamentales y, por tanto, potenciales dianas de los tratamientos nuevos de la hepatitis alcohólica.

Entre las citocinas involucradas en la patogenia de la hepatitis alcohólica, el TNF- α parece ser un factor clave². Los pacientes con hepatitis alcohólica tienen concentraciones séricas elevadas de esta citocina, y dichos valores se correlacionan con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Por otro lado, determinados polimorfismos en el gen promotor del TNF- α se han relacionado con la susceptibilidad a desarrollar hepatitis alcohólica. Determinadas citocinas (interleucina [IL] 6, IL-8) y la moléculas de adhesión, cuya producción es estimulada por el TNF- α , presentan cifras elevadas en estos pacientes y sus concentraciones se correlacionan con la evolución. Por otra parte, la administración de anticuerpos anti-TNF- α atenúa las manifestacio-

nes inflamatorias y la necrosis hepática inducidas por alcohol en ratas. Asimismo, los ratones *knockout* para el gen del receptor tipo 1 del TNF- α (TNFR1, p55) no desarrollan daño hepático tras la ingesta prolongada de alcohol, al contrario de lo que sucede en ratones *wild-type*. Todos estos datos justifican el uso de estrategias anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica humana.

La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que incrementa las concentraciones intracelulares de adenosín monofosfato (AMP) y guanosín monofosfato (GMP) cíclicos, mecanismo por el que potencialmente puede disminuir la síntesis celular del TNF- α . Además, la pentoxifilina es capaz de inhibir la transcripción del gen del TNF- α . Gracias a la inhibición de la síntesis de TNF- α (y también de forma directa), la pentoxifilina regula a la baja la producción de diversas citocinas y quimiocinas (proteína quimiotáctica de monocitos-1 [MCP-1], proteína inhibidora de macrófagos [MIP-1a], MIP-1b, IL-6 y IL-8) y las moléculas de adhesión, etc.

Importancia clínica del ensayo

El estudio objeto de este comentario fue el primero –y casi 5 años después sigue siendo el único– en demostrar la eficacia de una estrategia anti-TNF- α en la hepatitis alcohólica grave. Además de disminuir la mortalidad, la pentoxifilina disminuyó la incidencia del síndrome hepatorenal. Los valores basales de TNF- α se correlacionaron con las cifras de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo [BUN]. Esta correlación se incrementó durante el curso clínico, lo que sugiere que esta citocina tiene implicaciones patogénicas en el desarrollo de la insuficiencia renal

funcional. Además, es posible que la pentoxifilina contribuya a prevenir el síndrome hepatorenal mediante mecanismos no relacionados con su efecto anti-TNF- α . De hecho, la pentoxifilina se introdujo en la clínica como agente hemorreológico para el tratamiento de la claudicación intermitente, presumiblemente gracias a sus acciones sobre la deformabilidad de los hematíes y la viscosidad sanguínea. Se han descrito acciones beneficiosas de la pentoxifilina sobre la microcirculación que podrían haber contribuido al efecto profiláctico del síndrome hepatorenal.

Limitaciones del ensayo

Desafortunadamente, los autores eligieron el placebo como elemento de comparación, por lo que no es posible saber si la pentoxifilina es superior a los corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave. Esto impide recomendar, con suficiente nivel de evidencia, su uso terapéutico como alternativa a los esteroides. En descargo de los autores, hay que reconocer que el estudio se diseñó antes de la publicación de las guías clínicas en las que se recomienda el uso de esteroides en la hepatitis alcohólica grave¹.

La segunda crítica que cabe hacer es que la presencia de infecciones y de hemorragia gastrointestinal activa (2 complicaciones muy frecuentes, que a menudo son causa de muerte en la hepatitis alcohólica grave) fueron criterios de exclusión del estudio, lo que impide evaluar la eficacia real del fármaco. Sin embargo, esta crítica se puede hacer a la práctica totalidad de los ensayos clínicos terapéuticos en la hepatitis alcohólica, incluidos los que han evaluado los corticosteroides. En otras palabras, nada sabemos de la eficacia "real" –lo que se ha dado en llamar "efectividad", como combinación de eficacia y aplicabilidad– de ninguno de los tratamientos disponibles para la hepatitis alcohólica grave que, desde esta perspectiva, sigue siendo una enfermedad para la que no hay tratamiento alguno (aparte de la abstinencia de alcohol).

El ensayo como punto de partida de líneas de investigación clínica

Este ensayo contribuyó al desarrollo y la puesta en marcha de otros ensayos clínicos encaminados a evaluar la eficacia de infliximab –el agente biológico con actividad anti-TNF- α más empleado en otras enfermedades, como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn– en la hepatitis crónica grave³⁻⁵. De momento, y por desgracia, esta línea de investigación ha culminado con la publicación de un ensayo clínico multicéntrico en que la asociación de infliximab a prednisolona no sólo no se mostró superior, sino más peligrosa que prednisolona sola⁵, lo que motivó su interrupción prematura y el aplazamiento indefinido de otros ensayos en marcha.

... y ahora, ¿qué?

Sin perjuicio de que haya que rediseñar las estrategias terapéuticas con agentes biológicos que bloquean el TNF- α (por ejemplo, utilizar dosis más bajas de infliximab, usarlo como alternativa y no como complemento a los esteroides, ensayar agentes menos potentes, etc.), el fracaso inicial de los ensayos con infliximab obligan a retomar la estrategia inaugurada con la pentoxifilina: regular a la baja la producción del TNF- α , más que bloquear por completo sus acciones con anticuerpos y afines. No hay que perder de vista que los pacientes con hepatitis alcohólica fallecen en gran medida a causa de infecciones, lo que hace que requieran una respuesta inmune mínimamente eficaz. Dicho sea de paso, esta estrategia ya fue propugnada en un editorial que acompaña al ensayo clínico que nos ocupa⁶. Desde esta perspectiva, la comparación de pentoxifilina con esteroides parece urgente, así como la investigación de otros agentes potenciales (talidomida, misoprostol) con acciones biológicas sobre la producción del TNF- α de intensidad comparable a la de pentoxifilina.

Bibliografía



1. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2022-36.
2. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000;343:1467-76.

3. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol.* 2002;37:448.
4. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38:419-25.
5. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1390-7.
6. Morgan TR, McClain CJ. Pentoxifylline and alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 2000;119:1787-91.