

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl2):e6469 doi: 10.5867/medwave.2016.6469

¿Es efectiva la pentoxifilina en hepatitis alcohólica? - Primera actualización

Autores: Gabriel Rada[1,2,3,4,5], Matías Arteaga[1,3], Roberto Candia[2,3,6]

Filiación:

[1] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[3] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[4] GRADE working group

[5] The Cochrane Collaboration

[6] Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Rada G, Arteaga M, Candia R. Is pentoxifylline effective in alcoholic hepatitis? –First update. *Medwave* 2016;16(Suppl2):e6469 doi: 10.5867/medwave.2016.6469

Fecha de publicación: 15/6/2016

Resumen

ACERCA DE LA ACTUALIZACIÓN: Este resumen Epistemonikos (Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos) es una actualización del resumen publicado en Junio de 2014. Incorpora una nueva revisión sistemática que identificó un estudio no incluido en las revisiones previas. La incorporación de esta nueva evidencia lleva a cambios sustantivos en la evidencia existente.

RESUMEN: La pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral oral, se ha planteado como un posible tratamiento para la hepatitis alcohólica. Sin embargo, no está claro si es efectiva o si su adición al tratamiento con corticoides agrega beneficios. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la pentoxifilina probablemente no disminuye la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica.

Sobre la actualización

Este resumen Epistemonikos (*Living FRISBEE: Living FRIendly Summary of the Body of Evidence using Epistemonikos*) es una actualización del resumen publicado en Junio de 2014 (doi:[10.5867/medwave.2014.06.6002](https://doi.org/10.5867/medwave.2014.06.6002)), basado en una nueva revisión sistemática aparecida con posterioridad, que incluye un nuevo estudio controlado aleatorizado de alta calidad metodológica, que tiene más peso que todos los estudios previos combinados.

La nueva evidencia incorporada en este resumen lleva a un cambio en la dirección del efecto (desde beneficio a ausencia de beneficio), con la consecuente modificación en los mensajes clave y las consideraciones para la toma de decisión.

Problema

La hepatitis alcohólica se asocia a una alta morbilidad y mortalidad. Debido al importante componente inflamatorio hepático que ocurre durante el transcurso de la enfermedad se han planteado terapias que puedan revertirlo, como por ejemplo los corticoides. Sin embargo, estos se asocian a importantes efectos adversos. La pentoxifilina, un inhibidor del factor de necrosis tumoral oral, se ha planteado como un posible tratamiento para la hepatitis alcohólica. Sin embargo, no está claro si es efectiva.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen

estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en

Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La pentoxifilina probablemente no disminuye la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica.
- Las principales guías de práctica clínica no han considerado buena parte de la evidencia existente, por lo que sus conclusiones son parcialmente discordantes con este resumen.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas [1],[2],[3] que incluyen ocho estudios controlados aleatorizados reportados en 13 referencias [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con hepatitis alcohólica grave, generalmente utilizando el score de Maddrey > 32.</p> <p>Sólo tres estudios requirieron la confirmación de hepatitis alcohólica con biopsia como criterio de inclusión[4],[11], [16].</p> <p>Un estudio incluyó pacientes con cirrosis avanzada, de los cuales solo algunos tenían hepatitis alcohólica severa [4]. Sólo los datos de estos últimos son considerados en el análisis.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>La dosis de pentoxifilina fue de 400 mg tres veces al día en seis estudios [4],[5],[7],[12],[15],[16] excepto en un estudio que utilizó 1200 mg en una dosis diaria [11]. Un estudio no reportó la dosis [10]. La duración del tratamiento fue 10 días en un estudio [11], 28 días en seis [5],[9],[10],[14],[15],[16] y en un estudio fue de 6 meses [12]</p> <p>En cuatro estudios el tratamiento estándar no incluyó corticoides [5],[9],[10],[11], en tres estudios los pacientes de ambos grupos recibieron un régimen idéntico de corticoides [4],[14],[16]. Un estudio evaluó ambas opciones (pentoxifilina versus placebo, y pentoxifilina más corticoides versus corticoides) en distintas ramas [15].</p> <p>Todos los estudios que utilizaron corticoides emplearon prednisolona.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Todos los estudios midieron mortalidad a corto plazo, y tres también lo hicieron a largo plazo (tres a seis meses) [4],[14],[16].</p> <p>Otros desenlaces analizados en las diferentes revisiones sistemáticas fueron: mortalidad por causa hepática, infecciones, disfunción renal (desarrollo de síndrome hepatorenal, elevación de la creatinina plasmática), niveles de bilirrubina, niveles de factor de necrosis tumoral.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de pentoxifilina en comparación a placebo o no tratamiento en hepatitis alcohólica está basada en ocho estudios aleatorizados que incluyen 1653 pacientes. Todos los estudios reportaron mortalidad. El resumen de los resultados es el siguiente:

- La pentoxifilina probablemente no disminuye la mortalidad en comparación con placebo, o adicionada al tratamiento estándar, en pacientes con hepatitis alcohólica. La certeza de la evidencia es moderada

Pentoxifilina para la hepatitis alcohólica				
Pacientes	Hepatitis alcohólica grave			
Intervención	Pentoxifilina			
Comparación	Placebo o tratamiento estándar (con o sin corticoides)			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN pentoxifilina	CON pentoxifilina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	186 por 1000	166 por 1000	RR 0,89 (0,72 a 1,09)	⊕⊕⊕○ ^{1 2 3} Moderada
	Diferencia: 20 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 52 menos a 17 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante). *Los riesgos SIN pentoxifilina están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON pentoxifilina (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un beneficio de la intervención. ² Si bien algunos estudios tienen riesgo de sesgo, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, debido a que los estudios que aportan más datos tienen bajo riesgo de sesgo. ³ Si bien no está claro que algunos estudios utilicen tratamiento estándar, por ser antiguos o no utilizar corticoides, los estudios contemporáneos y aquellos que utilizan corticoides dentro del tratamiento estándar son los que aportan más datos a la estimación del efecto. Por esta razón no se disminuyó la certeza de la evidencia.				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los estudios incluyeron pacientes con hepatitis alcohólica grave, que son aquellos en que habitualmente se plantea esta terapia, aunque es razonable extrapolarla a todos los pacientes con hepatitis alcohólica.
- Esta evidencia no aplica a pacientes con otras causas de hepatitis (por ejemplo, hepatitis no alcohólica asociada a hígado graso, hepatitis virales), debido a que existe evidencia directa proveniente de otros estudios. Tampoco debe aplicarse a pacientes con daño hepático crónico descompensado que no cumplen criterios de hepatitis alcohólica.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen solo sintetiza los efectos sobre mortalidad, que es sin lugar a dudas el desenlace crítico para la toma de decisión. Sin embargo, el resultado es similar para los otros desenlaces evaluados por las diferentes revisiones (por ejemplo, insuficiencia renal).

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Probablemente no hay beneficio en adicionar pentoxifilina al tratamiento de los pacientes con hepatitis alcohólica, ya sea estén o no recibiendo corticoides. La certeza de la evidencia es moderada.
- No es claro si pudiera existir beneficio en algún subgrupo, por lo que futuras revisiones sistemáticas deberían abordar esta pregunta. Sin embargo, en base a los datos existentes esta hipótesis parece muy poco probable.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Se trata de una decisión clínica en la que se puede esperar variación en las preferencias de tratantes y pacientes. Por un lado, se trata de una intervención que probablemente no tiene ningún beneficio. Sin embargo, tampoco tiene riesgos, y los costos son relativamente bajos. Pacientes y tratantes que pongan mayor valor en esta escasa probabilidad de mejoría podrían inclinarse por la intervención.

Consideraciones de recursos

- No aplica el juicio sobre costo/beneficio, ya que la evidencia muestra ausencia de beneficio.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

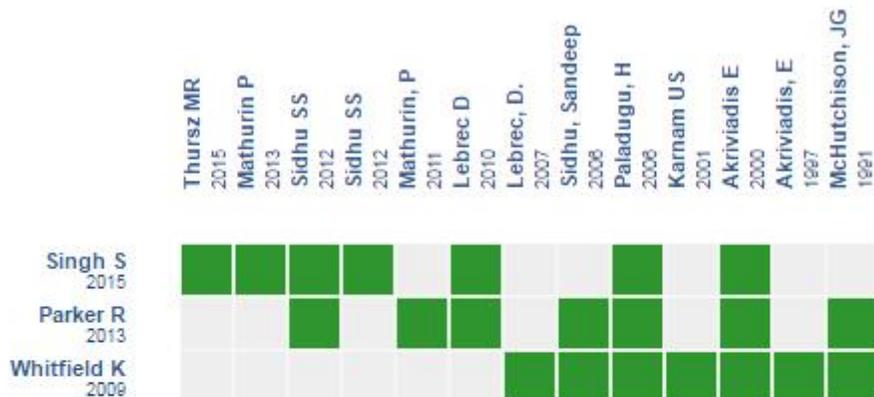
- Los mensajes clave de nuestro resumen son discordantes con las revisiones sistemáticas existentes. En el caso de las revisiones más antiguas [1],[2] la principal diferencia es la no inclusión del estudio STOPAH, que pesa más en la estimación del efecto que todos los estudios previos combinados [15]. Esto hace que concluyan que existe un posible efecto beneficioso, aunque la evidencia no era clara.
- La revisión sistemática más reciente [3], si bien incluye el estudio STOPAH, también llega a una conclusión de posible beneficio, pero con baja certeza de la evidencia. La principal diferencia es que considera los estudios de pentoxifilina asociado a corticoides (comparados con corticoides) como una comparación aparte de la de pentoxifilina versus placebo. Desde el punto de vista metodológico, esto sólo se justificaría si existiera interacción en el efecto de ambas drogas (efecto sinérgico o anulatorio), lo que no fue demostrado en STOPAH. Nuestro resumen combinó todos los estudios que comparan directamente pentoxifilina versus placebo/no tratamiento, mientras que la revisión de Singh et al. obtiene sus conclusiones agregando datos a través de comparaciones indirectas. Estas comparaciones indirectas entregan un resultado más preciso (menor margen de error), pero con menor certeza de la evidencia (por tratarse de evidencia indirecta).
- Nuestro resumen también es parcialmente concordante con las principales guías de práctica clínica; la guía de la European Association for the Study of the Liver sugiere su uso solo en los casos en que no se puede utilizar corticoides, mientras que la American Association for the Study of Liver Diseases y el American College of Gastroenterology sugieren considerarla en pacientes con mayor gravedad, especialmente en aquellos en que no se utilizarán corticoides. Es importante destacar que la última versión de las guías mencionadas fue publicada en 2012 y 2010 respectivamente, momento en el cual el grueso de la evidencia existente no se encontraba disponible [17],[18].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que la evidencia sobre los beneficios de pentoxifilina cambie en el futuro es baja debida a la certeza de la evidencia.
 - Existen diferentes aproximaciones metodológicas a la síntesis de los estudios existentes, por lo que nuevas revisiones sistemáticas podrían ayudar a clarificar este punto. También podrían explorar si existen subgrupos en que podría existir beneficio, o en que se justifiquen nuevos estudios.
 - No existen estudios en curso respecto a esta materia, al menos de acuerdo a los registros de la *International Controlled Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Pentoxifilina \(como monoterapia o añadida a corticoides\) para la hepatitis alcohólica](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Parker R, Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, Houlihan DD. Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 May;37(9):845-54. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007339. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-

- analysis. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):958-70.e12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Lebrech 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 May;138(5):1755-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 5. 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 Dec;119(6):1637-48. | [PubMed](#) |
 6. Karnam US. A toast to pentoxifylline. *Am J Gastroenterol*. 2001 May;96(5):1635-7. | [PubMed](#) |
 7. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1664-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 8. Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell E, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: Results of the CORPENTOX trial. Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting (62nd : California); 2011:2011. | [Link](#) |
 9. Sidhu S, Singla M, Bhatia KL. Pentoxifylline reduces disease severity and prevents renal impairment in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind, placebo controlled trial. *Hepatology*. 2006 2006;44(4 Suppl 1):373A-4A. | [Link](#) |
 10. Paladugu H, Sawant P, Dalvi L, Kudalkar J. Role of pentoxifylline in treatment of severe acute alcoholic hepatitis – a randomized controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006 2006;21(suppl 6):A459. | [CrossRef](#) |
 11. McHutchison, JG, Runyon, BA, Draguesku, JO, Comineelli, F, Person, JL, J, Castracane. Pentoxifylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1991;14(4 (Pt 2)):96.
 12. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline for the treatment of patients with advanced cirrhosis. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2007:2007. p. 249A. | [Link](#) |
 13. Akriviadis, E, Botla, R, Briggs, W, Han, S, Reynolds, T, Shakil, O. Improved short-term survival with pentoxifylline treatment in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1997;26(4):250A
 14. Sidhu SS, Goyal O, Singla M, Bhatia KL, Chhina RS, Sood A. Pentoxifylline in severe alcoholic hepatitis: a prospective, randomised trial. *J Assoc Physicians India*. 2012 May;60:20-2. | [PubMed](#) |
 15. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1619-28. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 11;310(10):1033-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 17. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):399-420. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 18. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010 Jan;51(1):307-28. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.