

Efecto de la Pentoxifilina en hepatitis colestásica aguda: reporte de dos casos

Miguel Ángel Jiménez-Luévano^{1,2}, Paulina Rodríguez-Villa², Samuel Ramírez-Flores², Miguel Jiménez-Partida¹, Efrén Orozco-Chávez¹, Rubén Aguilar-Rodríguez¹, Luis Riggen-Martínez¹, Azucena Félix-Guzmán¹, Juan Ramírez-Jaimez¹, Ramón Franco-Topete¹, Stochie León-Escobedo², Maricela Gutiérrez-Medrano², Alejandro Bravo-Cuellar¹

¹ Instituto de Seguridad Social para los Trabajadores del Estado "Valentín Gómez Farías", Zapopan, Jalisco. ² Centro Universitario de Ciencias de la Salud, CUALTOS U de G., Guadalajara, Jalisco

RESUMEN

Introducción. La hepatitis colestásica es una entidad poco frecuente que se caracteriza por obstrucción del flujo biliar y presentar etiología multifactorial; puede ser aguda o crónica y, ocasionalmente, desencadena fibrosis, cirrosis y hepatitis grave. El manejo farmacológico habitual es a base de corticoides y azatioprina, así como otros medicamentos como el metotrexate, la ciclosporina, la budesonida, el ácido ursodesoxicólico, el ácido micofenólico y la pentoxifilina (PTX); dentro de los medicamentos citados, utilizamos pentoxifilina en dos pacientes con hepatitis colestásica autoinmune.

Casos clínicos. Se reportan dos casos con diagnóstico de hepatitis colestásica, corroborada a través de estudios ecosonográfico, serológicos e histológicos. Se utilizaron corticoides para el tratamiento farmacológico en ambos casos; sin embargo, al no obtener resultados favorables, la terapia fue sustituida por pentoxifilina, más tratamiento sintomático a base de ácido ursodesoxicólico, vitamina E y colestiramina. Ambos pacientes mostraron una mejoría después de dos semanas de tratamiento; una paciente con bilirrubina total (BT) de 22.30 mg/dL disminuyó

bilirrubina directa (BD) de 22.23 mg/dL a 2.10 mg/dL; en el segundo caso con BT de 63.7 mg/dL disminuyó sus cifras de BD de 60.2 mg/dL a 2.33 mg/dL; además, redujo transaminasemia y las condiciones de ambas pacientes presentaron mejoría.

Discusión. Nuestros resultados mostraron que hubo respuesta favorable en los dos pacientes tratados con pentoxifilina; considerando que este fármaco ha demostrado efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antifibróticos e inhibidores del factor de transcripción NF- κ B, podría ser utilizado como un tratamiento alternativo en los pacientes con hepatitis colestásica, aclarando que se necesitan más estudios clínicos para validar su real eficacia.

Palabras clave: hepatitis colestásica, hepatitis autoinmune, pentoxifilina, corticoesteroides.

ABSTRACT

Effect of pentoxifylline in acute cholestatic hepatitis: Report of two cases

Introduction. Cholestatic hepatitis is a rare entity characterized by a bile flow obstruction,

Autor para correspondencia: Miguel Ángel Jiménez Luevano, Sierra Morena # 26; Piso: 2, Consultorio 6; Col. Independencia Oriente, Guadalajara, Jalisco, México CP: 44340 E-mail: jmzluev@hotmail.com

Recibido: el 9 de octubre de 2014 **Aceptado para publicación:** el 5 de enero de 2015

Este documento está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb152625.pdf>

and it has a multi-factorial etiology. It can be acute or chronic and occasionally triggers fibrosis, cirrhosis and severe hepatitis. The current pharmacological management is based on corticosteroids and azathioprine or other drugs, such as, methotrexate, cyclosporine, budesonide, ursodeoxycholic acid, mefenamic acid, and pentoxifylline (PTX). We report two patients with autoimmune cholestatic hepatitis treated with pentoxifylline.

Clinical cases. Two cases with diagnosis of cholestatic hepatitis confirmed by ultrasound and serological and histological studies. In both cases, corticosteroids were used as a pharmacological treatment without a favorable response. The therapy was replaced by pentoxifylline plus symptomatic treatment at base of ursodeoxycholic acid, vitamin E and cholestyramine. Both patients showed a remarkable improvement after two weeks of treatment. One of the patients showed a total bilirubin of 22.30 mg/dL with a decreased of direct bilirubin from 22.23 mg/dL to 2.10 mg/dL; meanwhile, the second patient showed a total bilirubin of 63.7 mg/dL with a decreased of direct bilirubin levels from 60.2 mg/dL to 2.33 mg/dL. In both patients the levels of transaminases decreased and an improvement of their clinical conditions were observed.

Discussion. Our results showed that there was a favorable response in two patients treated with pentoxifylline. This drug has anti-inflammatory, anti-oxidant and anti-fibrotic effects as well as inhibitors effects of the transcription factor NF- κ B, so that it could be considered as an alternative treatment in patients with cholestatic hepatitis after validating its actual effectiveness.

Key words: cholestatic hepatitis, autoimmune hepatitis, pentoxifylline, corticosteroids

INTRODUCCIÓN

La hepatitis colestásica es una enfermedad caracterizada por la obstrucción en el flujo biliar (1), que puede traer como consecuencia el

incremento en los valores de bilirrubina directa y algunas enzimas hepáticas, tales como fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) (2). Las principales manifestaciones clínicas de la hepatitis colestásica son ictericia, prurito, anorexia y pérdida de peso; sin embargo, también puede presentarse asintomática (3).

La hepatitis colestásica es una manifestación atípica de la hepatitis viral aguda y ocurre tan sólo en 0.4% a 0.8% de los casos (4). En la hepatitis colestásica intrahepática, la causa más común en niños la constituye las infecciones por virus A; sin embargo, también lo pueden causar otros virus como Citomegalovirus (CMV), Epstein Bar (VEB), Varicela Zóster (VZ), Rubéola y Hepatitis B (VHB) y C (VHC), también puede ser de origen autoinmune y medicamentoso; por otro lado, las causas más comunes en adultos son la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, entre otras.

Esta patología es el resultado de un defecto en alguno de los pasos del metabolismo de la bilirrubina ya sea por disminución en la captación de bilirrubina, deterioro en la conjugación en los hepatocitos, alteraciones en la excreción de bilis al sistema biliar o por obstrucción de conductos biliares. Este se acompaña de una respuesta inflamatoria mediada por liberación intrahepática de endotoxinas como lipopolisacáridos y citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1(IL-1). Es por esta razón que el tratamiento médico es fundamentalmente sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir las consecuencias médicas de la colestasis como el prurito. Se han utilizado fármacos como el fenobarbital, la colestiramina, el ácido ursodesoxicólico y los corticoides en la colestasis autoinmune, se ha mencionado también el trasplante hepático como opción terapéutica.

Recientemente, hemos tratado dos casos de hepatitis colestásica autoinmune, uno con antecedente de hepatitis por virus A y otro con hepatitis autoinmune de inicio; ambos

Efecto de la pentoxifilina en hepatitis colestásica

pacientes, con niveles de bilirrubina elevados, fueron tratados con ácido ursodesoxicólico y corticoides sin tener respuesta favorable, por lo que se decidió el uso de pentoxifilina, observando mejora en los niveles de bilirrubina después de su administración, así como de las enzimas hepáticas como GGT y fosfatasa alcalina. Es por ello que reportamos de manera detallada el curso clínico y realizamos una revisión de la literatura.

La hepatitis por virus A, tiene una incidencia en México de aproximadamente 16.8 casos por 100 mil habitantes (5), siendo los niños el grupo más vulnerable. Estos pacientes cursan con la enfermedad de manera asintomática, pero puede evolucionar de forma rara a hepatitis colestásica (5,6); sin embargo, en países en desarrollo hasta 90% pueden presentar esta viremia (7). La principal vía de transmisión es fecal-oral por lo que una higiene deficiente y mala condición sanitaria plantean los mayores riesgos. El diagnóstico se basa en serología positiva para IgM y anti VHA. El tratamiento para la hepatitis colestásica que ha mostrado mejoría lo constituyen los corticoides (8).

La hepatitis colestásica secundaria a hepatitis autoinmune es una entidad de la cual no se tienen datos epidemiológicos en México; sin embargo, en Suecia y Noruega la incidencia de hepatitis autoinmune es de 1-2/100,000 al año con una prevalencia de 11 a 17 /100,000 (9,10), aunque, debido a sus manifestaciones subclínicas, puede no ser una prevalencia real. La hepatitis autoinmune fue descrita en 1950 (11); se define como una inflamación del hígado generalmente persistente de origen desconocido (11-14). Se presenta en todas las razas y áreas geográficas del mundo y predomina en mujeres menores de 40 años (9), pero puede aparecer desde el primer año de vida hasta los 80 años (11,12,13).

Esta patología se clasifica en tipos según la presencia de anticuerpos. La tipo I se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-musculo liso (SMA) o ambos y constituye el 80% de los casos

de hepatitis autoinmune (9-11). La tipo II se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-microsomales hígado-riñón, (LKM-1) ó (LKM-3) y/o anticuerpos anti-hígado citosol (LC-1), la mayoría de los pacientes son niños y puede tener una presentación aguda severa (11). En el tipo III existen anticuerpos anti-SLA o anti-LP (anticuerpos anti-antígeno soluble hepático/hígado/ páncreas) (9,11,12). Aproximadamente 5-20% de los pacientes no presentan auto-anticuerpos positivos (9,12) pudiéndose considerar como un cuarto tipo. Sin embargo, cabe resaltar que algunos autores refieren solo los dos primeros tipos.

El diagnóstico de esta entidad se realiza fundamentalmente con pruebas bioquímicas, transaminasemia, (elevación de transaminasa glutámica oxalacética (AST), transaminasa glutámica pirúvica (ALT)), aumento de IgG, marcadores serológicos como ANA, SMA, anti-LKM1, anti-LC1, hepatitis de intrafase (9-13). Así mismo, deben de ser excluidas otras causas de daño hepático (15).

El esquema de tratamiento actualmente más aceptado para esta patología es la combinación de prednisona 1mg/kg y azatioprina 1 mg/kg (9,10, 11,12,4,16). Por su parte, el trasplante hepático también se refiere como un tratamiento eficaz en los pacientes con cirrosis descompensada (9-12). Los pacientes con enfermedad severa no tratada pueden fallecer a los 6 meses posteriores al diagnóstico (11).

En base a esto, el objetivo de este estudio es demostrar la utilidad y efectividad de la pentoxifilina por sus efectos farmacológicos en pacientes con hepatitis colestásica autoinmune.

CASOS CLÍNICOS

En este trabajo se presentan dos casos de pacientes pediátricos que fueron atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional General "Valentín Gómez Farías" del ISSSTE, en Zapopan, Jalisco. Ambos pacientes diagnosticados con hepatitis colestásica aguda.

Caso clínico 1. Ingresó al Servicio de Pediatría un escolar femenina de 10 años por síndrome icterico, de aproximadamente dos meses de evolución. Inició con vómitos y dolor en epigastrio; se realizó diagnóstico de colitis por lo que se administró butilioscina sin notar mejoría. Dos semanas después se añadieron a su cuadro: coluria, acolia e ictericia y se le realizó diagnóstico de hepatitis por serología con IgM -VHA 6.18 y con serología negativa para otros virus, así como anticuerpos SMA y ANA negativos, (se encontraron positivos 3 semanas posteriores a su egreso) al igual que ceruloplasmina y hierro sérico. Un médico familiar recomendó aciclovir 400 mg c/ 8h por 5 días sin notar mejoría, por lo que se agregó al cuadro, prurito generalizado, fácil irritabilidad y lesiones ampollas en ambos pies que fueron secundarias a prurito.

Al ingreso la paciente presentó los siguientes signos vitales: FC: 95, FR: 20, TA: 90/87 mmHg, T: 36.9°C y los siguientes estudios de laboratorio: AST: 71 U/L, ALT: 57.9 U/L, FA: 226 U/L, DHL: 506 U/L, BT: 22.30 mg/dL, BD: 22.23 mg/dL, creatinina: 0.67 mg/dL, triglicéridos: 290 mg/dL.

Como antecedente de importancia refiere hidronefrosis al nacer.

La ecografía reportó hepatomegalia sin lesiones focales, vías biliares sin dilatación, aumento de tamaño en las dimensiones del páncreas sugestivo de proceso inflamatorio agudo y riñón izquierdo con bordes irregulares.

No se realizó biopsia hepática porque presentaba INR (Relación Normalizada Internacional) elevado; además de que los resultados de los estudios serológicos revelaron la presencia de anticuerpos anti células parietales, lo que sugirió el diagnóstico de hepatitis autoinmune, quedando finalmente corroborado al presentar anticuerpos positivos SMA, ANA.

La biopsia de piel reportó acrodermatitis papulosa por prurito.

El tratamiento inicial para la paciente fue sintomático a base de ácido ursodesoxicólico a una dosis de 150 mg c/8h, que es el fármaco más utilizado en niños con colestasis crónica. Al incrementarse los valores de bilirrubina, se decidió días después el uso de prednisona 30mg c/24 h. A las 24hr posteriores a su administración la paciente presentó cifras de amilasa 380 U/L y lipasa 400 U/L, acompañado de dolor abdominal, realizándose diagnóstico de pancreatitis aguda por lo que se suspendió el tratamiento y se administró un nuevo esquema de tratamiento con pentoxifilina 100 mg c/8h, ácido ursodesoxicólico 150 mg c/8h, colestiramina 1 sobre cada 24h, loratadina 10 mg c/ 24h y vitamina E 100 mg c/24h. Se observó una mejoría notable en el cuadro clínico logrando las siguientes resultados con lo que fue dada de alta AST: 59 U/L, ALT: 65 U/L, GGT: 42 U/L, FA: 359 U/L, BT: 3 mg/dL, BD: 2.10 mg/dL, proteínas totales: 6.7 g/dL y albúmina: 4.10 g/dL

Caso clínico 2. Escolar femenina de 8 años, fue ingresada al servicio de Urgencias del ISSSTE en febrero 2014 por presentar ictericia de 3 meses de evolución, se acompañó de malestar general, acolia, coluria y prurito; fue manejada con tratamiento múltiple, sin obtener buena respuesta.

Como antecedentes de importancia refirió ser producto de un embarazo gemelar de 25 SDG (semanas de gestación), peso de 680g al nacer y fue multitransfundida; además refirió tener un hermano con esferocitosis hereditaria.

A la exploración física presentó ictericia generalizada intensa, temperatura 38°C, hepatalgia y hepatoesplenomegalia de 4cm. Los laboratoriales al ingreso fueron: BT: 63.8 mg/dL, BD: 60.2 mg/dL, bilirrubina indirecta (BI): 3.5 mg/dL, tiempo de protrombina (TP): 24.4 segundos, tiempo parcial de tromboplastina (TPT): 37.1 segundos, glucosa: 56 mg/dL, GGT: 127.3 U/L, AST: 1567.1 U/L, ALT: 1169.1 U/L, FA: 236 U/L y deshidrogenasa láctica (DHL): 761 U/L.

Efecto de la pentoxifilina en hepatitis colestásica

Presentó serología positiva para anticuerpos (SMA); excluyéndose hepatopatía de causa infecciosa, metabólica, medicamentosa, entre otros.

La biopsia hepática arrojó diagnóstico de hepatopatía crónica con infiltrado inflamatorio crónico y fibrosis en fase pre-cirrótica de etiología autoinmune; además, se observa hepatitis de interfase e imágenes en forma de roseta.

Durante su estancia presentó un INR: 2.047. Fue manejada con pentoxifilina 100mg c/12h, metilprednisolona 1 mg/kg c/24h, ácido ursodesoxicólico de 100 mg/24 h y 100mg de vitamina E c/24 h; la paciente respondió de manera prometedora hasta su egreso donde obtuvo resultados de: TP: 20.2 segundos, INR: 1.81, TPT: 54.2 segundos, glucosa: 73 mg/dL, ALT: 68 U/L, AST: 58 U/L, BT: 4.80 mg/dL, BD: 2.33 mg/dL, BI: 2.47 mg/dL, DHL: 483 U/L y FA: 261 U/L.

DISCUSIÓN

La hepatitis colestásica severa es una entidad poco frecuente cuyo manejo es a base de prednisona y en algunos casos se agrega azatioprina, ya que ha demostrado que mejora clínica laboratorial e histológicamente hasta en un 80% de los casos en un periodo de 3 años (16). Sin embargo, se han reportado hasta un 80% de recaídas en este tipo de pacientes que han recibido el tratamiento convencional; por lo que se han estudiado otros fármacos para su manejo como metotrexate, ciclosporina, budesonida, ácido ursodesoxicólico y ácido micofenólico (16,17).

El tratamiento a base de corticoides y azatioprina no está exento de efectos colaterales; por su parte los corticoides pueden inducir osteopenia, síndrome de Cushing, hirsutismo y pancreatitis, entre otros efectos. La azatioprina puede provocar falla de médula ósea, considerada como la reacción más grave, seguido de pancitopenia, hepatitis autoinmune y alteraciones hematológicas en un 6% (16,18).

Se sabe que la pentoxifilina es una

metilxantina, perteneciente a la familia de las xantinas (cafeína, aminofilina, teofilina y teobromina) (19). Se ha utilizado desde hace más de 50 años para los trastornos vasculares por sus efectos hemorrológicos, vasodilatadores y antiadhesivos plaquetarios. Recientemente, se ha demostrado que tiene efecto antiinflamatorio, disminuye la producción de proteína C reactiva (19,21), inhibe el factor nuclear de transcripción kappa beta (NFκβ) (20-22), el cual está implicado en los procesos de la respuesta inflamatoria y diferenciación celular, inhibe también citosinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α (20-23); además, cuenta con propiedades antioxidantes, antifibróticas y con efecto antifosfodiesterasa; así mismo, se ha encontrado que tiene beneficios en procesos sépticos bacterianos y virales como en la hepatitis C (22-25). Además los efectos adversos de este fármaco son marginales excepto en un 3% de pacientes los cuales han presentado dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea (23).

Por la variedad de propiedades que posee este fármaco fue utilizado en el tratamiento de hepatitis fulminante, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica y hepatitis C; en ésta última se demostró que con la pentoxifilina agregada al tratamiento convencional (interferón alfa pegilado y ribavirina) se obtiene un mayor porcentaje en la respuesta viral sostenida de hasta un 86% (22).

Se encontró que la pentoxifilina reduce el riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal (26-28) en pacientes con hepatitis alcohólica, además aumentan su supervivencia y de disminuir las concentraciones de creatinina (29). Estos resultados se logran gracias a que se incrementa las concentraciones intracelulares de adenosin-monofosfato (AMP) y guanosin-monofosfato (GMP) cíclicas.

Se utilizó en la hepatitis fulminante con resultados alentadores en un reporte de dos casos en el cual se reflejó una estancia hospitalaria más corta y ausencia de efectos colaterales (20).

Una aplicación muy importante de la pentoxifilina es como tratamiento de rescate (29) en diferentes patologías después de que no hay respuesta a los esteroides, pues mejora la supervivencia y actúa como factor protector contra la muerte (29). De la misma manera, la pentoxifilina reduce los niveles de oxidación de ácidos grasos (30) al igual que de ASL y AST, tal como se observó en ambos casos presentados. También muestra mejoría en los resultados histológicos como disminución de esteatosis, inflamación y necrosis (30), provocando un efecto benéfico a mediano y largo plazo en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (30); esto sustenta el uso de pentoxifilina en ambos pacientes de este artículo en los cuales se utilizó en el manejo de la fase aguda de la enfermedad.

La primera paciente con BT de 22 mg/dL mejoró su condición de forma drástica posterior a la administración de pentoxifilina hasta presentar en la segunda semana una cifra de 3 mg/dL. De igual manera, la segunda paciente mejoró su nivel de BT pues disminuyó de 63.8 mg/dL a 4 mg/dL posterior a tres semanas de haber incluido pentoxifilina a su esquema de tratamiento. En ambas pacientes hubo un descenso de las enzimas hepáticas y una notable mejoría del estado general. Por ello, se puede interpretar que el uso de pentoxifilina tuvo un efecto benéfico en ambos casos.

Por estos motivos, consideramos que la pentoxifilina podría ser una alternativa de tratamiento para los pacientes con hepatitis colestásica severa, sin descartar el uso de corticoides. Sin embargo, sugerimos la realización de estudios multicéntricos aleatorizados para comprobar su verdadera eficacia.

REFERENCIAS

1. Pérez Fernández T, López Serrano P, Tomás E, Gutiérrez Ma L, Lledó JL, Cacho G, *et al.* Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Jul; 96 (1): 60-73.
2. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 237-67.
3. Ray Kim W, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults Cholestatic Diseases of small bile ducts. *The AmJ Gastroenterol.* 2000 May; 95 (5): 1130-8.
4. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee HJ, Lee YS, *et al.* Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol.* 2010 Sep; 16(3): 329-33.
5. Dirección General de Epidemiología. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las hepatitis virales. México: DGE; 2012
6. Castellanos M, Silverio C, García W. Actualidad en hepatitis por virus A. *Rev. Panam Infectol.* 2006 Jun; 8 (2): 9-16.
7. Heathcote J, Elewaut A, Fedail S, Gangl A, Hamid S, Shah M, *et al.* Manejo de la hepatitis viral aguda. WGO Practice Guidelines. 2007; 1- 27.
8. Manns MP, Czaja A, Gorham J, Krawitt E, Mieli G, Vergani D, *et al.* Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology.* 2010 Ene; 51(6): 1-31.
9. Makol A, Watt K, Chowdhary V. Autoimmune Hepatitis: a Review of Current Diagnosis and Treatment. *Hepatitis Research and Treatment.* 2011 Mar; 2011: 1-11.
10. Francque S, Vonghia L, Ramon A, Michielsen P. Epidemiology and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatic Medicine: Evidence and Research.* 2012 Mar; 4: 1-10.
11. Prieto Ortiz JE, Preciado J, Huerta Pacheco S. Hepatitis autoinmune. *Rev Col Gastroenterol.* 2012 Oct; 27(4): 303-15.
12. Oo Y, Hubscher S, Adams D. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Hepatol Int.* 2010 May; 4: 475-93.
13. Zhang WC, Zhao FR., Chen J, Chen WX. Meta-Analysis: Diagnosis Accuracy of Antinuclear Antibodies, Smooth Muscle Antibodies and Antibodies to a Soluble Liver Antigen/ Liver Pancreas in Autoimmune Hepatitis. *PLoS ONE.* 2014 Mar; 9(3): 1-13.
14. Manzano MC, Fernández JA, Ornelas S, Toapanta L, Chávez NC, Méndez N, *et al.* Presentación aguda de hepatitis autoinmune. *Rev Invest med Sur Mex.* 2014 Jun; 21(2):52-4.
15. Mastoraki A, Papantoni E, Papanikolaou IS, Kotsillianou O, Kanakis D, Sakorafas G, *et al.* Facing the challenge of acute autoimmune liver

Efecto de la pentoxifilina en hepatitis colestásica

- disease: Report case and review of literature. *Gastroenterology Research*. 2009 Jun; 2(3): 183-7.
16. **Czaja AJ**. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb; 36 (8): 934-47
 17. **Zapata Muñoz M.L., Medina Piedrahíta P.A., Correa Arango G., Restrepo Gutiérrez J.C.** Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune. *IATREIA*. 2006 Sep; 19(3): 286-95.
 18. **Czaja AJ**. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Safety*. 2008 May; 7(3): 319-33.
 19. **González GJ**. Pentoxifilina: revisión de sus características farmacológicas y utilización en la práctica clínica. *Revista flebología y linfología, lecturas vasculares* 2007 Abr; 2(4): 157-220.
 20. **Jiménez MA, Cortés S, Rocha AN, Cervantes MTG, Bravo A, Franco R, et al.** La pentoxifilina en la hepatitis fulminante: Reporte de dos casos. *Rev Biomed*. 2009 Abr; 20(1): 33-9.
 21. **Petrowsky H, Breitenstein S, Slankamenac K, Vetter D, Lehmann K, Heinrich S, et al.** Effects of pentoxifylline on liver regeneration: a double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection. *Ann Surg*. 2010 Nov; 252 (5): 813-22.
 22. **Jiménez Luevano M.A., Lerma Díaz J.M., Hernández Flores G., Jiménez Partida M.A., Bravo Cuellar A.** Addition of pentoxifylline to pegylated interferón-alpha-2³ and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: a randomized clinical trial. *Annals of Hepatology*. 2013 Abr; 12(2): 248-55.
 23. **Sánchez L.** Medicamentos Antiguos y Vigentes en Dermatología. *Dermatología Peruana*. 2008 Sept; 18(3): 229-61.
 24. **Mondi Y, Farkas G, Ocsovsy I, Nagy Z.** Inhibition of tumor necrosis factor, production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: beneficial effects in sepsis syndrome. *Research in Experimental Medicine*. 1995 Dic; 195(1); 297-307.
 25. **Durán HJ, Aller MA, Lorente L, Durán L, Arias J, Durán H.** Sepsis y shock séptico: un torbellino de mediadores inflamatorios de difícil manejo terapéutico. *An Med Interna*. 2002 Abr; 19(1): 35-43.
 26. **Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatz C.** Pentoxifylline: A first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? *World J Gastroenterol*. 2009 Jul; 15(25): 3194-5.
 27. **Li W, Zheng L, Sheng C, Cheng X, Qing L, Qu S.** Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10(49): 1-6.
 28. **Arredondo SA, Elizalde CI, Vargas G.** Hepatitis alcohólica grave: pentoxifilina como tratamiento de rescate en pacientes que no responden a esteroides. *Med Int Méx*. 2014 Nov; 30: 32-42.
 29. **Garrido JR, Sánchez G, Melchor A, Elizalde CI, Sánchez VL.** Pentoxifilina versus esteroide en la sobrevivencia a corto plazo en hepatitis aguda alcohólica severa. *Med Int Mex*. 2012 Jun; 28(3): 227-33.
 30. **Zein O, Lopez R, Fu X, Kirwan J, Yerian L, McCullough A, et al.** Pentoxifylline decreases oxidized lipid products in nonalcoholic steatohepatitis: New evidence on the potential therapeutic mechanism. *Hepatology*. 2012 Oct; 56(4): 1291-9.