

Tratamiento de la Hepatitis Alcohólica

La Magnitud del Problema

La ingesta crónica de alcohol es la causa más frecuente de enfermedad hepática en el mundo occidental



- © Del 40 al 80% de las cirrosis son de etiología alcohólica.
- © Del 20 al 30% de los alcoholistas crónicos desarrollan enfermedad hepática significativa.
- © En todo el mundo existe correlación entre la magnitud del consumo de alcohol en la población y la muerte por cirrosis.

Hepatitis Alcohólica

1- Presentación clínica:

- ✓ **Ictericia, fiebre y dolor abdominal (HD)**
- ✓ **Signos de insuficiencia hepática severa (prolongación del TP, hipoalbuminemia)**
- ✓ **Cirrosis descompensada**
 - ↪ **Ascitis**
 - ↪ **Encefalopatía**
 - ↪ **Hemorragia digestiva por várices**

2- Examen físico:

- ✓ **Estigmas de hepatopatía crónica**
- ✓ **Hepatomegalia (dolor a palpación)**
- ✓ **Soplo hepático**
- ✓ **Ascitis, encefalopatía**

Hepatitis Alcohólica

3- Laboratorio:

Leucocitosis c/ neutrofilia (reacción leucemoide)

Hiperbilirrubinemia directa (intensa)

Incremento de transaminasas

↪ Valores bajos (<300 U/L)

↪ Cociente AST/ALT > 2 (déficit de piridoxina)

Deterioro de la síntesis (* INR, * albúmina)

4- Diagnóstico por Imágenes:

⇒ **Hepatomegalia con parénquima hiperecogénico**

⇒ **Hígado heterogéneo o nodular (Cirrosis)**

⇒ **Signos de hipertensión portal**

↪ **Dilatación de la vena portal y esplénica**

↪ **Ascitis y circulación colateral (periesplénica)**

Hepatitis Alcohólica

Definición

- ⊙ Inicio de Ictericia, con historia de consumo de alcohol (>50 gr/día) en los últimos 60 días.
- ⊙ El consumo debe ser por mas de seis meses.
- ⊙ BT > 3 mg/dl
- ⊙ AST:ALT ratio > 1.5 (AST:50-400 UI/L)
- ⊙ Sin mediar otra causa

DIAGNOSTICO DEFINITIVO: Biopsia

DIAGNOSTICO PROBABLE: Clinica y Lab

DIAGNOSTICO POSIBLE: Cofactores

Hepatitis Alcohólica

- ⊙ **Alta ingesta de alcohol en un corto período de tiempo**
- ⊙ **Es sinónimo de consumo activo o “actual” de alcohol**
- ⊙ **Enfermedad hepática seria con una elevada mortalidad hospitalaria (50-60%)**
- ⊙ **El 50% tiene cirrosis en la presentación inicial**
- ⊙ **Frecuente progresión a cirrosis incluso en pacientes con abstinencia (mujer)**
- ⊙ **Se asocia a hipertensión portal severa sin cirrosis**

Pronóstico de la Hepatitis Alcohólica

Mortalidad precoz del 60-75%



Se asocian con mal pronóstico

- ↗ Desarrollo de Ictericia
- ↗ Caída de la protrombina
- ↗ Valor de MELD > 20
(60% mortalidad al mes)
- ↗ Índice de Maddrey >32
(50% mortalidad al mes)

Complicaciones de la hipertensión portal:

Ascitis

Encefalopatía

Hemorragia digestiva

Insuficiencia renal

Transferrina basal (AUC 0.75 mortalidad a los 28 y 90 días)

Tratamiento de la Hepatitis Alcohólica

- ⊙ La **abstinencia** es la clave del éxito!
- ⊙ **Cultivos de vigilancia** (ascitis, hemo y urocultivo)
- ⊙ **Antibioticoterapia profiláctica** (quinolonas)
- ⊙ Adecuada **hidratación** para mantener el volúmen intravascular
- ⊙ **Soporte nutricional** (25 Kcal/Kg/día)
 - Alimentación enteral (no parenteral)
 - Vitaminas del complejo B, K y E (antioxidante)
- ⊙ Manejo del **síndrome de abstinencia** con benzodizepinas (diazepam)/ antipsicóticos
- ⊙ **Tratamiento específico**

Hepatitis Alcohólica: Cuando Tratar?

Hepatitis alcohólica severa con un IM >32 o MELD 21 (asociado a encefalopatía hepática)

Índice de Maddrey

4.6 x Prolongación del TP (seg) + Bili total (mg/dL)
Sobrevivida 85% (tratados) vs 65% (no tratados)

Prednisolona (no requiere de metabolismo hepático) 40 mg/día VO x 4 semanas

Luego se reduce la dosis durante 4 semanas

Deben tratarse 7 pacientes para evitar 1 muerte

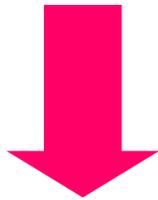
“En ausencia de infección, insuficiencia renal o sangrado digestivo, pancreatitis”

Esteroides en la Hepatitis Alcohólica

¿ Como establecer respuesta?

Descenso de la bilirrubina al día 7

¿Si no responde que se puede hacer?

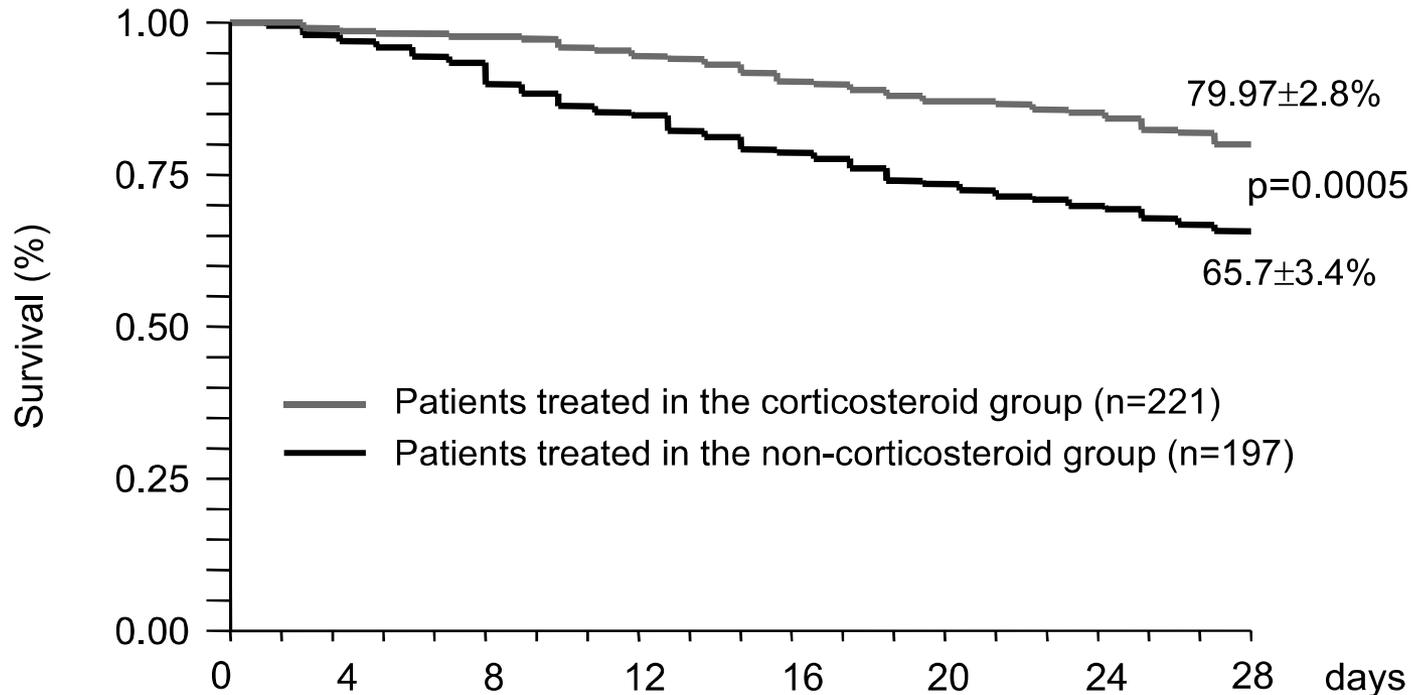


A criterio del centro

Tx si/no

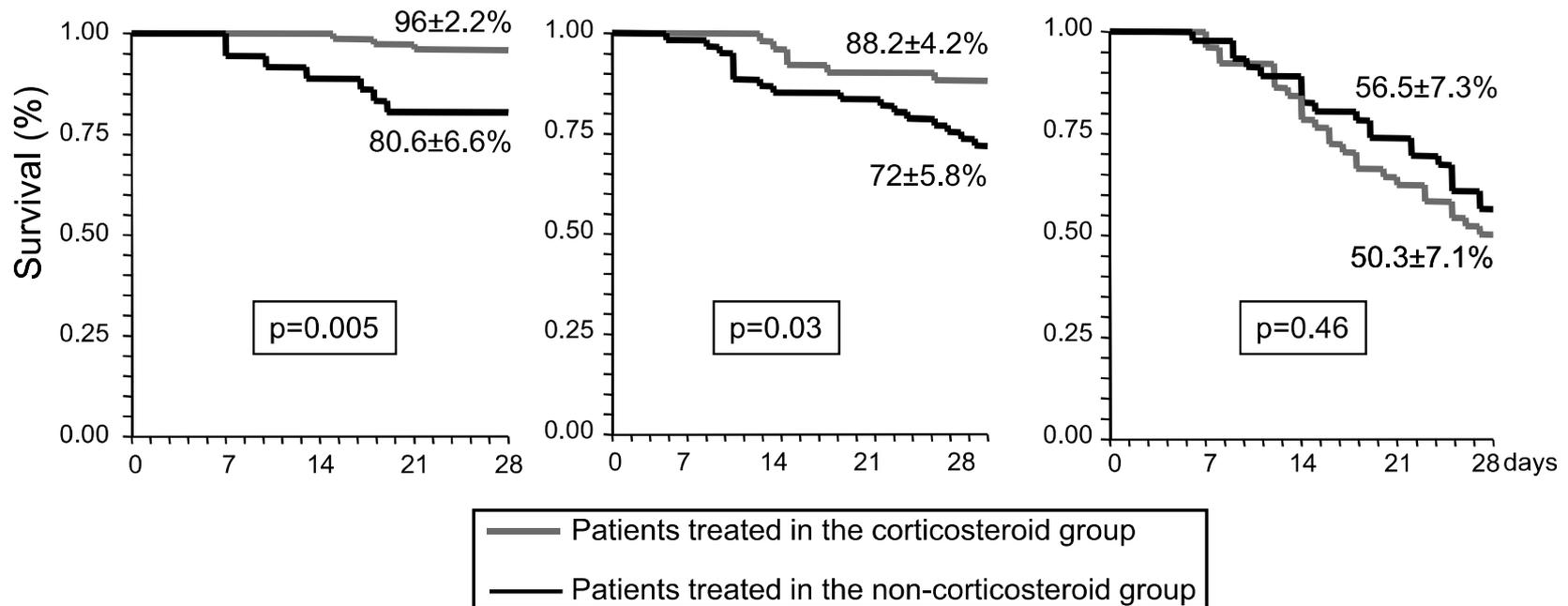
Lille score:	0.45 cutoff : probabilidad de vida a los seis meses (75% mortalidad)
- Bili	
- Creat	
- Alb	
- TP	

Efecto del Tratamiento con Esteroides

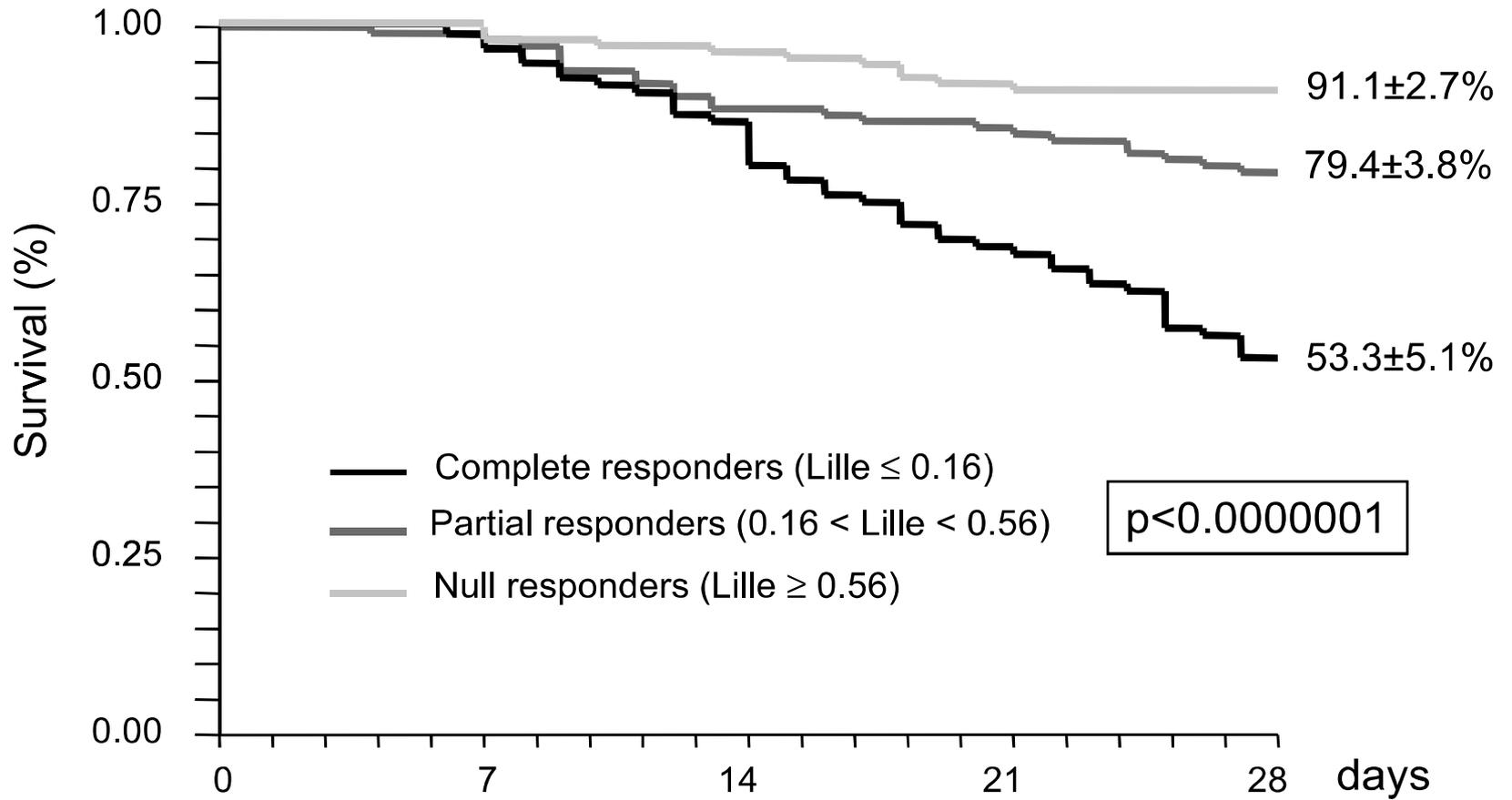


Corticosteroids	221	217	213	204	193	188	180	165
Placebo	197	191	176	166	153	143	136	124

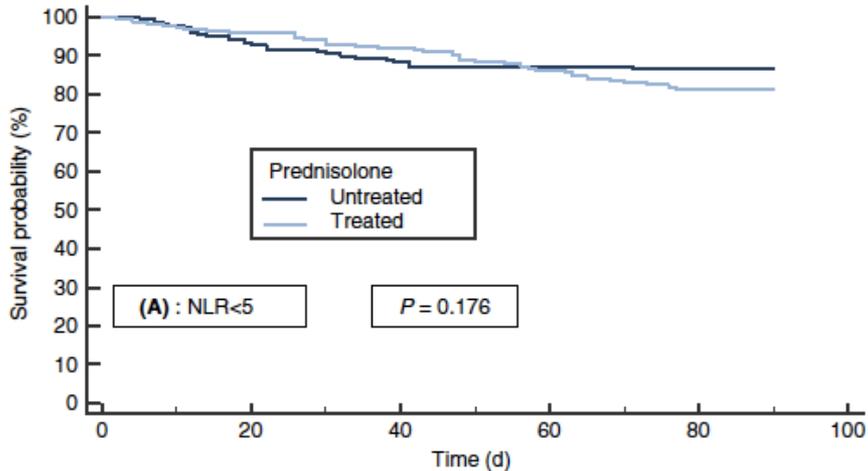
Sobrevida según Lille SCORE



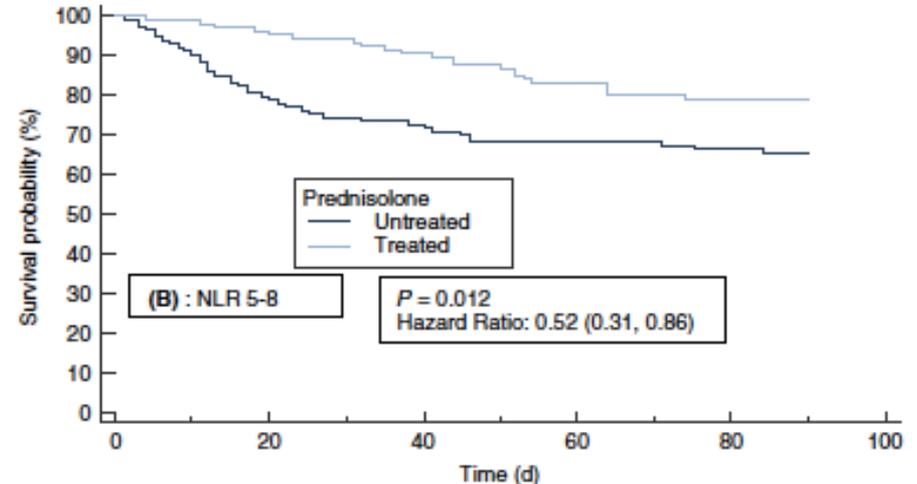
Sobrevida según respuesta a esteroides



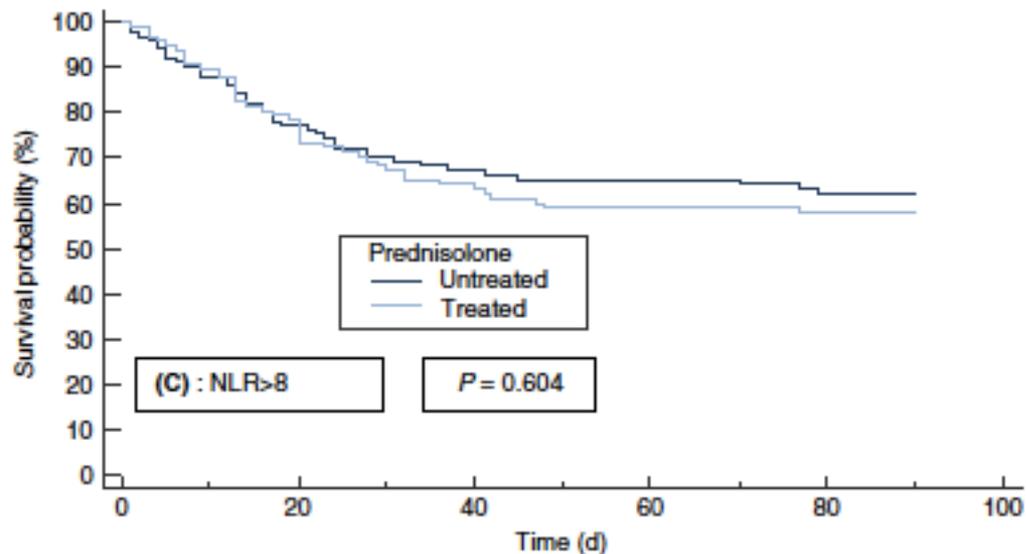
Ratio Neutrófilo-Linfocito



Con Ratio < 5 no hay beneficio con esteroides

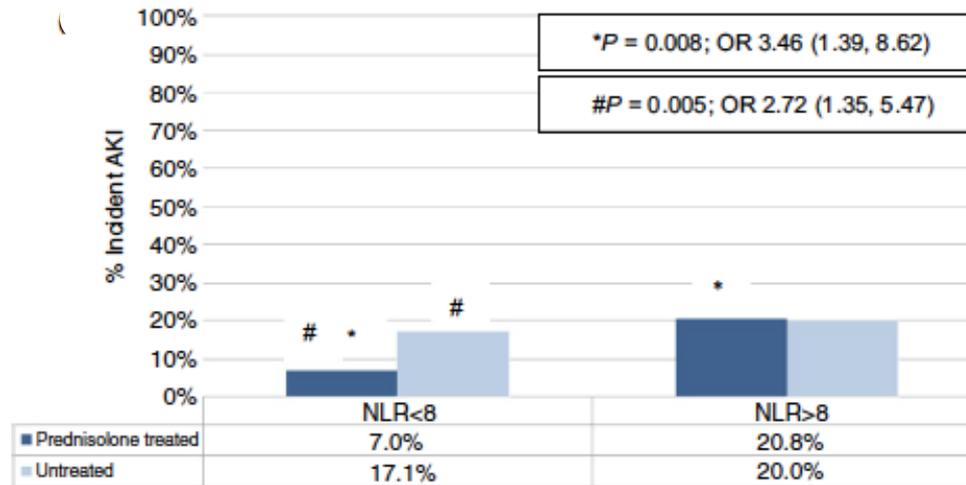
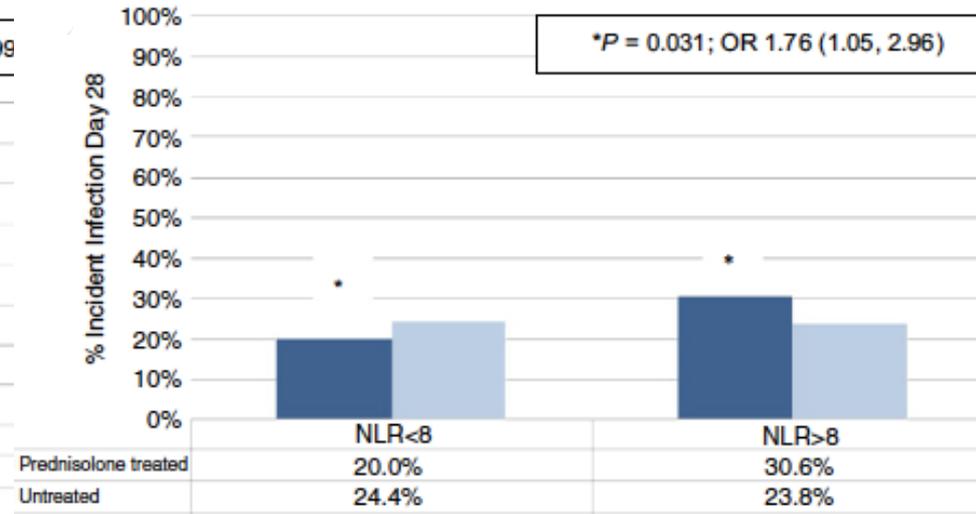
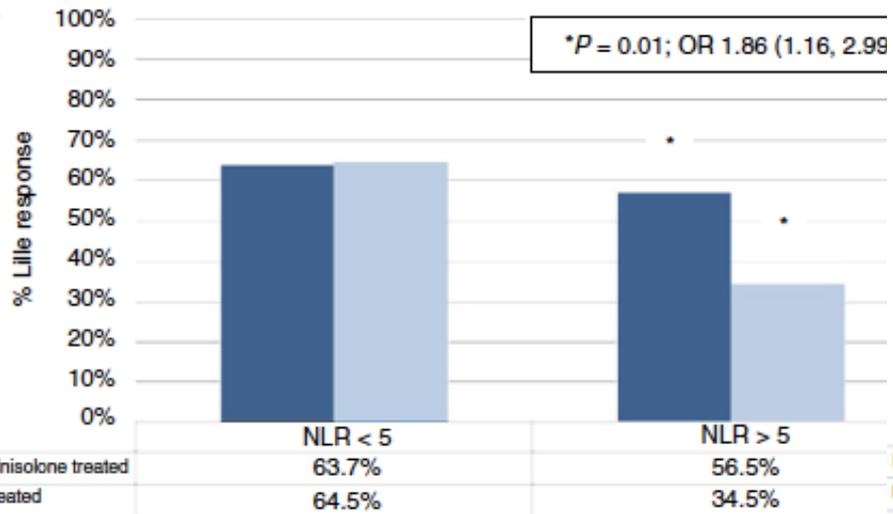


Con Ratio 5-8 hay beneficio con esteroides



Con Ratio > 8 no hay beneficio con esteroides

Ratio Neutrófilo-Linfocito



Pentoxifilina en la Hepatitis Alcohólica

**Inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa
reduce la producción TNF- α**

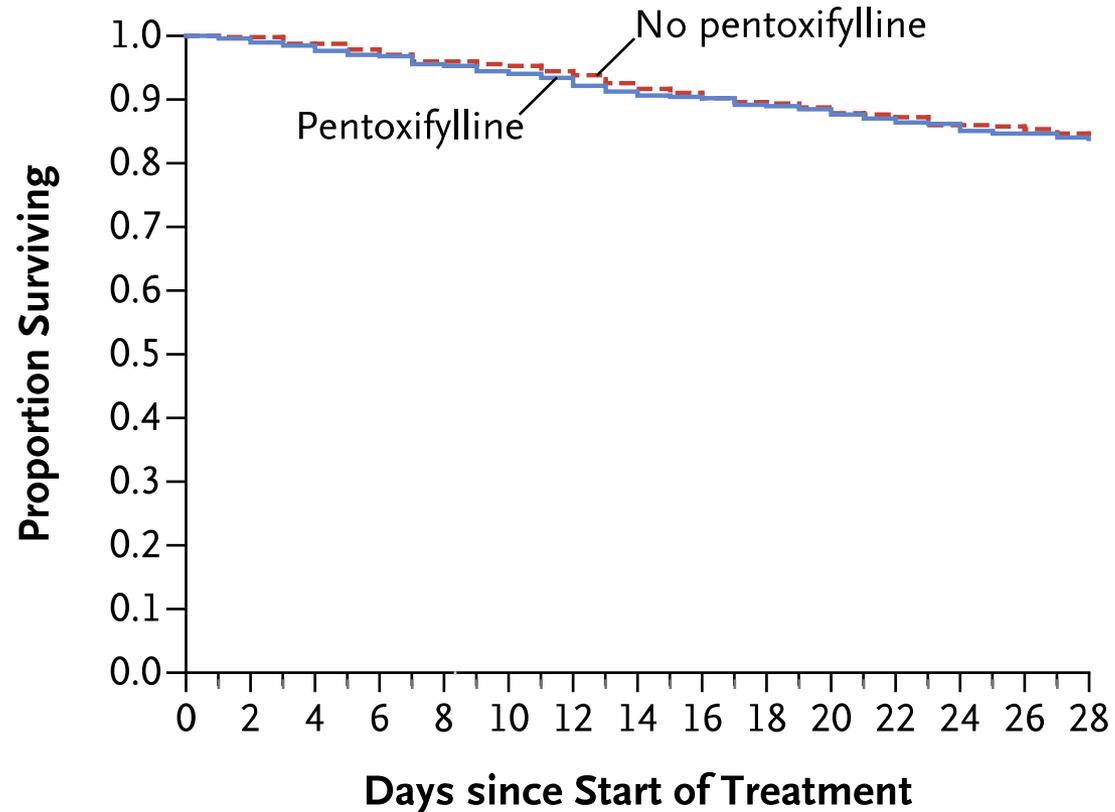
Hepatitis alcohólica severa: IM >32

Pentoxifilina 400 mg c/8 hs VO durante 4
semanas (n=101 *Akriviades et al 2000*)

Reducción de la mortalidad + Reduce la
ocurrencia de SHR (70%)
(Efectos indeseables gastrointestinales)

No existe evidencia sobre su beneficio

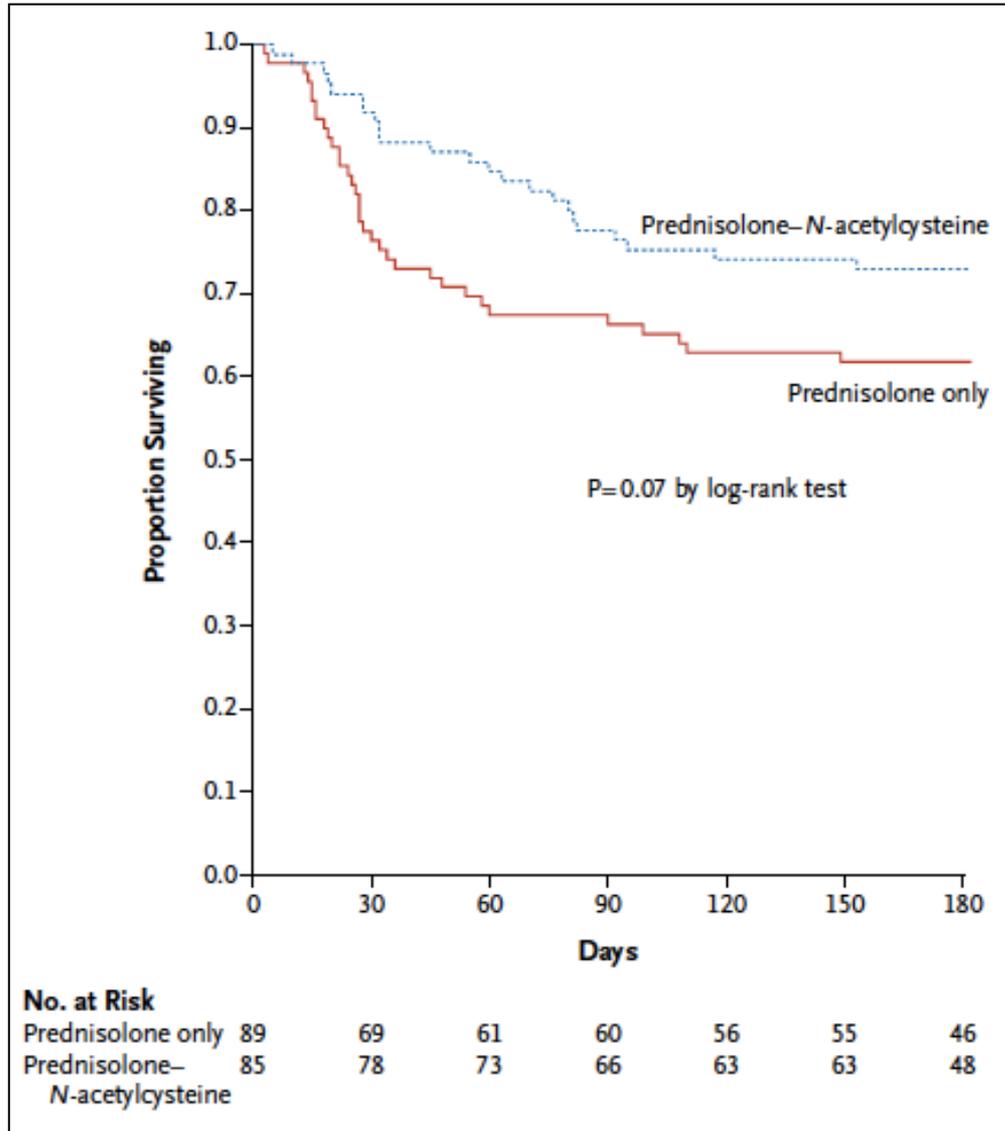
Sobrevida en pacientes bajo tratamiento con PENTOXIFILINA



No. at Risk

Pentoxifylline	546	524	497	470	448
No pentoxifylline	543	513	480	457	429

Prednisolona plus NAC(iv) en Hepatitis Alcohólica



- ⊙ La mortalidad fue menor en el grupo combinado (8% vs 24% al mes), no modifico sobrevida a los 3 y 6 meses.
- ⊙ SHR fue menor e el grupo combinado (9% vs 22%)

French Trial

Antibiocor HAA study

HA diag. por BX, Ictericia, Maddrey >32 y MELD >31.
180 pac. (ClinTrials.gov:NCT02281929)

Prednisona + plac

Resp 67%
(sobrevida 60 d)

Prednisona + Amoxi

Resp 83%
(sobrevida 60 d)

IL-1 receptor antagonist in combination with pentoxifylline and zinc for severe alcoholic hepatitis: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial

Aims: This study evaluated the safety and efficacy of the combination of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (anakinra), pentoxifylline (PTX), and zinc (Zn) sulfate in patients with AH. We targeted critical pathogenic elements of AH: inflammation (anakinra), protection from cellular injury (PTX), and gut leakiness (Zn).

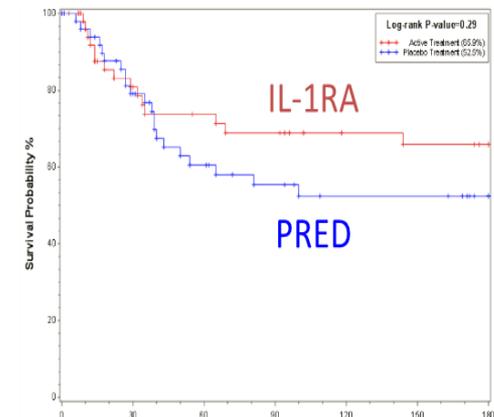
Methods: Subjects with clinical diagnosis of severe AH (MELD >20, MDF >32) were randomized to methyl prednisolone, 32 mg orally daily for 28 days (PRED) or a combination of anakinra, 100 mg daily subcutaneously for 14 days plus PTX 400 mg orally 3 times daily for 28 days plus Zn 220 mg orally daily for 180 days (IL-1RA). Endpoints included mortality at 30, 90, and 180 days. A Cox proportional regression analysis was used to identify variables associated with mortality.

Results:

- Fifty-three patients were randomized into the IL-1RA and 50 to the PRED arms.
- Baseline characteristics were comparable between treatment groups.
- Survival probability at 180-day post randomization, the primary outcome was 66.8% in the IL-1RA and 52.8% in the PRED group (HR=0.69; $p=0.26$).
- In Cox regression analysis, higher baseline MELD score was independently associated with mortality ($p=0.003$).
- No unexpected treatment-related severe adverse events were noted in either group. The incidence of infection was comparable in both groups.
- Survival at 180 days in subjects with initial MELD 20-25 (72.6%) was significantly higher than those with initial MELD 26-31 (45.2%) (HR=2.9, $p=0.003$).
- Both MELD strata (MELD 21-25; MELD 26-31) showed non-significant treatment effects in favor of IL-1RA.

Szabo G, et al., Abstract LB-1 (U01 AA0021893 DASH Consortium)

Kaplan-Meier survival curves through 180 days by treatment group



Conclusions: A combination of anakinra, PTX, and Zn provides comparable short-term and may provide long-term survival benefits compared to currently used PRED therapy in severe AH. Initial MELD is an important predictor of survival at 30, 90, and 180 days.

- ⊙ MARS:
 - Muy discutido trabajos con errores metodológicos
- ⊙ Probióticos
 - Muy promisorio no solo en hep alcohólica
- ⊙ Inhibidores de receptores de citoquinas (IL22)
- ⊙ Reparación tisular (GVHD-HA) (Gao, Hepatol 2015)
- ⊙ Anti caspasas
- ⊙ Inh de síntesis de citoquinas (Verna J Hepatol 2015)
- ⊙ Acido Obeticolico (Agonista Farsenoid Xr)
 - Inh rta inflamatoria (Hepatol 2014)
- ⊙ Inductores TNF-B
- ⊙ Trasplante de MF (Hepatol 2014)
- ⊙ GCSF en no respondedores a Est (AASLD 2014)

Rol del Trasplante Hepático en la Enfermedad Hepática por Alcohol

Cirrosis Descompensada (Regla de los 6 MESES)

Ascitis – Encefalopatía – PBE

Child-Pugh ≥ 7 - MELD >16



Hepatitis alcohólica

Sólo en Casos “muy seleccionados”

Rol del Trasplante Hepático en la Hepatitis Alcohólica

El efecto Francés

- ⊙ Desde el 2011 se incrementó en forma significativa el número de publicaciones sobre Tx en HA
- ⊙ Sobrevida con Tx 77% vs 23% en grupo control
- ⊙ Baja tasa de recidiva post Tx (3%), igual que en el grupo abstinencia por seis meses
- ⊙ 1.4-2.8 del total del pool de donantes
- ⊙ Si no responde a los esteroides.....

El Efecto Francés

¿Porqué no trasplantar a un paciente con HA?

¿Qué diferencia existe entre esta adicción y otras?

¿La obesidad que genera el NASH, o aquel que intenta el suicidio con paracetamol, son diferentes?

“Se estaría violando el artículo 25 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos”

Factores psicosociales adecuados, soporte familiar, ausencia de otras adicciones, motivación y deseo de rehabilitarse

Predicting low-risk for sustained alcohol use after early transplant for alcoholic hepatitis: The SALT score

Aim:

The American Consortium of Early Liver Transplantation for Alcoholic Hepatitis (ACCELERATE-AH) aimed to develop a predictive tool to identify patients with alcoholic hepatitis (AH) before liver transplant (LT) at low-risk for sustained alcohol use after LT to inform selection of candidates for early LT.

Methods:

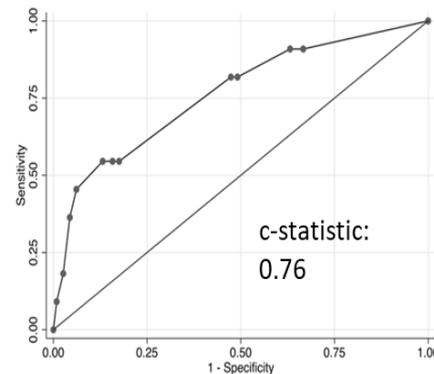
- 134 ACCELERATE-AH LT recipients between 2012-2017
- LASSO regression to identify variables, and generate a point-score to predict low-risk for sustained alcohol use post-LT

Conclusions:

A novel prognostic score, the SALT score, using four objective pre-LT variables identifies AH candidates for early LT at low-risk for sustained alcohol use post-LT – SALT (cutoff of ≥ 5) had a 95% negative predictive value.

Lee BP, et al., Abstract 12

SALT Variable	Points
>10 Drinks/Day at Presentation	+4
≥ 2 Prior Failed Rehabilitation Attempts	+4
Any History of Prior Alcohol-Related Legal Issues	+2
History of Non-THC Illicit Substance Abuse	+1



- Ranges 0-11
- Cutoff of 5
 - NPV: 95%, PPV: 25%
- Maximum score (11), PPV 50%
- Internal cross-validation across 10 random groups
 - Average c-statistic = 0.74
- HRAR c-statistic: 0.56

Conceptos Finales

- ⊙ Problema mundial, de creciente importancia en los países en desarrollo (principalmente en jóvenes)
- ⊙ El diagnóstico, en general, es claro. Ante la duda biopsiar
- ⊙ Muchos esquemas terapéuticos han sido probados pero solo el uso de esteroides ha demostrado claro beneficio en la supervivencia a los 3 y 6 meses
- ⊙ Existen novedosos marcadores predictivos de respuesta, que mejoran a los modelos conocidos
- ⊙ El Trasplante Hepático es un potencial tratamiento establecido para quienes no responden a esteroides