

Hepatitis alcohólica: pautas mundiales

Autor Gisela Romero¹, Magda Ortiz²

1- Gastroenteróloga-Hepatóloga. Profesora Titular de la Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Correo-e: romerogisela01@gmail.com

2- Gastroenteróloga. Coordinadora del postgrado de Hepatología Clínica. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Correo-

e: magdaortiz56@gmail.com

Afiliación

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(3): 99-105.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 27/03/2019

Fecha de revisión: 02/05/2019

Fecha de Aprobación: 26/05/2019

Resumen

La Organización Mundial de la Salud en el año 2014 indicó que el uso de alcohol es responsable de 3.3 millones de muertes cada año, lo cual representa un 5.9% por todas las causas de muerte. En nuestro país, el consumo de alcohol representa la primera causa de enfermedad hepática crónica, desplazada en otros países por Virus de la Hepatitis B-C o por etiología Metabólica. Un consumo diario de alcohol de 40 g. para el hombre y de 20 o más gramos para la mujer, durante unos 7 a 10 años, constituyen la dosis de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Hepática Crónica, Fibrosis Hepática, Cirrosis y Cáncer de Hígado. La ictericia de reciente comienzo en pacientes con consumo excesivo de alcohol debe llevar al clínico a sospechar una hepatitis alcohólica. La incidencia de este síndrome clínico permanece desconocida, pero se sabe que se ha incrementado y continua siendo más frecuente en hombres aunque el sexo femenino es un factor de riesgo. En su manejo es muy importante establecer el grado de severidad. Existen diferentes scores para identificar las formas severas de HA, así como el riesgo de mortalidad. La Hepatitis Alcohólica puede formar parte de la evolución, tratándose de pacientes en su mayoría cirróticos con alta probabilidad de morir, especialmente cuando desarrollan una condición severa. A pesar de que el uso de esteroides sigue siendo controversial la identificación temprana de no respondedores permite ser utilizado evitando exposición innecesaria. El uso de acetilcisteína puede combinarse en pacientes con HA severa. En caso de no respondedores debe ser considerado el trasplante hepático.

Palabras clave: hepatitis, alcohol, severidad, escalas, histología, riesgos.

ALCOHOLIC HEPATITIS: WORLD GUIDELINES

Summary

The World Health Organization in 2014 indicated that alcohol use is responsible for 3.3 million deaths each year, which represents 5.9% for all causes of death. In our country, alcohol consumption represents the first cause of chronic liver disease, displaced in other countries by Hepatitis B-C Virus or by metabolic etiology. A daily alcohol consumption of 40 g. for men and 20 grams or more for women, for about 7 to 10 years, they constitute the risk dose for the development of Chronic Liver Disease, Liver Fibrosis, Cirrhosis and Liver Cancer. A recent onset of jaundice in patients with excessive alcohol consumption should prompt clinicians to suspect AH. The incidence of AH remains largely unknown but the incidence is increased and although females sex is an independent risk factor it is more frequent in men. The evaluation of severity is very important in the management, different prognostic models have been developed which aim to identify patients at high risk of early death. Alcoholic Hepatitis can be part of the evolution, being mostly cirrhotic patients with a high probability of dying, especially when they develop a severe condition. The use of steroids to treat AH remains controversial but early non responder should be identified in order of cessation of therapy. N Acetylcysteine may be combined with corticosteroids in patients with severe AH. In case of non response to corticosteroids, highly selected patients should be consider for liver transplantation.

Key words: hepatitis, alcohol, severe, scores, histology, risk.

Terminología - Definiciones

Hepatitis Alcohólica: se define como síndrome clínico con una forma severa de Enfermedad Hepática por Alcohol, caracterizada por el rápido establecimiento de ictericia, astenia, malestar general, hepatomegalia dolorosa y hallazgos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en pacientes con consumo activo, alto o pesado de alcohol.

El NIAAA o Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo, definió la Hepatitis Alcohólica como la aparición de ictericia en los últimos 60 días, en pacientes con un consumo pesado de alcohol (> 50g/día) por un periodo mayor a 6 meses, bilirrubina sérica mayor de 3 mg/dl, AST entre 50 y 400 U/L, relación AST/ALT > 1.5, sin una causa obvia que explique la Hepatitis^(1,2).

Desorden por uso de alcohol (DUA): es una terminología que sustituye a Alcoholismo e involucra toda alteración relacionada al uso de alcohol, como consecuencia de la ingesta de alcohol aguda, crónica.

Enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHA): es lo indicado y sustituye a Enfermedad Hepática Alcohólica. Comprende un amplio espectro de trastornos: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis hepática, Hepatitis Alcohólica, Cirrosis.

Cirrosis por enfermedad hepática relacionada con el alcohol: así se debe indicar y no como Cirrosis Alcohólica.

Fibrosis por enfermedad hepática relacionada con el alcohol: así se debe indicar y no Fibrosis Alcohólica^(1,2,3).

Epidemiología

En el mundo, 2.4 billones de personas consumen alcohol, 1.4 billones son de sexo masculino y 0.9 billones de sexo femenino.

El consumo *per capita* de alcohol varía en cada continente, en cada país y en cada región de los países.

Es conocido que 3.3 millones de personas mueren anualmente por alguna razón relacionada con el alcohol lo cual representa 5.9 % de muertes anuales, lo que representa un problema de salud pública, siendo necesaria la realización de todo tipo de intervención para un mayor control preventivo^(4,5,14,15).

América Latina es la tercera región del mundo con mayor consumo de alcohol y Venezuela es el segundo país de esta región en mayor consumo. La mortalidad por Hepatitis Alcohólica oscila entre 20%-50%^(1,4,14).

Factores de riesgo de progresión de la EHA

Existen variables que modulan la susceptibilidad individual ante los efectos tóxicos del alcohol. Entre ellos:

- Relacionados con el huésped:

El sexo femenino tiene mayor riesgo de desarrollar EHA que el masculino, por razones genéticas, dada la poca actividad de la

enzima alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica, también se consideran factores como Índice de Masa Corporal (mayor grasa en la mujer), factores hormonales. En los Estados Unidos, las mujeres y los hombres hispanos tienen mayor riesgo de cirrosis por EHA y de Hepatitis Alcohólica que los hombres y mujeres de raza negra y caucásicos.

- Factores Ambientales:

Los estudios han demostrado que el consumo diario de 120 g de alcohol favorece la progresión de la EHA. La ingesta de 50 g. diarios de alcohol o más, se asocia a mayor fibrosis hepática. El consumo diario de alcohol mayor de 40 g. en el hombre y 20 g. en la mujer por un periodo mayor de 5 años constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de EHA.

La co-infección con los virus B y C de la Hepatitis, hacen progresar más rápido la EHA y a su vez, la EHA favorece la progresión de la Hepatitis C por stress oxidativo, citotoxicidad, disfunción inmune y menor respuesta a las drogas anti retrovirales. Mecanismos similares parecen intervenir en la progresión de la Hepatitis B ante el consumo de alcohol^(15,16).

El sobrepeso y la obesidad se han asociado consistentemente con un incremento del riesgo de fibrosis y cirrosis hepática relacionada con Alcohol, lo que parecer indicar una clara interacción entre el alcohol y la lipotoxicidad en pacientes obesos.

- Genéticos:

Se halló un riesgo tres veces mayor a desarrollar Cirrosis por EHA en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos.

Se observa una fuerte modificación genética en el sexo, las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar Cirrosis por EHA que los hombres, atribuible a los efectos hormonales sobre el estrés oxidativo y la inflamación, diferencias en la expresión de enzimas que metabolizan el alcohol, a la masa corporal y efectos del alcohol sobre los tejidos.

Los locus genéticos mejor estudiados y validados son PNPLA3 (función de triglicérido lipasa), TM6SF2 (actúa en la lipidación de VLDL), MBOAT7 (función de lisofosfatidilinositol acyltransferasa). Igualmente se han demostrado polimorfismos en el citocromo CYP2E1. La frecuencia de alelos ADH2*2, ADH3*1 Y ALDH2*2 esta disminuida en pacientes con desordenes en uso de alcohol y cirróticos por EHA. El polimorfismo de ADH3 aumenta la vulnerabilidad al alcoholismo. Esta influencia genética puede explicar el por qué solo un 20 a 30 % de quienes tienen una excesiva ingesta de alcohol, desarrollan enfermedad hepática crónica.^(1,2,6)

Bases fisiopatológicas de la hepatitis alcohólica

Durante el metabolismo del etanol, se generan compuestos químicos altamente tóxicos como el Acetaldehído que aumenta la permeabilidad intestinal y promueve la translocación bacteriana, los radicales libres, los productos de la lipoperoxidación como aldehídos, la supresión de la actividad

de la S adenosilmetionina y disminución del Glutión, son algunas de las bases para el desarrollo de Hepatitis Alcohólica.

El paciente con EHA presenta aumento de la permeabilidad intestinal y translocación de productos bacterianos como Lipopolisacáridos, DNA bacteriano, Patrones Moleculares asociados al Daño que llegan al hígado a través de la vena porta. Estos productos son reconocidos por Receptores tipo Toll 4 (TLR-4) ubicados sobre la membrana de los macrófagos hepáticos, así se activa la inflamación, con la participación del Complejo Inflamasoma, se produce necrosis estéril y apoptosis, además se incrementan los neutrófilos que proceden de la circulación, se estimulan los hepatocitos generando interleucinas pro-inflamatorias, las células estelares se transforman en miofibroblastos y sintetizan colágeno que se deposita en el espacio de Disse, iniciando la fibrosis hepática e hipertensión portal, disminuye el Óxido nítrico intrahepático para aumentar la inflamación. Este proceso se perpetúa con la estimulación de los receptores TLR 4^(1,7).

El paciente con EHA y Hepatitis Alcohólica presentan deficiencia de Zinc por lo que se incrementa aún más la permeabilidad intestinal, se promueve la actividad de la Caspasa 3 para mayor apoptosis y estrés del retículo endoplásmico. En Hepatitis Alcohólica se ha demostrado sobrecrecimiento bacteriano con cambios en la composición de la microbiota intestinal a favor de aquellos patógenos tipo Actinobacterias y Firmicutes y disminución de Bacteroides. Es de destacar que las Células de Kupffer en EHA producen Factor de crecimiento derivado de plaquetas o Factor de Crecimiento Transformador B1 que estimulan a las células estelares hepáticas quienes sintetizan colágeno I y III, proteoglicanos, glicoproteínas no colágeno, glicosaminoglicanos⁽⁷⁻¹¹⁾.

Manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica

El paciente inicia el cuadro clínico con la aparición súbita de ictericia, como signo cardinal, con o sin signos de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía). Es frecuente la fiebre, malestar, dolor abdominal (90% de los casos), pérdida de peso, náuseas, vómitos y malnutrición. Puede ocurrir que el paciente haya suspendido el consumo de alcohol días o semanas antes de la aparición del cuadro clínico. También pueden presentar signos del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica y falla de órganos. Dentro de los resultados de laboratorio se puede encontrar: AST entre 50 Y 300 U/L, un aumento de bilirrubina total no mayor de 5 mg%, al igual que aumentos de GGT, VCM, PCR, así como leucocitos entre 12.000 mm² y 4.000 mm² con neutrofilia, una relación AST/ALT ≥ 1.5 o 2, con elevación de citokeratina 18^(1,2,10).

The Alcoholic Hepatitis Consortium (la Agrupación o Consorcio de Hepatitis Alcohólica) clasifica por definición la Hepatitis Alcohólica en: Definitiva, Probable y Posible.

1. Definitivo: Criterios clínicos (ingesta de alcohol–pruebas de laboratorio. Biopsia Hepática característica.

2. Probable: Criterios Clínicos sin factores que confunden. Consumo pesado de alcohol, pruebas hepáticas, pruebas inmunes y metabólicas negativas. Ausencia de sepsis, shock, uso de cocaína, drogas ilícitas intravenosas.

3. Posible: Criterios Clínicos solamente. Presencia de Factores de confusión: hemorragia digestiva, hepatitis isquémica, shock séptico, cocaína, DILI, uso incierto de alcohol. Pruebas de laboratorio atípicas: AST < 50 U/L, AST/ALT < 1.5, ANA > 160 ASMA > 1:80.

Hallazgos histopatológicos

La biopsia hepática permite establecer el diagnóstico definitivo de Hepatitis Alcohólica, para conocer es estadio de la enfermedad, su pronóstico, la presencia de otros trastornos adicionales o bien que se trate de una patología diferente^(1,2).

En una biopsia hepática realizada en pacientes con sospecha de Hepatitis Alcohólica, las alteraciones se ubicarán principalmente en la región central del lobulillo hepático, entre ellas, el balonamiento de hepatocitos. Este, es un término morfológico mal definido, traduce hepatocitos redondeados, con edema, citoplasma muy pálido y pérdida del citoplasma que puede teñirse con keratina 8/18 (constituyentes del filamento intermedio del citoesqueleto). Las células balonadas a menudo contienen cuerpos de Mallory-Denk con componentes de keratina 8/18 y otras proteínas. Entre otros hallazgos se observa: esteatosis macrovesicular o mixta, necrosis hepatocelular, infiltrado de polimorfonucleares, inflamación lobular, colestasis. A menudo se evidencian cambios infamatorios y fibroticos que afectan las venas hepáticas y se conoce como fleboesclerosis, también fibrosis perivenular, necrosis hialina esclerosante, fibrosis pericelular, fibrosis septal, cirrosis micronodular o mixta^(1,12).

Test no invasivos en hepatitis alcohólica

Conocidos los numerosos beneficios de la biopsia hepática y al mismo tiempo las complicaciones, cada día se diseñan pruebas no invasivas para diagnóstico de HA y pronóstico.

Niveles séricos de Caspasa/Keratina 18 (K18) epitopes M30 y M65 por ELISA para diagnóstico histológico de HA con moderada exactitud diagnóstica, con AUROCs 0.776 y 0.784 respectivamente. Hasta el presente los niveles séricos de Keratina 18 no se recomiendan en la práctica clínica.

Medición de la dureza hepática por Elastografía Transitoria (la inflamación, colestasis, congestión hepática y consumo de alcohol alteran la medición).

Elastografía por Resonancia Magnética.

Ultrasonido, RM, TAC permiten evaluar el grado de esteatosis y establecer diagnósticos diferenciales.

Marcadores séricos: FibroTest, PGAA, Índice FORNS, APRI (relación entre AST-Plaquetas), Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas – 1, FIB-4 (fibrosis 4)^(1,2,13).

En la Tabla 1 se muestran algunos marcadores indirectos:

Tabla 1. Marcadores indirectos del consumo de alcohol.

Marcador sérico	Ingesta crónica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Factores de confusión
GGT	Excesiva	42- 86	40 - 84	IMC, sexo, drogas.
AST	Excesiva	43 - 68	56 - 95	Enfermedades de hígado y músculo, IMC, drogas.
ALT	Excesiva	30 - 50	51 - 92	IMC, drogas, Enfermedad hepática.
VCM	Excesiva	24 - 75	56 - 96	B12, Deficiencia de Ácido Fólico, Enfermedades hematológicas.
TDC %	50 a 80 g/día por 15 días	25 - 84	70 - 98	Cirrosis, Nicotina, niveles de transferrina, peso, sexo, embarazo, variantes genéticas.

GGT: Gamma Glutamil Transpeptidasa. AST: Aspartato Aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa, VCM: Volumen Corpuscular Medio. TDC: Transferrina deficiente en Carbohidrato IMC: Índice de Masa Corporal

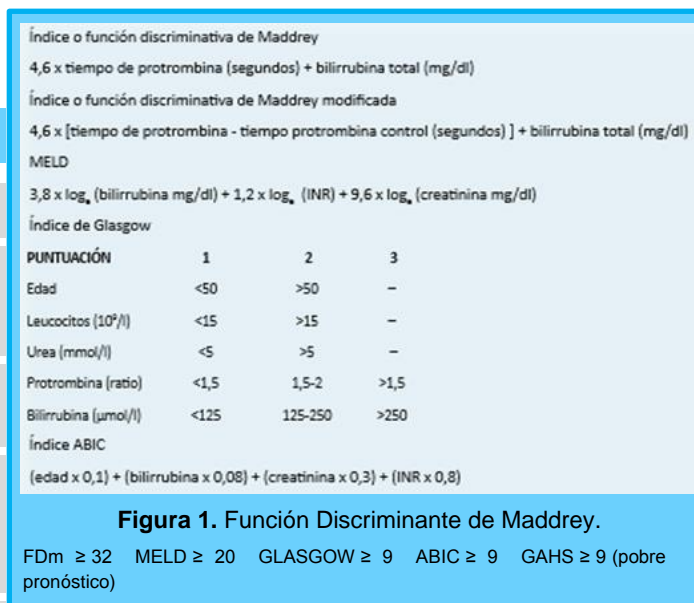
Marcadores directos de consumo de alcohol

Compuestos como el Etil Glucuronido, Etil Sulfato, Fosfatidiletanol, Esteres de etil ácidos grasos, presentan una mayor especificidad al compararlos con los marcadores indirectos. El Etil Glucuronido puede medirse en orina y en cabello con alta sensibilidad y especificidad. Técnicas de inmunoensayo y cromatografía líquida permiten detectar cantidades menores de 5 g. de alcohol hasta por 80 horas en la orina del paciente. En un centímetro de cabello de pacientes que ingieren alcohol puede detectarse hasta en 6 meses^(1,2).

Escalas de severidad de la hepatitis alcohólica

Se han desarrollado diferentes modelos de escalas para identificar pacientes con Hepatitis Alcohólica Severa que permita incluir a los pacientes en esquemas terapéuticos en forma temprana. El primer modelo, la Función Discriminante fue diseñado por Maddrey en el año 1978 y modificado en el año 1989 (Figura 1). Un valor cutt-off ≥ 32 identifica pacientes con HA Severa. Otras escalas son el MELD (modelo de Enfermedad Hepática en Estadio Final), Glasgow, ABIC, GAHS este último

incluye 5 variables independientes (edad, bilirrubina sérica, urea sanguínea, tiempo de protrombina y cuenta blanca) y reconoce pacientes con riesgo de morir si no inicia tratamiento⁽¹⁷⁻²⁰⁾.



El score Lille se utiliza al séptimo día de tratamiento con corticoides en pacientes con HA Severa. Su valor oscila entre 0 y 1. Si el resultado es ≥ 0.45 , se interpreta como no respuesta terapéutica y debe suspenderse el corticoide^(1,2,17). Lille ≥ 0.45 (aplica sólo para hepatitis alcohólica severa).

La hepatitis alcohólica es un síndrome clínico caracterizado por la aparición repentina de ictericia con o sin otros signos de descompensación hepática (ascitis, encefalopatía etc.) en pacientes con historia de ingesta severa o abuso de alcohol. El signo cardinal es la aparición de ictericia que se hace progresiva usualmente asociada a fiebre (aun en ausencia de infección), malestar, pérdida de peso y malnutrición.

La incidencia de HA se mantiene aún desconocida, sin embargo, se estima que el uso excesivo de alcohol en general causa aproximadamente 3,3 millones de muertes cada año. Un estudio retrospectivo realizado en Dinamarca reveló un incremento en la incidencia sobre todo en el sexo femenino y aunque este representa un factor de riesgo independiente sigue siendo más frecuente en hombres⁽²¹⁾. La obesidad es otro factor de riesgo comprobado en hepatitis alcohólica. Aunque no está claro el límite de la cantidad de alcohol la HA ocurre después de décadas de ingestión fuerte de alcohol por encima de 80 grs/día.

Diagnóstico

El diagnóstico está basado en los antecedentes, las manifestaciones clínicas ya descritas. El perfil de laboratorio revela neutrofilia, hiperbilirrubinemia (mayor de 5), niveles de AST dos veces por encima del rango normal, AST $>$ de 50 pero raras veces por encima de 300: con una relación AST/ALT 1,5-

2,0. En las formas severas se presenta tiempo alargado de protombina y trombocitopenia. La biopsia hepática solo es útil cuando se quiere descartar otros diagnósticos y se realizara por vía transyugular para minimizar los riesgos de sangramiento.

Histologicamente se define por estatois, hepatocitos balonados y un infiltrado inflamatorio con neutrófilos polimorfonucleares⁽²¹⁾.

Manejo y tratamiento de la hepatitis alcohólica

Independientemente del grado de severidad, la abstinencia de alcohol continúa siendo la piedra angular recomendada en la terapia y manejo temprano del trastorno por abuso de alcohol. En la hepatitis alcohólica, estudios recientes demuestran que la severidad determina la supervivencia a corto plazo mientras que la abstinencia de alcohol es lo principal en el pronóstico a largo plazo. Considerando el riesgo potencial de la encefalopatía de Wernicke puede suplementarse con complejo B.; otras aproximaciones generales incluyen el tratamiento para la encefalopatía hepática (lactulosa, rifaximina) y el tratamiento para la ascitis (restricción de sal).

Pacientes con hepatitis alcohólica severa están en riesgo de desarrollar falla renal aguda lo cual impacta de forma severa en la sobrevida. Las medidas destinadas para prevenir la falla renal deben ser implementadas. Están incluyen evitar diuréticos, drogas nefrotóxicas.

Otra parte importante que acompaña las medidas generales es la nutrición. Varios estudios han mostrado que la malnutrición proteica está presente en casi todos los pacientes con hepatitis alcohólica severa y está asociada con mal pronóstico. La Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo clínico recomienda una ingesta de 35-40 Kcal/Kg de peso corporal en pacientes con Hepatitis Alcohólica, aun cuando este objetivo es difícil de alcanzar en la práctica clínica debido a las condiciones clínicas de estos pacientes por lo cual el uso de sonda nasogástrica es recomendado si los pacientes no pueden mantener una ingesta oral adecuada.

A pesar de que algunos estudios parecen demostrar que la combinación de una terapia nutricional adecuada en combinación con esteroides no mejora la sobrevida lo que si se ha demostrado los pacientes con una ingesta calórica por debajo de 21,5 Kcal/K de peso corporal tienen un mayor riesgo de mortalidad e infecciones en los primeros seis meses. Por lo tanto, parece razonable recomendar una cuidadosa valuación del estado nutricional y la ingesta energética de estos pacientes. El objetivo debe ser 35-40 Kcal/ K de peso y una ingesta proteica diaria de 1,2-1.5 g/Kg de peso.

La nutrición parenteral es menos recomendable debido a que está asociada con alto riesgo de sepsis.

El tratamiento de la hepatitis alcohólica implica además de las medidas generales y nutrición el tratamiento médico. Este último incluye esteroides, N-acetilcisteina, factor estimulante de granulocito, pentoxifilina, anti TNF^(21,22).

En primer lugar, debe determinarse el grado de severidad. Diferentes modelos han sido desarrollados para ayudar a identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad usando una base de variables dinámicas El índice de Maddrey fue el primero en utilizarse y sigue siendo aún el más usado en la práctica clínica. Han aparecido otros posteriormente pero en líneas generales la utilidad consiste en identificar pacientes con alto grado de severidad en los cuales debe iniciarse tratamiento. El uso de estos índices ha permitido disminuir el grado de mortalidad.

La N-acetilcisteina se ha considerado de interés en el tratamiento de la HA ante la evidencia que juega el stress oxidativo como mecanismo importante en la hepatotoxicidad. La combinación con esteroide parece mejorar el pronóstico de la HA severa.

El factor estimulante de colonias es una glicoproteína que estimula la médula o sea produciendo y liberando neutrófilos y stem cells (CD34). La administración ha sido capaz de inducir regeneración hepática mejorando la supervivencia.

La pentoxifilina ha sido evaluada en múltiples estudios, pero en la actualidad la evidencia de su beneficio en la supervivencia es muy débil y esta droga no está recomendada. Igual sucede con los agentes antiTNF⁽²⁴⁾.

El uso de esteroides en el tratamiento de HA ha sido controversial debido a los diferentes hallazgos en estudios individuales y metanálisis. Un estudio muy grande, multicéntrico se realizó en UK entre 2011 y 2014, en pacientes con diagnóstico clínico de HA severa, con el objetivo de dilucidar la controversia sobre el estudio de esteroides y pentoxifilina^(23,24).

Los resultados reportaron una reducción en la mortalidad a los 28 días en los pacientes tratados con prednisolona 40 mg/día comparado con el grupo de pacientes control. Sin embargo es importante señalar que la prednisolona no proporcione beneficios después de un mes de tratamiento lo cual fue luego confirmado en un metanálisis.⁽³⁾

Por otro lado, la aplicabilidad está limitada por los riesgos de sepsis y hemorragias digestivas, que serían las contraindicaciones más importantes en su uso. Sin embargo, la identificación temprana de los no respondedores puede definir una regla de parada evitando así exposiciones innecesarias. El score de Lille (que toma en cuenta la edad y los valores que corresponden a bilirrubina total, albúmina y creatinina séricas) permite al clínico determinar respuesta al tratamiento con esteroides a los siete días y en caso de pobre respuesta interrumpir el tratamiento. La clave parece ser identificar la severidad para iniciar la terapia y utilizar los esteroides en los pacientes respondedores reduciendo al mínimo los riesgos de efectos colaterales.

La infección en HA es una complicación frecuente y severa en HA y una de las principales causas de muerte, a pesar de ser uno de los principales riesgos solo está formalmente contraindicado el uso de esteroides cuando existe una infección previa o un factor de riesgo agregado^(25,26).

El algoritmo de tratamiento de hepatitis alcohólica se puede observar en la figura 2.

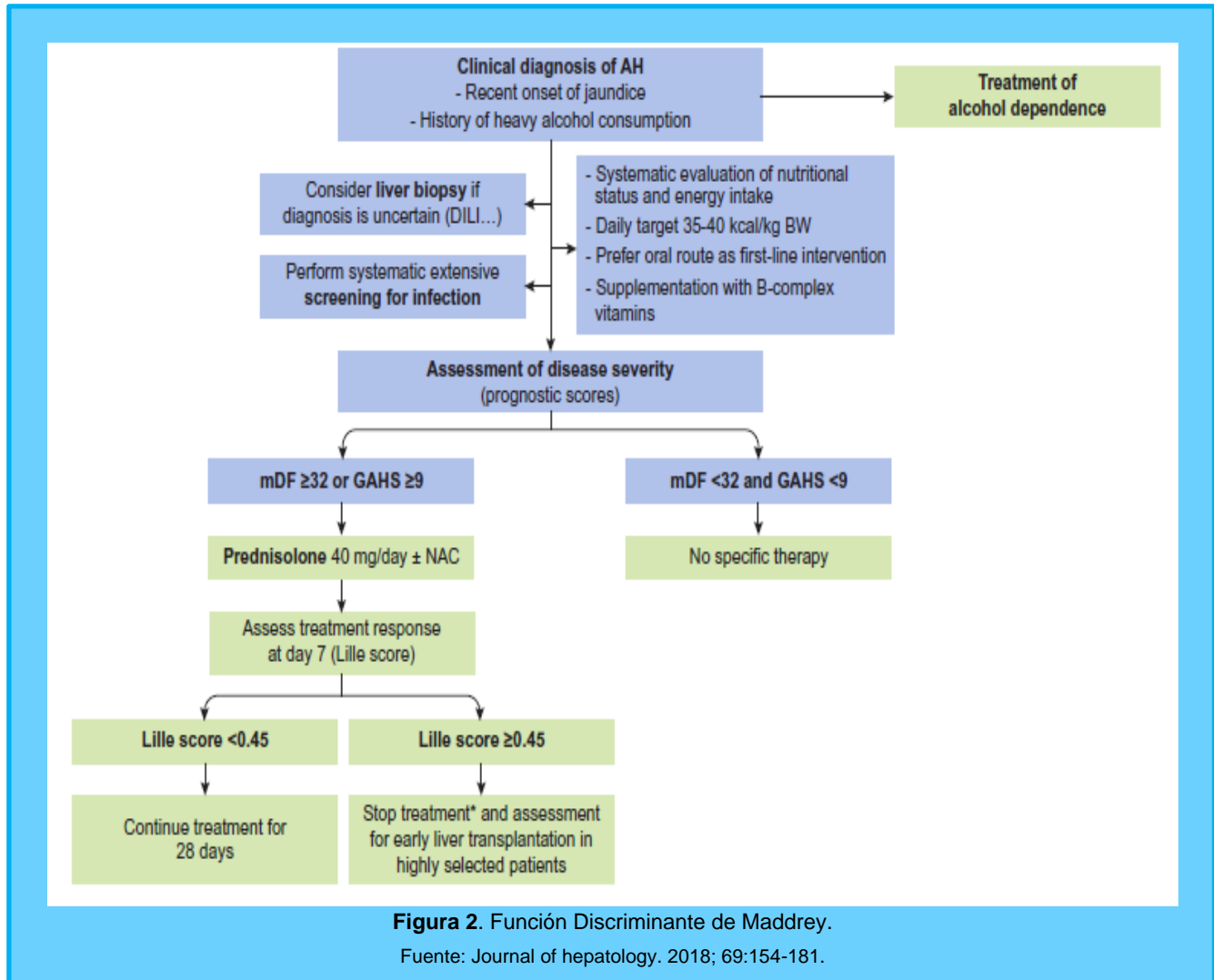


Figura 2. Función Discriminante de Maddrey.

Fuente: Journal of hepatology. 2018; 69:154-181.

En conclusión, estas son las recomendaciones:

- Los scores pronósticos asequibles deben ser utilizados para identificar las formas severas de HA, así como el riesgo de mortalidad temprana.
- En ausencia de infección activa los esteroides (prednisolona 40 mg/día o metilprednisolona 30 mg/día) deben ser considerados como tratamiento en pacientes con HA severa porque reducen la mortalidad a corto plazo aun cuando no así la supervivencia a mediano y largo plazo.
- N-acetilcisteína (por 5 días EV) puede combinarse con esteroides en pacientes con HA severa.
- Debe realizarse una cuidadosa evaluación nutricional, los pacientes deben alcanzar una ingesta calórica diaria de 40 kcal/kg de peso y 1,2-1,5 g/k de proteína. En lo posible por vía oral
- Debe descartarse infección antes, durante y después del tratamiento con esteroides.
- La no respuesta al séptimo día al tratamiento con esteroides deben ser tomada como una regla de parada.

- En caso de no respuesta al tratamiento con esteroides el trasplante debe ser considerada.

Referencias

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J of Hepatology 2018;69: 154-181
2. Thursz Mark, Kamath Patrick, Mathurin Philippe, Szabo Gyongyi, Shah Vijay. Alcohol-related Liver Disease: Areas on consensus, unmet needs and opportunities for further study. Journal of Hepatology 2019;70: 521-530
3. Bataller Ramón, Arteel Gavin, Moreno Christophe, Shah Vijay. Alcohol-related for Liver Disease: Time for Action. Journal of Hepatology 2019; 70:221-222
4. World Health Organization. European status report on alcohol and health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010.

5. World Health Organization. WHO mortality database: raw data files. Geneva: World Health Organization, 2015.
6. Lieber Sarah, Rice John, Lucey Michael, Bataller Ramon, Controversies in Clinical Trials for alcoholic Hepatitis. *Journal of Hepatology* 2018; 68: 586-592
7. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-1585.
8. Mitchell Mack and McClain Craig. Clinical Management of Severe Alcoholic Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15 5-12
9. Stickel Felix, Datz Christian, Hampe Jochen, Bataller Ramon. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut and Liver*. 2017;11:173-188
10. Singal Ashwani K., Louvet Alexandre, Vijay Shah, Kamath Patrick. Ground Round: Alcoholic Hepatitis. *Journal of Hepatology* 2018; 69:534-543
11. Michelena J, Altamirano J, Abalde JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015; 62(3):762–772
12. Hardy T, Wells C, Kendrick S, et al. White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol* 2013;13(1):55
13. Christophe Moreno, Sebastian Mueller, Gyongyi Szabo. Non-Invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*;2018;70:273-283
14. Singal AK. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:108-13.
15. Singal AK, Sagi SV, Weinman SA, Snyder N. Impact of hepatitis C on the outcome and severity of acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2011;23:204-9.
16. Lucey M, Mathaurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
17. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RI, Philips M, Louvet A, Mendenhall CL et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
18. Mathurin P Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
19. Singal Ashwani, Shah Vijay. Therapeutic Strategies for the Treatment of Alcoholic Hepatitis. *Seminars in Liver Disease* 2016; 36: 56-68
20. Maddrey C, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193–199
21. Sandahl TD, Jepsen P et al. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008. *J Hepatology* 2011;54:760-764
22. Maddrey WC, Boitnott JK et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-199
23. Carithers Jr RL, Herlong HF et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690
24. Thursz MR, Richardson P et al. Prednisolone or Pentoxifyline for alcoholic hepatitis. *N Engl Med* 2015;372:1619-1628
25. Dominguez M, Rincon D et al. A new scoring system for prognostic in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterology* 2008;103:2747-2756
26. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018. Vol 69. 154-181