

8

HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA

J Caballería

El término hepatitis alcohólica, utilizado inicialmente para describir un síndrome clínico-patológico, define unas alteraciones morfológicas que se asocian con manifestaciones clínicas muy variables, que van desde cuadros asintomáticos a otros con signos de insuficiencia hepatocelular grave. El patrón histológico de la hepatitis alcohólica se caracteriza por áreas de necrosis celular con un infiltrado inflamatorio constituido por leucocitos polimorfonucleares de localización preferentemente centrolobulillar. En estas áreas de necrosis los hepatocitos son abalonados, con un citoplasma claro en cuyo interior se observan acúmulos de una material homogéneo, de contornos irregulares e intensamente eosinófilo, que reciben el nombre de hialina alcohólica o cuerpos de Mallory. La hepatitis alcohólica se acompaña de un grado variable de esteatosis y de fibrosis y puede asociarse a una cirrosis.

La forma clínica común de hepatitis alcohólica aparece generalmente después de una temporada de ingestión de alcohol superior a la habitual, y se caracteriza por astenia, anorexia, pérdida de peso, ictericia, fiebre y hepatomegalia dolorosa. En las formas graves existen signos de malnutrición, ascitis y encefalopatía. En los exámenes de laboratorio destaca una hiperbilirrubinemia conjugada, una elevación moderada de las transaminasas, que no se corresponde con la extensión de la necrosis y con un predominio de la AST sobre la ALT, una elevación de gammaglutamiltranspeptidasa y de fosfatasa alcalina, siendo frecuente la anemia, trombopenia y leucocitosis con neutrofilia. En las formas graves el aumento de bilirrubina es mayor y también existe hipoalbuminemia y descenso de la tasa de protrombina. Junto a esta forma clínica existen formas asintomáticas, formas colestáticas y formas en las que predominan las manifestaciones secundarias a una hipertensión portal.

Aunque la clínica del paciente puede ser sugestiva, el diagnóstico de hepatitis alcohólica debe establecerse mediante biopsia hepática, ya sea por vía percutánea o por vía transyugular.

TRATAMIENTO

En una enfermedad con un espectro clínico tan amplio es difícil establecer una pauta terapéutica única aparte de la abstinencia. Los pacientes con una hepatitis alcohólica leve o moderada mejoran rápidamente con la abstinencia de alcohol y con una dieta suficiente para cubrir

sus requerimientos nutricionales. El tratamiento es más difícil en los pacientes con una hepatitis alcohólica grave, muchos de los cuáles ya han desarrollado una cirrosis. Estos pacientes deben ser hospitalizados y tratados en un centro especializado y a ellos han de ir dirigidos los tratamientos específicos. En las formas graves de hepatitis alcohólica la mortalidad durante el primer mes después del diagnóstico oscila entre el 15 y el 40%, según las series. Los factores que condicionan un mal pronóstico inmediato de la hepatitis alcohólica son la presencia de encefalopatía hepática, de una bilirrubina sérica superior a 12 mg/dl, de una tasa de protrombina inferior al 50% y, en menor medida, la presencia de ascitis y de insuficiencia renal. Para poder establecer grupos homogéneos en cuanto a gravedad y valorar correctamente el efecto de un tratamiento determinado, Maddrey y cols han propuesto una función discriminante (FD) basada en la bilirrubina y en la tasa de protrombina: $FD = 4.6 \times \text{tiempo de protrombina (segundos)} + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$, de manera que los pacientes con una función discriminante superior a 93 serían los de peor pronóstico y los que deberían recibir tratamiento específico. Actualmente no existe un tratamiento aceptado por todos los autores, y se han ido desechando tratamientos supuestamente eficaces como el propiltiouracilo, la insulina y el glucagón, la D-penicilamina, la colchicina y los hepatoprotectores. Los anabolizantes han mostrado una cierta eficacia en los pacientes con una malnutrición moderada. Los tratamientos más utilizados son los corticosteroides y los suplementos nutricionales.

CORTICOSTEROIDES

La utilización de corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica se basa en su acción antiinflamatoria, su efecto sobre el estado nutricional, su acción antifibrogénica y, sobre todo, su capacidad para influir sobre los mecanismos inmunológicos que desempeñan un papel en la patogenia de la enfermedad.

Se han efectuado 13 estudios controlados para valorar la eficacia de los corticosteroides en la hepatitis alcohólica. Los resultados de algunos de estos estudios son difíciles de valorar, tal como se refleja en los metaanálisis, por el escaso número y la heterogeneidad de los pacientes incluidos. En los dos estudios más recientes en los que sólo se incluyen pacientes con una hepatitis alcohólica grave, de acuerdo con el factor discriminante de Maddrey, se observó una mejoría significativa de la supervivencia durante la hospitalización en relación al grupo tratado con placebo. Asimismo, también se ha comunicado una mayor supervivencia al año de los pacientes de uno de estos estudios que recibieron corticosteroides durante la hospitalización, lo que permitiría en los pacientes con una cirrosis avanzada su inclusión en un programa de trasplante hepático una vez superado un período de abstinencia. Por todo ello los corticosteroides son en la actualidad el tratamiento recomendado en la hepatitis alcohólica grave.

Pauta de tratamiento. Consiste en prednisona, prednisolona o metilprednisolona a la dosis equivalente a 40 mg de prednisona administrados por vía oral en una dosis única por la mañana durante 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras dos semanas (20 y 10 mg/día, respectivamente). Si el estado del paciente no permite la administración de medicación por vía oral, debe iniciarse por vía endovenosa.

Resultados esperados. Durante el tratamiento los pacientes deben presentar una mejoría de los síntomas y de las pruebas de función hepática, así como un menor número de complicaciones relacionadas con la hepatopatía y una menor mortalidad. Los efectos beneficiosos también pueden observarse a largo plazo, especialmente si el paciente deja de beber. Los efectos del tratamiento deben evaluarse mediante la realización semanal de pruebas de función hepática mientras dura el tratamiento, seguidas de control clínico y biológico mensual durante 6 meses.

Contraindicaciones y efectos secundarios. Con relativa frecuencia los pacientes pueden presentar a su ingreso algunas complicaciones como hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea u otra infección grave, o diabetes, que contraindiquen el tratamiento. Durante el mismo debe vigilarse de manera cuidadosa la aparición de estas complicaciones mediante control clínico diario y determinación seriada de la glicemia. Es por ello y por el estado de los pacientes que es recomendable que permanezcan hospitalizados durante las cuatro semanas que dura el tratamiento.

NUTRICIÓN

La administración de suplementos nutricionales es la segunda opción terapéutica más utilizada en la hepatitis alcohólica. Este tratamiento se basa en que prácticamente todos los pacientes con hepatitis alcohólica presentan signos más o menos evidentes de malnutrición. Asimismo, aproximadamente la mitad de los pacientes con una hepatitis alcohólica son incapaces de efectuar durante los primeros días de hospitalización una ingestión suficiente para mantener los requerimientos energéticos basales. Estos pacientes deben consumir al menos 30 kcal/kg y 1 g/kg de proteínas al día, y en caso contrario, hay que dar suplementos nutricionales por vía oral. Si incluso con ello no se consigue una ingestión adecuada debe instaurarse una pauta de nutrición oral o parenteral. Para ello se han utilizado fórmulas muy variadas, incluyendo soluciones convencionales de aminoácidos y soluciones balanceadas con un predominio de aminoácidos ramificados, que son mucho más caras y no han mostrado un efecto beneficioso mayor.

Pauta de tratamiento. La pauta aconsejada de tratamiento cuando se utiliza la vía parenteral es de 2 L de una solución de dextrosa al 10% conteniendo de 26 a 35 g/l de aminoácidos durante un mes manteniendo, además, la dieta hospitalaria. La nutrición enteral total consiste en la admi-

nistración de 2000 kcal/día y una cantidad similar de aminoácidos a través de una sonda nasogástrica tipo Silk y en infusión continua mediante una bomba peristáltica.

Resultados esperados. En la mayoría de los estudios la administración de suplementos nutricionales consigue positivar el balance nitrogenado y mejorar más rápidamente tanto los parámetros nutricionales como las pruebas de función hepática. Sin embargo, a excepción de uno de los estudios iniciales, no se han demostrado cambios en la mortalidad, tanto inmediata como a largo plazo, en relación a los pacientes tratados con placebo. La eficacia del tratamiento debe valorarse mediante la realización de pruebas de función hepática cada semana. Asimismo, deben determinarse también semanalmente el balance nitrogenado y parámetros nutricionales tanto antropométricos (circunferencia braquial media, pliegue tricípital) como bioquímicos (prealbúmina, transferrina y proteína transportadora del retinol).

Efectos secundarios. Durante el tratamiento debe controlarse seriamente la glicemia y si aparecen ascitis o encefalopatía, aunque a pesar del aporte de aminoácidos y de líquidos que comporta el tratamiento, no se ha descrito una mayor incidencia de estas complicaciones. Los pacientes que reciben nutrición parenteral pueden presentar las complicaciones propias de llevar un catéter durante un mes, por lo que debe manipularse lo menos posible para evitar infecciones. En este sentido, deben cambiarse los apósitos a menudo y en condiciones de esterilidad y, a ser posible, los catéteres no deben utilizarse para la extracción de sangre y para administrar medicación. Hay que vigilar los signos de infección y cambiar el catéter a la menor sospecha. En los pacientes sometidos a nutrición enteral, ésta debe instaurarse de manera progresiva y ha de controlarse la aparición de diarrea. También se han descrito casos de epistaxis copiosas y de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas por efecto de la sonda nasogástrica.

¿CORTICOSTEROIDES O NUTRICIÓN ENTERAL?

En todos los estudios mencionados anteriormente los efectos de los corticosteroides y de la nutrición se comparaban con grupos de pacientes tratados con placebo. Recientemente ha finalizado un estudio multicéntrico, realizado en hospitales españoles en el que se comparan por primera vez los efectos de los corticoides y de la nutrición enteral en la hepatitis alcohólica grave. En el mismo se incluyeron 71 pacientes con una hepatitis alcohólica grave según los criterios de Maddrey, 36 de los cuáles recibieron 40 mg/día de prednisolona durante un mes y los 35 restantes nutrición enteral mediante una solución con un contenido de 2000 kcal y 72 g de proteínas (Hepatical, SHS Internacional). Durante el mes de hospitalización la mortalidad fue similar en ambos grupos de tratamiento, al igual que la incidencia de complicaciones. Sin embargo, en el grupo tratado con nutrición

enteral los pacientes fallecieron más precozmente, la mayoría durante la primera semana, mientras que en los pacientes tratados con corticoides los fallecimientos se produjeron alrededor de la tercera semana de tratamiento. La mortalidad durante el seguimiento fue más alta en los pacientes tratados con corticosteroides, la mayoría de los cuáles fallecieron en las primeras 6 semanas y por infecciones. Los resultados de este estudio son muy interesantes, indicando que ambos tratamientos tienen efectos similares durante la hospitalización, que posiblemente podrían tener un efecto sinérgico y que quizá, debería intentarse reducir el tiempo de administración de corticosteroides para evitar las infecciones a medio plazo. Todos estos aspectos deben ser dilucidados en futuros estudios controlados.

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En el momento del ingreso debe administrarse clometiazol a dosis decreciente para prevenir o tratar el síndrome de privación alcohólica. En la hepatitis alcohólica la abstinencia de alcohol es el factor que más influye en la supervivencia a largo plazo. Por este motivo, en el momento que lo permita el estado del paciente debe aprovecharse la hospitalización para establecer contacto con los psiquiatras especializados e iniciar el tratamiento de deshabituación.

Es conveniente la administración de suplementos vitamínicos, concretamente un complejo vitamínico B (vitamina B1 750 mg/día, B6 750 mg/día, B12 1200 ug/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg i.m./semana).

Es importante la detección precoz y el tratamiento de las complicaciones como ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana espontánea y otras, siguiendo la pauta que se especifica en los capítulos correspondientes.

TRASPLANTE HEPÁTICO

En la actualidad el trasplante hepático es un tratamiento bien establecido en la cirrosis alcohólica avanzada. Los resultados son equiparables a los obtenidos en la cirrosis de otra etiología cuando se cumplen una serie de criterios de selección como son la ausencia de patología asociada, la existencia de un buen soporte socio-familiar, que el paciente tenga conciencia de enfermedad y que exista un período de abstinencia de al menos seis meses. Estas dos últimas condiciones no se dan en los pacientes con una hepatitis alcohólica aguda por lo que, a pesar de su elevada mortalidad, los pacientes con una hepatitis alcohólica no son considerados como candidatos a trasplante hepático, actitud que se mantiene a pesar de que un estudio reciente muestra como un grupo de pacientes a los que el diagnóstico de hepatitis alcohólica se efectuó retrospectivamente, la evolución a lar-

go plazo después del trasplante fue similar a la de los pacientes con una cirrosis sin hepatitis alcohólica asociada. Existe un subgrupo de pacientes en los que los signos de insuficiencia hepática persisten a los 2-3 meses del inicio en alguno de los cuáles analizado individualmente, podría plantearse el trasplante acortando el período de abstinencia.

RESUMEN

- Nutrición adecuada: 30 kcal/kg y 1g/kg de proteínas al día.
- Vitaminas: Complejo B, ácido fólico, vitamina K.
- Tratamiento de las complicaciones: ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva, infecciones.
- Prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia: Clometiazol.
- Corticosteroides: 40 mg/día por vía oral durante un mes, 20 mg/día una semana y 10 mg/día una semana.
- Nutrición parenteral o enteral: Cuando no se consiga una ingestión suficiente o cuando existan contraindicaciones para los corticoides.
- Tratamiento combinado corticosteroides y nutrición: Es posible que ambos tratamientos tengan un efecto sinérgico, aunque debe comprobarse en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcoholic hepatitis treated with steroids or enteral nutrition. A multicenter randomized study. *Hepatology* 2000 (en prensa).

Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: executive statement and recommendations. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 347-350.

Mathurin P, Duchatelle V, Ramond M, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: 1847-1853.

McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2022-2036.

Morgan MY. The treatment of acute alcoholic hepatitis. *Alcohol* 1996; 31: 117-134.

Shakil AO, Pinna A, Demetris J, et al. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Sur* 1997; 3: 240-244.