

Tratamiento de la hepatitis alcohólica

A. Parés

Unidad de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad caracterizada por una lesión necroinflamatoria hepática asociada con grados variables de esteatosis y fibrosis, que se localiza preferentemente en la zona 3 del acino hepático. La lesión típica consiste en focos de necrosis hepatocelular con un infiltrado inflamatorio formado por leucocitos polinucleares, aunque también puede observarse un infiltrado por células mononucleadas. Algunos hepatocitos contienen un material eosinófilo en su interior derivados de la condensación de los filamentos intermediarios del citoesqueleto. La extensión de la fibrosis es variable, pero generalmente las fibras de colágeno tienen una distribución pericelular y perivenular, que da lugar a un patrón muy característico. La HA puede presentarse de forma aislada, pero muy frecuentemente coexiste con una cirrosis.

Menos del 15% de los alcohólicos crónicos presenta una HA, incluso después de décadas de consumo elevado de alcohol. La gravedad de la HA es muy variable, desde formas asintomáticas que se diagnostican en pacientes sin ninguna manifestación clínica y únicamente presentan alteraciones analíticas, hasta formas muy graves¹. Este espectro clínico tan diverso explica el amplio rango de mortalidad. En pacientes hospitalizados, la tasa de mortalidad oscila entre el 5 y el 25%, si bien es mucho más elevada en los pacientes que tienen una notable insuficiencia hepatocelular con ictericia, encefalopatía y baja tasa de protrombina. En estos casos, la mortalidad puede alcanzar hasta el 75-80% de los casos, aunque generalmente es del 50%². Las variables que se asocian con una baja probabilidad de supervivencia son la bilirrubina, la tasa de protrombina, la presencia de ascitis, encefalopatía hepática, insuficiencia renal y una infección bacteriana³. De hecho, Maddrey et al⁴ describieron hace años una función discrimi-

minante para establecer la gravedad de la HA, función que usualmente se utiliza para catalogar la HA como grave. La función discriminante se calcula de la siguiente forma: $4,6 \times$ tiempo de protrombina – tiempo control (s) + bilirrubina sérica (mg/dl). Los valores superiores a 32 pronostican una alta mortalidad. Esta función discriminante se ha aplicado como indicador de gravedad en la mayoría de los ensayos clínicos terapéuticos. Más recientemente, se ha señalado que el modelo pronóstico de enfermedad hepática terminal (MELD) también se relaciona con la gravedad de la hepatitis alcohólica, y algunos estudios indican que tendría mayor sensibilidad y especificidad que el modelo clásico de Maddrey⁵. Asimismo, se ha descrito un nuevo modelo pronóstico de hepatitis alcohólica grave, conocido como escala Glasgow, que incluye la edad, la bilirrubina, el tiempo de protrombina y la urea, así como el recuento de leucocitos. Este modelo ha sido validado en una serie independiente, y aparentemente discrimina mejor el pronóstico de los pacientes a 28 y 84 días, si se compara con la función discriminante de Maddrey o con el modelo MELD⁶. Sin embargo, todavía es un procedimiento muy reciente y no está suficientemente contrastado.

El avance en el descubrimiento de tratamientos específicos para la HA se ha visto comprometido por el escaso conocimiento de la patogenia de la enfermedad. Así, se han propuesto tratamientos que pretenden resolver distintos aspectos, pero ninguno de ellos ha sido suficientemente eficaz, o es motivo de controversia. También debe señalarse que únicamente parece razonable aplicar un tratamiento específico en los casos de HA con grave insuficiencia hepatocelular y con probabilidad de supervivencia muy reducida a corto plazo. En los demás casos parece suficiente la abstinencia, por lo menos hasta que no se disponga de una terapia suficientemente eficaz y segura. En la tabla I se indican los procedimientos y las pautas terapéuticas aplicadas a los pacientes con HA.

ABSTINENCIA

La abstinencia de alcohol es el único procedimiento que se asocia con una clara mejoría del pronóstico de la HA.

Financiado en parte con las ayudas del Instituto de Salud Carlos III C03/02 y PI05/1285.

Correspondencia: Dr. A. Parés.
Unidad de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: pares@ub.edu

Deben establecerse medidas para intentar mantener al paciente abstinentes, proporcionar una buena información a él y a sus familiares, así como facilitar un soporte psicológico que mejore de forma considerable la eficacia terapéutica, lo cual se asocia con una notable prolongación de la supervivencia en los pacientes con hepatopatía alcohólica grave (fig. 1). También puede utilizarse naltrexona o acamprosato para favorecer el tratamiento de la adicción, pero estos fármacos deben prescribirse con cautela en pacientes con una notable disfunción hepática. La abstinencia, sin embargo, puede ser insuficiente, ya que algunos pacientes con HA pueden progresar a una cirrosis incluso permaneciendo abstinentes³.

CORTICOIDES

Los corticoides son fármacos con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, que además inhiben la producción de colágeno, estimulan el apetito y aumentan la síntesis de albúmina. Los corticoides inhiben el factor nuclear NF-κB lo que implica, entre otras cosas, una disminución de la secreción de citocinas proinflamatorias por las células de Kupffer.

Basados en estas capacidades, tanto la prednisona como la prednisolona han sido los fármacos utilizados más frecuentemente en la hepatitis alcohólica grave. Se han publicado hasta 13 ensayos controlados y aleatorizados en pacientes con HA^{2,4}. La dosis más habitual ha consistido en la administración diaria de 40 mg de prednisona durante períodos de 4-6 semanas. El primer ensayo, publicado en 1971⁷, observó una disminución significativa de la mortalidad a los 4 meses. Esta disminución de la mortalidad fue todavía más notable en el subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática. Hasta 1987 se publicaron otros 9 ensayos negativos sobre el efecto de los corticoides en la HA², aunque en alguno de estos estudios se apuntaba un cierto efecto favorable en los pacientes encefalopáticos.

TABLA I. **Tratamientos utilizados en la hepatitis alcohólica**

Abstinencia de alcohol
Procedimientos con resultados generalmente positivos
Corticoides
Nutrición enteral o parenteral
Pentoxifilina (un único estudio)
Agentes frente al factor de necrosis tumoral alfa
Infliximab
Etanercept
Pentoxifilina
Soporte hepático artificial
Diálisis con albúmina
Pautas o agentes con resultados inciertos
Antioxidantes
Vitaminas y oligoelementos
S-adenosil-metionina
Silimarina
Cianidanol
Ácido tióctico
Otros agentes
Anabolizantes
Propiltiouracilo
Insulina y glucagón
Colchicina
D-penicilamina

Hay otros 2 estudios que han observado un claro efecto beneficioso de los corticoides sobre la supervivencia. El primero de ellos incluyó a 66 pacientes con HA grave. La mortalidad al cabo de un mes en los pacientes tratados con corticoides fue significativamente menor que en el grupo que recibió placebo⁸. El otro estudio, efectuado en Francia, incluyó a 61 pacientes con HA diagnosticada mediante histología, con unos criterios de inclusión y una pauta terapéutica similar al otro estudio. La mortalidad durante el período de tratamiento y a los 6 meses fue significativamente menor en el grupo tratado con corticoides que en el grupo placebo, y este efecto también se confirmó en los pacientes con encefalopatía hepática⁹. Sin embargo, la eficacia de los corticoides en la HA no es tan clara atendiendo a los resultados contradictorios de 5 metaanálisis. Cuatro de ellos observan un efecto beneficioso, especialmente en los pacientes con encefalopatía,

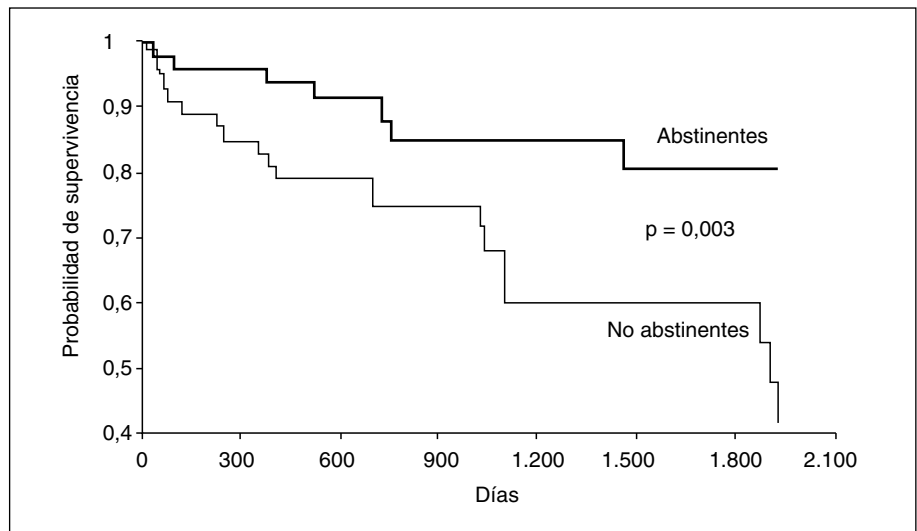


Fig. 1. Probabilidad de supervivencia en los pacientes con una hepatopatía alcohólica grave según la persistencia de la ingesta de alcohol.

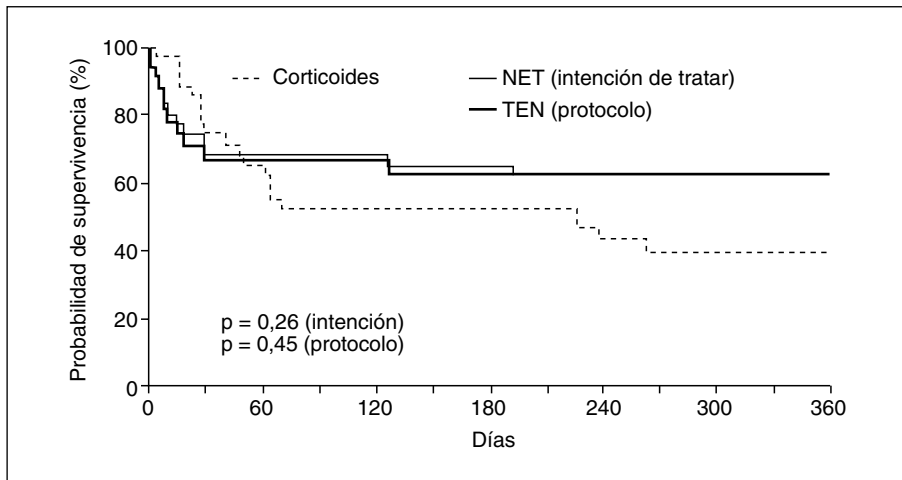


Fig. 2. Probabilidad de supervivencia de la hepatitis alcohólica grave tratada con nutrición parenteral total o con corticoides.

mientras que el otro concluyó que los corticoides no influyen en la mortalidad, independientemente de si los pacientes tienen encefalopatía hepática¹⁰. Se dispone de resultados más recientes de un estudio en el cual se combinaron los datos individuales de 3 ensayos controlados, que incluían exclusivamente a los pacientes con HA y encefalopatía hepática y/o una función discriminante de Maddrey superior a 32¹¹. Este estudio indica que el tratamiento con corticoides mejora la supervivencia. Una carencia de este estudio es que en 2 de los ensayos originales no se incluyeron pacientes que habían tenido una hemorragia digestiva, y que el diagnóstico histológico de enfermedad sólo se contempló en uno de los ensayos originales. A pesar de estas limitaciones, el elevado número de pacientes (102 con placebo y 113 con corticoides) da fortaleza a los resultados y, por tanto, parece razonable la administración de corticoides en pacientes con HA con una función discriminante superior a 32, con o sin encefalopatía hepática.

A pesar de estas observaciones, el tratamiento con corticoides en la HA grave todavía está sujeto a controversia si nos basamos en los resultados del ensayo español, en el cual se comparaba el efecto de los corticoides frente a la nutrición enteral total en 71 pacientes (fig. 2). La administración de corticoides se asoció con una alta tasa de mortalidad en las semanas inmediatas después de finalizar el tratamiento, básicamente debido al desarrollo de infecciones¹².

Todos los ensayos realizados con corticoides destacan que, a pesar de una relativa buena respuesta, la mortalidad sigue siendo elevada, en parte relacionada con la incidencia de infecciones bacterianas. En este sentido, se ha postulado que una bilirrubinemia inferior a la basal a los 7 días de tratamiento discrimina a los pacientes con buena o mala respuesta a los corticoides. Por tanto, estaría indicado proseguir el tratamiento con corticoides en los pacientes con una buena respuesta y, por el contrario, establecer otras terapias en los pacientes sin esta respuesta a la semana del inicio de la corticoterapia¹³.

NUTRICIÓN

La influencia de la desnutrición en el desarrollo de HA no está suficientemente dilucidada, ya que por una parte hay datos que sugieren que sería uno de los factores patogénicos relevantes en el desarrollo de la lesión, pero no se puede excluir que, en parte, las deficiencias nutricionales sean consecuencia de la misma enfermedad. Un aspecto más conocido es la relación entre la intensidad de la desnutrición calórico-proteica y la gravedad y la mortalidad de la HA¹⁴, y que conseguir un balance nitrogenado positivo es un claro determinante de la mayor supervivencia en los pacientes hospitalizados por HA. Todos estos aspectos constituyen, por tanto, la base racional para el suplemento nutricional en esta enfermedad; de hecho, se han ensayado diferentes dietas basadas en la administración de caseína, proteínas o aminoácidos, tanto por vía parenteral como enteral.

La administración de suplementos nutricionales enriquecidos con aminoácidos ramificados por vía oral, durante un mes, se asoció con una mejoría de los parámetros nutricionales, pero no se observaron cambios en las pruebas de función hepática ni en la mortalidad. En otro estudio, que administraba suplementos proteicos, no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad entre el grupo control y el grupo suplementado. En este mismo estudio, la mortalidad fue significativamente superior en los pacientes que no consiguieron alcanzar un balance nitrogenado positivo, con independencia de la dieta. Sin embargo, Cabré et al¹⁵ publicaron un estudio que indicaba claramente que la nutrición enteral total con una dieta enriquecida con aminoácidos ramificados se asociaba con una menor mortalidad en los pacientes alcohólicos, la mayoría con cirrosis. En otros 2 estudios el suplemento nutricional con hidrolizados de caseína comportó cambios favorables sobre las manifestaciones clínicas y analíticas de la función hepática, pero no se constató un efecto beneficioso sobre la mortalidad.

Se han publicado 7 estudios controlados de nutrición parenteral en pacientes con HA. En pacientes con enferme-

dad grave, la administración parenteral de aminoácidos durante un mes se asoció con una mayor mejoría clínica y analítica y con una mejor supervivencia¹⁶, resultados que no se han confirmado en otros estudios. La nutrición en la HA también se ha asociado con una mayor recuperación de los niveles de albúmina y de la capacidad de eliminación de la galactosa y de la mejoría de los índices nutricionales y de los parámetros de función hepática¹⁷. El estudio controlado y aleatorizado español, en el cual se compararon la nutrición enteral total frente a la administración de corticoides en la HA grave, observó una supervivencia a corto plazo similar en los pacientes tratados con nutrición enteral y con corticoides¹². En este estudio se sugería la posibilidad de un tratamiento combinado de nutrición enteral y corticoides; de hecho, los resultados de un estudio piloto realizado en 13 pacientes con las mismas características apoyarían esta pauta terapéutica, ya que la mortalidad dentro del período de tratamiento fue de sólo 2 casos (15%)¹⁸.

De todos estos estudios se puede deducir que la administración de suplementos dietéticos mejora el estado nutricional y el balance nitrogenado, y no tiene efectos secundarios notables en los pacientes con HA. Además, la mayoría de los ensayos indican que los suplementos nutricionales mejoran de una forma más rápida los índices de función hepática si se compara con el tratamiento estándar. A pesar de que no se observan efectos favorables sobre la supervivencia, es aconsejable que los pacientes con HA consuman diariamente por lo menos 30 kcal/kg y 1 g de proteínas/kg, con el fin de mantener el suficiente aporte calórico y proteico.

ANTIOXIDANTES

El consumo continuado de alcohol produce una disminución de las defensas antioxidantes del huésped y aumenta el estrés oxidativo. Los alcohólicos crónicos tienen una disminución de distintos metales y oligoelementos, como el selenio, el cinc y el manganeso, que intervienen en la actividad de enzimas antioxidantes, como las superóxido dismutasas, así como de las vitaminas antioxidantes A, C y E y la coenzima Q. Por todo ello, se han realizado varios estudios, en los que se ha analizado el efecto de la administración de distintos antioxidantes en la HA. En un estudio controlado, efectuado en 56 pacientes, se observó que la administración diaria de 600 mg de vitamina E más 200 µg de selenio y 12 mg de cinc se asociaba con una menor mortalidad hospitalaria que la observada en el grupo placebo¹⁹. En un segundo estudio controlado, que comparaba el efecto de 1.000 mg/día de vitamina E frente a placebo durante 3 meses, se demostró que la vitamina E mejoraba más rápidamente los indicadores de disfunción hepática, particularmente la albúmina. En este estudio se observó, además, un efecto beneficioso de la vitamina E sobre algunos índices de fibrogénesis, en el sentido de que el ácido hialurónico disminuyó de forma significativa con vitamina E pero se mantuvo igual cuando se administró placebo. La supervivencia al año fue similar en los 2 grupos²⁰.

La administración de un combinado de agentes antioxidantes (betacaroteno, ácido ascórbico, vitamina E, selenio, metionina, alopurinol, desferrioxamina y N-acetilcisteína) no ha mostrado mayor eficacia que la administración de corticoides en una amplia serie de pacientes con hepatitis alcohólica grave. De hecho, en el estudio que incluyó a 53 pacientes tratados con 30 mg/día de prednisolona y 48 pacientes tratados con el combinado de antioxidantes, se constató una mayor mortalidad a los 30 días en el grupo tratado con antioxidantes²¹. Podría sugerirse que en realidad los pacientes habrían recibido un placebo, o bien que la capacidad de estos agentes es muy limitada en los pacientes con HA grave.

En la hepatitis alcohólica también se han evaluado otros antioxidantes, como la silimarina, con eficacia incierta²², de forma similar a lo descrito en pacientes con cirrosis hepática²³. Asimismo, hay datos sobre la potencial eficacia de la S-adenosilmetionina en los pacientes con cirrosis alcohólica en estadios A y B de Child²⁴. La eficacia del cianidanol y del ácido tióctico tampoco ha sido clara en la HA.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FRENTE AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Pentoxifilina

Algunos datos sugieren que el TNF- α desempeña un papel fundamental en la patogenia de la lesión hepática inducida por el alcohol, tanto en modelos experimentales, como en la enfermedad humana. En este sentido, se ha señalado que los monocitos procedentes de pacientes con HA producen TNF- α de forma constitutiva cuando se exponen a la acción de la endotoxina. Por otra parte, los pacientes con HA tienen valores elevados de TNF- α que, a su vez, se correlacionan con la mortalidad²⁵. Basados en esta información, Akriviadis et al publicaron unos resultados prometedores sobre el efecto de la pentoxifilina en la HA²⁶. La pentoxifilina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que aumenta las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina y de monofosfato de guanosina, lo cual finalmente inhibe la producción de TNF- α . En el ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego, se trató a 49 pacientes con 1.200 mg diarios de pentoxifilina por vía oral, divididos en 3 dosis, y 52 pacientes recibieron vitamina B₁₂ como placebo durante 4 semanas. La pentoxifilina alargó la supervivencia, ya que fallecieron 12 pacientes (24,5%) tratados con este agente en comparación con 24 (46%) del grupo placebo (fig. 3). La pentoxifilina mejoró el síndrome hepatorenal en el 65% de los individuos tratados. Cabe destacar que el efecto sobre la supervivencia dependió en gran parte de la resolución del síndrome hepatorenal, lo cual indicaría que este agente tiene una acción sobre los cambios circulatorios inducidos por la insuficiencia hepática. Sorprendentemente, no se observaron modificaciones significativas en los valores circulantes de TNF- α , pero se advirtió un cierto efecto de la pentoxifilina para disminuir las in-

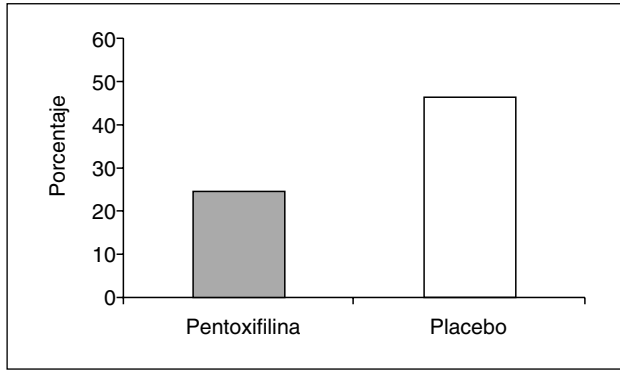


Fig. 3. Mortalidad al año de los pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con pentoxifilina o placebo

terleucinas (IL) 6 y 8. Es evidente que faltan nuevos estudios que confirmen esta interesante observación y que permitan desentrañar los mecanismos fisiopatológicos de la acción beneficiosa de la pentoxifilina en la HA.

Anticuerpos anti-TNF- α

El infliximab es un anticuerpo frente al TNF- α que se ha ensayado en la HA. Los ensayos iniciales indicaron que el infliximab mejoraba los indicadores bioquímicos de lesión hepática con un aparente buen perfil de seguridad, tanto cuando se utilizaba solo²⁷ o combinado con corticoides²⁸. En el primer estudio, 20 pacientes con HA diagnosticada mediante biopsia, con una función discriminante de Maddrey superior a 32, recibieron diariamente 40 mg de prednisona durante 28 días además de infliximab (5 mg/kg) o placebo en dosis única. Aunque no se observaron cambios en la histología hepática, la función discriminante mejoró de forma significativa en los pacientes tratados con infliximab, pero no en los que recibieron placebo. Además, se observó un descenso significativo de los valores circulantes de IL-6 e IL-8 en el grupo con infliximab²⁸. En el otro estudio, realizado en sólo 12 pacientes con HA grave tratados con 5 mg/kg de infliximab, se observaron resultados similares. Así, tanto la bilirrubina como la función discriminante de Maddrey y los valores de proteína C reactiva y la neutrofilia disminuyeron de forma significativa durante el primer mes, y se observó un súbito pero no significativo descenso de los valores de IL-1b, IL-6 e IL-8. Además, 10 de los 12 pacientes seguían vivos tras una mediana de 15 meses²⁷. Los 2 estudios no indican efectos adversos graves, como infecciones, aunque en el segundo estudio se detectaron 2 casos de septicemia grave dentro de las 4 semanas tras haber recibido el tratamiento.

A pesar de que los resultados en los estudios piloto parecían indicar un cierto grado de seguridad de estos agentes, un estudio controlado, doble ciego, realizado en Francia, en el cual se comparaba la administración de infliximab (10 mg/kg) y corticoides frente a corticoides y placebo, mostró una mayor mortalidad a los 2 meses en el

grupo con infliximab, por lo cual se suspendió el ensayo, debido al elevado riesgo al que se sometían los pacientes tratados con este agente. En el ensayo se observó una tasa claramente mayor de desarrollo de infecciones graves en los pacientes que recibieron infliximab²⁹.

También se han reportado los resultados de la administración de etanercept sobre la supervivencia a corto plazo en los pacientes con HA. Este agente neutralizaría al factor TNF- α . El estudio piloto prospectivo, efectuado sobre 13 pacientes con HA moderada y grave, mostró que la administración de etanercept (50 mg i.v., seguido por otras 3 dosis de 25 mg s.c. durante 2 semanas) se asoció con una buena tasa de supervivencia, ya que al mes sólo había fallecido un paciente. El tratamiento fue parcial en 3 casos, debido a la aparición de efectos adversos, como infección grave, síndrome hepatorenal y hemorragia gastrointestinal³⁰.

OTROS TRATAMIENTOS CON RESULTADOS INCIERTOS

La mayoría de estos tratamientos se han utilizado de forma experimental y en estudios controlados. Como que los resultados son inciertos, no ha prosperado su utilización. Sin embargo, todavía no pueden excluirse definitivamente del amplio listado de pautas terapéuticas propuestas para la HA.

La acción de los esteroides anabolizantes en la HA se ha evaluado en varios estudios. Su eficacia es muy limitada y únicamente se ha observado un resultado beneficioso en pacientes con un cierto grado de desnutrición calórico-proteica. Una revisión sistemática sobre la utilidad de los anabolizantes en la hepatopatía alcohólica no pudo demostrar ningún efecto significativo de los esteroides anabolizantes en relación con el curso de la enfermedad, incluida la mortalidad global, la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática, las complicaciones de la enfermedad y la evolución histológica³¹.

También se han utilizado el propiltiouracilo, un agente antitiroideo que disminuiría la situación hipermetabólica ocasionada por el consumo de alcohol. En un estudio se demostró que este fármaco mejoraba más rápidamente el índice combinado clínico-biológico³². Otros estudios no fueron tan llamativos, y un metaanálisis no consiguió indicar un efecto significativo del propiltiouracilo en la hepatopatía alcohólica³³.

Otra de las pautas terapéuticas que se ha propuesto para tratar la HA es la administración de insulina y glucagón, para aprovechar los efectos hepatotróficos de estas hormonas. Se han publicado 6 estudios aleatorizados de esta pauta frente a placebo. Dos estudios mostraron resultados positivos, pero otros 4 ensayos fueron negativos. Además, esta pauta terapéutica no está exenta de complicaciones graves: se han referido episodios de hipoglucemia en todos los estudios, y en un caso la muerte secundaria a esta complicación.

La colchicina es un fármaco que se ha utilizado en la hepatopatía alcohólica por sus acciones antiinflamatorias y sobre el metabolismo del colágeno. No hay resultados fa-

vorables de este agente en la HA, si bien los resultados iniciales sugerían una mejoría de la cirrosis alcohólica. En una revisión sistemática del efecto de la colchicina en la hepatopatía alcohólica no se han detectado buenos resultados en cuanto a la mortalidad, el desarrollo de complicaciones o en el curso de la cirrosis³⁴. Más recientemente, se ha indicado la falta de eficacia de la colchicina frente a placebo en un amplio grupo de pacientes con cirrosis alcohólica³⁵.

La d-penicilamina es otro agente ensayado en la HA. A pesar de acompañarse de algunos efectos favorables, no hay evidencias claras de su eficacia, por lo menos a corto plazo.

DIÁLISIS CON ALBÚMINA

La aplicación de la diálisis con albúmina, una nueva pauta de detoxificación y soporte hepático, también puede tener un papel para tratar esta enfermedad, en el sentido de permitir la recuperación funcional del hígado enfermo. El fundamento de la diálisis con albúmina, mediante el sistema de recirculación con adsorbentes moleculares (MARS), consiste en dializar la sangre del paciente frente a una solución de albúmina, proceso idóneo para eliminar las sustancias y toxinas que circulan ligadas a la albúmina, incluida la bilirrubina y las sales biliares. La diálisis con albúmina puede tener un papel, aplicado solo o en combinación con otros tratamientos. Hasta el momento hay 2 series cortas de pacientes con HA tratados mediante diálisis con albúmina. Un estudio piloto incluyó a 8 pacientes con HA, y observó una mejoría de las pruebas de función hepática, del estado circulatorio, renal y de la encefalopatía hepática, así como una aparente disminución de la mortalidad³⁶. En el otro estudio, realizado en 10 pacientes con HA grave, la aplicación de la diálisis con albúmina se relacionó con una disminución significativa de la bilirrubinemia y un notable descenso del grado de encefalopatía hepática, de tal modo que los 5 pacientes con encefalopatía no tenían esta complicación tras 3 días de tratamiento. La diálisis con albúmina se asoció con una mejoría circulatoria sistémica y un descenso significativo de la actividad de la renina plasmática, la angiotensina y los valores circulantes de óxido nítrico³⁷. Se dispone de datos respecto al efecto beneficioso de esta terapéutica en cuanto a la reducción de la presión portal³⁸.

TRASPLANTE HEPÁTICO

La alta mortalidad, incluso en los pacientes que permanecen abstinentes, pone en el punto de mira la oportunidad de realizar un trasplante en pacientes con HA grave. La evaluación del potencial efecto favorable del trasplante debe también tener en cuenta el efecto beneficioso de la abstinencia alcohólica. En este sentido, desde un punto de vista práctico no se consideraba que la HA era una óptima indicación para el trasplante, también por el hecho de un consumo de alcohol reciente y el temor de recidiva del consumo tras el trasplante. La mayoría de programas de

trasplante exigen que el paciente permanezca abstinentes durante un período de tiempo más o menos prolongado antes de incluirlo en la lista. Aunque no hay datos consistentes, parece razonable incluir en la lista de trasplante a los pacientes que tienen un período de abstinencia de alrededor de 6 meses, ya que este período se asocia con una menor probabilidad de recidiva del alcoholismo tras el trasplante. No obstante, no hay ningún dato sólido que avale esta actitud, y datos muy recientes sugieren que en los pacientes con HA, el trasplante hepático puede ser pertinente tras un período de 3 meses de abstinencia, con el fin de tantear la oportunidad de una recuperación espontánea de la HA³⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parés A, Bosch J, Bruguera M, Rodés J. Características clínicas y criterios pronóstico en la hepatitis alcohólica. *Gastroenterol Hepatol*. 1978;1:118-23.
2. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*. 1990;113:299-307.
3. Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol*. 1986;2:33-42.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bechne MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75:193-8.
5. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:353-8.
6. Forrest EH, Evans CDJ, Stewart S, Phillips M, OO YH, McAvoy NC. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54:1174-9.
7. Hellman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis: natural history and evaluation of prednisolone therapy. *An Int Med*. 1971;74:311-21.
8. Carithers RJ Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey W. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *An Int Med*. 1989;110:685-90.
9. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Théodore C, Chapat JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 1992;326:507-12.
10. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis. A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut*. 1995;37:113-8.
11. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): 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.
12. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombraña JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcoholic hepatitis treated with steroids or enteral nutrition. A multicenter randomised trial. *Hepatology*. 2000;32:36-42.
13. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology*. 2003;37:1363-9.
14. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, García-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. II Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 1986;43:213-8.
15. Cabré E, Gonzalez-Huix A, Abad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, Fernández-Bañares F, et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished alcoholics.

- A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 1990;98:715-20.
16. Nasrallah SM, Galambos JT. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet*. 1980;2:1276-7.
 17. Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 1991;14:1090-6.
 18. Álvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1375-80.
 19. Wenzel G, Kuklinski B, Rühlmann C, Ehrhardt D. Alcohol-induced toxic hepatitis: a «free radical» associated disease. Lowering fatality by adjuvant antioxidant therapy. *Z die Gesamte Innere Med Ihre Grenzgeb*. 1993;48:490-6.
 20. Mezey E, Potter J, Rennie-Tankersley L, Caballería J, Parés A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2004;40:40-6.
 21. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis. A randomized clinical trial. *J Hepatol*. 2006;44:784-90.
 22. Trinchet JC, Coste T, Levy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, et al. Traitement de l'hépatite alcoolique par la silymarine. Un étude comparative en double insu chez 116 malades. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989;13:120-4.
 23. Parés A, Planas R, Torres M, Caballería J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol*. 1998;28:615-21.
 24. Mato J, Cámara J, Fernández DP, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatology*. 1999;30:1081-9.
 25. Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol: Clin Exp Res*. 1990;14:255-9.
 26. Akriyadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds TB. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
 27. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Davies NA, Offner FA, Hodges SJ, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38:419-25.
 28. Spahr L, Rubia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, Fischer M, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol*. 2002;37:448-55.
 29. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390-7.
 30. Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, Wiesner RH, Gores GJ, Peine CJ, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:255-60.
 31. Rambaldi A, Iaquinto G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD003045.
 32. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med*. 1987;317:1421-7.
 33. Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease – A Cochrane Hepatobiliary Group Review. *Liver*. 2001;21:398-404.
 34. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis or cirrhosis. *Liver*. 2001;21:129-36.
 35. Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology*. 2005;128:882-90.
 36. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2003;38:24-31.
 37. Parés A, Cisneros L, Salmerón JM, Más A, Torras A, Caballería J, Rodés J. The molecular adsorbent recirculating system (MARS) improves systemic hemodynamics and hepatic encephalopathy in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2002;36 Suppl 1:150.
 38. Sen S, Moorerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005;43:142-8.
 39. Tomé S, Martínez-Rey C, González-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2002;36:793-8.