

Tratamiento de la Hepatitis alcohólica Grave. Esta indicado el trasplante?

Santiago Tome
Servicio de Medicina Interna
Hospital clinico Universitario de Santiago

Sociedad Espanola de Medicina Interna
A Coruña Nov-2008

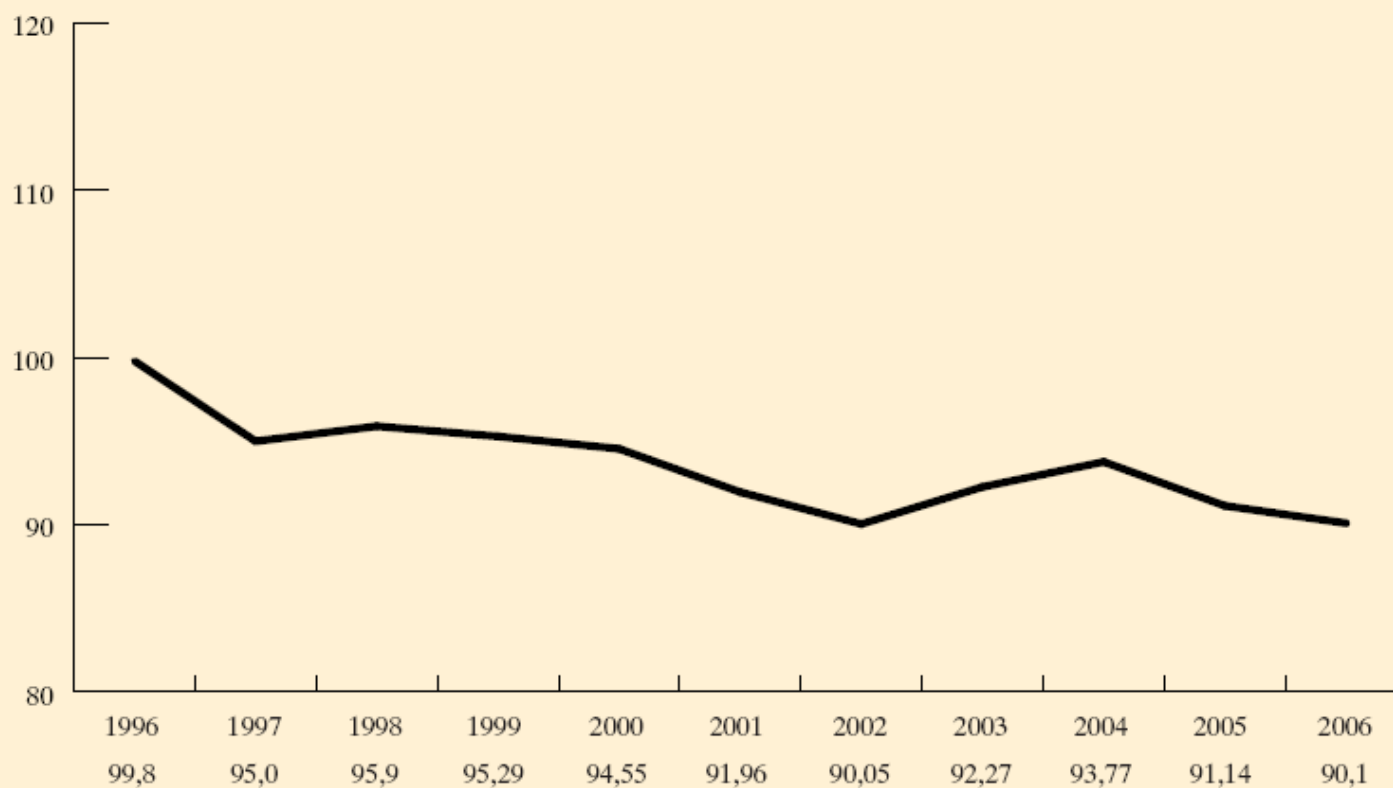
En 2005 en España

65% de la población ha consumido alguna cantidad de alcohol en los últimos 30 días

20% de la población se había emborrachado en los últimos 12 meses

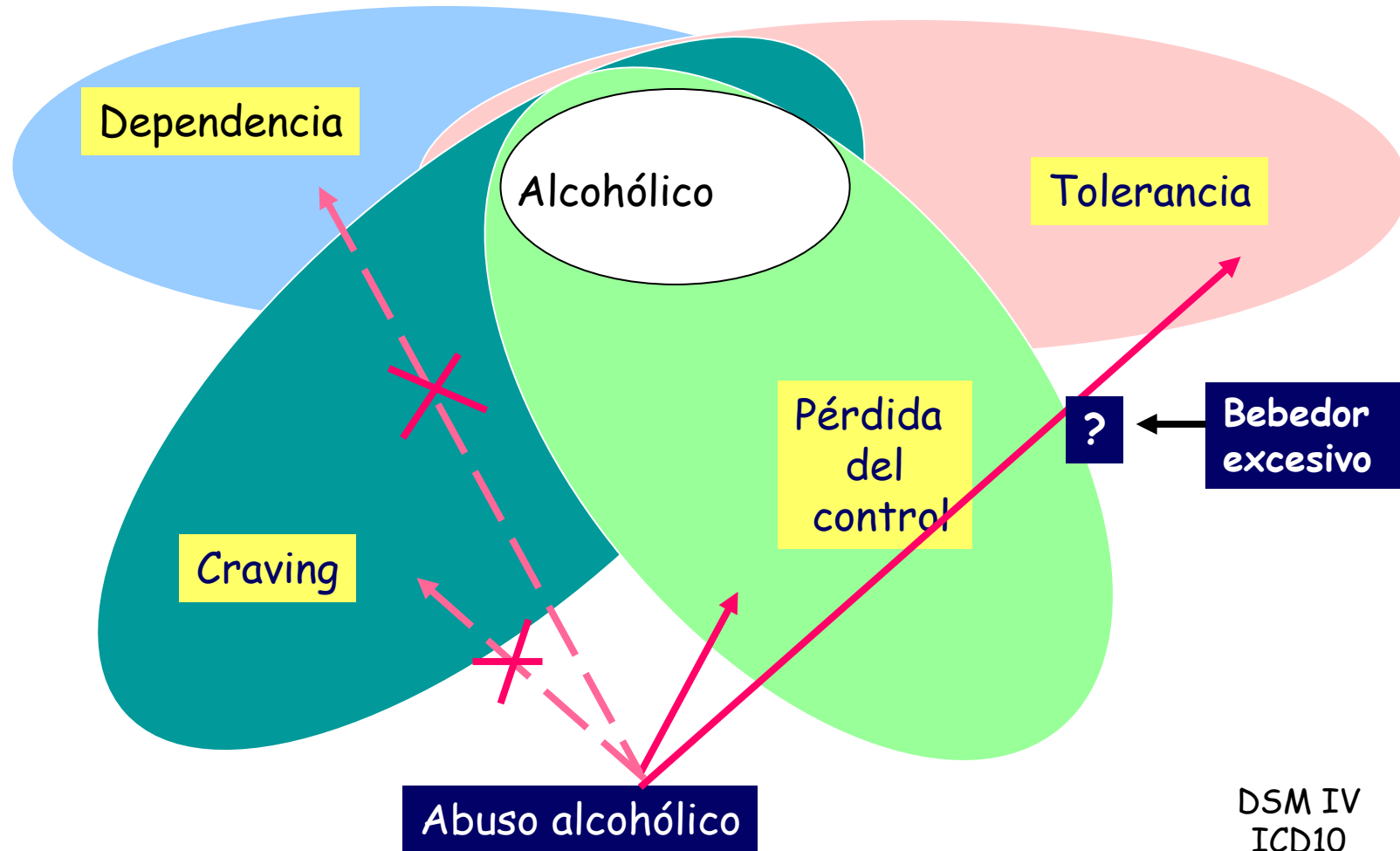
Fuente: Observatorio nacional de drogas. Informe 2007

Figura 3.1.1. Evolución del volumen de compras de bebidas alcohólicas (litros *per capita*). España, 1996-2006.



Fuente: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Panel de Consumo Alimentario.

Alcoholismo. Definiciones



Perspectiva Especialistas en Adicciones

O'Brien : "Todos somos responsables del primer trago, muchos alcohólicos probablemente no son responsables del segundo".

"Los tratamientos de las adicciones deberían ser considerados con los mismos estándares de las enfermedades crónicas"

Myths about the treatment of addiction.
Lancet 1996

Perspectiva Especialistas en Adicciones

" El alcoholismo es una enfermedad crónica
como la diabetes, la hipertensión o el asma"

"En el alcoholismo una respuesta parcial es mejor que no
respuesta.

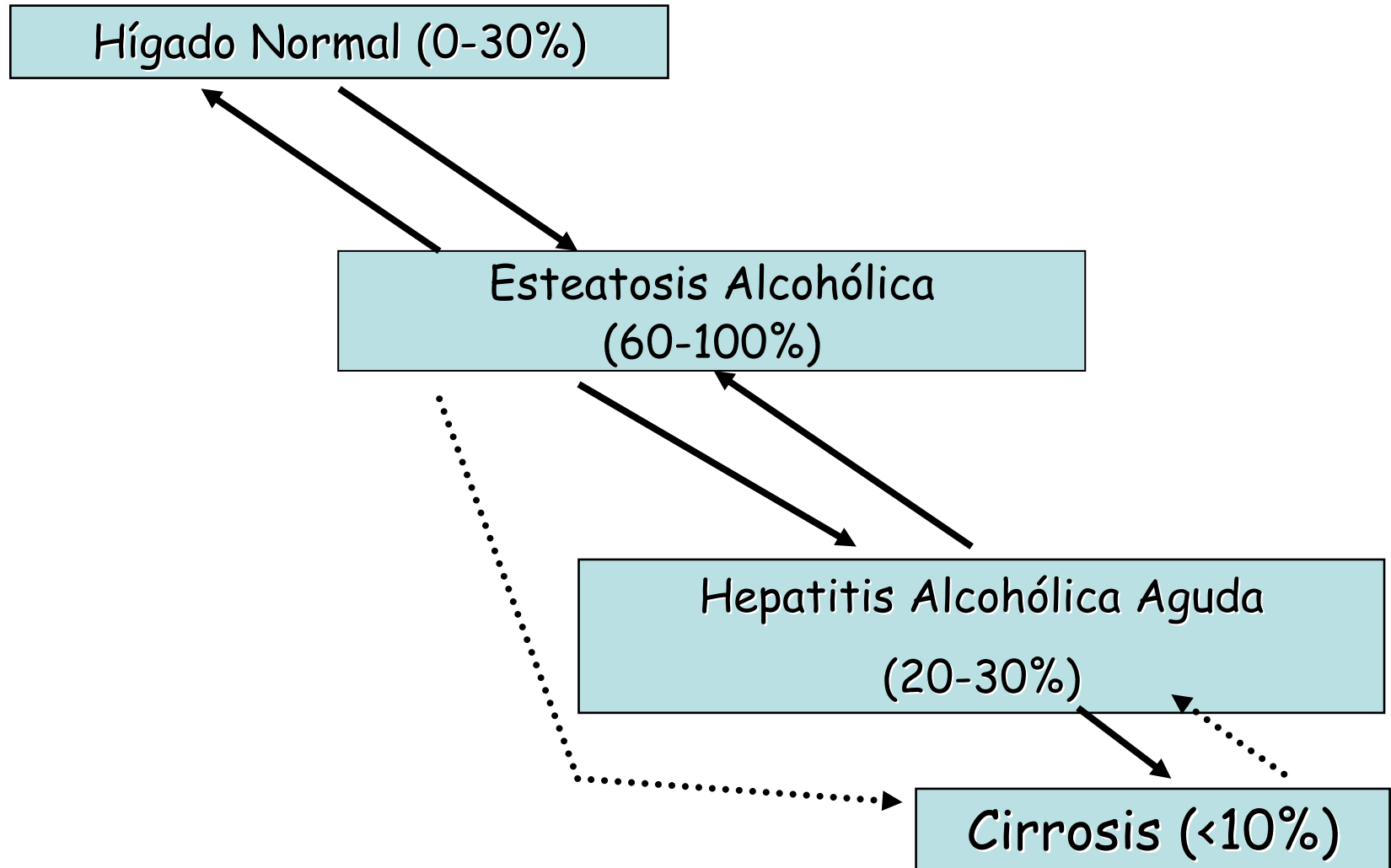
Euglucemia en el 80% del tiempo es mejor que 20%"

R. Fuller: LiverTranspl Surg, 1997

Nomenclatura del alcoholismo

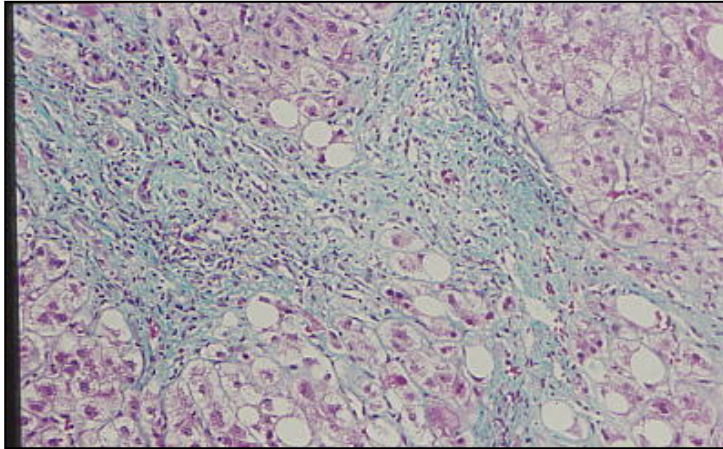
- A slip is a temporary return to drinking, which is recognized by the patient as potentially harmful, and leads to renewed efforts towards abstinence.
- A relapse suggests a more sustained resumption of drinking. These events are sometimes characterized as 'harmful', 'abusive' or 'addictive drinking'

Formas anatomoclínicas de la Enfermedad Hepática Alcohólica

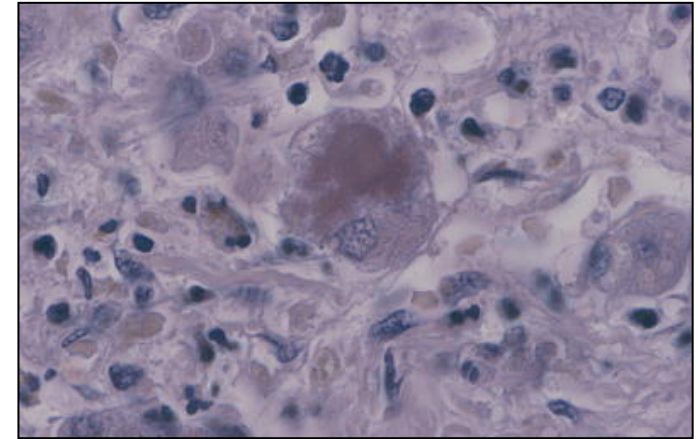


HEPATITIS ALCOHOLICA

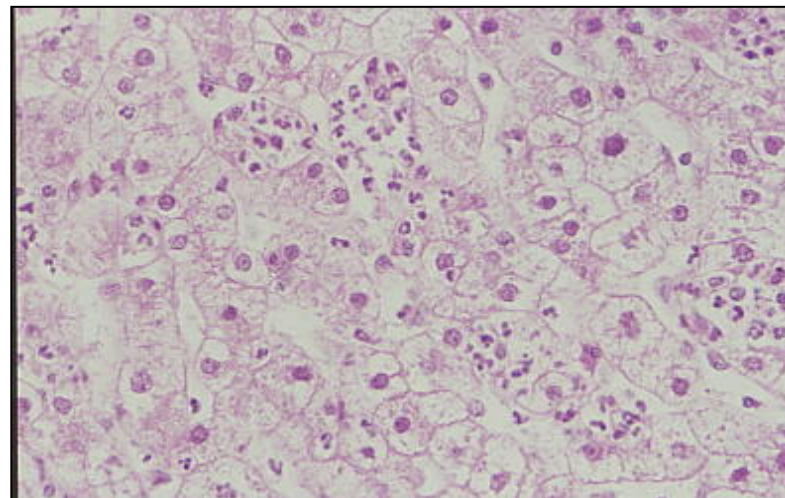
Fibrosis



Hialina



Necrosis & PMN



IL 1, 6, 8

TNF



Clasificación de la severidad de la Hepatitis alcohólica

Indice de Maddrey (FD): $4,6 \text{ (TP paciente-TP control) + BiT (mgr/dl)}$

MELD : $10 \times [0.957 \times \text{Loge (creatinine mg/dL)} + 0.378 \times \text{Loge Bilirubin (mg/dL)} + 1.120 \times \text{Loge (INR)}]$

Glasgow	1	2	3
Edad	<50	>50	-
Leucocitos	<15x 10 ³	>15x 10 ³	-
Urea (mmol/l)	<5	5	-
INR	<1.5	1.5-2	>2
Bi (mmol/l)	<125	125-250	>250

ABIC score : $(\text{Age} \times 0.1) + (\text{Serum Bi} \times 0.08) + (\text{Creatinin} \times 0.3) + (\text{INR} \times 0.8)$

DF:32, MELD:21, Glasgow score:> 8, ABIC: >6.71

Tratamiento de la Hepatitis alcohólica aguda

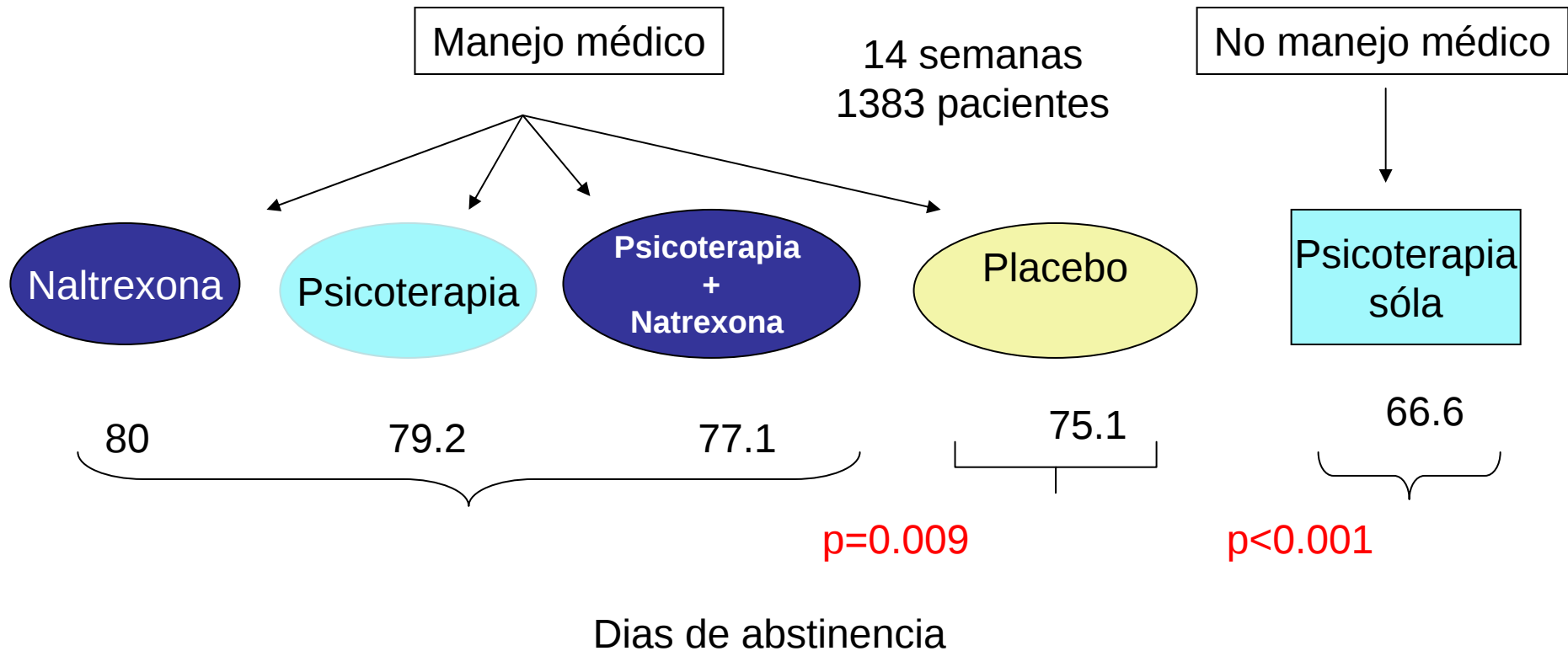
Abstinencia alcohólica

Soporte Nutricional

Tratamiento Farmacológico

Trasplante de Hígado ??

Tratamiento del alcoholismo



Acamprosato No muestra eficacia sólo, acompañado de psicoterapia,
Naltrexona o ambos

COMBINE STUDY
JAMA, 2006

Tratamiento del alcoholismo

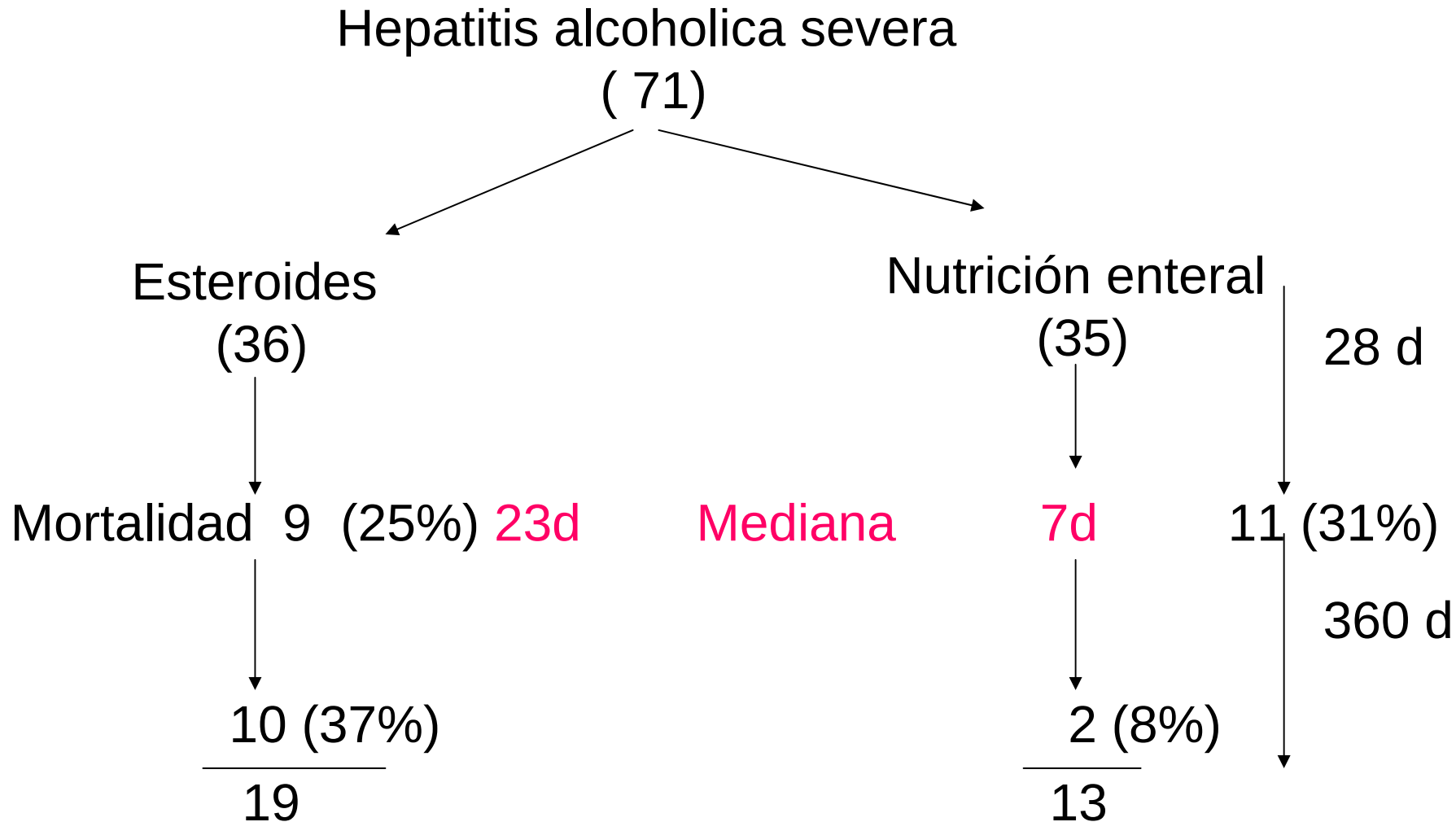
Otros tratamientos

Disulfiran Dudas sobre efectividad (tóxico)

Topiramato No Probado con Insuficiencia hepática

Baclofen 1 RTC en Cirróticos Seguro y Efectivo

Addolorato et al Lancet 2007



Corticosteroides

13 ensayos clínicos 4 metaanálisis:

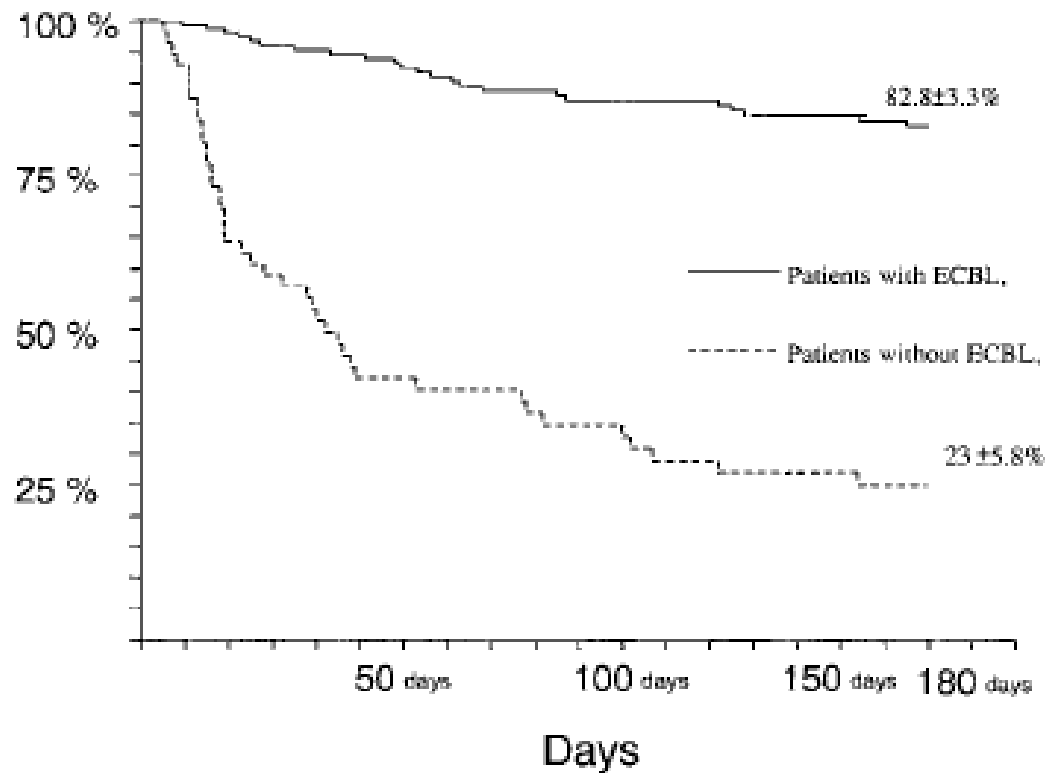
	<u>Resultado</u>
Reynols et al (Gastroenterol int 1989)	Positivo
Imperiale et al (Ann Intern Med 1990)	Positivo
Chritensen E (Gut 1995)	Negativo
Mathurin et al (Hepatology 2000)	Positivo

Reduccion de la mortalidad $\pm 25\%$.
NNT : Se necesita tratar 5 enfermos para evitar una muerte

Tratamiento con corticosteroides.

Cambios en la cifra de BI

6-month survival in treated patients according to early biological response (ECBL)



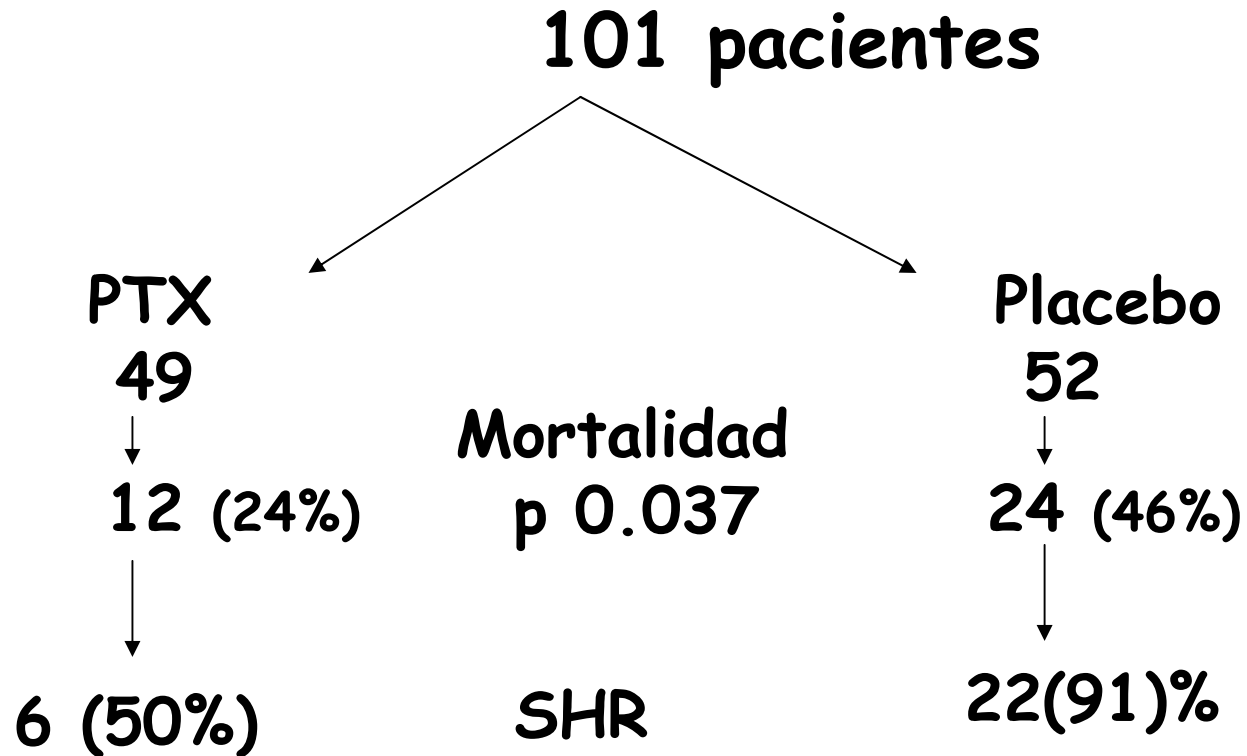
(Mathurin et al HEPATOLOGY 2003;38:1363-1369.)

Tratamiento con corticosteroides.

Cambios en la cifra de BI

- El modelo de Lille : 6 variables:
age,
renal insufficiency,
albumin,
prothrombin time,
bilirubin,
evolución de bilirrubina a día 7
- <http://www.lillemodel.com>
- Lille score at day 7: > 0.45 = 25% survival
< 0.45 = 85% survival

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO: Pentoxifilina



Akriviades et al. *Gastroenteorology* 2000: 119: 1637-1648

Agentes anti TNF

Spahr et al Journal of Hepatology 37 (2002) 448-455 } Estudios piloto
Tilg et al Journal of Hepatology 38 (2003) 419-425 } beneficio potencial

RCT iv infliximab plus prednisolone v. placebo plus prednisolone
Maddrey DF ≥ 32

Estudio suspendido prematuramente por un aumento de infecciones
y muertes en el brazo de Infliximibab

Critica: infliximab dose (3 iv infusions of 10mg/kg over 28 days)
Probablemente muy altas dosis (dosis habitual 5 mgrs /k)

Nuveau et al Hepatology 2004

A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Etanercept in the Treatment of Alcoholic Hepatitis

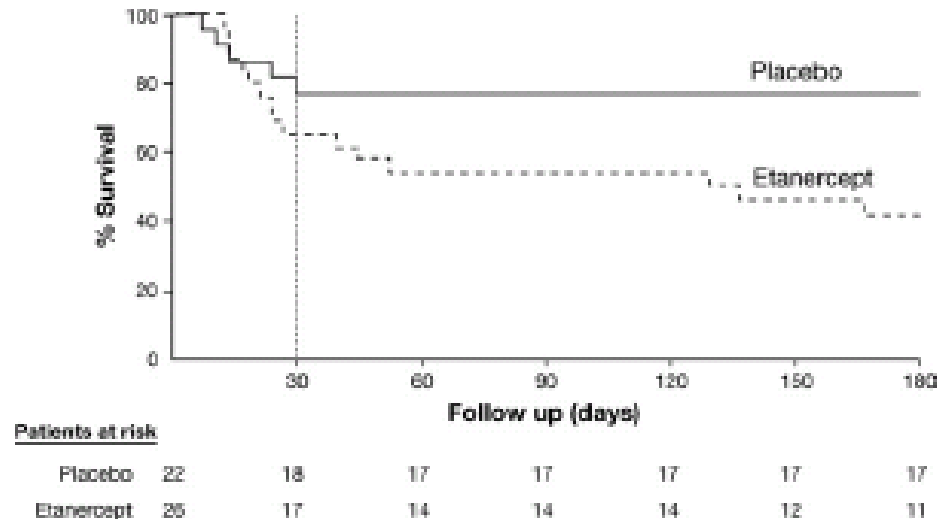
Boetticher et al, Gastroenterology 2008

ETOH excess: > 40 g/day
 x 6 months, last drink
 < 3 months ago
 No other liver disease
 MELD > 15
 No steroids or PTX

Etanercept or placebo SC
 Days: 1, 4, 8, 15, 18.

Deaths in 180 days

Etanercept: 15/26 (57.7%)
 Placebo: 5/22 (22.7%)
 OR: 4.6 (1.9-16.4)
 P = 0.017



A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis[☆]

Stephen Stewart¹, Martin Prince¹, Margaret Bassendine^{1,2}, Mark Hudson², Oliver James^{1,2},
David Jones^{1,2}, Chris Record², Christopher P. Day^{1,2,*}

¹*Liver Research Group, Institute of Cellular Medicine, Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne NE2 4HH, UK*

²*The Liver Unit, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK*

**Antioxidantes sólo o combinados con esteroides
no mejoran la supervivencia**

Trasplante hepatico en la HA grave

Problemas para su indicación:

Tiempo de abstinencia antes del trasplante
(regla de los seis meses)

Desconocimiento del pronóstico

Problemas de manejo en lista de espera

Impacto social negativo

Alcohol relapse after liver transplantation data in 21 published studies

Author/year/(reference number)	Number of patients	Pre-transplant fixed period Abstinence	Follow up mean	Relapse Rate	Relapse defined
Kumar/1990/ (23)	52	Not required	25 mo	12%	Any use
Gish/1993/(25)	29	Not required	24 mo	24%	Any use
Knechtle/1993/(24)	32	Not required	NS*	13%	Any use
Howard/1994/(40)	20	Not required	34 mo	95%	Any use
Berlakowick/1994/(41)	44	Not required	78 mo	32%	Any use
Gerhardt/1996/ (42)	41	Not required	NS	49%	Any use
Zibari/1996	Recidiva con riesgo para el injerto <3%				Any use
Stefanini/1995					Any use
Foster/1997					Any use
Everson/1997/(46)	42	Not required	NS	17%	Any use
Lucey /1997 /(7)	50	Not required	63 mo	34%	Any use
Anand/1997/(47)	39	Not required	25 mo	13%	Any use
Tang/ 1998/ (48)	56	Not required	NS	50%	Any use
Fabrega/1998/ (49)	44	NS	39.5 mo	18%	Urin ethanol
Yates /1998 /(21)	43	6 mo	21 mo	19%	Any use
Pereira/2000/ (37)	56	Not required	30 mo	50%	Any use
Gish/2001/(8)	61	Not required	83 mo	20%	Any use
Mackie/2001/ (50)	46	Not required	22	46%	Any use
Bellamy/2001/ (28)	123	Not required	7 yr	13%	Any use
Tome/2002/ (35)	68	3 mo	38 mo	10%	Any use
Pageaux/2003/(27)	123	Not required	54 mo	31%	Any use

Existe justificación para un periodo de abstinencia?

Liver transplantation for alcoholic liver Disease: Bias, Beliefs, 6-month Rule, and Relapse- But Where are the data?

Beresford Liver Transpl Surg 2000

- Seis meses de periodo de abstinencia no distingue que enfermos necesitando trasplante no se encuentran a riesgo de recidiva

(Yates, 1998)

- **Estudio Longitudinal de Valliant:**

Seis meses de abstinencia :

Recidiva (8-10 y follow up)
59%

24 meses de abstinencia :

41%

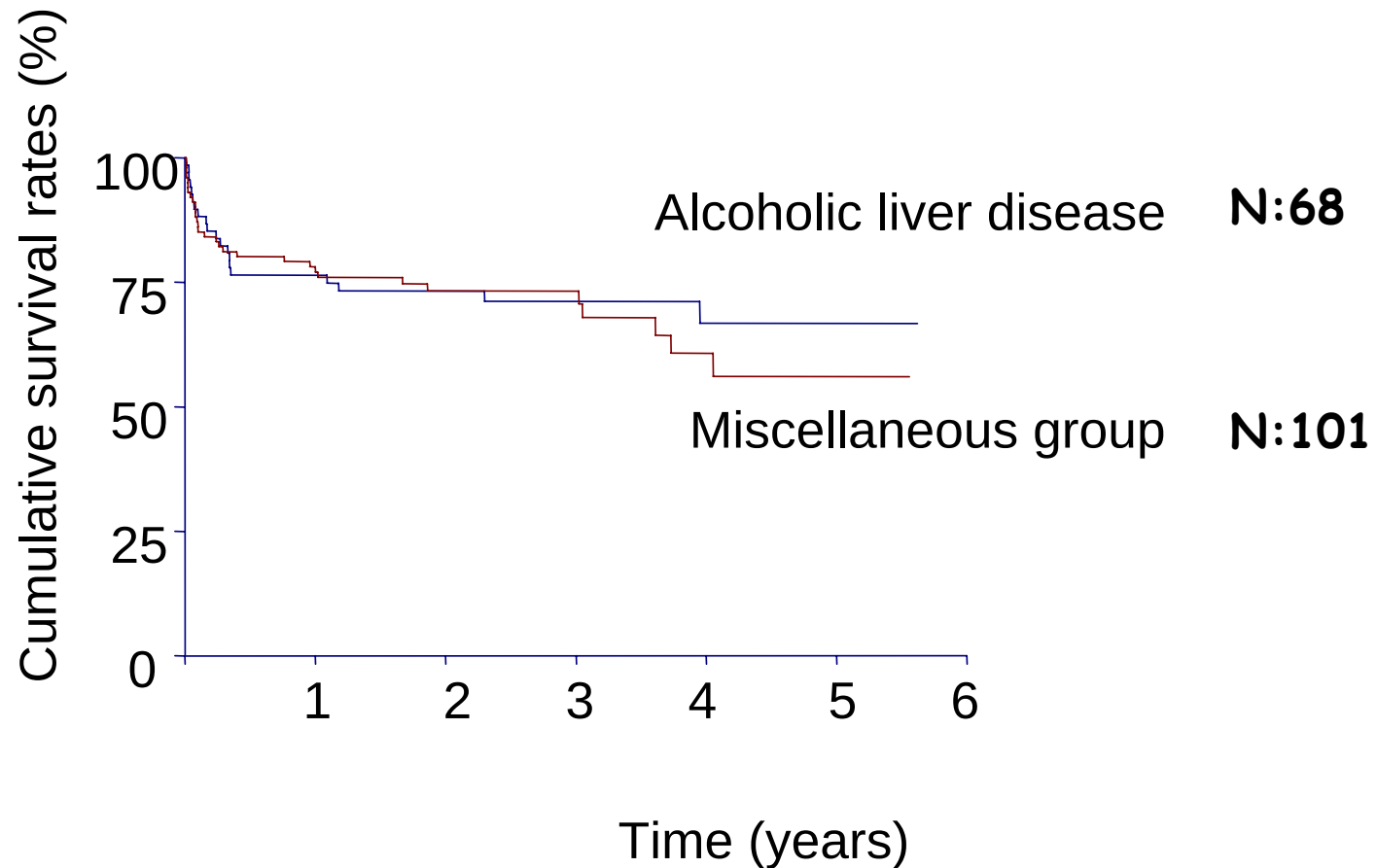
Vaillant GE. Liver Transpl Surg 1997

7 anos mejor que 6 meses. Valliant GE. A 60-year follow-up of alcoholic men. Addiction, 2003

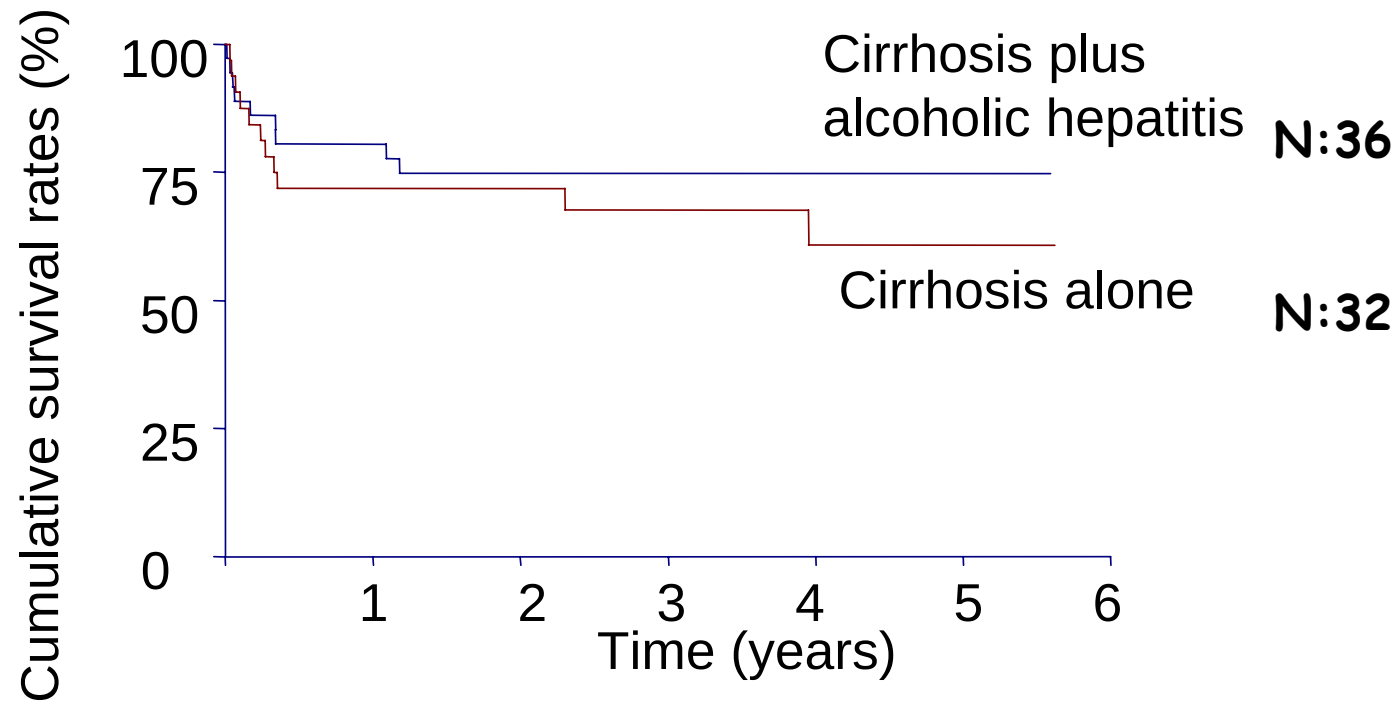
HAA y Trasplante en la literatura

	HAA hist	HAA grave	Virus +	Seguimiento	SV HAA/ Resto	Recidiva HAA/ Resto
Bonet, 1993	45	?	70%	1 año	80/ 89 %	49/ 11 %
Shakil, 1997	17	9	?	10 años	78/71%	44% HAA grave / ?
Conjeevaram, 1999	11	?	-	3 años	45/72 %	36/ 7 %

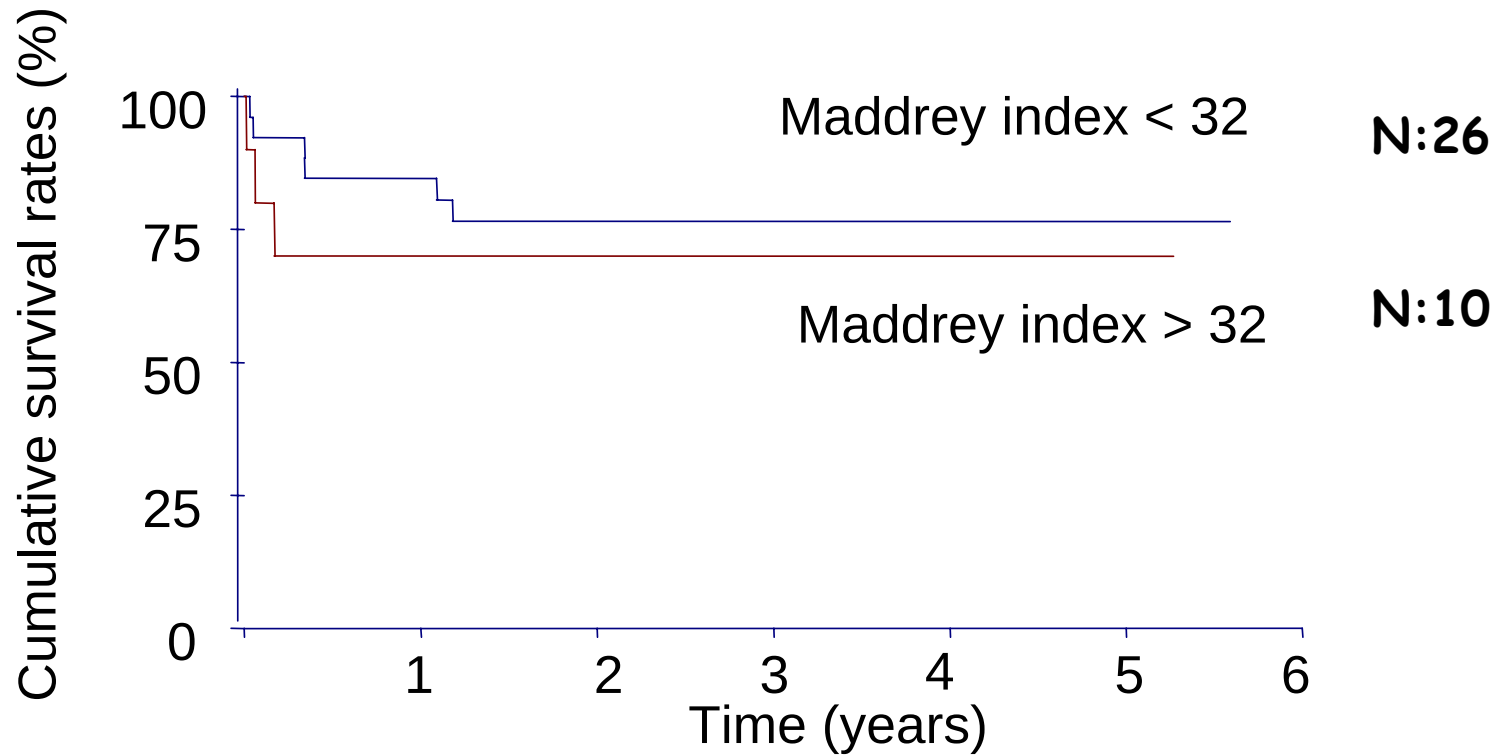
Supervivencia del THO en alcohólicos y no alcohólicos



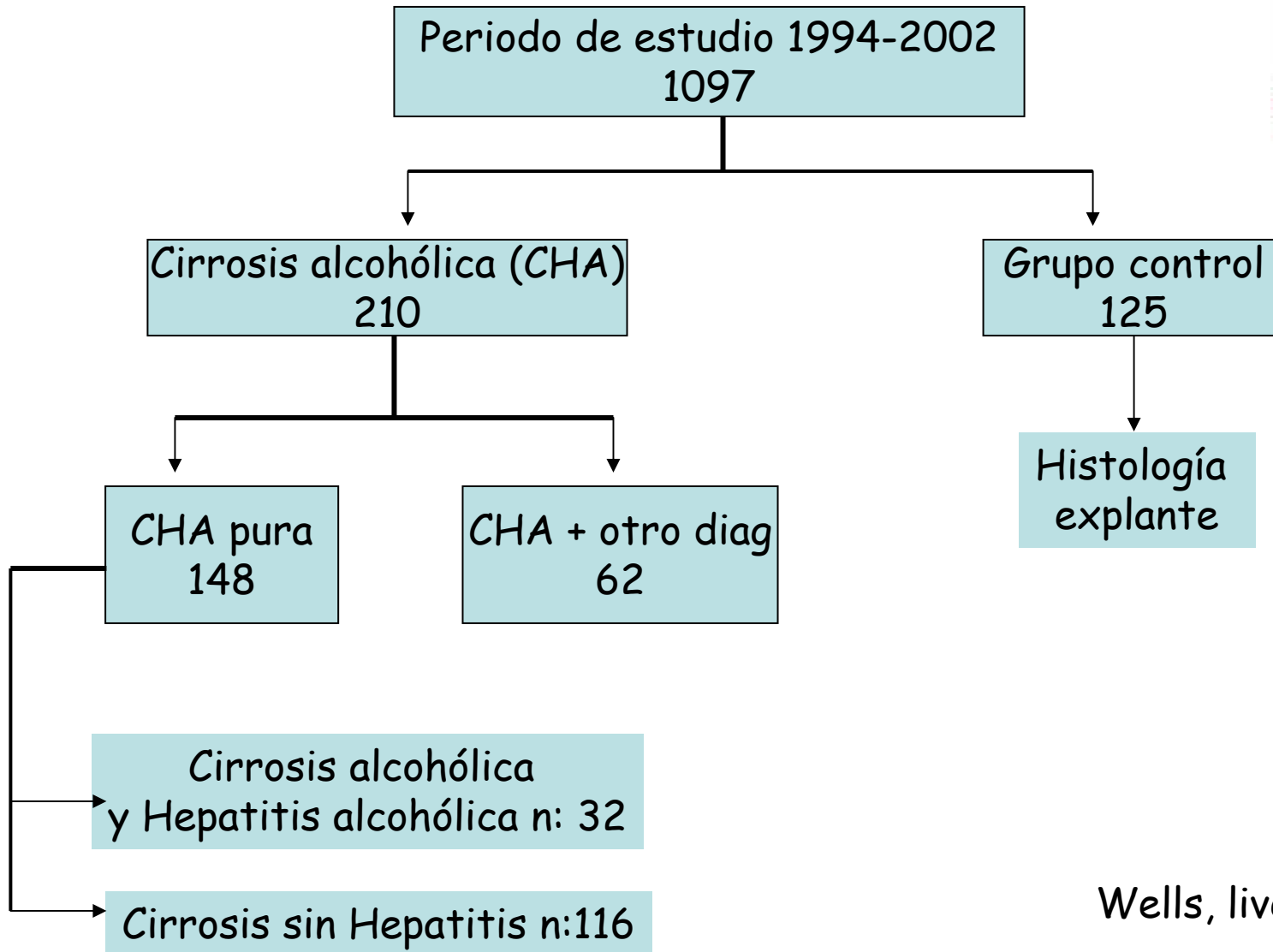
Supervivencia del THO con o sin Hepatitis alcohólica sobreañadida



Supervivencia de cirróticos con HAA según función discriminante.



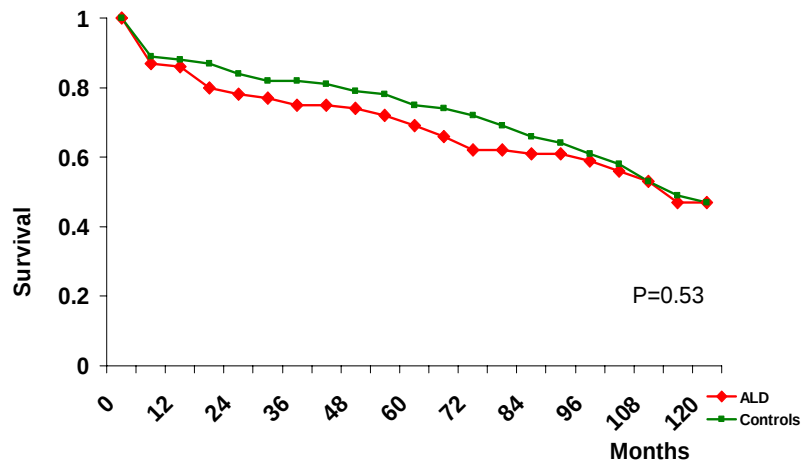
Protocolo de estudio



Wells, liver transpl 2007

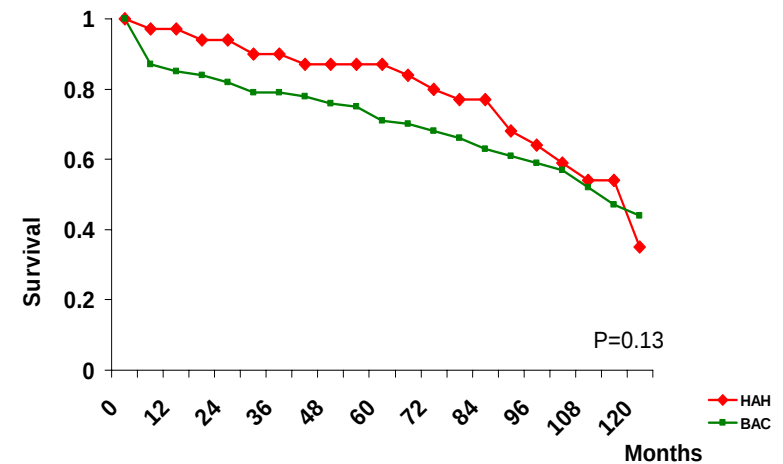
Analisis de supervivencia

Patient survival -ALD and Controls



ALD	142	125	119	115	111	105	95	81	68	55	44
Controls	118	99	86	77	75	68	61	48	42	34	24

Patient survival -HAH and BAC



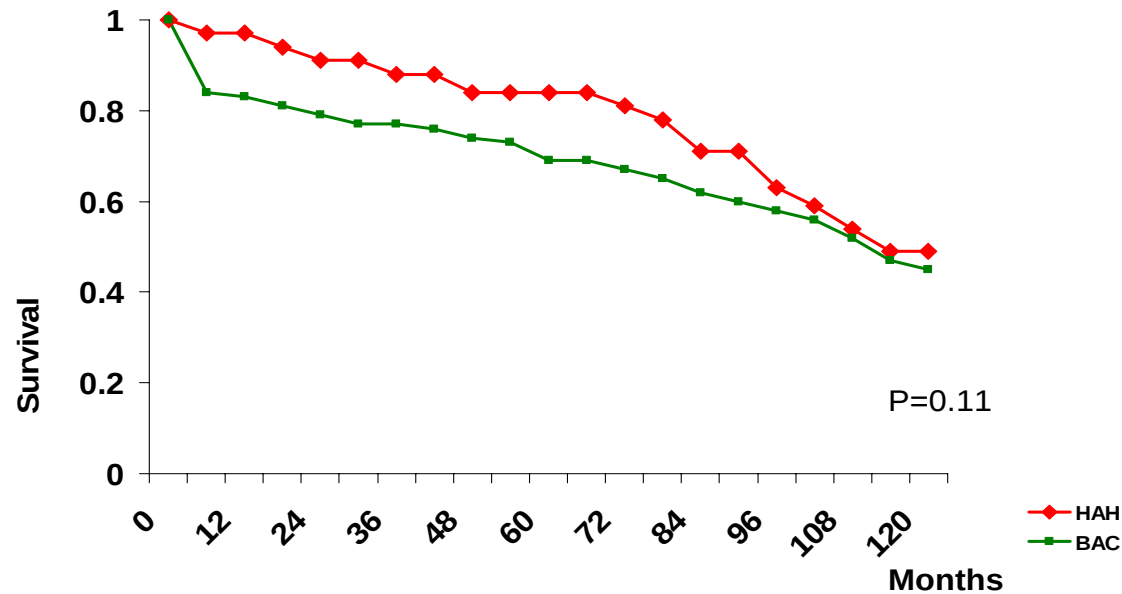
HAH	32	31	29	28	27	27	24	21	15	12	10
BAC	110	94	90	87	84	78	71	60	53	43	34

Supervivencia injerto hepatico



University of Wisconsin
SCHOOL OF MEDICINE
AND PUBLIC HEALTH

Graft survival -HAH and BAC



HAH	32	30	28	27	26	24	23	19	15	12	10
BAC	104	85	81	78	75	69	63	53	46	36	27

Hepatitis alcohólica aguda. Influencia de la formula MELD en el manejo en lista de espera

MELD Risk Score:

$$10 \times [0.957 \times \text{Loge (creatinine mg/dL)}$$
$$+ 0.378 \times \text{Loge (Bilirubin mg/dL)}$$
$$+ 1.120 \times \text{Loge (INR)}$$

Priorizacion de las Hepatitis
Alcohólicas sobre otras
Indicaciones ?

Trasplante Hepático

Prioridades en el reparto de órganos

Sociedad	Médicos de familia	Gastroenterólogos
Edad	Pronóstico	Pronóstico
Pronóstico	Edad	Status laboral
Tiempo en lista	Status laboral	Consumo de alcohol
Status laboral	Tiempo en lista	Tiempo en lista
Consumo de drogas	Consumo de alcohol	Edad
Consumo alcohol	Consumo drogas	Consumo de drogas

Neuberger J et al Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998.

Razones para considerar el trasplante en la Hepatitis Alcohólica:

Ausencia de datos negativos en la literatura con respecto al pronóstico

Ausencia de datos fidedignos de recidiva alcohólica post trasplante en alcohólicos activos

Probable efecto beneficioso del Trasplante sobre el alcoholismo