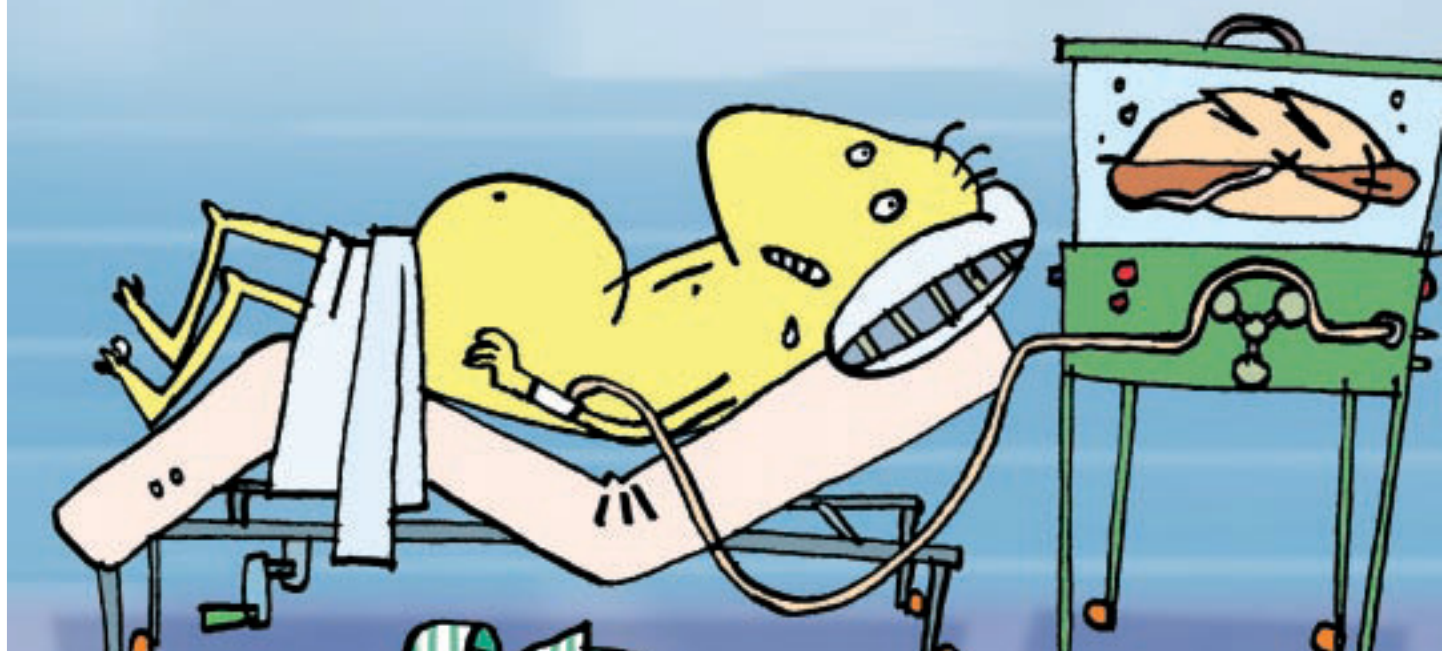


Nutrición enteral en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave

EDUARD CABRÉ

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
Badalona.

Àxel Oliveres



La mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica (HA) grave se aproxima al 50%. Además, en estos pacientes la malnutrición es un fenómeno común que contribuye a su mal pronóstico¹. En los últimos treinta años se han ensayado diversos tratamientos de índole metabólica o nutricional, casi siempre con resultados desalentadores². Los corticosteroides han sido la sustancia más utilizada en el tratamiento de la HA. Estos fármacos se han mostrado superiores al placebo, sobre todo en la forma grave de la enfermedad, de tal manera que la corticoterapia está considerada como el “estándar de oro” en el tratamiento de estos pacientes³. Sin embargo, los corticosteroides no son inocuos, y la mortalidad

de la HA grave es considerablemente elevada a pesar de su administración. De hecho, se calcula que hay que tratar unos 7 enfermos para evitar un sólo fallecimiento³.

Desde hace 15 años la nutrición enteral (NE) se contempla como una posible alternativa –o al menos como un complemento– al tratamiento esteroide. Desgraciadamente las evidencias en favor del uso de esta modalidad terapéutica son escasas y, en su mayor parte, están basadas en experiencias no controladas. De hecho, sólo se han publicado al respecto tres estudios controlados (el primero de ellos, no aleatorizado). El propósito de este artículo es el análisis crítico de dichos artículos.

Estudio 1

Mendenhall CL, Bongiovanni G, Goldberg SJ, Miller B, Moore J, Rouster S, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *J Parent Enteral Nutr* 1985;9:590-6.

Se trata de un estudio controlado, pero no aleatorizado, en el que se comparó la administración de una dieta oral convencional (2.500 kcal/día) *ad libitum* (n = 34) frente a la misma dieta suplementada con NE enriquecida en aminoácidos ramificados (n = 23), durante 30 días en 57 pacientes con HA no seleccionados (la mayoría con cirrosis asociada). El grupo con NE tuvo una ingesta caloricoproteica superior tanto al grupo control como a los requerimientos estimados. No se registraron diferencias en la mortalidad durante el estudio (17% con NE frente al 21% en el grupo control). La mejoría en la función hepática en los supervivientes fue similar en ambos grupos; en cambio, el estado nutricional mejoró significativamente sólo en el grupo tratado con NE.

Estudio 2

Kearns PJ, Young H, García G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992;102:200-5.

En este estudio prospectivo y aleatorizado se compararon los efectos de NE total por sonda (n = 16) con los de una dieta oral convencional (n = 15), durante 4 semanas en 31 pacientes con hepatopatía alcohólica (la mayoría con HA grave y cirrosis asociada). El aporte nutricional prescrito en ambos grupos fue de 1,5 g de proteína/kg/día y 167 kJ/kg/día. La tasa de mortalidad fue inferior en el grupo que recibió NE (13 frente al 27%) aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Además, los pacientes tratados con NE mejoraron más rápidamente su función hepática (v. g. bilirrubina sérica, grado de encefalopatía hepática) que los que recibieron dieta oral convencional. Parte de estos efectos pudieron deberse al hecho de que la ingesta caloricoproteica real de los pacientes del grupo de dieta oral se mantuvo por debajo de los requerimientos, lo cual no sucedió en el grupo tratado con NE.

Estudio 3

Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sánchez-Lombrana JL, Parés A, et al. Short and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition. A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.

Recientemente se ha publicado este estudio controlado multicéntrico y aleatorizado en el que se evaluó la evolución a corto y largo plazo de 71 enfermos con HA grave (definida como aquella con una función discriminante de Maddrey > 32 puntos y/o con encefalopatía hepática espontánea) tratados con NE total polimérica (2.000 kcal/día) administrada por sonda nasogástrica, o prednisolona (40 mg/día), durante 4 semanas. El 80% de los enfermos tenía cirrosis asociada. No se registraron diferencias en la mortalidad a 4 semanas (9/36 con esteroides frente a 11/35 con NE, por intención de tratar), si bien los fallecimientos fueron más precoces con NE (mediana de 7 frente a 23 días; p = 0,025). Tampoco se registraron diferencias en el número de efectos adversos relacionados con el tratamiento, o en la incidencia de infecciones en este período. Los pacientes que sobrevivieron a la fase de tratamiento tuvieron seguimiento durante un máximo de 12 meses. La mortalidad durante este período fue superior entre aquellos que habían sido tratados con esteroides (10/27) que entre los que lo habían sido con NE (2/24; p = 0,04 por intención de tratar). Es destacable que siete de los 10 fallecimientos en el grupo de esteroides ocurrieran en las primeras 6 semanas del seguimiento, y que en nueve de los 10 casos las infecciones contribuyeran al fallecimiento. Además, las necesidades de hospitalización durante el seguimiento fueron superiores (aunque no significativamente) en los pacientes tratados con esteroides.

Comentario

Los tres estudios objeto de este comentario constituyen tres hitos en la evolución del concepto del tratamiento de la HA con NE. El primero de ellos (Mendenhall et al, J Parent Enteral Nutr 1985;9:590-6) se enmarca en el contexto de un amplio estudio de la Administración de Veteranos norteamericana que demostró de forma fehaciente el valor pronóstico de la malnutrición en los pacientes con HA¹. A pesar del notable defecto por tratarse de un ensayo no aleatorizado, este estudio introdujo tres importantes conceptos en el manejo de estos pacientes, de particular relevancia en la época en que fue publicado: 1) la NE es bien tolerada por los pacientes con HA y cirrosis asociada y no incrementa su morbilidad; 2) contrariamente a lo que se sospechaba, el aumento de la ingesta proteica (que en el grupo con NE alcanzó una media de 98 g/día) no incrementa el riesgo de encefalopatía hepática en estos enfermos, y 3) la NE es efectiva en estos pacientes desde la perspectiva nutricional.

Sin embargo, este estudio no pudo demostrar que la NE tuviera efecto alguno sobre la mortalidad –ni siquiera sobre la evolución de la insuficiencia hepática– en la HA. Entre otras razones, la inclusión de pacientes con HA de cualquier gravedad pudo haber contribuido a este resultado. De hecho, sólo la HA grave parece beneficiarse de cualquier tratamiento específico (incluidos los corticosteroides), mientras que en los pacientes no graves, la mera abstinencia alcohólica y la dieta convencional bastan para conseguir la recuperación.

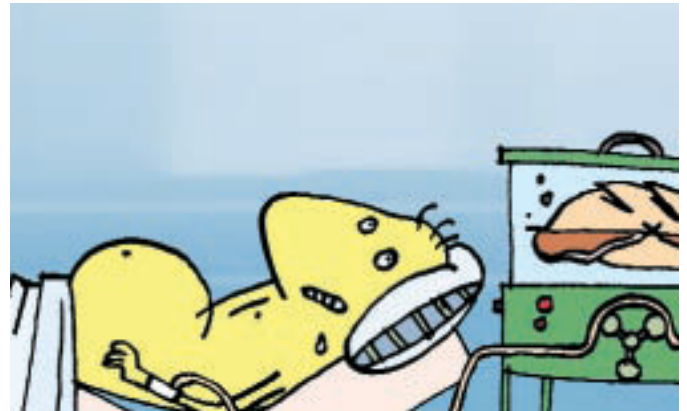
El estudio de Kearns et al (Gastroenterology 1992;102:200-5), además de tratarse de un ensayo prospectivo y aleatorizado, incluyó a una mayoría de pacientes con enfermedad grave (si bien los autores no definen con precisión este concepto). En estas circunstancias, la administración de NE redujo a la mitad la tasa de mortalidad a corto plazo, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística debido, sin duda, al corto número de pacientes incluidos (16 con NE y 15 controles). En cambio, cuando se evaluaron variables subsidiarias y cuantitativas de función hepática, como la bilirrubinemia y el grado de encefalopatía hepática, la administración de NE se asoció a una mejoría más rápida de las mismas. Conceptualmente, pues, los resultados del estudio de Kearns et al van más allá de los del estudio de Mendenhall et al, indicando que, además de mejorar su estado nutricional, la NE contribuye a la mejoría de la función hepática –y posiblemente de la supervivencia– en los pacientes con HA grave.

Este concepto de que la NE podría constituir un “tratamiento primario” de la HA grave ya formó parte inequívoca de la hipótesis de trabajo del estudio más reciente (Cabré et al. Hepatology 2000;32:36-42), puesto que en él se comparó el tratamiento nutricional con los corticosteroides, el “estándar de oro” en el tratamiento de esta enfermedad. La tasa de mortalidad a corto plazo no mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos. Hay que reconocer, no obstante, que el estudio fue interrumpido cuando sólo se había incluido el 50% de la muestra prevista para demostrar la equivalencia a corto plazo entre ambos tratamientos, de modo que la potencia estadística del estudio para demostrar dicha equivalencia no excede el 60%.

Con todo, el estudio demostró un diferente perfil de mortalidad (y de sus causas) con uno y otro tratamiento (ésta fue, de hecho, la razón de su interrupción prematura). Durante el período de

Puntos clave

- La NE es bien tolerada y nutricionalmente efectiva en la HA, independientemente de su gravedad.
- La NE acelera la recuperación de la función hepática en los pacientes con HA moderada-grave y es plausible (aunque no se haya podido demostrar) que mejora la supervivencia, en comparación a la dieta oral convencional.
- A corto plazo, la NE parece igual de eficaz que los corticosteroides en el tratamiento de la HA grave. Sin embargo, el diferente patrón de mortalidad a corto y largo plazo, y las distintas causas de muerte con uno y otro tratamiento, invitan a pensar que la asociación de ambas estrategias sea la mejor alternativa terapéutica actual para estos enfermos.



tratamiento, los fallecimientos ocurrieron antes con NE (en las dos primeras semanas) que con corticosteroides (en la tercera y cuarta semanas). Además, la mortalidad en el seguimiento fue significativamente superior con esteroides y, en estos casos, se debió fundamentalmente a complicaciones sépticas. Estas diferencias en el patrón y causas de muerte con NE y corticosteroides podrían deberse a diferencias que existen en los mecanismos de acción de ambos tratamientos.

El daño hepático inducido por el alcohol está mediado tanto por los efectos del propio etanol y de su metabolito acetaldehído sobre los procesos bioquímicos intrahepatocitarios, como por los efectos de estos mismos productos y la endotoxemia sobre la activación de a) los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) para producir citocinas proinflamatorias; b) las células estrelladas para diferenciarse a miofibroblastos productores de colágeno, y c) las células endoteliales de los sinusoides para expresar moléculas de adhesión. En pacientes con el cuadro clinicopatológico de HA, la activación de las células de Kupffer tiene un papel clave. El principal estímulo para activarlas es el aumento del estrés oxidativo que se produce por el etanol, el acetaldehído y la endotoxina, probablemente a través del factor de transcripción nuclear NF- κ B, cuya activación aumentaría la expresión genética de diversas citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α ⁴.

Aunque el mecanismo molecular del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides no se conoce con precisión, parece claro que bloquean la acción de factores de transcripción como NF- κ B, lo

cual conduciría a una rápida e intensa inmunosupresión, con la consiguiente disminución de la inflamación hepática. No obstante, el bloqueo prolongado de NF- κ B puede incrementar la susceptibilidad a las infecciones. Es lícito especular que dicha secuencia de acontecimientos pudiera haber ocurrido en los pacientes tratados con esteroides —entre los cuales la mortalidad se concentró entre la segunda y octava semanas desde el inicio del tratamiento— sobre todo si se tiene en cuenta que en la HA existe un aumento de la endotoxemia, y muchos de estos pacientes son, además, cirróticos predispuestos a la translocación bacteriana intestinal.

La disrupción de la barrera intestinal y la subsecuente translocación de la bacterias y endotoxina es uno de los mecanismos primordiales del fallo multiorgánico, que es una de las causas de muerte principales en la HA grave. La infusión continua de nutrientes en el tracto intestinal mejora la función de barrera intestinal y es posible que éste sea el principal mecanismo por el cual la NE ejerza su efecto terapéutico “primario” en la HA grave. Sin embargo, este efecto no es inmediato y necesita tiempo, lo cual explicaría la mortalidad precoz observada en el grupo tratado con NE.

Si estas hipótesis fuesen ciertas, cabría esperar que NE y corticosteroides tuvieran efectos sinérgicos en el tratamiento de la HA grave y que la asociación de ambos tratamientos pudiera mejorar la evolución de estos enfermos. Una primera experiencia piloto con esta estrategia, en 12 enfermos con HA grave, parece sugerirlo así: sólo 2 pacientes fallecieron en las 4 semanas de tratamiento, y la mortalidad a largo plazo (con un seguimiento que osciló entre 2 y 12 meses) fue nula⁵.

Podría decirse que el estudio de Cabré et al implica un cambio conceptual sobre la acción terapéutica de la NE en la HA. En los estudios de Mendenhall et al y Kearns et al los beneficios de

la NE se atribuían al hecho de que ésta se asociaba a una mayor ingesta caloricoproteica y, por tanto, se consideraban directamente vinculados a su efecto nutricional tradicional. En cambio, en este último estudio la ingesta caloricoproteica fue comparable en ambos grupos terapéuticos, de modo que los beneficios de la NE se atribuyen, entre otros posibles mecanismos, a su efecto trófico específico sobre el intestino.

La vieja hipótesis de que la hepatopatía alcohólica es una enfermedad de origen nutricional ha sido abandonada ante las evidencias del papel de los mediadores inmunológicos de la inflamación en la patogenia de la enfermedad. El papel de la barrera intestinal y el efecto de la NE sobre la misma mantiene, sin embargo, aviva la idea de la existencia de “factores nutricionales” en la HA grave.

Bibliografía



1. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner R, García-Pont P, Goldberg SJ, 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.
2. Cabré E, Gassull MA. Metabolic and nutritional interventions in the treatment of alcoholic hepatitis. In: Leuschner U, James O, Dancygier H, editors. *Falk Symposium 121: Steatohepatitis (NASH and ASH)*. London: Kluwer Academic Publishers, 2001: p. 305-16.
3. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-36.
4. Lindros KO. Alcoholic liver disease: Pathobiological aspects. *J Hepatol* 1995;23(Suppl 1):7-15.
5. Álvarez MA, Lorenzo-Zúñiga V, Morillas R, Domènech E, García-Planella E, Bernal I, et al. Pauta corta de corticoides y nutrición enteral total en la hepatitis alcohólica grave. Estudio piloto [abstract]. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:99.