



R E V I S T A M É D I C A PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 12 NÚMERO 1

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

ENERO - ABRIL

2023

CARTA AL EDITOR:

Avances terapéuticos en el manejo de la hepatitis alcohólica: hallazgos prometedores

Therapeutic improvements in the handling of alcoholic hepatitis: encouraging findings

AUTORES:

Juan Santiago Serna Trejos

Stefanya Geraldine Bermudez Moyano

Juan Pablo Lenis González

REVISTAS.UNICA.EDU.PE

INDEXADA EN:



Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Avances terapéuticos en el manejo de la hepatitis alcohólica: hallazgos prometedores

Therapeutic improvements in the handling of alcoholic hepatitis: encouraging findings

Serna-Trejos Juan Santiago^{1,a}, Bermudez-Moyano Stefanya Geraldine^{2,b}, Lenis-González Juan Pablo^{3,c}.

1. Departamento de Epidemiología, Universidad Libre – Seccional Cali. Cali, Colombia; Departamento de Docencia Universitaria, Universidad Piloto - Bogotá, Colombia; Grupo interdisciplinario de investigación en epidemiología y salud pública, Cali, Colombia, Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali- Colombia.
2. Hospital Universitario del Valle, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali- Colombia.

3. Hospital Carlos Holmes Trujillo, Programa de riesgo cardiovascular, Cali- Colombia.
 - a. <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>
 - b. <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>
 - c. <https://orcid.org/0000-0001-9004-475X>

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v12i1.518>

Sr. editor:

La hepatitis alcohólica (HA) supone un síndrome clínico, cuya presentación está relacionada a insuficiencia hepática aguda y crónica, condicionando altas tasas de mortalidad a corto y mediano plazo de aproximadamente el 40% de los pacientes que son diagnosticados dentro del primer mes de su primera presentación clínica de HA(1). En el manejo del paciente con HA, es necesario establecer previamente un diagnóstico oportuno, sobre todo en aquellos pacientes que tengan o estén en condición de cirrosis hepática. Dado lo anterior se precisa de biopsia de forma oportuna para confirmar el diagnóstico asociado a criterios clínicos relacionados a signos y síntomas claros como: ictericia de aparición reciente o empeoramiento de la misma asociado a un consumo excesivo crónico de alcohol de hasta al menos 6 semanas antes de la presentación, elevación de las enzimas hepáticas hasta 1.5 veces el valor basal y en ausencia de otras condiciones hepáticas que expliquen un cuadro de hepatitis aguda(infeccioso , medicamentosos, entre otras) (2)

El alcohol es reconocido como una hepatotóxina, responsable de generar daño directo a la mucosa intestinal mediante mecanismo como: necro-apoptosis de hepatocitos y macrófagos dando como resultado disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, que son características clásicas de la fisiopatología de las enfermedades hepáticas asociadas con el alcohol. Lo anterior es mediado por múltiples citoquinas que se han estudiado en el eje intestino-hígado, cuya respuesta inmune induce daño tisular, explicando así el uso de esteroides como primera línea de tratamiento en la HA. Sobre los mecanismos influyentes se ha centrado la realización de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) para proponer estrategias de manejo alternas y novedosas que busquen nuevas tasas de efectividad y seguridad en el manejo de la HA (3). De esta manera se constituyen en función de su mecanismo de acción, los siguientes mecanismos terapéuticos en el manejo de la HA: Acción sobre el eje intestino-hígado; agentes antiinflamatorios, antioxidantes y fármacos regenerativos (figura 1).

El primer grupo de fármacos probados se relacionan con el eje intestino-hígado, su creación se encamina en la disminución de la translocación bacteriana dada por la acción de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. El bloqueo de acción de LPS esta se encuentra en ECA mediante la utilización de agentes como el calostro bovino hiperinmune purificado (IMM-124E), los cuales ejercen su acción mediante respuesta inmune humoral con la activación de anticuerpos IgG en contra de los diferentes LPS. Otro sustento del avance significativo en el manejo de la HA, es la relacionada con el uso de probióticos como agentes terapéuticos en estadios graves, como *Lactobacillus rhamnosus*, el cual se encuentra en seguimiento de sus desenlaces en etapa de ECA(4,5).

La acción antiinflamatoria de nuevos fármacos para HA está dada por diversos mecanismos de señalización mediante receptores TLR4, buscando antagonizar la acción inflamatoria de la interleucina-1 (IL-1). Tal es el caso de la Anakinra, empleado en la HA, dicho medicamento también tiene acción en estados como la artritis reumatoide y sepsis (6). Otra vía interesante de bloqueo de inflamación es la que se relaciona con el bloqueo de la apoptosis y necrosis, a través de la inhibición de la acción de las enzimas "caspasa", Emricasan es un inhibidor de caspasas, sin embargo, en la ejecución de su ECA no se ha logrado determinar su dosificación exacta en condiciones de HA (7).

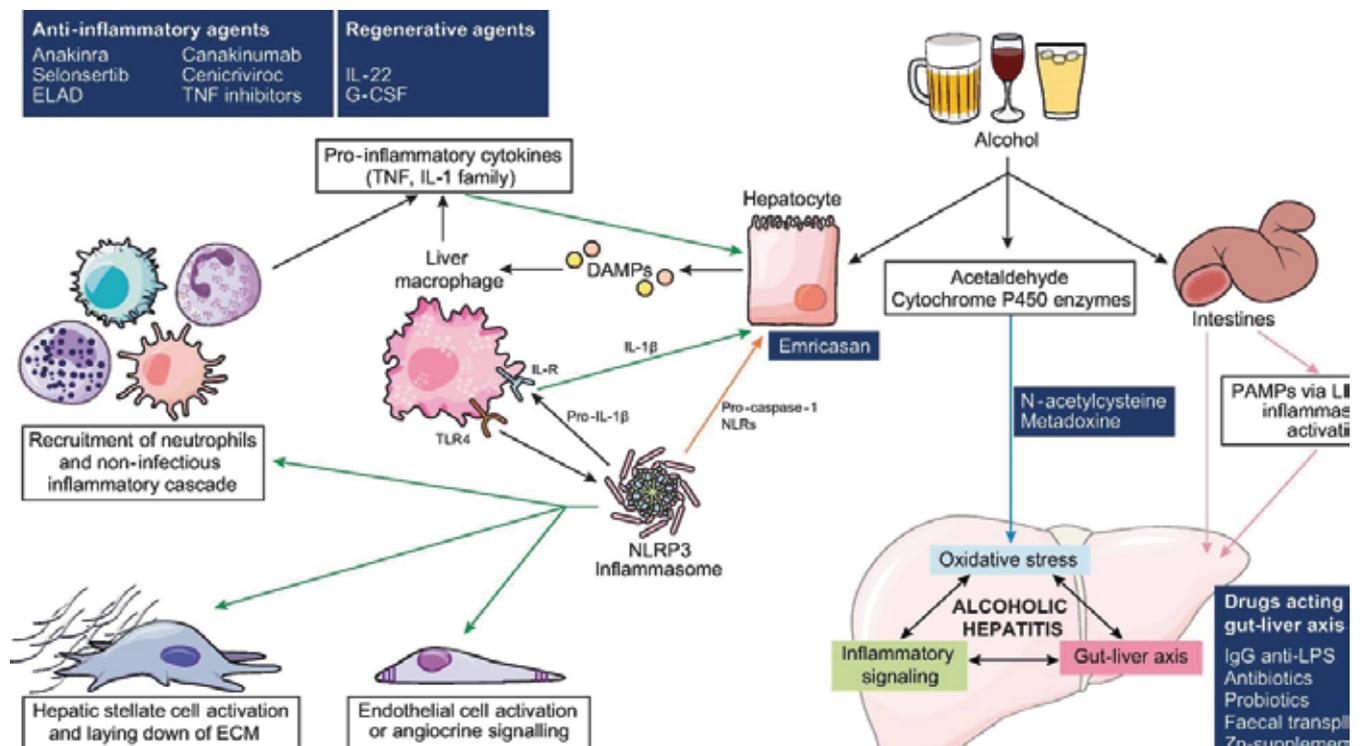
Los mecanismos regenerativos están encaminados en potencializar la acción regenerativa propia del hígado. Lo anterior está

apoyado en el uso de medicamentos que se encuentran en ECA que buscan la neutralización del factor de necrosis tumoral (TNF), como lo son: Infliximab y Etanercept. Estos fármacos coadyuvan en la acción antiinflamatoria, dada la acción antagonista del TNF que pueden llegar a tener, lo que hacen este tipo de mecanismos propicio en el manejo de la HA (8,9).

El mecanismo de oxidación en la HA está dado por la inflamación crónica y generación de especies reactivas del oxígeno, asociados a un alto estrés oxidativo, lo cual deriva en un importante daño hepatocelular. La inhibición de esta acción aún carece de validez, dado que fármacos como la Silimarina y Vitamina E, no han mostrado beneficio clínico alguno. Por lo anterior se requiere de más ECA que indaguen de beneficios planteados sobre modelos de hipótesis del beneficio clínico de antioxidante en la HA (10). Fármacos como la Metadoxina se asociaron solamente a beneficios a corto plazo relacionados con mayor tasa de supervivencia a 3-6 meses(11).

En el manejo de la HA constituyen conductas basadas inicialmente en el empleo de agentes esteroideos, sin embargo el uso de nuevas terapias para la HA, como el uso de las mismas de forma combinada, como el trasplante hepático a corto plazo, son necesarios a considerar. Los avances suponen hallazgos alentadores en el manejo de esta patología dados los hallazgos parciales en ECA, por lo que resulta imprescindible la generación de más ECA para la vigilancia de perfiles de vigilancia y eficacia de estos.

Figura 1. Principales blancos de acción de los nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis alcohólica.



Tomada y adaptada de: Singal AK, Shah VH. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. J Hepatol [Internet]. 2019;70(2):305–13. Available from: doi:10.1016/j.jhep.2018.10.026 (12).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-USmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res* [Internet]. 2016;40(7):1390–402. Available from: doi:10.1111/acer.13108
- Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* [Internet]. 2016;150(4):785–90. Available from: doi:10.1053/j.gastro.2016.02.042
- Singal AK, Louvet A, Shah VH, Kamath PS. Grand Rounds: Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(2):534–43. Available from: doi:10.1016/j.jhep.2018.05.001
- University Virginia Commonwealth. Safety and Efficacy of IMM 124-E for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis (TREAT). *Clin Trials* [Internet]. 2016; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968382?term=NCT01968382&rank=1>
- Bull-Otterson L, Feng W, Kirpich I, Wang Y, Qin X, Liu Y, et al. Metagenomic Analyses of Alcohol Induced Pathogenic Alterations in the Intestinal Microbiome and the Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG Treatment. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(1):4–13. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0053028
- Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JFA, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* [Internet]. 1997;25(7):1115–24. Available from: doi:10.1097/00003246-199707000-00010
- Frenette CT, Morelli G, Shiffman ML, Frederick RT, Rubin RA, Fallon MB, et al. Emerican Improves Liver Function in Patients With Cirrhosis and High Model for End-Stage Liver Disease Scores Compared With Placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;17(4):774–783.e4. Available from: doi:10.1016/j.cgh.2018.06.012
- Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Etanercept in the Treatment of Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008;135(6):1953–60. Available from: doi:10.1053/j.gastro.2008.08.057
- 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* [Internet]. 2004;39(5):1390–7. Available from: doi:10.1002/hep.20206
- Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2011;31(10):1432–48. Available from: doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02604.x
- Higuera-De la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J, Serralde-Zúñiga AE, Abdo-Francis JM, Gutiérrez-Reyes G, et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic Hepatitis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2014;13(3):343–52. Available from: doi:10.1016/s1665-2681(19)30863-4
- Singal AK, Shah VH. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(2):305–13. Available from: doi:10.1016/j.jhep.2018.10.026



Correspondencia:

Nombre: Juan Santiago Serna - Trejos
Correo electrónico: juansantiagosernatrejos@gmail.com

Cómo citar

Serna-Trejos Juan Santiago, Bermudez-Moyano Stefanya Geraldine, Lenis-González Juan Pablo. Avances terapéuticos en el manejo de la hepatitis alcohólica: hallazgos prometedores. *Rev méd panacea* 2023;12(1): 23-25.

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v12i1.518>