

2018



A.A.E.E.H

Asociación Argentina para el Estudio
de las Enfermedades del Hígado

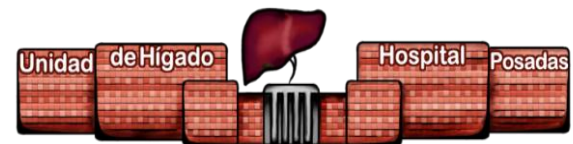
**SIMPOSIO INTERNACIONAL
DE HEPATOLOGÍA / "Enfermedad Hepática Alcohólica"**

22 y 23 de Junio de 2018 - Sheraton Libertador Hotel - Buenos Aires

Alcohol como cofactor de otras enfermedades hepáticas

Eduardo Fassio

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas



Alcohol como cofactor de otras enfermedades hepáticas

Influencia del consumo de alcohol sobre:

- **Hepatitis C**
- **Hepatitis B**
- **Hemocromatosis**
- **Colangitis biliar primaria**
- **Hígado graso no alcohólico**

Alcohol como cofactor de otras enfermedades hepáticas

Influencia del consumo de alcohol sobre:

- **Hepatitis C**
- **Hepatitis B**
- Hemocromatosis
- Colangitis biliar primaria
- **Hígado graso no alcohólico**

Alcohol como cofactor en Hepatitis C

- **Influencia del consumo de alcohol sobre:**
 - ✓ **Niveles de replicación viral del HCV.**
 - ✓ **Progresión de la fibrosis y evolución a la cirrosis.**
 - ✓ **Desarrollo de hepatocarcinoma.**
 - ✓ **Respuesta al tratamiento antiviral (basado en interferon).**

Alcohol como cofactor en Hepatitis C

- **Influencia del consumo de alcohol sobre:**

- ✓ **Niveles de replicación viral.**

- ✓ P

- ✓ D

- ✓ R

Meta-análisis de 14 estudios demostró que no hay asociación entre el consumo de alcohol y los niveles de carga viral del HCV ($p=0.29$)

feron).

Anand & Thornby, Gut 2005

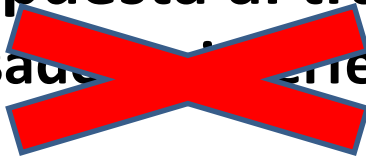
Alcohol como cofactor en Hepatitis C

- **Influencia del consumo de alcohol sobre:**

- ✓ Niveles de replicación viral
- ✓ Progresión de la fibrosis y
- ✓ Desarrollo de hepatocarcinoma.

- ✓ **Respuesta al tratamiento antiviral**
(basado en interferon).

La historia de consumo excesivo de alcohol no modifica la respuesta al tratamiento con AADs



Alcohol como cofactor en Hepatitis C

- **Influencia del consumo de alcohol sobre:**
 - ✓ Niveles de replicación viral del HCV.
 - ✓ **Progresión de la fibrosis y evolución a la cirrosis.**
 - ✓ Desarrollo de hepatocarcinoma.
 - ✓ Respuesta al tratamiento antiviral

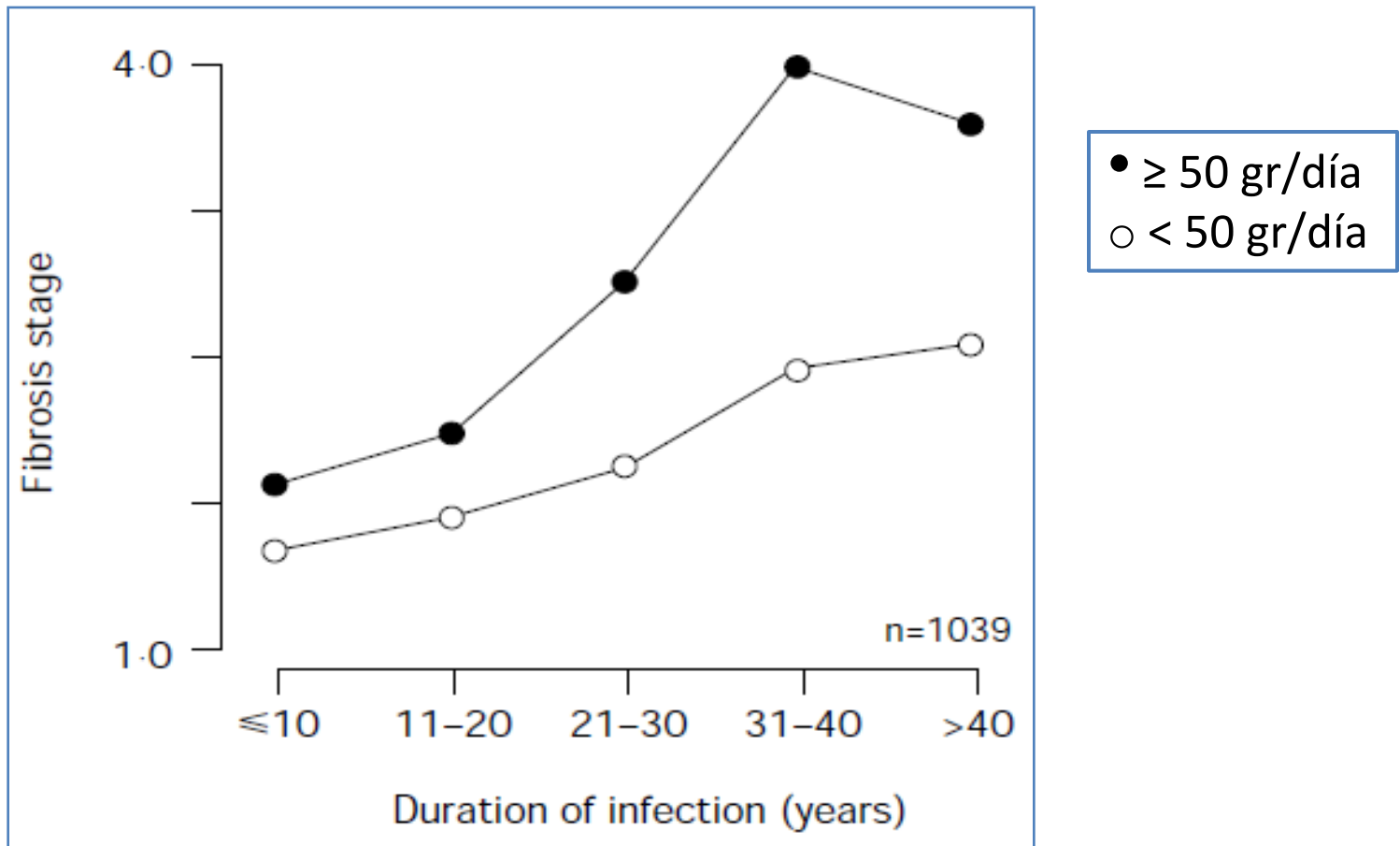
Efectos del alcohol sobre la progresión de la fibrosis en la hepatitis C

- **Estudio horizontal:**
 - ✓ **1157 pacientes con hepatitis crónica C y duración estimada de la infección**
 - ✓ **sin tratamiento previo**
 - ✓ **Con una biopsia hepática con evaluación de la fibrosis (METAVIR)**
- **9 variables fueron analizadas como potencialmente modificadoras de la progresión**
(edad, sexo, duración de la infección, edad en el tiempo de la infección, genotipo, carga viral, factor de riesgo para la infección, consumo de alcohol, actividad inflamatoria).

Efectos del alcohol sobre la progresión de la fibrosis en la hepatitis C

- 3 factores independientes fueron asociados con un aumento en la progresión de la fibrosis:
- **Edad > 40 años en el tiempo de la infección**
- **Sexo masculino**
- **Consumo de alcohol \geq 50 gr/d**

Asociación entre grado de fibrosis y duración de la infección de acuerdo al consumo de alcohol



Tasa de progresión de la fibrosis de acuerdo al consumo de alcohol

Consumo de alcohol/día (gr)	N	Tasa de progresión de la fibrosis/año	Progresión a la cirrosis (años)
0	598	0.125 (0.111-0.143)	32 (28-36)
1-49	330	0.143 (0.118-0.160)	28 (25-34)
≥ 50	111	0.167 (0.133-0.174)	24 (23-30)

Consumo de alcohol ≥ 50 gr/día aumenta la progresión de la fibrosis en 37% con respecto a los abstinentes

Estudio longitudinal: Desarrollo de cirrosis en la hepatitis C asociada a transfusión

- Seguimiento de 836 pacientes que habían sido incluidos en 3 estudios prospectivos de hepatitis post-transfusional
- Desarrollo de cirrosis* fue mayor en pacientes con hepatitis C post-transfusión (**17%**) que en los controles (3%) ($p < 0.001$)
- Pacientes con **hepatitis C post-transfusión**: riesgo **7.8 veces mayor** (IC 95, 4-15.1) de desarrollar cirrosis que los controles
- Pacientes con **hepatitis C + uso de alcohol "heavy",**** → riesgo **31 veces mayor** (IC 95, 11.4-84.5) de desarrollar **cirrosis que los controles** (sin HCV ni alcohol)

*mediana 15 años desde la transfusión

** ingesta de alcohol ≥ 80 gr/día

Factores asociados con hepatopatía severa en pacientes con hepatitis C referidos a centros de Hepatología en Francia

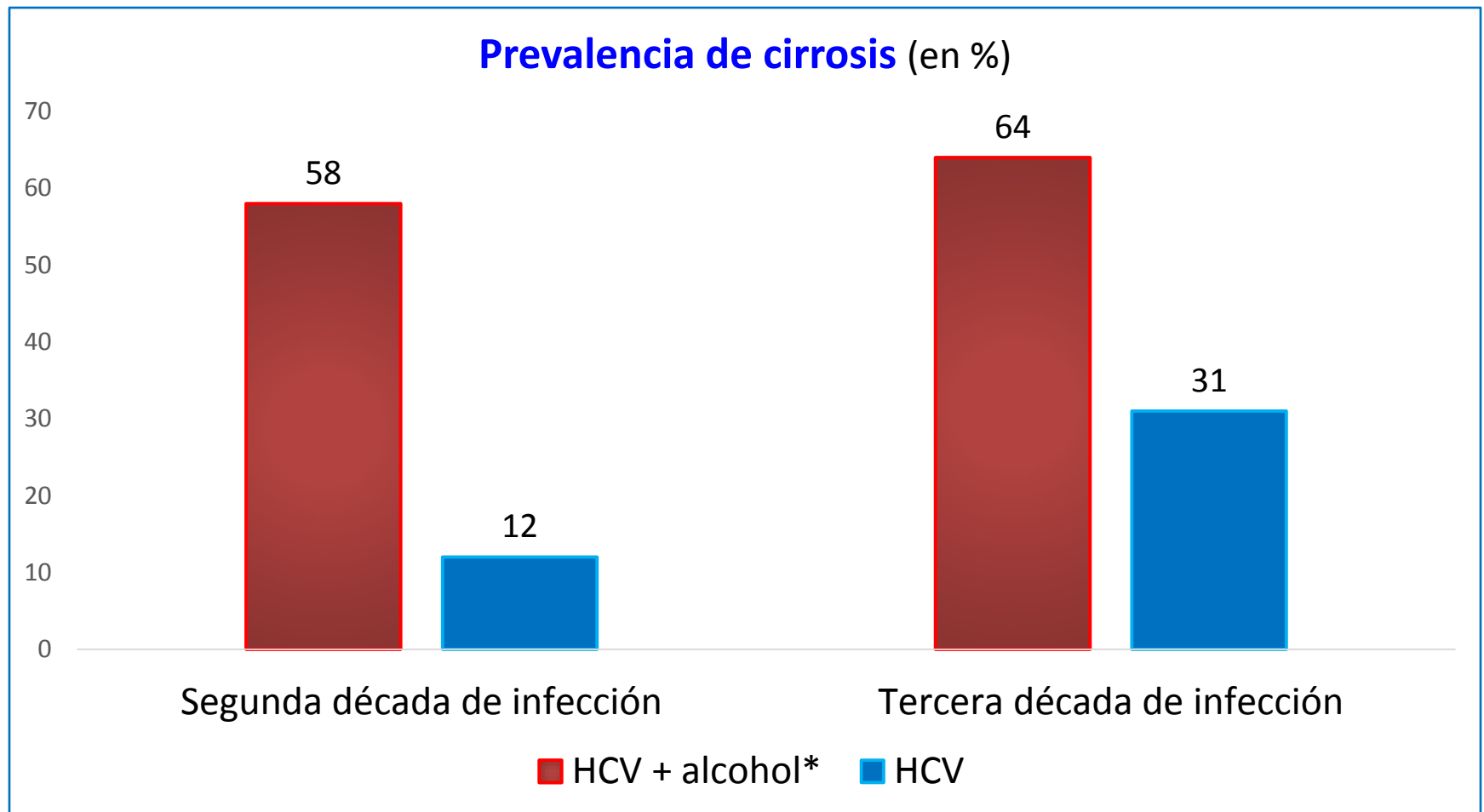
- N 3404 pacientes con HCV
- 1ª consulta a los centros de referencia de Hepatología
- Definición de hepatopatía severa:
 - Cirrosis ± descompensación
 - HCC
- Hepatopatía severa en 391 pacientes (11.5%)
- **Objetivo: analizar variables asociadas con hepatopatía severa**

	Odd Ratio	IC 95%
Género masculino	1.4	1.0-1.9
Edad > 39 años	3.8	2.7-5.3
Consumo excesivo de alcohol*	2.6	1.9-3.5
HIV (+)	1.9	1.1-3.3

*>28 vasos/sem en hombres, > 21 en mujeres

Delarocque-Astagneau et al, Ann Epidemiol 2005

Impacto del alcohol sobre la progresión histológica de la hepatitis C



* > 60 gr/d en hombres, > 40 gr/d en mujeres, por más de 5 años

Influencia del alcohol sobre la progresión de la hepatitis C: un meta-análisis

- n 20 estudios → + de 15.000 pacientes con hepatitis crónica C, 64% hombres
- **21% eran “heavy drinkers”** (definición muy heterogénea)
 - >560 gr/semana en 8 estudios
 - >350 gr/semana en 3 estudios
 - >420 gr/semana en 1 estudio
 - >420 gr/sem en hombres, >280 gr/sem en mujeres en 1 estudio
 - >504 gr/sem en mujeres, >420 gr/sem en mujeres
 - >240 gr/semana en 2 estudios
 - >260 gr/semana en 1 estudio
 - >210 gr/semana en 1 estudio

Influencia del alcohol sobre la progresión de la hepatitis C: un meta-análisis

- Resultado a comparar entre *heavy drinkers* y controles:
 - ✓ Fibrosis avanzada en 4 estudios
 - ✓ Cirrosis en 13 estudios
 - ✓ Cirrosis descompensada en 2 estudios
 - ✓ Cirrosis y/o HCC en 1 estudio

Resultado del meta-análisis

- **Riesgo Relativo agrupado de enfermedad severa asociado con la ingesta de alcohol excesiva** (rango 210-560 gr/sem) **en pacientes con hepatitis C fue de 2.14** (IC 95%, 1.61-2.85) (p<0.0001)

Efectos del alcohol sobre la incidencia de hepatocarcinoma en la hepatitis C

Ingesta de alcohol aumenta el riesgo de HCC en la cirrosis compensada por HCV: estudio prospectivo

- Seguimiento prospectivo de 192 pacientes con cirrosis compensada por HCV en 15 centros de Bélgica
- HBV y HIV negativos
- Seguimiento mediana 58 meses
- 68 pacientes con RVS al tratamiento antiviral
- **Objetivo:** determinar el impacto de la **ingesta de alcohol** y de la **erradicación viral** sobre la incidencia de HCC

Análisis multivariado

	Hazard ratio (IC 95%)	p
Edad	1.06 (1.02-1.09)	<0.001
Ingesta de alcohol durante el seguimiento	3.43 (1.5-7.9)	0.004
Erradicación viral	0.12 (0.02-0.9)	0.04

Cuál es el efecto de la ingesta moderada de alcohol sobre la hepatitis C?

Ingesta de alcohol moderada aumenta la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C

- Estudio retrospectivo
- 78 pacientes con hepatitis C e **ingesta de alcohol < 40 gr/d**
- 2 biopsias hepáticas, separadas por 6.3 años
- Cuestionario sobre hábitos de ingesta de alcohol
- **Resultados histológicos separan a los pacientes en 2 grupos:**
 - Fibrosis progresiva (n 44)
 - Fibrosis no progresiva (n 34)

Datos demográficos y de alcohol para los pacientes con fibrosis progresiva (n 44) y no progresiva (n 34)

Variables	Fibrosis progresiva (n 44)	Fibrosis no progresiva (n 34)	P
Sexo (M/F)			NS
Edad en la BH inicial			NS
Edad en la BH final			NS
Tiempo entre BHs	6.5 (3.9-10.6)	5.5 (2.5-7.7)	NS
Cantidad total de OH (gr de etanol)	15.400 (3.300-36.600)	3.900 (900-14.500)	0.007
Alcohol por día (gr)	5.7 (2.0-16.0)	2.6 (1.1-7.7)	0.03
Frecuencia de uso de OH (días/año)	34.5 (21-75)	8.2 (6-25)	0.006
Cantidad consumida en cada ocasión	4 (3-8)	3 (2-6)	NS

Ingesta de alcohol moderada aumenta la progresión de la fibrosis en pacientes con hepatitis C

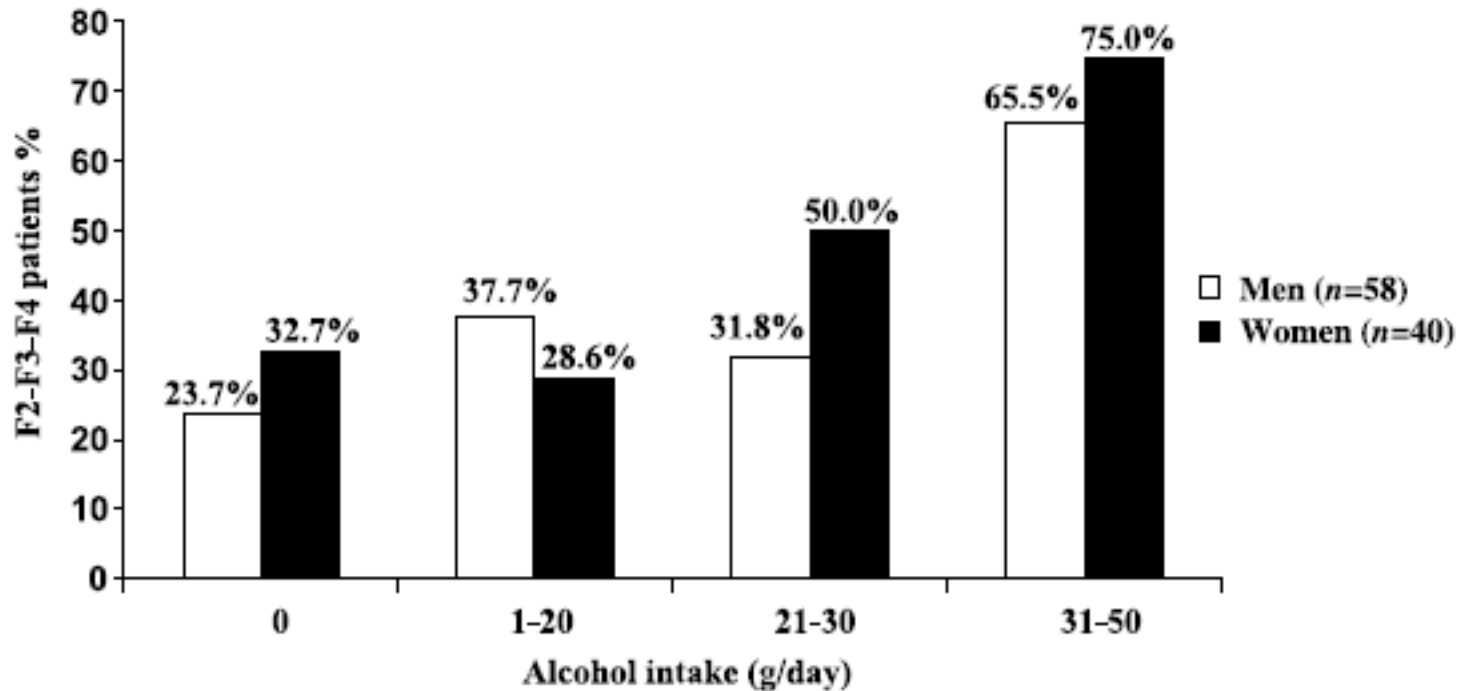
- Análisis de regresión logística múltiple:
 - ✓ **Frecuencia del uso de alcohol/año** (días/año)
 - ✓ **Tiempo entre biopsias**

fueron independientemente asociados con la progresión de la fibrosis

- Discusión: resultados demostraron que la **ingesta de cantidades moderadas de alcohol puede aumentar la progresión de la fibrosis** y que la **frecuencia de días de uso de alcohol podría ser más importante** que la cantidad consumida en cada ocasión

Impacto del consumo moderado de alcohol sobre la fibrosis en hepatitis C

Porcentaje de pacientes con fibrosis F2-F4



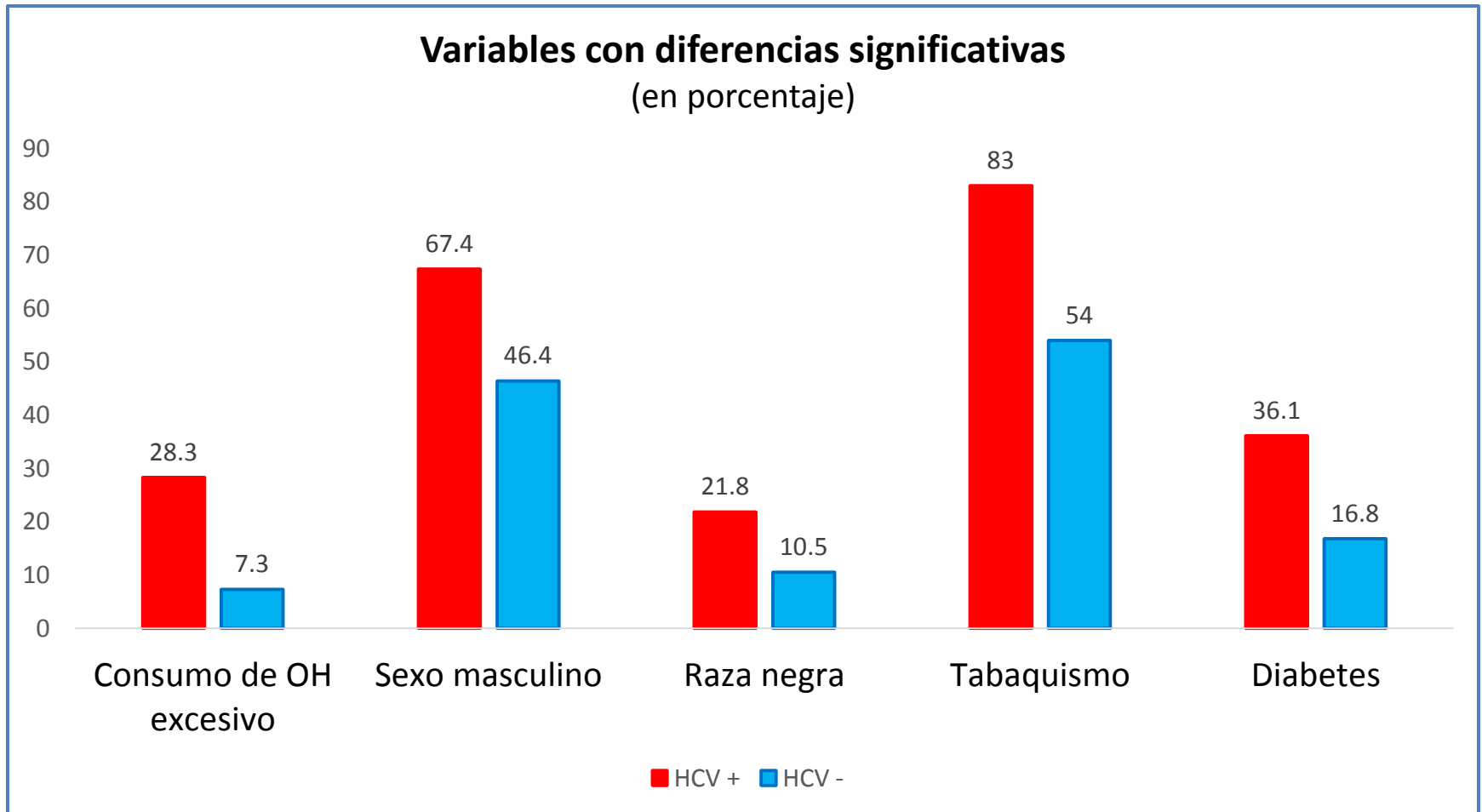
En hombres, la prevalencia de F2-F4 aumentó con ingesta > 31 gr/d

En mujeres, aumentó con ingesta > 21 gr/d

Efectos del consumo de alcohol sobre la mortalidad global y de causa hepática en la hepatitis crónica C

- n 8.985 participantes en NHANES III, n 218 con hepatitis C
- Seguimiento 178 meses en controles, 163 meses en HCV
- Resultados primarios: mortalidad global y de causa hepática en relación con la ingesta de alcohol:
 - Moderada: 0-19 gr/d
 - Excesiva: 20-30 gr/d
 - Heavy: > 30 gr/d

Características de los participantes en el estudio de acuerdo al status de HCV (NHANES III)



Sin diferencias en obesidad e hipertensión arterial

Consumo de alcohol y mortalidad global en hepatitis crónica C (NHANES III)

Hazard ratios e IC 95% de mortalidad global para personas con hepatitis C, en comparación con personas sin hepatitis C, de acuerdo al consumo de alcohol

Consumo de alcohol (n)	Mortalidad de todas las causas	p
Con historia previa de consumo de OH (n 60)	2.33 (1.2-4.5)	0.0116
Sin historia de consumo de alcohol (n 14)	2.52 (0.8-7.3)	0.088
Consumo de OH moderado (h 20 gr/d) (n 99)	2.29 (1.4-3.9)	0.0023
Consumo de OH excesivo (20-29 gr/d) (n 23)	7.63 (1.5-39.3)	0.0157
Consumo de OH <i>heavy</i> (>30 gr/d) (n 22)	3.50 (1.2-10.1)	0.0219



Efectos del consumo de alcohol sobre la mortalidad global y de causa hepática en la hepatitis crónica C

Discusión

- “.... éste es el primer estudio que documenta los efectos combinados del consumo de alcohol y la hepatitis C sobre la mortalidad global y la hepática. **Esto es especialmente importante para pacientes que consumen cantidades moderadas de alcohol (h. 20 gr/d).....**
- La debilidad más importante es el tamaño de muestra pequeño de pacientes con hepatitis C.....

Efectos del consumo de alcohol sobre la hepatitis crónica C

Conclusiones

-  En pacientes con hepatitis crónica C, la ingesta de alcohol >210 gr/semana aumenta en forma significativa el riesgo de progresión de la fibrosis, la prevalencia de cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma.
-  Con la información disponible en el momento actual, no se puede reconocer un nivel de consumo de alcohol que sea considerado como “seguro” para pacientes con hepatitis C.

Efectos del consumo de alcohol sobre la hepatitis B

Mortalidad relacionada con hepatitis crónica B en Francia: rol del consumo de alcohol

- Revisión de los certificados de defunción en Francia, año 2001
- Incidencia de mortalidad por HBV → 2.2/100.000 habitantes
- Consumo de alcohol excesivo* en 15%
- **Edad en el tiempo de la muerte fue significativamente menor en**
 - **pacientes con HBV + consumo de alcohol** (media 52 años, IC 95%, 45-57) **que en**
 - **pacientes con HBV sin consumo de alcohol** (media 64 años, IC 95%, 56-74) ($p < 0.05$)

*≥ 350 gr/sem en hombres, ≥ 280 gr/sem en mujeres

Consumo de alcohol “heavy” aumenta el riesgo de hepatocarcinoma en la hepatitis crónica B

Consumo de alcohol “heavy” y riesgo de HCC en la hepatitis crónica B

Autor (país)	Diseño del estudio	n	Seguimiento (años)	Ingesta de alcohol	Riesgo relativo para HCC*
Donato (Italia)	Casos-control	464 HCC vs 824 controles	N.D.	≥ 60 gr/d	2.13
Lin (Taiwan)	Cohorte retrospectiva	632 cirrosis por HBV vs 132 cirrosis por HBV+OH	2.9-5.2	≥ 80 gr/d	1.33
Ikeda (Japón)	Cohorte prospectiva	610 con HBV	4.1	500 Kg (acumulativo)	8.37

***Diferencias son significativas en los 3 estudios**

Consumo de alcohol leve/moderado: aumenta el riesgo de HCC en la hepatitis crónica B?

Consumo de alcohol leve/moderado y riesgo de HCC en la hepatitis crónica B

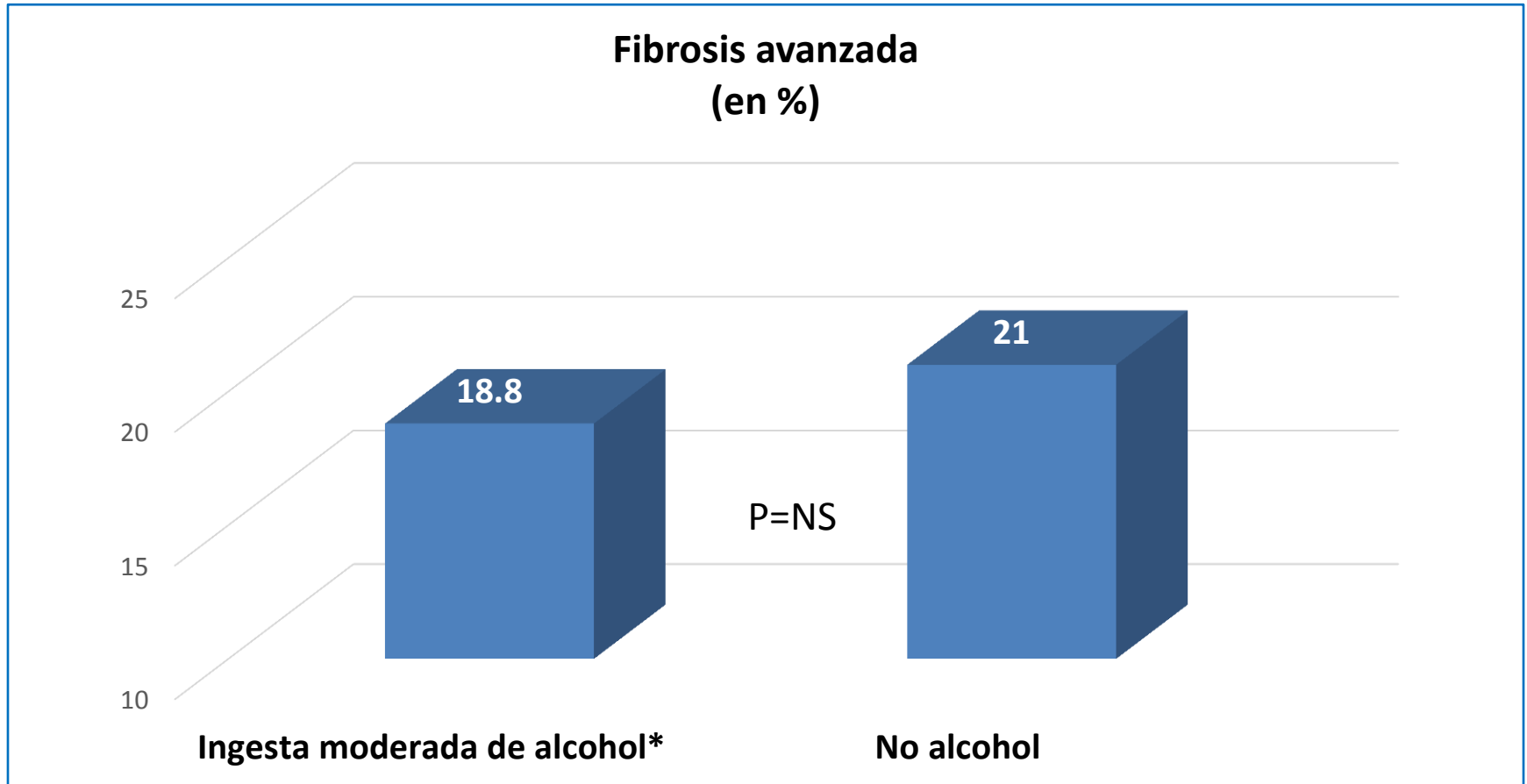
Autor (país)	Diseño del estudio	n	Seguimiento (años)	Ingesta de alcohol	R.R para HCC (IC 95%)
Chen (Taiwan)	Cohorte prospectiva	3653 con HBV	11	≥ 4 d/sem por > 1 año	1.6 (1.1-2.4)
Wang (Taiwan)	Cohorte prospectiva	2416 hombres con HBV	7.8	≥ 4 d/sem por > 1 año	1.28 (0.8-2.1)*

*Diferencia no significativa con respecto a los abstinentes

Chen et al, JAMA 2006;
Wang et al, Cancer Causes Control 2003

Efecto del consumo moderado de alcohol sobre la fibrosis hepática

n 1041 pacientes asiáticos con HBV, estudiados por FibroScan[®]



* <30 gr/d en hombres, <20 gr/d en mujeres

Ong et al, Liver Int 2011

Efectos del consumo de alcohol sobre la hepatitis crónica B

Conclusiones



Información disponible es muy limitada



En pacientes con hepatitis crónica B, la ingesta de alcohol >60 gr/día aumenta en forma significativa el riesgo de aparición de hepatocarcinoma.

Efectos del consumo leve a moderado de alcohol sobre el hígado graso no alcohólico

- **Por definición:**
 - ✓ **< 30 gr/d en hombres**
 - ✓ **< 20 gr/d en mujeres**

**Consumo de alcohol moderado:
Es perjudicial o benéfico?
en pacientes con hígado graso no alcohólico**

**Pro: Moderate Alcohol Use Is
Beneficial in Nonalcoholic
Steatohepatitis**

*Scott McHenry, MD, Saad Alghamdi, MD, and
Mauricio Lisker-Melman, MD*

**(Con)
Patients With Nonalcoholic
Steatohepatitis Should Be Abstinent
From Alcohol Use**

Maham Lodhi, M.D., Jaimin Amin, M.D., and Sheila Eswaran, M.D.

Pro: Moderate Alcohol Use Is Beneficial in Nonalcoholic Steatohepatitis

- Mortalidad cardiovascular es la causa líder de muerte es pacientes con esteatohepatitis no alcohólica
- Uso moderado de alcohol se asocia con:
 - ✓ menor incidencia de mortalidad CV
 - ✓ disminución en prevalencia de síndrome metabólico
- Uso moderado de alcohol se asocia con menor prevalencia de hígado graso y de esteatohepatitis (NASH)

“French paradox”

- A pesar de tener altas tasas de consumo de grasas saturadas y de tabaquismo, la población francesa tenía la menor mortalidad CV de Europa.

Proyecto MONICA de la OMS, 1988



Estudios epidemiológicos demostraron **asociación inversa entre el consumo moderado de vino y la mortalidad coronaria**^{1,2}

Meta-análisis mostró que la ingesta de alcohol “responsable” se asocia a **menor prevalencia de síndrome metabólico**³

Meta-análisis (13 estudios, n≈200.000) → ingesta de vino (hasta 150 ml/día) **redujo el riesgo de eventos vasculares en 32%**⁴

Meta-análisis (15 estudios, n +300.000) → consumo moderado de alcohol **reduce en 30% la incidencia de diabetes**⁵

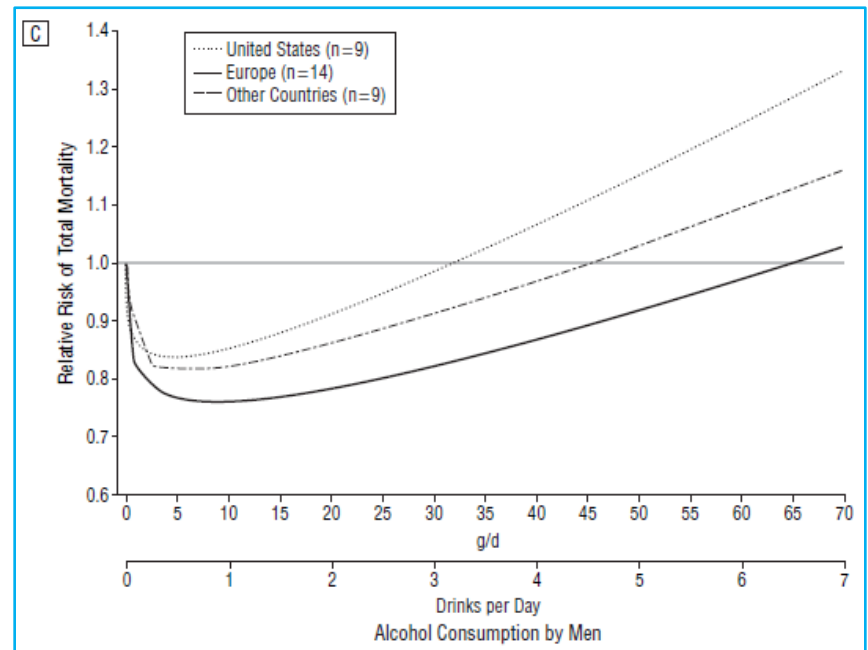
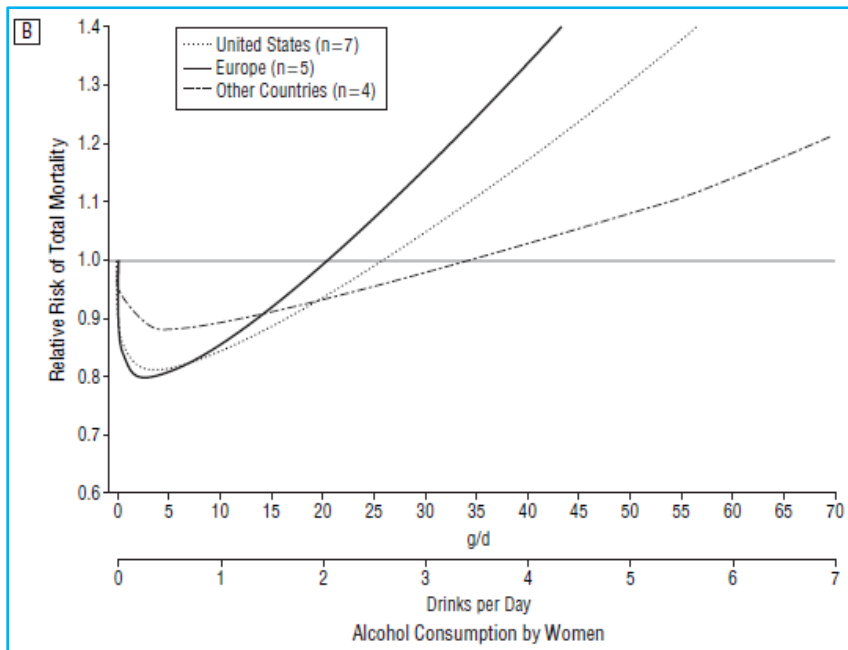
¹St Leger, Lancet 1979; ²Fuchs, NEJM 1995; ³Alkerwi, Atherosclerosis 2009; ⁴Di Castelnuovo, Circulation 2002;

⁵Koppes, Diab Care 2005

Relación entre consumo de alcohol y mortalidad total

Meta-análisis de 34 estudios prospectivos (n≈1.000.000)

Relación en forma de “J”



Niveles bajos de consumo de alcohol (hasta 1-2 *drinks*/d en mujeres, hasta 2-3/d en hombres) se asocian inversamente con la mortalidad

Consumo de alcohol moderado y prevalencia de hígado graso

- 8 estudios (la mayoría de Oriente) evaluaron la prevalencia de hígado graso (usualmente por ecografía) en personas que reciben chequeos médicos, comparando entre aquellos con consumo de alcohol leve/moderado (CAM) versus abstemios
- Meta-análisis (n 43.175 adultos, 30.791 abstemios, 12.384 CAM):
 - ✓ **CAM se asoció con reducción del riesgo de hígado graso**
 - ✓ OR **0.684**, IC 95%, 0.58-0.80, $p < 10^{-5}$
 - ✓ Independiente de variables como BMI
 - ✓ Efecto protector es mayor en mujeres (53%) que en hombres (30%)



- el diagnóstico ecográfico de HG es subjetivo..... casi todos los estudios son de Oriente.....



• Cuáles son los resultados histológicos?

Consumo de alcohol moderado y prevalencia de esteatohepatitis (*NASH*) entre los pacientes con HGNA

- Estudio del NASH Clinical Research Network → pacientes con HGNA con BH revisada por los patólogos centrales
- Se comparan 2 grupos:
 - n 331 pacientes con consumo ≤ 20 gr/d
 - n 251 abstemios (*lifetime*)
- Objetivo primario: **analizar asociación de consumo leve de alcohol con el diagnóstico de NASH**
- Bebedores **OR 0.56**, (IC 95%, 0.39–0.84, $p = 0.002$) de tener NASH en comparación con los abstemios.

Consumo de alcohol moderado y prevalencia de esteatohepatitis (*NASH*) entre los pacientes con HGNA

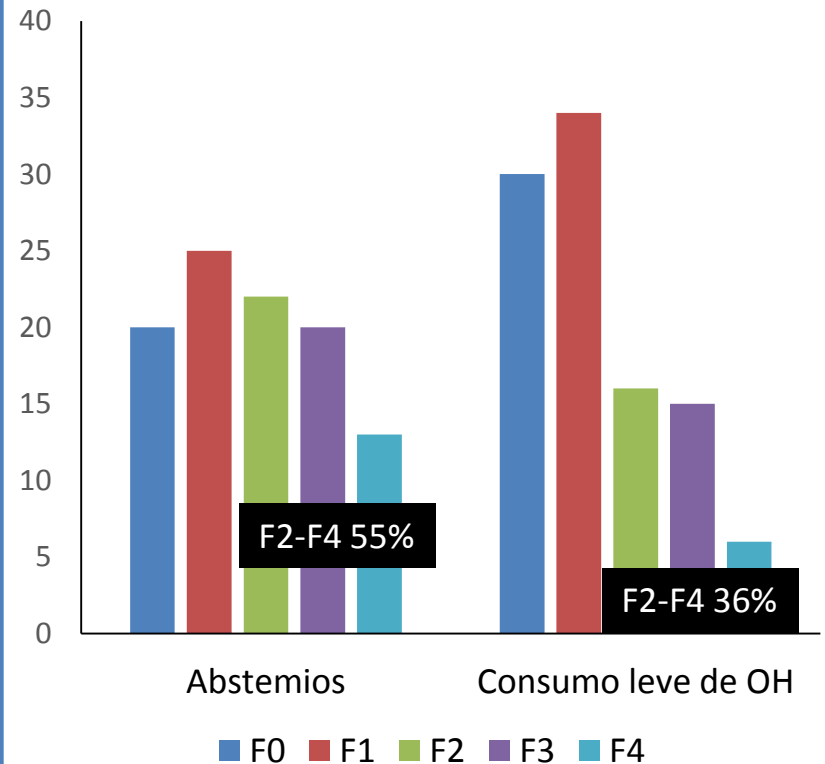
Resultados secundarios

Bebedores modestos:

- **OR 0.56** (IC 95, 0.41-0.77) para **fibrosis**
- **OR 0.66** (IC 95, 0.48-0.92) para **balonización celular**

con respecto a los abstemios




Prevalencia de los diversos grados de fibrosis



Otros estudios que muestran asociación de CAM con resultados histológicos favorables

ORIGINAL ARTICLE

Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease

Hannes Hagström^{a,b} , Patrik Nasr^{c,d} , Mattias Ekstedt^{c,d}, Stergios Kechagias^{c,d} , Kristina Önnérhag^e, Emma Nilsson^e, Fredrik Rorsman^f, Reza Sheikhi^f, Hanns-Ulrich Marschall^g, Rolf Hultcrantz^{a,b} and Per Stål^{a,b}

Scand J Gastroenterol 2017

Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease

Hellan K. Kwon¹, Joel K. Greenson² and Hari S. Conjeevaram¹

1 Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

2 Department of Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

Liver Int 2014

Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese

JOHN B. DIXON,* PRITHI S. BHATHAL,† and PAUL E. O'BRIEN*

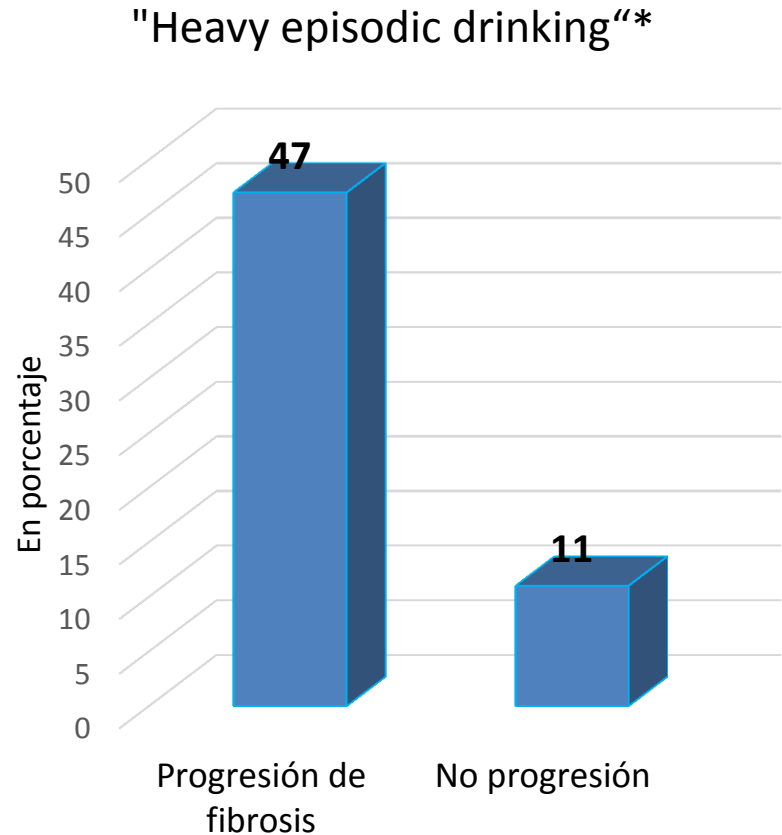
*Monash University Department of Surgery, Alfred Hospital, and †Department of Pathology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

Gastroenterology 2001

Consumo de alcohol se asocia con progresión de la fibrosis hepática en HGNA

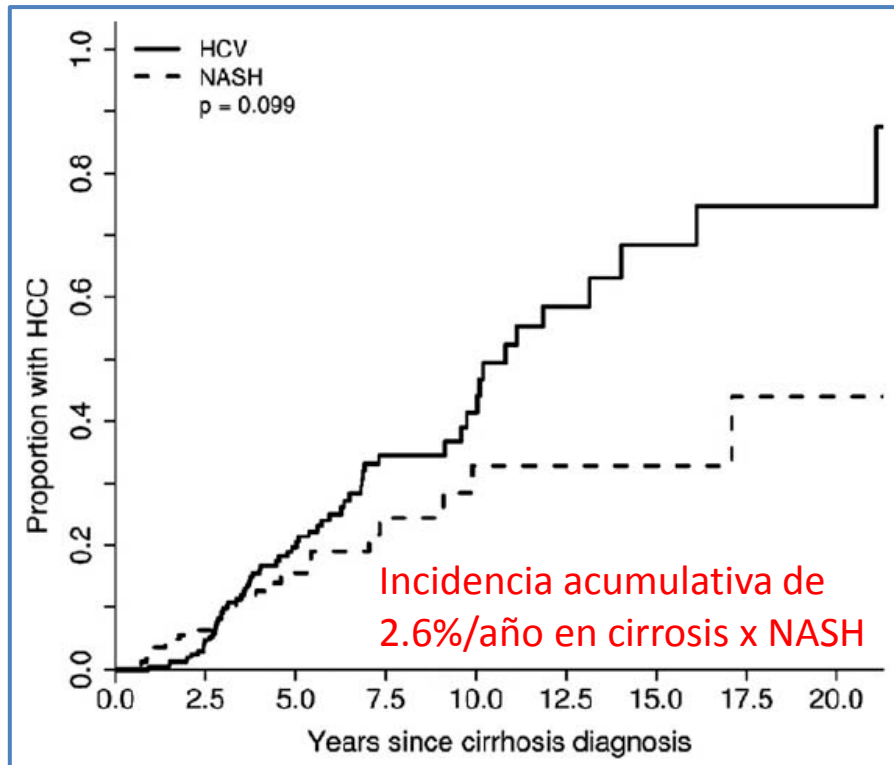
- 71 pacientes con biopsias hepáticas pareadas, separadas por 13.8 años
- Progresión significativa en 17 (24%)
- Análisis multivariado:
 - Resistencia a la insulina
 - *“heavy episodic drinking”* *

fueron independientemente asociados con la progresión de la fibrosis



*Más de 60 gr en hombres, más de 48 gr en mujeres, consumidos en una ocasión, al menos 1 vez/mes

Incidencia de HCC en pacientes con cirrosis por NASH



Factores de riesgo

- Análisis multivariado:
 - ✓ **Edad** en el diagnóstico de cirrosis
 - ✓ **Cualquier grado de consumo de alcohol** (HR 3.8, IC 95, 1.6-8.9, p=0.002)

Independientemente asociados con el desarrollo de HCC

Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Should Be Abstinent From Alcohol Use

- Hay mecanismos patogénicos compartidos y puede haber sinergismo entre *NASH* y *ASH*.
- Riesgo aumentado de hepatocarcinoma con el uso de alcohol.
- Ausencia de datos robustos para recomendar el uso moderado de alcohol en pacientes con HGNA.
- Consumo de alcohol moderado está pobremente definido.
- Puede conducir a errores en la comunicación entre médicos y pacientes.

Efectos del consumo leve a moderado de alcohol sobre el hígado graso no alcohólico

- **Estudios han mostrado que el consumo de alcohol leve a resultados favorables cardio-metabólicos**
- **Estudios de tipo horizontal (demuestran asociación pero no relación causa-efecto) han sugerido que consumo leve de alcohol se asocia a menor prevalencia de esteatosis y de NASH**
- **“Ventana” entre las dosis “benéficas” y las perjudiciales es muy estrecha.**
- **No se debe recomendar el uso de alcohol como una terapia.**

Muchas gracias por su atención!

Dr Eduardo Fassio
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas

