

# Guías de Práctica Clínica de EASL: Tratamiento de la Hepatopatía Alcohólica

European Association for the Study of the Liver\*<sup>†</sup>

## Introducción

La hepatopatía alcohólica (HPA) es la causa de enfermedad hepática avanzada más prevalente en Europa. Sin embargo, la inversión en investigación para esta enfermedad ha sido escasa, a pesar de la significativa implicación que tiene en la salud de los Europeos. Esta diferencia está reflejada mediante el índice ETOh - tasa de mortalidad estimada en la población, en función de los estudios realizados sobre una enfermedad en concreto. La puntuación ETOh para la HPA es de 358, en comparación con 1,4 en la hepatitis B, 4,9 en la hepatitis C y 15,2 en la cirrosis biliar primaria [1].

En los últimos años se ha definido mejor la historia natural de la HPA y los mecanismos que conllevan a la progresión de la enfermedad, y se han identificado nuevas dianas terapéuticas [2]. Además, importantes investigaciones clínicas han establecido un marco definido para la evaluación de nuevas terapias, concretamente en pacientes con esteatohepatitis alcohólica (EHA).

La HPA es una patología compleja, cuyo manejo exitoso depende de la integración de todas las competencias en materia de salud pública, epidemiología, conductas adictivas y daño orgánico inducido por el alcohol. Tanto las intervenciones primarias para reducir el abuso del alcohol como las intervenciones secundarias, para prevenir la morbilidad asociada a su consumo, dependen de la acción coordinada de equipos multidisciplinares organizados tanto a nivel local, nacional e internacional.

Estas guías están basadas, en gran medida, en las cuestiones planteadas durante la conferencia monográfica de la EASL sobre HPA, que tuvo lugar en Atenas en 2010. Las guías tienen tres objetivos principales: (1) proporcionar a los médicos recomendaciones clínicas; (2) destacar el hecho de que el alcohol puede causar enfermedades hepáticas graves (esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis), que pueden coexistir en un mismo paciente; (3) identificar áreas de interés para investigaciones futuras, incluyendo ensayos clínicos.

La evidencia y las recomendaciones que constan en esta guía se

han clasificado según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) [3]. Así pues, la fuerza de las recomendaciones refleja la calidad de la evidencia subyacente. Se han publicado los principios del sistema GRADE. La calidad de la evidencia en estas guías de práctica clínica (GPC) se ha clasificado en uno de los tres niveles siguientes: alta (A), moderada (B) o baja (C). El sistema GRADE ofrece dos grados de recomendación: fuerte (1) o débil (2) (Tabla 1). La GPC considera, pues, la calidad de la evidencia: cuanto mayor es la calidad de la evidencia, más probable es que esté justificada una recomendación fuerte; cuanto mayor es la variabilidad de los valores y las preferencias, o cuanto mayor es la incertidumbre, más probable es que esté justificada una recomendación más débil.

## Carga de la HPA

### *Carga de morbilidad y lesiones asociadas al consumo de alcohol*

El consumo de alcohol es responsable del 3,8% de las muertes a nivel mundial y de un 4,6% de años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad (AVAD) debido a muerte prematura [4]. La carga atribuible en Europa, con un 6,5% de las muertes y un 11,6% de los AVAD atribuibles al alcohol, supone la proporción más alta de problemas de salud y muertes prematuras debidas al alcohol de todas las regiones de la OMS [4,5]. Europa muestra grandes diferencias en cuanto a la proporción de género: las muertes atribuibles al alcohol en el caso de hombre y mujeres es del 11,0% y 1,8%, respectivamente. Entre los jóvenes encontramos una gran morbilidad asociada, con una tasa de mortalidad debida al consumo de alcohol del 10% en mujeres jóvenes y del 25% en hombres jóvenes.

### *Proporción de HPA en Europa*

La proporción de cirrosis compensada de causa enólica entre la población general y los grandes bebedores es desconocida. El desarrollo de técnicas diagnósticas no invasivas para detectar fibrosis hepática (por ejemplo: elastografía, marcadores séricos) podría ayudar a aclarar estos aspectos. Un reciente estudio francés indica que el abuso de alcohol supone más de una tercera parte de los casos de fibrosis hepática [7]. La manera más aproximada de determinar la proporción de HPA sería mediante la mortalidad por cirrosis hepática, aunque como se discutirá más adelante, tiene sus limitaciones. Las tasa de mortalidad debida a cirrosis hepática varía considerablemente entre los países europeos [8], siendo hasta 15 veces superior en el país con mayor mortalidad debida a la cirrosis hepática respecto al de menor mortalidad [9]. Sin embargo, Europa está básicamente dividida en dos, ya que los estados del este de Europa muestran una tendencia superior a la del resto.

Palabras clave: Hepatopatía alcohólica, Guías de práctica clínica EASL; Patogénesis; Diagnóstico; Tratamiento.

Recibido el 4 de abril de 2012. ; aceptado el 4 de abril de 2012.

\*Correspondencia: EASL Office, 7 rue des Batoiters, CH 1205 Ginebra, Suiza. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.

Correo electrónico: easloffice@easloffice.eu.

<sup>†</sup>Autores: Presidencia: Philippe Mathurin; Antoine Hadengue; Ramon Bataller. Miembros de la Guía de Práctica Clínica: Giovanni Addolorato; Patrizia Burra; Alastair Burt; Juan Caballeria; Helena Cortez-Pinto; Chris P. Day; Ewan H. Forrest; Antoni Gual; David A. Leon; Anna Lligoña; Peter Jepsen; Sebastian Mueller; Georges-Philippe Pageaux; Tania Roskams; Helmut K. Seitz; Felix Stickel. Representante de los Miembros de Gobierno de EASL: Mark Thursz.

Revisores: Sylvie Naveau; Tim Morgan; Frederik Nevens.



## Disclaimer:

The Spanish version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Tabla 1: Grados de la evidencia y las recomendaciones (adaptado del sistema GRADE).

Grados de evidencia	Notas	Símbolo
Calidad alta	Es muy improbable que una mayor investigación modifique la confianza atribuida a la estimación del efecto	A
Calidad moderada	Es probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y pueda modificarla	B
Calidad baja o muy baja	Es muy probable que una mayor investigación tenga una influencia importante en la confianza atribuida a la estimación del efecto y es probable que pueda modificarla. Toda estimación del efecto es incierta	C
Grados de recomendación	Notas	Símbolo
Está justificada una recomendación fuerte	Los factores que influían en la fuerza de la recomendación incluían: la calidad de la evidencia, los resultados de presunta importancia para el paciente y el coste	1
Recomendación más débil	Variabilidad en preferencias y valores o mayor incertidumbre: más probable que esté justificada una recomendación débil. La recomendación se hace con menor certidumbre: coste o consumo	2

En los últimos 30 años, la tendencia en cuanto a mortalidad por cirrosis hepática ha mostrado patrones muy diversos entre países. Aproximadamente la mitad de países europeos, incluyendo Alemania, Austria, España, Francia, Italia y Portugal, además de Hungría y Rumanía, han experimentado un importante descenso en la mortalidad por cirrosis hepática [9], mientras que países más nórdicos como Finlandia, Irlanda o Reino Unido [10], así como otros países del este como Estonia, Lituania, Polonia y Rusia han visto incrementadas sus tasas. Por lo que respecta a ingresos hospitalarios debidos al alcohol, por ejemplo, y paralelamente a la tendencia al alza de la mortalidad por cirrosis hepática, los ingresos hospitalarios y los ingresos en unidades de cuidados intensivos de pacientes con HPA, han aumentado considerablemente en el Reino Unido [13].

*Limitaciones al estimar la proporción de HPA*

Es difícil establecer cómo varía y qué tendencia sigue la HPA a nivel internacional. La mayoría de países disponen de datos de mortalidad por hepatopatía, y en este sentido, la mortalidad por cirrosis hepática se utiliza habitualmente como el indicador de elección. Sin embargo, no es posible determinar con certeza qué muertes por cirrosis son debidas al alcohol y cuáles son de causa no alcohólica. De hecho, un número indeterminado de muertes por causa enólica podría no estar registrado como tal en el certificado de defunción debido a que el médico forense podría optar por no especificar explícitamente que el alcohol es la causa de la muerte [14]. La magnitud de este sesgo es desconocida, pero probablemente varía en función del país, sexo, edad y época. Es por este motivo que se prioriza el análisis de la mortalidad por cirrosis hepática, independientemente de la causa de ésta [15].

*Tipo de alcohol y patrones de consumo*

Existen diferencias considerables entre los distintos países europeos en términos de consumo de alcohol per cápita, bebida más consumida y la proporción en la cual un bebedor puede consumir una cantidad sustancial de alcohol en un episodio (consumo compulsivo de alcohol) [6]. Con el fin de proponer una definición consensual, el Instituto Nacional de Abuso de Alcohol y Alcoholismo ha definido el consumo compulsivo de alcohol como el consumo de 5 o más copas (hombres) o de 4 o más copas (mujeres), en un período aproximado de 2 horas [16]. Estas diferencias en cuanto al tipo y patrón de consumo tienden a crear una línea divisoria entre el Este y Oeste de Europa [17]. Mientras que el consumo de alcohol per cápita está estrechamente vinculado a las

tasas de mortalidad por cirrosis hepática en todos los países [18], se desconoce si el resto de conductas asociadas al consumo de alcohol en una población están relacionados con el riesgo [19,20]. Existen varios aspectos a considerar al respecto: primero, además del volumen ingerido, ¿afecta el tipo de bebida alcohólica consumida [21]?; segundo, el beber hasta la intoxicación (conocido como consumo compulsivo de alcohol) ¿implica un mayor riesgo?; tercero, ¿en qué medida podrían contribuir en la aparición de HPA el consumo de otras sustancias hepatotóxicas que se añaden al alcohol [20,22,23]? Este tipo de bebidas, por ejemplo, incluye licores de frutas que se consumen frecuentemente en Hungría, bebidas fermentadas caseras típicas de Rusia y otras partes de la antigua Unión Soviética.

*Umbral de riesgo de consumo de alcohol para la aparición de cirrosis alcohólica*

Un importante aspecto de las políticas de salud pública referente al alcohol ha sido intentar establecer un límite seguro para su consumo. Éste gira alrededor de la creencia de que el consumo moderado de alcohol es cardioprotector [27,28]. De ser real dicho efecto positivo, podría compensar la gran cantidad de consecuencias negativas para la salud que derivan de su consumo, incluso moderado. Sin embargo, en el caso de ciertas patologías como la cirrosis hepática no existe razón para creer que este efecto umbral existe, ya que el riesgo aumenta abruptamente con la cantidad de alcohol consumida. En un metaanálisis que estudiaba la relación entre cirrosis y la cantidad de alcohol ingerida, aquellos pacientes que tomaban más de 25 g de etanol al día tenían un riesgo mayor de padecer cirrosis que los no bebedores [29]. Un metaanálisis más reciente encontró un riesgo mayor de muerte por cirrosis hepática en aquellas personas que bebían entre 12- 24 g de etanol al día [30]. De hecho, entre las mujeres se vio un aumento significativo entre aquellas que tomaban hasta 12 g diarios. Estas cantidades (< 25 g/día) son bastante más bajas que los niveles recomendados por la mayoría de servicios de salud pública sobre los niveles de seguridad globales de consumo. La evidencia en humanos hasta la fecha, por tanto, sugiere que si existe un umbral, es muy bajo, y de hecho puede ser difícil de detectar debido a limitaciones en la medición del consumo por debajo de los 10- 12 g por día.

Remarcar que ningún metaanálisis ha sido capaz de distinguir entre los efectos del consumo diario de los efectos del consumo “compulsivo”. En este sentido, se sabe poco acerca de las consecuencias de los “atracones” de alcohol. Son necesarios estudios clínicos y experimentales que definan el papel de los “atracones”

en la patogénesis de la HPA y los mecanismo subyacentes. Por último, el riesgo de cirrosis está probablemente relacionado con el período de tiempo en el que una persona ha bebido de forma regular, y no solamente con la cantidad de alcohol ingerida.

Por el contrario, hay evidencia de que dejar de beber en cualquier momento de la historia natural de la enfermedad reduce su progresión y la aparición de complicaciones de la cirrosis.

*Repercusiones en la Salud Pública*

A pesar de que no está clara la proporción exacta y la evolución de la HPA en Europa, no hay duda de que en muchos países es considerable o está aumentando. Aunque las mejoras en el tratamiento son esenciales, el desarrollo de políticas a nivel poblacional para reducir los niveles de consumo nocivo y peligroso son una prioridad. En términos más generales, se tiene más constancia de las consecuencias sociales, económicas y en salud derivadas del consumo excesivo de alcohol, siendo necesarias la rápida implementación de políticas para reducir los daños producidos por este [31]. Varios metaanálisis han evaluado la eficacia y el coste-eficacia de diferentes medidas en áreas de actuación específicas [32]. Las medidas más rentables son aquellas que reducen la disponibilidad de alcohol, ya sea mediante el aumento del precio o la reducción del horario y lugares de venta, así como la aplicación de leyes sobre la edad mínima de compra.

*Afirmaciones*

- (1) El abuso del alcohol es una de las principales causas prevenible de hepatopatía a nivel mundial.
- (2) El consumo de alcohol per cápita está directamente relacionado con las tasas de mortalidad por cirrosis hepática en distintos países. Cualquier política basada en la evidencia en Europa necesitará implementar medidas de prevención destinadas a reducir el consumo enólico a nivel poblacional.
- (3) En los último años ha aumentando la prevalencia del consumo compulsivo de alcohol, sobre todo entre los jóvenes, sin embargo sus consecuencias a nivel hepático se desconocen.

*Recomendaciones*

- El consumo excesivo de alcohol debe abordarse mediante políticas basadas en la fijación de precios (**Recomendación A1**)
- Se debe restringir los puntos de venta de alcohol para controlar su consumo (**Recomendación A1**)
- La publicidad, directa o indirecta del alcohol debería estar prohibida (**Recomendación A1**)
- La atención primaria debería facilitar el acceso a programas de control de trastornos relacionados con el consumo de alcohol (**Recomendación A1**)

*Sugerencias para futuros estudios*

- (1) Son necesarios estudios epidemiológicos más amplios que empleen métodos no invasivos para establecer la prevalencia de los distintos tipos de enfermedad hepática por alcohol en la población.
- (2) Son especialmente necesarios estudios que evalúen a corto y largo plazo las consecuencias del consumo compulsivo de alcohol sobre la HPA.

**Manejo del abuso del alcohol y de la dependencia**

Un gran número de europeos son bebedores. Europa cuenta con la mayor tasa de consumo de alcohol per cápita (11 L de alcohol por año y persona de más de 15 años). El cincuenta por ciento de los europeos (58 millones de habitantes) beben excesivamente (> 40 g en el caso de los hombre y > 20 en el de las mujeres), con una mayor proporción entre los hombres y los jóvenes.

El abuso del alcohol y su dependencia deberían considerarse como dos entidades distintas de un mismo trastorno, según indica el nuevo Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5) . Según la CIE-10, el abuso del alcohol no se reconoce como una afección y, de hecho, la OMS utiliza los términos consumo de riesgo y consumo perjudicial de alcohol en lugar de utilizar abuso del alcohol. El término ‘bebedor de riesgo ‘ se utiliza comúnmente para definir a aquellas personas que beben en exceso.

Los pacientes con enfermedades hepáticas deben someterse a pruebas rutinarias que miden sus hábitos de consumo, mediante herramientas que hayan demostrado su fiabilidad [16]. Habitualmente se mide la ingesta de alcohol en gramos por día o gramos por semana. Los resultados se dan en unidades de bebida estándar (UBE) [33]. El valor de una UBE puede variar en función del país, pero en Europa la mayoría de países han establecido su valor entre 8 – 10 g de etanol. A pesar de que las UBEs pueden ser poco precisas, son fiables, ahorran tiempo y son particularmente útiles en la práctica clínica.

*Herramientas de cribado para detectar el abuso y dependencia al alcohol*

Los hábitos de bebida de los pacientes pueden recogerse mediante cuestionarios de cantidad/frecuencia y diarios retrospectivos (escalas temporales retrospectivas). Los primeros son los preferidos habitualmente debido a su simplicidad, pero deben incluir datos tanto de días laborales como de fines de semana. Una buena alternativa a los cuestionarios de cantidad/frecuencia son los instrumentos de cribado para detectar el riesgo de beber y la dependencia al alcohol. Muchas de estas herramientas han sido validadas y traducidas a otros idiomas, pero el test AUDIT (siglas en inglés de Alcohol Use Disorders Inventory Test) continúa siendo el estándar de referencia. Desarrollado por la OMS en 1982, ha demostrado ser sensible y específico en diversos países [34]. El AUDIT consta de 10 preguntas que analizan el consumo (1-3), la dependencia (4-6), y los problemas derivados del alcohol (7-10) (Tabla 2). Hay dos puntos de corte, uno para la dependencia y otro para el consumo de riesgo. El AUDIT C incluye solo las primeras 3 preguntas de AUDIT, siendo útil para detectar a los bebedores de riesgo [35,36]. El NIAAA (del inglés, National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) recomienda usar la tercera pregunta del AUDIT (¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?) como única pregunta de cribado, y si es positiva continuar con todo el test [16].

*Cribado de pacientes con trastornos psiquiátricos*

Los alcohólicos presentan una gran comorbilidad psiquiátrica. En general, según las encuestas realizadas las personas alcohólicas muestran una elevada prevalencia de trastornos de ansiedad, afectivos y esquizofrenia [37]. Tanto los trastornos de ansiedad como afectivos pueden ser independientes o derivados de la dependencia al alcohol. Los trastornos independientes deberán ser tratados específicamente mientras que los secundarios suelen desaparecer una vez comienza la deshabitación al alcohol.

**Tabla 2. Tets AUDIT [36].** Para resolver el AUDIT sume la puntuación obtenida de cada una de las 10 preguntas. Un total de 8 puntos en hombre menores de 60 años o de 4 puntos en adolescentes, mujeres y hombre mayores de 60 será considerado como un resultado positivo del test.

Preguntas	0	1	2	3	4
1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?	Nunca	Una o menos veces al mes	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 veces a la semana	4 o más veces a la semana
2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?	1 o 2	3 o 4	5 o 6	7, 8, o 9	10 o más
3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?	Nunca	Menos de una vez al mes	Mensualmente	Semanalmente	A diario o casi a diario
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?	No	Menos de una vez al mes	Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?	No	Menos de una vez al mes	Sí, pero no en el curso del último año		Sí, el último año

Los alcohólicos tienen un mayor riesgo de padecer otro tipo de adicciones, incluyendo a la nicotina. Suelen ser grandes fumadores y el tratamiento a la dependencia tabáquica requiere un soporte más intenso [38]. Las personas alcohólicas que además son politoxicómanos tienen un manejo más complejo y deberían ser tratados sistemáticamente en centros especializados.

Los datos sugieren que la dependencia al alcohol aparece 5 años antes de que el paciente sea derivado a un especialista. Es importante la coordinación entre hepatólogos y especialistas en el manejo de adicciones (psiquiatras, psicólogos y trabajadores sociales) con el objetivo de reducir la brecha de tiempo entre la aparición de signos y síntomas derivados de la dependencia al alcohol y la referencia de los pacientes a especialistas. Los hepatólogos deben promover la deshabitación tabáquica entre los pacientes con HPA, ya que el tabaco y el abuso de alcohol son factores sinérgicos para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y cáncer, incluyendo el hepatocarcinoma (CHC) [39].

### Manejo del síndrome de abstinencia

Es síndrome de abstinencia (SDA) es una situación grave que afecta a las personas con dependencia alcohólica que dejan o disminuyen de forma repentina el consumo de alcohol. El SDA leve o moderado suele aparecer a las 6-24h de haber dejado de beber, y entre los síntomas puede presentarse hipertensión, taquicardia, temblor, hiperreflexia, irritabilidad, ansiedad, cefalea, náuseas y vómitos. Estos síntomas pueden progresar a formas más severas de SDA, como delirium tremens, convulsiones, coma, parada cardíaca y muerte [40]. Las escalas de gravedad para el SDA se pueden utilizar en el manejo de pacientes. Sin embargo dichas puntuaciones no están lo suficientemente validadas en el ámbito de la HPA.

Las benzodiazepinas se consideran el tratamiento de elección para el SDA, ya que son eficaces reduciendo tanto los síntomas de abstinencia como el riesgo de convulsiones o de delirium tremens [41, 42]. Las benzodiazepinas de vida media larga (ej.: diazepam,

clordiazepóxido) son más efectivas frente a las convulsiones y el delirium, pero las benzodiazepinas de acción corta o intermedia (ej.: lorazepam, oxazepam) son más seguras en pacientes añosos y con insuficiencia hepática [43]. En Europa el clometiazol también se emplea para el tratamiento del SDA [44].

Teniendo en cuenta los efectos adversos de las benzodiazepinas en pacientes con hepatopatías y el potencial riesgo de abuso de estos fármacos, se han realizado estudios preliminares para identificar nuevos fármacos para el SDA, como: clonidina, atenolol, carbamazepina, ácido valproico, gammahidroxibutirato, topiramato, baclofeno, gabapentina y pregabalina [45]. A pesar de que no existe mucha evidencia al respecto, topiramato y baclofeno son los fármacos usados como primera línea para SDA [46, 47] y para prevenir recaídas.

### Tratamiento farmacológico de la dependencia al alcohol en pacientes con HPA

La abstinencia alcohólica representa un objetivo fundamental en pacientes con HPA ya que induce mejoría clínica en cualquiera de los estadios de la HPA. En el pasado, el disulfiram era el único fármaco disponible para tratar el alcoholismo. Su eficacia frente al alcohol es importante [48], sin embargo, no debería emplearse en pacientes con HPA ya que puede provocar hepatotoxicidad [49]. Recientemente, el mayor conocimiento que se tienen sobre la neurobiología del alcoholismo ha permitido desarrollar fármacos efectivos que complementan las terapias psicosociales, como la naltrexona [50] y el acamprosato [51]. Tanto naltrexona como acamprosato están aprobados para el tratamiento del alcoholismo; sin embargo, no se han estudiado en pacientes con cirrosis. Naltrexona, un antagonista opioide, ha sido ampliamente estudiado, sobre todo en su presentación oral [52]. Además, un ensayo amplio demostró la eficacia de una formulación intramuscular de naltrexona en el manejo del alcoholismo [53]. Sin embargo, dado su potencial de hepatotoxicidad, la naltrexona no se ha ensayado en pacientes con HPA, por lo que su uso en esta población no está

recomendado. El acamprosato, un modulador de los receptores del sistema glutamatérgico, y su eficacia en el manejo del alcoholismo se ha confirmado en un metaanálisis de 24 ensayos randomizados y controlados [54]. En base a ciertos ensayos clínicos, se ha aprobado el ácido gammahidroxibutírico en Italia y Austria para el tratamiento del alcoholismo, pero se requieren más estudios que lo justifiquen, debido al riesgo de abuso de este fármaco [55].

En lo que respecta a otros compuestos, topiramato, ondansetron y baclofeno parecen ser los tratamientos farmacológicos más prometedores para el alcoholismo [56]. Topiramato es un anticóncimial que ha demostrado eficacia y seguridad en la reducción del consumo elevado de alcohol [57]. Además, se ha observado una disminución en los niveles de enzimas hepáticas en pacientes tratados con topiramato [58]; sin embargo, el topiramato no se ha probado en pacientes con HPA. El ondansetron, agonista 5-HT<sub>3</sub>, también ha demostrado reducir la ingesta de alcohol, pero este efecto sólo se ha visto en bebedores de inicio reciente [59]. Algunos estudios sugieren que el baclofeno, un receptor agonista GABAB, aumenta la tasa de abstinencia y previene las recaídas en pacientes con dependencia alcohólica [60]. Además, baclofeno es, hasta la fecha, el único fármaco probado en pacientes con hepatopatía significativa, representando así una alternativa prometedora para pacientes con HPA. Un ensayo clínico demostró su eficacia y seguridad en promover la abstinencia en pacientes con cirrosis alcohólica [61], sin embargo, estudios confirmatorios en pacientes cirróticos son necesarios

#### El efecto de las intervenciones breves

Las intervenciones breves suelen llevarse a cabo a partir de entrevistas motivacionales [62]. Este método de entrevista tiene como objetivos que no se enjuicie ni exista confrontación. Su éxito depende en gran medida de la presentación de una retroalimentación (feedback) objetiva basada en la información aportada por el médico. La técnica contempla que las personas que asisten a una sesión de asesoramiento, evaluación o programa de prevención pueden estar en diferentes niveles de disposición para cambiar sus patrones de consumo de alcohol. Esta técnica además intenta que el paciente sea conocedor de los potenciales problemas, las consecuencias que se experimentan y los riesgos derivados de sus hábitos de consumo de alcohol. Un metaanálisis demostró la existencia de un impacto positivo de las intervenciones breves sobre el consumo de alcohol y la morbilidad relacionada con su consumo [62]. La revisión Cochrane más reciente demuestra que las intervenciones breves son efectivas en la reducción del consumo en una media de 57 g semanales en los hombres [63]. La evidencia no es tan concluyente en el caso de las mujeres y los menores de 16 años. Una intervención breve debe basarse, al menos, en el modelo de las cinco A (por su traducción en inglés): Preguntarle sobre su consumo de alcohol (Ask), aconsejarle para dejarlo o disminuir su consumo (Advice), evaluar la voluntad del paciente para hacerlo (Assess), ayudarlo a llevarlo a cabo (Assist) y acordar con él el seguimiento (Arrange).

Cuando a la intervención breve se le suma un componente emocional la probabilidad de éxito aumenta [64]. Los componentes necesarios para un abordaje motivacional son una actitud empática y colaboradora que considere la autonomía del paciente y favorezca la propia consecución de los objetivos acordados.

#### Recomendaciones

- Los hábitos de bebida de los pacientes deberían ser periódicamente monitorizados por el médico, mediante métodos que hayan demostrado fiabilidad. (**Recomendación A1**)
- El test AUDIT es el 'gold standard' para valorar el abuso y la dependencia al alcohol (**Recomendación B1**)
- Las benzodiacepinas son el tratamiento de elección en pacientes con síndrome de abstinencia agudo y HPA (**Recomendación A1**)
- Las intervenciones motivacionales breves deben emplearse rutinariamente en el manejo del trastorno por consumo de alcohol (**Recomendación A1**)
- En pacientes dependientes al alcohol que no tienen HPA avanzada, el disulfiram, la naltrexona y el acamprosato, combinados con asesoramiento, reducen el consumo de alcohol y la aparición de recaídas (**Recomendación A1**)
- Estos fármacos no se recomiendan en pacientes con HPA avanzada debido a sus potenciales efectos adversos (**Recomendación B1**)
- En pacientes con HPA avanzada, estudios recientes sugieren que el baclofeno es seguro y efectivo en la prevención de recaídas alcohólicas (**Recomendación B2**)

#### Sugerencias para futuros estudios

- (1) Son necesarios estudios colaborativos y multidisciplinarios compuestos por: epidemiólogos, especialistas en adicción y hepatólogos.
- (2) El impacto de las intervenciones breves sobre el pronóstico de la HPA avanzada debe ser evaluado.
- (3) Se necesitan más estudios de fármacos *anticraving* para su uso en la HPA avanzada.

#### Patogénesis de la HPA

El espectro de la HPA incluye: esteatosis simple, esteatohepatitis alcohólica (EHA), fibrosis progresiva, cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC). Aunque la mayoría de pacientes que consumen más de 60g de alcohol diarios (ej. ½ botella de vino o más de 1L de cerveza) desarrollan esteatosis, sólo una minoría progresa a EHA, y sólo el 10-20% acaban desarrollando cirrosis [65]. Diversos factores, incluidos los genéticos, modifican la susceptibilidad individual y la evolución clínica de la HPA [2]. Los mecanismos por los que se desarrolla la HPA no se conocen completamente. Se han desarrollado diversos estudios en modelos murinos sometidos a la ingesta crónica de alcohol (ej.: modelo de Tsukamoto-French o la dieta de Lieber-DiCarli). Sin embargo en estos modelos desarrollan enfermedad hepática moderada pero no fibrosis severa ni daño hepático. Se han realizado pocos estudios utilizando muestras de tejido hepático de pacientes con HPA. Estos estudios traslacionales son necesarios para explorar e identificar dianas terapéuticas para este tipo de pacientes [2]. La patogénesis varía en las diferentes etapas de la enfermedad.

#### Hígado graso alcohólico

Existen cuatro factores patogénicos principales: (1) Incremento de la producción de NADH debido a la oxidación del etanol, lo cual favorece la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos e inhibe su beta-oxidación [66]. (2) Aumento de la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo y desde los quilomicrones presentes en la mucosa intestinal hacia el hígado [66]. (3) El etanol inhibe la acción de la proteinquinasa activada por la adenosina monofosfa-

to (AMPK) [67], lo que resulta en un incremento de la lipogénesis y una disminución de la lipólisis al inhibir a los receptores alfa activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ) [68] y al estimular la proteína 1C de unión al elemento de respuesta a los esteroides (sterol regulatory element-binding proteins [SREBP-1c]) [69]. (4). El acetaldehído generado de la deshidrogenación del alcohol provoca daño mitocondrial al reducir la oxidación de NADH y daño microtubular al acumularse VLDL [66].

### *Esteatohepatitis alcohólica*

El hígado graso alcohólico pueden desarrollar inflamación parenquimatosa (principalmente por células polimorfonucleadas [PMN]) y daño hepatocelular, requisito previo para la evolución a fibrosis y cirrosis. En los casos graves de EHA en pacientes con patología avanzada, la EHA puede causar un importante daño hepático, un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal y está asociada a un peor pronóstico [70]. Son varios los factores que contribuyen al desarrollo de la EHA. (1) Los efectos tóxicos inducidos por el acetaldehído. Éste se une a proteínas [71] y al DNA [72] generando aductos proteicos y alteraciones funcionales, que estimulan al sistema inmune al considerarlos autoantígenos. El acetaldehído además, produce daño mitocondrial y afecta a la función del glutatión, provocando estrés oxidativo y apoptosis [73]. (2) Se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) con la consiguiente peroxidación lipídica y la unión al DNA formando aductos [74]. Las principales fuentes de generación de ROS incluyen: el citocromo CYP2E1 dependiente del MEOS (Sistema microsomal oxidativo), el sistema de transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, la citocromo reductasa dependiente de NADH y la xantina oxidasa [75, 76]. Por otra parte, la ingesta crónica de alcohol induce a la CYP2E1 que transforma el etanol en acetaldehído y paralelamente produce un exceso de ROS y radicales hidroxietilos [77]. (3) Las citoquinas proinflamatorias. Los metabolitos del alcohol y las ROS estimulan diversas vías de señalización intracelular como: NF $\kappa$ B, STAT-JAK, and JNK presentes en los hepatocitos, provocando la síntesis de diversos mediadores inflamatorios como TNF- $\alpha$  y citoquinas CXCL (como por ejemplo la interleuquina-8), así como la osteopontina [78]. El abuso de alcohol también produce cambios en la microbiota colónica e incrementa la permeabilidad intestinal, elevando la concentración sérica de lipopolisacáridos [79], que provoca la acción inflamatoria de las células Kupffer vía el CD4/TLR4 [80]. La consecuente situación inflamatoria a nivel hepático conlleva a la infiltración tisular por PMN, a la formación de ROS y daño hepatocelular. (4) El deterioro de la vía ubiquitina proteosoma da lugar a daño hepático y a la inclusión de tenofibrillas a nivel de los hepatocitos (por ejemplo cuerpos de Mallory-Denk) [81].

### *Progresión de la fibrosis*

Los pacientes con EHA pueden desarrollar fibrosis progresiva [82]. En la EHA, el tejido fibrótico se localiza habitualmente en las áreas pericentral y perisinusoidal hepáticas. En las etapas más avanzadas las bandas de colágeno son más evidentes y se puede observar fibrosis “en puentes”. Esta situación precede a la aparición de nódulos regenerativos y cirrosis hepática. No se conocen exactamente los mecanismos celulares y moleculares por los cuales se desarrolla cirrosis en la HPA [83]. Los metabolitos del etanol como el acetaldehído pueden activar las células hepáticas estelares (CHE), principales productoras de colágeno en el hígado dañado. Las CHE también pueden activarse de forma paracrina por: los hepatocitos dañados, las células de Kupffer activadas y los PMN infiltrantes. Estas células liberan mediadores fibrogénicos como factores de crecimiento (TGF $\beta$ 1, PDGF), citoquinas (leptinas,

angiotensina II, interleuquina-8 y TNF- $\alpha$ ), mediadores solubles (óxido nítrico), y ROS. Es importante destacar que en las EHA, las ROS estimulan las vías de señalización intracelular profibrogénica, incluyendo la ERK, la vía PI3K/AKT y la JNK [84]. Las CHE también regulan a TIMP-1 y disminuyen la acción de las metaloproteinasas, promoviendo la acumulación de colágeno. Además de las CHE, existen otras células capaces de sintetizar colágeno en la HPA, como los fibroblastos portales y las células madre derivadas de la médula ósea. Actualmente se está investigando si existen otros mecanismos, como la transición epitelio-mesénquima, que intervengan en la aparición de fibrosis hepática [85].

### *Sugerencias para futuros estudios*

- (1) Son necesarios nuevos modelos experimentales de HPA que contemplen daño hepatocelular y fibrosis.
- (2) Se requieren estudios transversales con pacientes con distintos grados de HPA para identificar nuevas dianas terapéuticas.
- (3) Deberían realizarse estudios que evaluaran la regeneración hepática en las HPA severa.

### **Factores de riesgo de progresión de la enfermedad en la hepatopatía alcohólica**

Los factores de riesgo de progresión de la fibrosis en la HPA se han analizado de dos formas: (1) comparando la prevalencia de dichos factores de riesgo en pacientes con y sin HPA fibrótica; (2) mediante estudios longitudinales que evalúan la evolución histológica. Los factores de riesgo pueden ser propios del huésped o ambientales o genéticos o adquiridos. Entre los factores ambientales o adquiridos que favorecen el desarrollo de HPA se encuentran la cantidad y el tipo de bebida alcohólica, la duración del abuso y los patrones de bebida. El sexo, la etnia, así como otras comorbilidades como el síndrome metabólico, la sobrecarga de hierro y la infección crónica por virus de la hepatitis son, respectivamente, factores genéticos o del huésped a destacar (Fig. 1). Cada vez más, se conoce el papel que los factores genéticos tienen en la aparición de HPA.

Existe una clara relación entre la dosis consumida de alcohol y la probabilidad de desarrollar HPA. La esteatosis alcohólica puede aparecer en el 60% de los individuos que toman > 60g de alcohol al día; y el riesgo de cirrosis es mayor en aquellos con un consumo diario superior a los 120g [86, 87]. Sin embargo, en algunas personas, dosis diarias más bajas también pueden dar lugar a un daño hepático considerable. El consumo de >40g de alcohol al día en los pacientes con esteatosis hepática no complicada incrementa el riesgo de progresión de la patología hasta en un 30%, y hasta en un 37% en aquellos pacientes con fibrosis alcohólica diagnosticada [65]. Sigue debatiéndose si el tipo de bebida consumida, por ejemplo: vino en contraposición a cerveza o licores, interviene en el riesgo de aparición de HPA [88, 89]; y tampoco está claro si el riesgo de la aparición de la enfermedad depende directamente del tipo de bebida o está relacionado con factores de confusión, como la dieta. Los patrones de consumo varían considerablemente entre los pacientes con HPA, pudiendo influir en el riesgo de HPA. A pesar de que estudios previos indicaban que el consumo esporádico compulsivo incrementaba el riesgo de padecer HPA [90, 91], un estudio prospectivo y monocéntrico ha señalado que los recientes incrementos de mortalidad relacionados con patología hepática en Reino Unido se deben a un consumo regular o diario de alcohol, y no a un consumo esporádico desmesurado [92]. Beber e ayunas aumenta el riesgo de HPA si se compara con la ingesta de alcohol junto a comidas [87, 93]. Sin embargo, hay pocos datos sobre cómo los patrones de bebida afectan a la evolu-

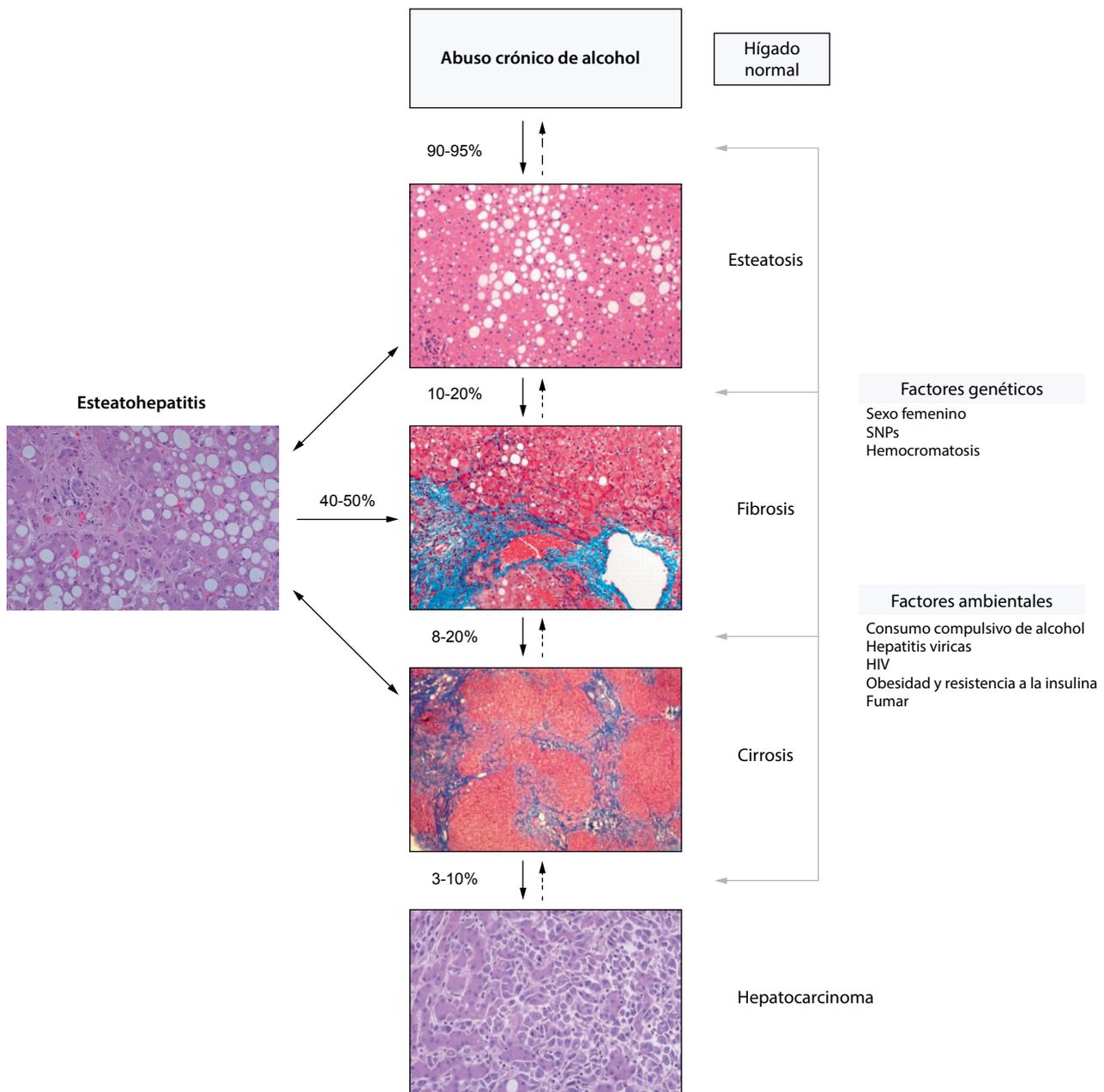


Fig. 1. Evolución de la hepatopatía alcohólica (HPA). El espectro de la HPA comprende esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis, y carcinoma hepatocelular asociado. Se sabe que tanto los factores genéticos como ambientales intervienen en la progresión de la HPA (adaptado de [2] con permiso de la American Gastroenterological Association).

ción de la HPA y la información al respecto se limita a la cantidad total consumida [16]. Varios estudios han mostrado que la cafeína tiene un efecto protector en la aparición de cirrosis entre los grandes bebedores, con una clara relación inversa entre la dosis y el efecto [94-96]. Sin embargo, el mecanismo de esta relación es desconocido.

Diversos estudios en humanos han demostrado que las mujeres son más susceptibles a los efectos tóxicos del alcohol, y desarrollan HPA antes que los hombres cuando el consumo de alcohol es igual [86, 97-100]. Aún no se conoce exactamente cuál es la fisiopatología que explica este aumento de sensibilidad al alcohol, pero probablemente esté relacionada con el efecto sinérgico de los estrógenos, con el estrés oxidativo y la inflamación [101]. Además, en mujeres con ingesta de una misma cantidad de alcohol que los hombres presentan niveles séricos de etanol superiores, lo que puede deberse a una mayor concentración de alcohol deshidrogenasa gástrica en hombres que implique un mayor efecto de primer paso [102] o bien a que las mujeres tienen menor volumen de distribución del alcohol que los hombres.

Existen diferencias significativas entre los distintos grupos étnicos y la asociación entre prevalencia de HPA y mortalidad [103 - 105]. Las mayores tasas de mortalidad en hombres a causa de cirrosis alcohólica se dan entre los hispanos de piel blanca, seguido de los negros no hispanos, los blancos no hispanos, y los negros hispanos. En las mujeres, el orden es: negras no hispanas, blancas hispanas, blancas no hispanas e hispanas negras [106]. Sin embargo, aún no está claro si estas diferencias en la proporción de cirrosis alcohólica y HPA son debidas a características genéticas o a los distintos patrones de consumo relacionados con las diferentes clases sociales y el acceso a la atención médica.

El factor de riesgo más importante relacionado con la dieta para la progresión de fibrosis es la obesidad, diversos estudios han demostrado que es el factor determinante para la aparición de cirrosis en grandes bebedores [107, 108]. La sinergia entre obesidad y un consumo excesivo de alcohol refleja mecanismos similares de enfermedad, tanto para la HPA como el hígado graso no alcohólico, junto con efectos fibrogenéticos directos de tejido adiposo expandido (a través de niveles elevados de noradrenalina, angio-

tensina II y leptina, y niveles bajos de adiponectina).

Numerosos estudios de casos y controles, transversales y de cohortes han mostrado de manera inequívoca que la coexistencia de infección crónica por virus de la hepatitis C y el abuso de alcohol aceleran el daño hepático [109-113]. De estos datos se extrae que los individuos con infección por el virus de la hepatitis C que consumen más de 30-50 g diarios de alcohol tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar fibrosis. Sin embargo, un estudio ha cuantificado el riesgo de cirrosis como 30 veces superior en estos pacientes con hepatitis C que abusan del alcohol [114].

La presencia de depósitos de hierro en la biopsia hepática se ha asociado con la fibrosis en HPA [108] y con el aumento de la mortalidad en la cirrosis alcohólica [115]. La presencia de índices séricos elevados de hierro en pacientes con HPA no es infrecuente, pero mayor que en aquellos que abusan del alcohol pero no presentan patología hepática [115]. Sin embargo, no existe una clara asociación con la mutación del gen C282Y HFE. Algunos estudios han descrito la posible asociación con la mutación del gen H63D [116, 117]. Es muy probable que el etanol y el hierro actúen de manera sinérgica produciendo estrés oxidativo, lo que conlleva a una progresión del daño hepático.

Estudios gemelares han demostrado la importancia que tiene la susceptibilidad genética en la aparición de la HPA, demostrando que los gemelos homocigóticos tienen una mayor tasa de correlación con el desarrollo de cirrosis alcohólica que

Estudios en gemelos han demostrado la importancia que tiene la susceptibilidad genética en la aparición de la HPA, demostrando que los gemelos homocigóticos tienen una mayor tasa de correlación con el desarrollo de cirrosis alcohólica que los gemelos dizigóticos [118, 119]. Así, estos estudios sugieren que la carga genética podría suponer más de un 50% de la susceptibilidad individual para el desarrollo de HPA. Con el objetivo de identificar posibles modificadores genéticos del riesgo de HPA, se han desarrollado gran cantidad de hipótesis y puesto en marcha estudios genéticos de casos y controles. Éstos comparan la frecuencia alélica y/o genotípica de ciertas variantes genéticas (por ejemplo polimorfismos de nucleótido simple, SNP) entre pacientes con cirrosis alcohólica, alcohólicos sin enfermedad hepática y controles sanos. En la mayoría de publicaciones, los genes escogidos para su estudio se relacionaban con el metabolismo del alcohol, la fibrogénesis/fibrosis o con la respuesta inflamatoria. Un metanálisis analizó 50 estudios casos control publicados entre 1990 y 2004 que analizaban SNPs de genes que codificaban a las enzimas alcohol y aldehído deshidrogenasas y al citocromo P450 2E1 [120]. A pesar de que existen asociaciones significativas entre la presencia de ciertas variantes genéticas y el riesgo de alcoholismo, no se ha demostrado que exista asociación entre los SNPs evaluados y la cirrosis hepática. Los estudios sobre una posible asociación entre la HPA y variaciones genéticas que influyen sobre la respuesta antioxidante, las citoquinas u otros han fracasado a la hora de confirmar que dichos SNPs pudieran ser factores de riesgo para la HPA [121]. Sin embargo, recientemente, un estudio genético de casos y controles en pacientes alcohólicos encontró una asociación significativa entre el riesgo de cirrosis alcohólica y ser portador del genotipo PNPLA3 rs738409 (GG) tanto en sujetos mestizos [122] como en caucásicos [123].

### Sugerencias para futuros estudios

(1) Los estudios de asociación del genoma completo (en inglés, GWAS) deberían identificar los factores implicados en la susceptibilidad individual para desarrollar HPA.

(2) Se debe investigar la relación entre los factores genéticos y el ambiente.

(3) Son necesarios más estudios para identificar qué factores pueden influir en la regresión de la enfermedad una vez se abandone el consumo de alcohol y qué consecuencias a largo plazo tendrán la abstinencia.

### Diagnóstico de la HPA

#### Características histológicas de la HPA

El espectro morfológico de la HPA comprende cuatro grupos de lesiones primarias: (a) esteatosis con macrovesículas, pudiendo estar combinada con macro y microvesículas, (b) daño hepatocitario frecuentemente descrito como balonización, (c) presencia de infiltrados inflamatorios predominantemente en los lóbulos, y (d) distintos grados de fibrosis y distorsión lobular que pueden progresar a cirrosis [124]. En un paciente se puede encontrar una única lesión de las descritas o bien una combinación de éstas [125, 126].

La prevalencia y distribución de las lesiones histológicas entre los grandes bebedores no se conoce con exactitud. En una serie de casos, se estudió a 1407 pacientes ingresados por alcoholismo o HPA y a los que se les realizó una biopsia hepática, de entre los cuales un 14% presentaban un hígado normal, un 20% esteatosis pura, un 20% fibrosis (asociada o no a esteatosis), un 8,5% hepatitis alcohólica, y un 29% cirrosis [107]. Se necesitarían más estudios de grandes bebedores asintomáticos.

Entre las alteraciones histológicas de la HPA, la esteatosis macrovesicular es el primer signo de daño hepático inducido por el alcohol que aparece [127]. Está en debate si la esteatosis es una condición benigna o puede progresar a formas más severas de HPA. Algunos estudios sugieren que la esteatosis no debería considerarse benigna, ya que tras una media de 10,5 años aparece cirrosis en el 10% de los pacientes diagnosticados inicialmente de esteatosis simple, sin que mostrasen fibrosis o esteatohepatitis alcohólica [128]. Otros estudios también han sugerido que la esteatosis, signo frecuente de los bebedores activos, se asocia con una rápida progresión de fibrosis.

La esteatohepatitis alcohólica se define como la presencia conjunta de esteatosis, hepatocitos balonizados y presencia de infiltrados inflamatorios de neutrófilos polimorfonucleares. Aunque no específicos de la esteatohepatitis alcohólica, la presencia de cuerpos de Mallory-Denk y megamitocondrias, se asocian habitualmente a las lesiones descritas anteriormente, aunque su presencia, en pacientes con HPA, sugiere alcoholismo activo.

El desarrollo de fibrosis es un elemento clave en la HPA, ya que es la condición previa a la aparición de cirrosis. La progresión de la fibrosis varía en función de las lesiones de la HPA [128-131,99,132]. La hepatitis alcohólica, la esteatosis, y la extensión de la fibrosis son factores independientes predictivos de la progresión de la fibrosis. Entre estas lesiones, los pacientes que presentaron EHA tuvieron mayor riesgo de progresión de fibrosis dando lugar a la aparición de cirrosis en al menos el 40% de los casos [129,130,99, 133-135]. La persistencia de EHA durante un largo período puede acelerar la progresión de la fibrosis [135]. La última etapa de la fibrosis es la cirrosis micronodular, que puede acompañarse ocasionalmente de cirrosis macronodular [126]. La evaluación del grado de fibrosis se debe realizar utilizando técnicas especiales, como la tinción tricrómica de Masson o la tinción de rojo sirio. La tinción de reticulina se aconseja para evaluar tanto el grado de fibrosis como la arquitectura lobular. A pesar de que se utilizan distintos métodos semicuantitativos, como la

escala Metavir, éstos no están validados para la HPA.

El diagnóstico histológico de la HPA requiere una biopsia hepática, que en la mayoría de pacientes se puede hacer percutánea, pero en aquellos con un recuento plaquetario bajo y/o con un tiempo de protrombina (TP) alargado será necesario un abordaje transyugular. No obstante, las biopsias hepáticas son técnicas invasivas con una morbilidad considerable, por lo que no se recomienda practicarlas en todos los pacientes en los que se sospeche una HPA. Sus indicaciones no están bien establecidas en la práctica diaria. Sin embargo, se aconsejan en pacientes con formas agresivas de HPA como la esteatohepatitis severa que precisa de tratamiento (ej: corticosteroides y/o pentoxifilina), y en pacientes con otros cofactores que se sospecha contribuyen a la enfermedad hepática. En el contexto de ensayos clínicos, se recomienda la evaluación de la histología hepática mediante la realización de una biopsia de hígado. Un examen histopatológico del hígado es fundamental ya que permite predecir mejor el resultado del paciente. Así, se podría clasificar la esperanza de vida de pacientes con HPA en función de la gravedad de sus lesiones histológicas [136]. Se observa un incremento de, mínimo, un 50% de la mortalidad en pacientes con diagnóstico histológico de EHA o de cirrosis en comparación con aquellos que solo presentan esteatosis hepática [137].

#### Diagnóstico clínico de la HPA

La mayoría de pacientes con formas moderadas de HPA son asintomáticos y únicamente podrían diagnosticarse con técnicas adecuadas de cribaje. Algunos pacientes pueden mostrar signos sugestivos de un consumo nocivo de alcohol como: hipertrofia parotídea bilateral, pérdida de masa muscular, desnutrición, enfermedad de Dupuytren, y signos de neuropatía periférica simétrica. En los pacientes con cirrosis, la mayoría de signos no son específicos. Sin embargo, algunos como ginecomastia o angiomas aracniformes son más comunes en aquellas personas cuya etiología de la hepatopatía sea el alcohol.

Habitualmente se sospecha el diagnóstico de HPA cuándo existe un consumo de alcohol de > 30g/día y existen anomalías clínicas y/o biológicas indicativas de daño hepático. No obstante, el cribaje de la HPA es complejo ya que una proporción considerable de pacientes con características histológicas de HPA son asintomáticos. La monitorización rutinaria del Volumen Corpuscular Medio (VCM), la Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT), la Aspartato Aminotransferasa (AST), y la Alanina Aminotransferasa (ALT) pueden manifestar una HPA temprana, mientras que la HPA avanzada se sospecha si existe una disminución de la albúmina plasmática, una prolongación del TP, un aumento de los niveles de bilirrubina o trombocitopenia.

Aunque ningún marcador puede confirmar definitivamente el consumo crónico de alcohol, la transferrina deficiente en carbohidratos (TDC) y la GGT son los más usados en la detección de consumo de alcohol previo [138]. De hecho, la sensibilidad de la TDC (69%) y de la GGT (73%) son mayores que las mostradas por la AST (50%), ALT (35%) y el VCM (52%) en la identificación de un consumo de alcohol > 50g. La especificidad de la TDC fue del 92% en comparación con el 75%, 82%, 86%, y 85% para la GGT, AST, ALT, y VCM, respectivamente [139]. Dado que la determinación de la GGT es fácil y económica, sigue siendo el marcador más frecuente para la detección precoz de alcoholismo [140]. Este enzima, se suele encontrar elevado en la HPA, a diferencia de otras hepatopatías. Sin embargo, la GGT pierde su especificidad en las hepatopatías alcohólicas severas, ya que suele encontrarse elevada en fibrosis, independientemente de cuál sea la causa [141,142]. Recientemente se ha demostrado que la activi-

dad de la GGT no sólo depende del consumo de alcohol, sino del índice de masa corporal (IMC) y del sexo [143].

Se puede observar un aumento de la AST en todas las formas de HPA, con una sensibilidad del 50% y una especificidad de aproximadamente el 80%. Niveles superiores de 300 UI/mL son improbables, mientras que las concentraciones séricas de ALT son habitualmente menores. Normalmente la relación AST/ALT es mayor a 1 [144, 145], aunque este hecho no es sensible ni específico y también se considera un marcador de fibrosis avanzada [146].

#### Pruebas no invasivas para el diagnóstico de fibrosis hepática

##### Marcadores séricos

Están disponibles nuevas pruebas sanguíneas que combinan varios biomarcadores de fibrosis. Aunque estas pruebas se diseñaron inicialmente para pacientes con hepatitis C, algunas han demostrado ser eficientes en pacientes con HPA. Sin embargo, se deben reconsiderar algunos puntos de corte ya que no se pueden extrapolar a la HPA.

Se ha estudiado la relación entre la AST y el recuento plaquetario (Índice APRI) en grandes bebedores. En dos estudios sobre HPA se evaluó a un total de 1308 sujetos, de los cuales se disponía biopsia hepática de 781 pacientes no cirróticos e historia de descompensación en 527 [147]. En 507 pacientes con fibrosis confirmada por biopsia, la sensibilidad del APRI para el diagnóstico de fibrosis fue del 13,2% y la especificidad del 77,6%. El 20% estuvieron mal clasificados. Por tanto, el uso del APRI para el diagnóstico de fibrosis debería ser limitado.

El FibroTest® es un biomarcador sérico de fibrosis que se calcula mediante la alfa-2-macroglobulina, la haptoglobina, la ApoA-1 y la bilirrubina total, y se corrige por edad y sexo [141]. Parece que su potencial diagnóstico es elevado para la detección de fibrosis significativa en pacientes con HPA. En un estudio de 221 pacientes con HPA demostrada por biopsia, la media del valor del FibroTest® varió de 0,29 para aquellos pacientes sin fibrosis a 0,88 en aquellos que tenían fibrosis; y el área bajo la curva (AUROC) para el diagnóstico de fibrosis fue de 0,95 [148]. Otro marcador, el FibrometerA®, que combina el TP, la alfa-2-macroglobulina, el ácido hialurónico y la edad tiene una precisión de diagnóstico similar al FibroTest® [149]. Durante la validación, el AUROC fue de 0,892 en la población general y del 0,962 en los pacientes con HPA. El Hepascore® combina la bilirrubina, la GGT, el ácido hialurónico, la alfa-2-macroglobulina, la edad y el sexo. Se ha comparado la precisión diagnóstica de los tres marcadores en pacientes con HPA [136]. Los valores diagnósticos de FibrometerA® y Hepascore® no difirieron del resultado del FibroTest® para la fibrosis avanzada (AUROC alrededor de 0,80) y la cirrosis (AUROC alrededor de 0,90), y fueron significativamente mayores que las de los biomarcadores no patentadas (APRI, índice Forns, FIB4). Cualquiera de las combinaciones de estas pruebas no sirven para mejorar el resultado del diagnóstico [136].

Además de su rendimiento diagnóstico en la detección de la fibrosis, las pruebas no invasivas pueden ser útiles para predecir la mortalidad relacionada con el hígado, según se muestra en un estudio de pacientes con HPA seguidos durante más de 8 años, donde la supervivencia se correlacionó con el valor inicial de la puntuación de fibrosis no invasiva [136]. ELF® (European Liver Fibrosis) es un sistema automatizado de inmunoensayos para detectar marcadores de intercambio de matriz en suero [150] que permite predecir resultados clínicos en pacientes con hepatopatía crónica de larga evolución [151]. En cambio, su utilidad aún no se ha probado en grandes cohortes de pacientes alcohólicos.

## Elastografía (Fibroscan®)

Se ha demostrado que la medición de la rigidez hepática (MRH) es una herramienta fiable para valorar el grado de fibrosis hepática en pacientes con HPA [152-157]. En pacientes con HPA, la rigidez del hígado se relaciona con el grado de fibrosis. En los estudios en los que la EHA no se considera un probable factor de confusión, los puntos de corte para F3 y F4 fueron considerablemente mayores en comparación con los obtenidos para pacientes con hepatitis vírica. En este sentido, varios estudios demostraron que pacientes con cirrosis alcohólica tuvieron valores de rigidez hepática significativamente más altos que pacientes con cirrosis vírica, lo que sugiere que la etiología influye claramente en la cantidad de fibrosis para un mismo estadio. Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que en pacientes con HPA, independientemente de su estadio de fibrosis, la coexistencia de EHA aumenta notablemente el valor de la MRH [152, 158].

La inflamación, la colestasis o la congestión hepática pueden interferir con la MRH, independientemente de la presencia de fibrosis [159]. Dado que estas situaciones pueden ocurrir en la HPA, la MRH debería ser interpretada en el contexto de los hallazgos clínicos, de imagen y de laboratorio. Teniendo en cuenta dichos parámetros, se ha propuesto un algoritmo para emplear la elastografía en grandes bebedores [158]. Es importante destacar que valores elevados de rigidez hepática en pacientes con HPA y niveles séricos de AST > 100 U/L deberían ser interpretados con precaución, ya que podría tratarse de falsas elevaciones de la rigidez hepática como consecuencia de una EHA superpuesta [152]. Además, la cantidad de alcohol consumida puede modificar el resultado de la MRH, como se muestra en la disminución de la rigidez hepática entre los abstinentes y el aumento entre los pacientes que recaen [152, 160].

## Técnicas de imagen hepática

Las técnicas de imagen como la ecografía, la resonancia magnética (RMI) y la tomografía computerizada (TAC) permiten la detección de hígado graso, ayudan a excluir otras posibles causas de hepatopatía crónica y contribuyen a la evaluación de la patología hepática avanzada y sus complicaciones, independientemente de cuál sea la etiología [161]. Sin embargo, los estudios de imagen no tienen un papel relevante en el establecimiento del alcohol como la causa específica de la enfermedad hepática.

La esteatosis puede cribarse mediante ecografía, TAC y RMI. De entre todos ellos, los ultrasonidos probablemente sean los que menor sensibilidad y especificidad tengan, especialmente cuando la esteatosis está por debajo del umbral del 20-30%. La RMI y la espectroscopía por resonancia magnética permiten evaluar el grado de esteatosis pero la normalización de los resultados no se ha establecido y su coste y disponibilidad son limitantes [162, 163]. En la práctica clínica la ultrasonografía puede emplearse en grandes bebedores como una técnica de cribaje para detectar esteatosis [164]. Esta técnica también puede ser útil en la detección de los estadios más avanzados de la HPA como: dismorfia hepática, varices esofágicas y esplenomegalia.

## Recomendaciones

- Se puede sospechar la presencia de HPA en base a parámetros clínicos, biológicos y de ultrasonido. Sin embargo, se requiere confirmación histológica para confirmar el diagnóstico y evaluar el grado de severidad de la patología. **(Recomendación B1)**
- Se debe considerar realizar biopsia hepática a aquellos pacientes con formas agresivas de HPA que requieran intervenciones específicas, en pacientes con factores de riesgo asociados que contribuyan a la aparición de patología hepática y en el contexto de estudios clínicos. **(Recomendación B1)**

## Sugerencias para futuros estudios

- (1) Se deben realizar estudios prospectivos que empleen técnicas no invasivas para evaluar la progresión de la patología, tanto en pacientes alcohólicos como en abstinentes.
- (2) Deben desarrollarse nuevos sistemas de puntuación histológica que integren esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis para emplearse en pacientes con HPA.
- (3) Son necesarios más estudios que propongan y validen el algoritmo de diagnóstico, incluyendo biopsia hepática y pruebas no invasivas.

## Hepatitis alcohólica (esteatohepatitis alcohólica)

### Definición, incidencia y diagnóstico

La hepatitis alcohólica es un síndrome que cursa con ictericia de nueva aparición y/o ascitis en pacientes con historia de abuso de alcohol. Aunque históricamente se conoce como "hepatitis aguda alcohólica" y puede aparecer de forma abrupta, no se recomienda usar el término "aguda", ya que se trata de una exacerbación de una enfermedad hepática crónica subyacente y por lo general de curso prolongado. La EHA, enfermedad definida histológicamente, es la causa predominante de este síndrome, el cual también puede deberse a una infección, a esteatosis microvascular masiva, coledocolitiasis, daño hepático inducido por fármacos, etc. La EHA se define como la coexistencia de esteatosis, hepatocitos balonzados, y presencia de infiltrados inflamatorios de PMN. Las lesiones hepáticas presentes en la EHA no se diferencian de las descritas en la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En cambio, la EHA suele asociarse con peor curso clínico y lesiones histológicas que la EHNA.

La incidencia anual de la EHA sigue siendo desconocida. Un estudio danés retrospectivo basado en códigos de diagnóstico estimó que la incidencia varía entre 24 por cada millón de mujeres y de 46 por cada millón de hombres [165]. Por lo que respecta a la prevalencia, un estudio amplio que analizó las biopsias hepáticas de 1604 pacientes alcohólicos, sintomáticos o no, mostró que ésta era del 20% del total de casos [107]. En los pacientes sintomáticos, incluyendo aquellos con hepatopatía descompensada, la prevalencia de la EHA se desconoce, en parte debido a que la mayoría de centros se basan en criterios clínicos y no consideran y no consideran la biopsia hepática transyugular como práctica rutinaria en el manejo de este tipo de pacientes. Basarse sólo en criterios clínicos conlleva un riesgo de entre el 10 y 50% de clasificar erróneamente a los pacientes [166-168]. En un estudio de cohortes prospectivo en 250 pacientes, se observó EHA severa, demostrada mediante histología, en un 6% de los pacientes con descompensación hepática crónica y en un 25% de los pacientes con insuficiencia hepática crónica reagudizada al ingreso [169].

La ictericia progresiva es la principal característica de la EHA

sintomática. Puede acompañarse de fiebre, con o sin infección, pérdida de peso, desnutrición, hepatomegalia y hepatodinia. En algunos casos, la EHA puede dar lugar a descompensación hepática con ascitis, encefalopatía y sangrado gastrointestinal. Por lo que respecta a los valores analíticos, los niveles de AST están típicamente aumentados de 2 a 6 veces por encima del límite superior del intervalo de normalidad, con un índice AST/ALT > 2, y también se observa hiperbilirrubinemia y neutrofilia. En función de la severidad, la albúmina sérica puede disminuir, mientras que el TP y el INR pueden aparecer alargados. Los pacientes con EHA grave son propensos a desarrollar infecciones bacterianas y fallo renal agudo como consecuencia del síndrome hepatorenal de tipo 1 [170].

#### *Modelos pronósticos en esteatohepatitis alcohólica*

Se han diseñado modelos pronósticos para identificar a pacientes con EHA que tengan un mayor riesgo de mortalidad a los 1-2 meses desde el ingreso. El índice de discriminación (ID) de Maddrey fue el primer modelo que se desarrolló y continua siendo el más usado. Las formas más graves de la EHA tienen un ID  $\geq 32$  [171, 172]. En ausencia de tratamiento, la supervivencia a 1 mes en pacientes con un ID  $\geq 32$  varía entre el 50% y el 65% [172, 173].

Se han propuesto otras escalas pronósticas, tales como MELD (del inglés Model for End-Stage Liver Disease), la escala de Glasgow para la hepatitis alcohólica (GAHS) y el índice ABIC (que incluye edad, bilirrubina, INR y creatinina), en el contexto de la EHA. Los primeros estudios que probaron dichas escalas indican una mayor precisión diagnóstica en la predicción de la mortalidad a los 28 o 90 días que el valor del ID; pero aún se necesita la validación externa de estos modelos, y los puntos de corte propuestos tienen que ser ensayados en una población diferente a la de estudio [174-177].

Es importante hacer hincapié en que la clasificación actual de las formas de la EHA en relación a la mortalidad temprana, se basa sólo en dos categorías (severa vs. no severa). Sin embargo, existe una proporción de pacientes clasificados como "EHA no grave" que sobreviven más tiempo (hasta 6 meses). La puntuación ABIC clasifica a los pacientes según su riesgo en baja, intermedia o alta, mortalidad [174]. Esta clasificación permitirá evaluar fármacos y ayudar a calcular el tamaño de la muestra para tal fin.

Una rápida mejoría de la función hepática tiene un gran impacto en la mortalidad a corto plazo [254]. Varios estudios han demostrado la utilidad de la repetición de las pruebas y el cálculo de modelos pronóstico [175-177]. Por ejemplo, un cambio de 2 puntos en la escala MELD durante la primera semana se ha visto que se relaciona con mortalidad durante el ingreso [177]. Algo similar se obtuvo con la puntuación Lille, que mide la reducción de la bilirrubina sérica en el día 7 [178]. Basándose en un reciente metaanálisis con datos de pacientes en el que se usaron 2 puntos de corte para la escala Lille, se definieron tres grupos pronóstico en función de la supervivencia predicha a los 6 meses [179].

#### *Manejo de la EHA*

##### *Medidas generales*

Independientemente de la gravedad, la abstinencia es la piedra angular del tratamiento y un manejo temprano del abuso o de la dependencia al alcohol debe garantizarse en todos los pacientes con EHA. Ya que la malnutrición es frecuente, el estado nutricional debe ser evaluado. Teniendo en cuenta la posible aparición de encefalopatía de Wernicke, se recomienda la suplementación con vitaminas del complejo B. Independientemente de la presencia

de encefalopatía hepática, debe garantizarse una ingesta diaria de proteínas de 1,5 g/kg de peso; y deben suplementarse el déficit de vitaminas liposolubles.

Los pacientes con formas sintomáticas de EHA suelen desarrollar insuficiencia renal aguda (IRA), que afecta de forma negativa a la supervivencia [170]. Las causas más frecuentes de IRA son síndrome hepatorenal de tipo 1 y necrosis tubular mientras que la glomerulonefritis o la nefritis intersticial son menos comunes [180]. Las formas graves de EHA deben ser considerados como un factor de riesgo para la aparición de nefropatía por contraste. Así, se recomiendan medidas que prevengan del desarrollo de insuficiencia renal, como la expansión de volumen si es necesario y el tratamiento precoz del síndrome hepatorenal.

Las infecciones son frecuentes y dificultan el diagnóstico en estos pacientes ya que el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) al ingreso puede deberse al propio estado inflamatorio de la EHA o bien a una infección bacteriana en curso. En la detección precoz de la infección se recomienda una reposición sistemática de fluidos y una estrecha monitorización clínica. En ausencia de evidencia, los criterios para iniciar terapia antibiótica, a pesar de su amplio uso, son muy discutidos. En los pacientes con EHA severa, la comprobación de la existencia de infección está justificada al ingreso, ya que una cuarta parte de estos pacientes presentan infección [181]. Los pacientes con EHA grave y deterioro clínico o biológico durante su estancia hospitalaria muestran un aún mayor riesgo de infección y deben ser examinados periódicamente.

#### *Tratamiento específico de las formas graves de la esteatohepatitis alcohólica*

Las siguientes recomendaciones se aplican sólo a las formas graves de la EHA, tal como se define utilizando los índices pronósticos anteriores que predicen un alto riesgo de muerte temprana (Tabla 3, Fig. 2).

##### *Corticosteroides*

Diferentes metaanálisis reportan resultados inconsistentes, que se pueden atribuir principalmente a las amplias variaciones dentro de la gravedad de la enfermedad [182]. Tres meta-análisis concluyeron que el efecto de los corticosteroides sobre la supervivencia se limitó a las formas graves de la enfermedad [183-185], mientras que los meta análisis Cochrane cuestionaron la eficacia de los corticoides en la hepatitis alcohólica (HA) [186,187]. La revisión Cochrane más reciente informó que los corticosteroides reducen significativamente la mortalidad en el subgrupo de ensayos que incluyeron pacientes con un DF  $\geq 32$  o con encefalopatía hepática [187]. El análisis de datos individuales de los cinco ensayos controlados aleatorizados más recientes [168,172,173,188,189] mostró que los pacientes asignados al brazo tratado con corticosteroides tuvieron una supervivencia mayor a los 28 días que los pacientes asignados al brazo sin corticoides [179].

La mayoría de estudios indican que sólo una pequeña proporción de pacientes con formas graves de EHA se benefician del uso de corticoides.

Por tanto, la identificación rápida de aquellos pacientes que no responden a los corticoides es importante para establecer los criterios de parada [190] y evitar una exposición innecesaria [178]. Por ejemplo, después de 7 días de corticoterapia, una puntuación de la escala de Lille por encima de 0,45 implica una escasa respuesta [178]. En los pacientes con una respuesta deficiente, la interrupción de la corticoterapia se recomienda sobre todo en aquellos considerados respondedores nulos (escala de Lille >

Tabla 3. Comparativa de los parámetros que componen los 5 modelos pronósticos en la hepatitis alcohólica (adaptado de [254]).

	Bilirrubina	TP/INR	Creatinina/urea	Leucocitos	Edad	Albúmina	Evolución de la bilirrubina (desde el día 0 al día 7)
Escala Maddrey	+	+	-	-	-	-	-
Escala MELD	+	+	+	-	-	-	-
Escala GAHS	+	+	+	+	+	-	-
Escala ABIC	+	+	+	-	+	+	-
Escala Lille	+	+	+	-	+	+	+

Escala Maddrey score, índice de discriminación de Maddrey ; GAHS, Escala de Hepatitis Alcohólica de Glasgow; escala ABIC, edad, bilirrubina sérica, INR y creatinina sérica; escala MELD, (Model-for-End-Stage-Liver-Disease)

0,56) [179]. En la respuesta deficiente, un cambio rápido de tratamiento a pentoxifilina [191] o el uso un sistema de recirculación con adsorbentes moleculares (MARS) no parecen mejorar el resultado. Se necesitan urgentemente nuevas terapias para pacientes con un respuesta deficiente. En estos pacientes, un trasplante precoz de hígado podría considerarse tras un cuidadoso proceso de selección [192].

La aplicabilidad de la terapia con corticosteroides se ve limitada por temor al riesgo elevado a desarrollar sepsis o hemorragias gastrointestinales. Los pacientes con hemorragia gastrointestinal [184], o síndrome hepatorenal pueden ser menos sensibles al tratamiento con esteroides que aquellos sin estas complicaciones. En tales circunstancias, el resultado de los pacientes puede estar relacionado con estas complicaciones en lugar de con la EHA en sí. Hasta ahora en la EHA severa, la infección se había considerado clásicamente como una contraindicación para el tratamiento con corticoides, los datos son insuficientes. En los pacientes con sepsis, la pentoxifilina puede considerarse como una terapia de primera línea. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que el tratamiento con corticosteroides no debería excluirse en pacientes con infección que hayan sido tratados con la terapia antibiótica apropiada [181].

*Pentoxifilina*

La pentoxifilina se ha evaluado en pacientes con EHA por sus propiedades antioxidantes y anti-TNF. Al compararse con placebo, los pacientes con HA grave (ID ≥ 32) tratados con pentoxifilina mostraron una mayor supervivencia a los 6 meses. Esta mejoría de la supervivencia no se acompañó de cambios significativos en la función hepática, pero sí se asoció a una importante reducción de la incidencia de síndrome hepatorenal [193]. Un ensayo posterior, controlado y randomizado, en pacientes con cirrosis secundaria o no a HPA también apoyó el efecto preventivo del fármaco en el síndrome hepatorenal [194]. Sin embargo, un análisis de sensibilidad restringido al subgrupo de pacientes con HA severa (ID ≥ 32), no mostró diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes tratados con pentoxifilina y los tratados con placebo.

Un estudio que comparó pentoxifilina con corticoides observó un mejor resultado en aquellos pacientes tratados con pentoxifilina, relacionándose con prevención del síndrome hepatorenal [195]. Un reciente ensayo aleatorizado y controlado, realizado en 270 pacientes con HA grave que probó el tratamiento combinado de prednisolona y pentoxifilina (PTX) no logró mostrar beneficio frente a la administración exclusiva de corticosteroides [196].

*Agentes anti-TNF*

Un estudio experimental y aleatorizado en pacientes con EHA grave mostró que una dosis única de infliximab en combinación con corticosteroides fue bien tolerada, asociándose a una mejoría significativa en la puntuación del índice Maddrey al día 28 [197]. Sin embargo, el tamaño de este estudio no permitió la comparación con un grupo control [198]. En dos ensayos controlados y aleatorizados que evaluaban dosis múltiples de infliximab [199] o etanercept [200] no se pudo confirmar la efectividad de los anti-TNF. De hecho, el tratamiento con anti-TNFa se asoció con una mayor probabilidad de infecciones graves y muertes. Se puede especular que un bloqueo del TNF de forma continuada o excesiva afecta negativamente a la regeneración del hígado.

*N-acetilcisteína*

La N-acetilcisteína es una sustancia antioxidante que repone las reservas de glutatión de los hepatocitos. En un ensayo controlado aleatorizado en el que se comparó la N-acetilcisteína versus placebo, no hubo evidencia de un efecto significativo [201]. En otro ensayo aleatorizado, la N-acetilcisteína en monoterapia fue inferior que los corticosteroides en términos de supervivencia a corto plazo [173]. Más recientemente, un ensayo controlado aleatorizado observó que los pacientes tratados con terapia combinada (corticoides y N-acetilcisteína) tuvieron una mejor supervivencia a 1 mes que los pacientes tratados con corticosteroides solos [202]. Las tasas de síndrome hepatorenal y de infección fueron menores en los pacientes tratados con la biterapia. Sin embargo, el objetivo principal previsto, mayor supervivencia a los 6 meses, no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Por tanto, los corticosteroides y la N-acetilcisteína pueden tener efectos sinérgicos. Esta estrategia y la duración óptima de la administración de N-acetilcisteína deberían ser evaluados en estudios adicionales.

*Nutrición enteral*

La desnutrición, que se debe a una ingesta insuficiente de calorías y a un aumento del catabolismo, es frecuente en pacientes con EHA. La ingesta calórico-proteica recomendada es, a menudo, difícil de lograr en una parte considerable de pacientes con EHA. Un ensayo controlado aleatorizado que comparó la nutrición enteral versus corticosteroides no mostró ninguna diferencia en la tasa de mortalidad a los 28 días [203]. Sin embargo, se produjeron muertes tempranas con la nutrición enteral, mientras que la corticoterapia se asoció con una mayor tasa de mortalidad en las semanas siguientes al período de tratamiento. La nutrición enteral probablemente merece ser estudiada en combinación con corticosteroides.

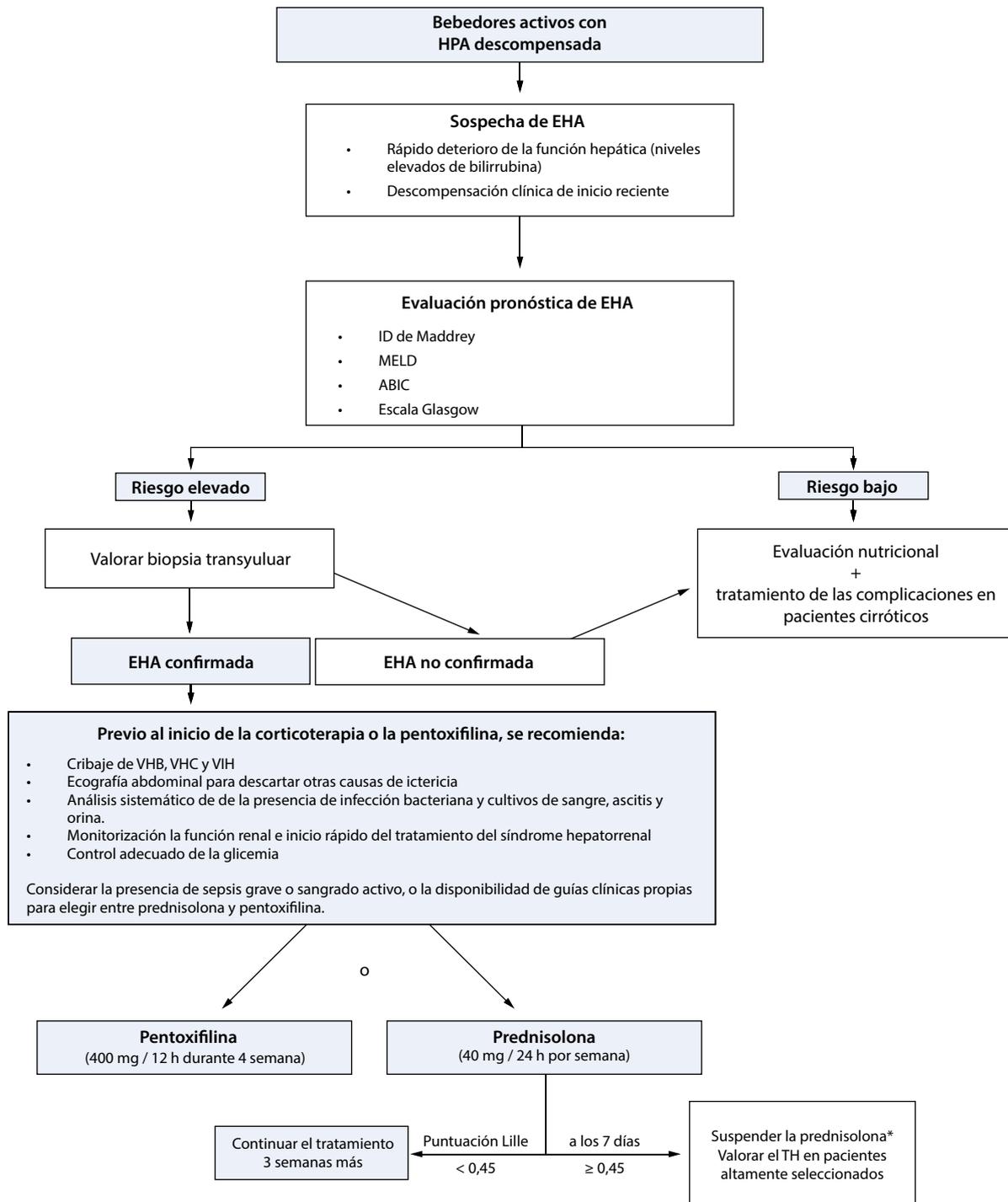


Fig. 2. Algoritmo terapéutico para pacientes con esteatohepatitis alcohólica (EHA). Una puntuación en la escala Lille de 0,45 indica la falta de respuesta y un mayor riesgo de infección y muerte. En no respondedores, la interrupción de la corticoterapia se recomienda especialmente en los pacientes clasificados como respondedores nulos (puntuación Lille > 0,56)..

Otras terapias

No existen estudios randomizados que evalúen técnicas de soporte hepático extracorpóreo, aunque algunos estudios experimentales han señalado una mejoría en parámetros de la hemostasia, hepáticos y renales. Ninguno de estos estudios tiene un tamaño de muestra suficiente para formular conclusiones con respecto al uso de estas técnicas como una posible opción terapéutica en pacientes con formas graves de EHA [204].

Tres estudios aleatorizados y controlados que evaluaron el uso de propiltiouracilo en pacientes con EHA, no observaron repercusiones significativas sobre la supervivencia a corto plazo [205-

207]. Otros dos estudios tampoco observaron ningún efecto de la colchicina sobre la supervivencia a corto plazo [208, 209]. Por tanto, no se recomiendan realizar estudios para evaluar el efecto del propiltiouracilo y la colchicina sobre la supervivencia a corto plazo.

Necesidad de más estudios

El tratamiento de la EHA continua siendo controvertido, y es uno de los principales retos de la HPA [170]. La supervivencia a corto plazo ha sido el objetivo primario de los estudios que han evaluado el tratamiento de las formas graves de EHA. Pero si se asume

un error de tipo I uni o bilateral  $< 0,05$  y con una potencia del 80%, el estudio requeriría unos tamaños muestrales enormes e inalcanzables. Para solucionarlo, sería necesario considerar otros objetivos, incluyendo marcadores de mal pronóstico y/o métodos combinados. Existe poca información terapéutica sobre pacientes con un riesgo intermedio de muerte y además no suelen incluirse en los ensayos. Por tanto deberían realizarse estudios bien diseñados y con objetivos adecuados centrados en este tipo de pacientes.

### Recomendaciones

- La presencia de descompensación en la HPA debe hacer sospechar de EHA superpuesta (**Recomendación B1**)
- Aunque se puede sospechar de la existencia de EHA mediante los parámetros clínicos y bioquímicos, el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia hepática (**Recomendación A1**)
- Se deben utilizar escalas para clasificar a los pacientes con EHA en función del riesgo inminente de muerte, es decir dentro de 1 – 3 meses (**Recomendación A1**)
- Deberían monitorizarse la función renal y la incidencia de infección en pacientes con EHA grave (**Recomendación A1**)
- El tratamiento de primera línea en pacientes con EHA son los corticosteroides o, en el caso de presencia de sepsis, pentoxifilina. (**Recomendación B1**) (Fig. 2)
- La ausencia de respuesta rápida a los corticoides debería identificarse y considerar pautas para suspender la terapia (**Recomendación B1**) (Fig. 2)
- La N-acetilcisteína puede ser útil en pacientes con EHA grave en tratamiento con corticosteroides (**Recomendación B2**)

### Sugerencias para futuros estudios

- (1) Tiene interés especial el desarrollo de herramientas no invasivas para el diagnóstico la EHA.
- (2) Debe promoverse el uso de objetivos primarios distintos de la mortalidad para el estudio de nuevos tratamientos en pacientes con EHA.
- (3) Los próximos estudios deberían centrarse también en pacientes con EHA de gravedad intermedia, ya que presentan una tasa de mortalidad considerable a los 6 meses.
- (4) Estudios transversales deben identificar los patrones moleculares, incluyendo la inflamación hepática y las señales de regeneración celular, asociados a diferencias en los resultados.

## Cirrosis alcohólica

### Evolución clínica

La HPA progresiva puede dar lugar a cirrosis alcohólica, definida como la aparición de fibrosis extensa y nódulos de regeneración. En algunos pacientes, el abuso de alcohol coexiste con otras causas conocidas de enfermedad hepática, como la hepatitis C y la infección por el virus de la hepatitis B, como un agente etiológico de la cirrosis hepática. Al igual que con otras etiologías, los pacientes con cirrosis alcohólica son propensos a desarrollar descompensaciones clínicas debido a la hipertensión portal y la insuficiencia hepática, corriendo el riesgo de desarrollar CHC [210]. La evolución de la cirrosis alcohólica depende del patrón de consumo de alcohol. Por lo tanto, los períodos de consumo excesivo puede aparecer EHA asociada con las exacerbaciones clínicas posteriores, mientras que la abstinencia prolongada puede compensar la cirrosis previa.

Estudios poblacionales indican que sólo aproximadamente un tercio de los pacientes con cirrosis alcohólica son hospitalizados antes de descompensarse [210,211], y tras el primer año el riesgo de desarrollar ascitis es de un 20%, el de sangrado de varices es del 6% y del 4% el riesgo de encefalopatía hepática [211, 212]. Habitualmente, la ascitis es la primera complicación [211,212], pero también son frecuentes otras complicaciones como ictericia, hemorragia varicosa o encefalopatía hepática [70211212]. Es importante destacar que, los pacientes con cirrosis alcohólica son particularmente propensos a las infecciones bacterianas [213]. La incidencia CHC entre los pacientes con cirrosis alcohólica varía entre el 7% y el 16% [214] a los 5 años, y hasta un 29% a los 10 años. Por tanto, debería investigarse la presencia de CHC en cualquier paciente con cirrosis hepática. Es importante destacar que en estos pacientes se debe examinar los daños provocados por el alcohol en otros órganos, como el corazón (miocardiopatía alcohólica), el riñón (nefropatía inducida por IgA), el sistema nervioso (daño central y periférico), y el páncreas (pancreatitis crónica). Es importante destacar que, en los pacientes con deterioro de la función cognitiva, la existencia de demencia por alcohol, síndrome de abstinencia y encefalopatía de Wernicke deben ser descartadas. Los pacientes con cirrosis alcohólica se encuentran normalmente desnutridos; por lo que se recomienda una evaluación clínica y analítica detallada del estado nutricional, garantizándose una correcta nutrición. En casos graves, se recomienda la ayuda de un nutricionista.

Los estudios poblacionales realizados en pacientes diagnosticados de cirrosis alcohólica, han mostrado que el riesgo de mortalidad al año y a los 5 años está en torno al 30 y 60%, respectivamente [211]. Entre las complicaciones de la cirrosis descompensada, la encefalopatía hepática se asocia con la mayor mortalidad [211]. En la mayoría de centros, la escala MELD se utiliza para establecer el pronóstico e incluir a los pacientes en la lista de trasplante hepático (TH). En las unidades de cuidados intensivos (UCI), la mortalidad de los pacientes con cirrosis alcohólica se predice mejor con índices de puntuación desarrollados específicamente para UCI que con las escalas empleadas para las hepatopatías [215].

Continuar con el abuso de alcohol tras el diagnóstico es el factor más importante en el aumento del riesgo de complicaciones y muerte [216]. En estos pacientes, el desarrollo de EHA asociada implica un mal pronóstico. Por último, el hábito de fumar se ha identificado como un predictor de mortalidad [217], y las comorbilidades aumentan el riesgo de mortalidad ya sea secundaria a cirrosis o no [218].

### Tratamiento

El abordaje terapéutico actual de la cirrosis alcohólica se centra en la abstinencia alcohólica, un tratamiento nutricional hipercalórico e hiperproteico [219], y profilaxis primaria y secundaria de las complicaciones. El manejo de la descompensación clínica se ve obstaculizado por una baja colaboración del paciente, sobre todo en aquellos que son bebedores activos. El abuso de alcohol debe ser tratado por especialistas en adicciones que incluyan una terapia motivacional y fármacos anti-craving. En estos pacientes, el uso de disulfiram no es recomendable dada su potencial hepatotoxicidad. Estudios recientes sugieren que el baclofeno es útil y seguro en pacientes con enfermedad hepática avanzada [61].

Se han probado varios tratamientos específicos en pacientes con cirrosis alcohólica incluyendo S-adenosil-L-metionina (SAM), propiltiouracilo, colchicina, los esteroides androgénicos anabólicos y la silimarina. Estas terapias no han revelado efectos beneficiosos consistentes en la evolución del paciente.

Recomendaciones

- A abstinência do álcool reduz os riscos de complicações e mortalidade em doentes com cirrose alcoólica e representa um alvo terapêutico importante (Recomendação A1)
- A identificação e manejo de cofatores, incluindo obesidade e resistência à insulina, malnutrição, tabagismo, sobrecarga de ferro e hepatite vírica, são recomendadas (Recomendação B1)
- Recomendaciones gerais de rastreio e tratamento de complicações de cirrose devem ser aplicadas aos doentes com cirrose alcoólica (Recomendação A1)
- Ainda nenhuma terapêutica farmacológica específica para a cirrose alcoólica demonstrou eficácia inequívoca (Recomendação A1)

Sugerencias para futuros estudios

- (1) Se necesita una evaluación más profunda del papel de la S-adenosil-L-metionina en la cirrosis alcohólica.

Trasplante hepático

Tendencias en el trasplante hepático de la hepatopatía alcohólica

La enfermedad hepática alcohólica es una de las causas más comunes de cirrosis y una de las indicaciones para TH en Europa y los EE.UU. [220-222]. La resistencia a someter a trasplante hepático a los pacientes alcohólicos deriva en parte de la opinión de que los alcohólicos son responsables de su enfermedad y que una recaída podría dañar el aloinjerto. Una encuesta realizada en Gran Bretaña mostró que los médicos de familia creían que, dada la escasez de donantes de órganos, los pacientes alcohólicos debían tener menor prioridad que otros candidatos, incluso cuando este último tenía menos posibilidades de un resultado exitoso de trasplante [223]. La convicción de que el alcoholismo es autoinfligido debe adaptarse a la gran evidencia que apoya la influencia genética y ambiental sobre la dependencia del alcohol, según el sistema de diagnóstico DSM-IV [224].

Sin embargo, las tasas de supervivencia tanto del injerto como del paciente entre los alcohólicos después de TH son similares a las observadas después del trasplante para otras causas de hepatopatía [225-227]. Se observó un aumento significativo (8,3%) en la proporción de pacientes trasplantados debido a enfermedad hepática alcohólica entre los períodos 1988-1995 y 1996-2005 [228].

Indicaciones y contraindicaciones

La cirrosis alcohólica

La mayoría de los programas exigen un período de 6 meses de abstinencia previo a la evaluación de los pacientes alcohólicos. Este período persigue: (a) permitir la recuperación de algunos pacientes y evitar la necesidad de TH; (b) identificar subgrupos de pacientes con probabilidad de mantener la abstinencia tras el TH. Sin embargo, los datos sobre las ventajas de este método como predictor de la sobriedad a largo plazo son controvertidos. La mayor supervivencia relacionada con el TH sólo se da en pacientes con descompensación avanzada (es decir, con una puntuación Child-Pugh de 11 a 15 puntos) [229]. Por el contrario, un estudio controlado aleatorizado demostró que la rápida inclusión en lista de espera para trasplante hepático no mostró una mayor supervivencia en comparación con la atención estándar de la cirrosis alcohólica Child-Pugh B (es decir, Child-Pugh ≤9). Además, la rápida inclusión en lista de espera aumenta el riesgo de desarrollar neoplasias extrahepáticas [230].

Hepatitis alcohólica

Un número considerable de pacientes con hepatitis alcohólica grave no logran recuperarse a pesar de la abstinencia y el tratamiento médico [231]. Sin embargo, si no hay una mejoría importante a los 3 meses del tratamiento médico, incluyendo la abstinencia, las posibilidades de recuperación espontánea de los pacientes con EHA y cirrosis son escasas [232]. Las opiniones de los expertos europeos y norteamericanos que consideraban a la EHA como una contraindicación para el trasplante han sido cuestionadas recientemente por un estudio de casos y controles, el cual mostraba una mejora inequívoca de la supervivencia en los pacientes que recibieron un trasplante inmediato [192]. Los investigadores llegaron a la conclusión de que a pesar de que el TH precoz en pacientes con EHA grave que no responden al tratamiento médico mejoraba la supervivencia contradecía la regla de los 6 meses de abstinencia [192]. Estos resultados apoyan la futura evaluación del TH en pacientes cuidadosamente seleccionados con EHA grave que no responden a la terapia. Sin embargo, los TH precoces sólo son importantes en una pequeña minoría de los pacientes [192].

Evaluación de la severidad de la hepatopatía y el tiempo de espera hasta el trasplante de hígado

En la cirrosis alcohólica Child-Pugh B, la rápida inclusión en lista de espera para el TH no mostró beneficios en cuanto a la supervivencia en comparación con la práctica habitual [230].

En la mayoría de los centros, la escala MELD se utiliza principalmente para dar prioridad a los pacientes en espera de TH [233]. Esta escala también puede emplearse para estimar la mayor supervivencia tras el TH [233]. La HPA no influye en la viabilidad del injerto [234].

Estudios previos han fracasado en demostrar que otras manifestaciones clínicas de descompensación hepática, como hemorragia varicosa, encefalopatía hepática, ascitis de reciente aparición o peritonitis bacteriana espontánea, eran predictores de la supervivencia, además de la puntuación MELD [235]. Sin embargo, la aparición de cualquiera de estas características en un alcohólico en período de abstinencia debe hacer considerar al médico responsable la derivación del paciente a un centro donde se realicen trasplantes.

Valoración del paciente alcohólico para el TH

La regla de los 6 meses

En pacientes con una hepatopatía alcohólica que se hayan sometido a un TH, se deberá realizar una evaluación psicosocial para establecer la probabilidad de abstinencia a largo plazo. Es una práctica común la evaluación del abuso y la dependencia al alcohol según los criterios diagnósticos establecidos por el sistema de diagnóstico DSM-IV [224]. Dado que el abuso y la dependencia al alcohol pueden estar asociados con trastornos de la personalidad, depresión, ansiedad, abuso de diversas sustancias y otros trastornos psiquiátricos, podría ser necesaria una evaluación psiquiátrica [236]. El papel del tiempo de abstinencia previo al trasplante, conocido como “la regla de los 6 meses” como predictor de la abstinencia postrasplante, sigue siendo cuestionable [237-241]. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad hepática en fase terminal y dependencia de alcohol que podrían ser identificados previo al TH con la probabilidad de mantenerse sobrios después del TH. En estos casos se requiere un análisis multidisciplinario que evalúe tanto las capacidades médicas como psicológica de cara al trasplante hepático.

### Valoración médica del candidato

Las pruebas a realizar antes del trasplante incluyen: evaluación de la función pancreática y renal, del estado nutricional, así como la detección de neuropatía central y periférica, miopatía y miocardiopatía [242-245]. La alta prevalencia de la doble exposición al alcohol y el tabaco justifica una búsqueda adicional de aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón. También es fundamental descartar cualquier enfermedad neoplásica o condiciones pre-neoplásicas, ya que en estos pacientes hay una mayor incidencia de padecer ciertas enfermedades malignas después de TH, especialmente de las vías aéreas superiores y el tracto gastrointestinal superior [242].

### Seguimiento post-TH y manejo de la recaída

#### Recaída

En los estudios sobre el consumo de alcohol post-TH, se define "recaída" como cualquier ingesta de alcohol. Esta definición contradice los datos encontrados en la literatura sobre la adicción según los cuales, el éxito se define en términos de reducción relativa de consumo de alcohol y de las recaídas, considerada como una reanudación de la ingesta. Los estudios que han evaluado la recaída tras el TH por cirrosis alcohólica han reportado un gran intervalo de períodos (10-50%) en los 5 años siguientes al TH [227,241]. Existen muchas desviaciones en estos datos. Primeramente, como se ha mencionado, el hecho de emplear "cualquier uso" para definir la recaída. Otra salvedad es la dificultad de obtener datos precisos acerca de las pautas de consumo de alcohol. La mayoría de estudios documentan el consumo postrasplante mediante el análisis retrospectivo de las pruebas de cribaje rutinarias, cuestionarios o entrevistas con los pacientes y/o familiares durante el seguimiento. Estos métodos suponen un riesgo considerable de subestimar los hábitos de consumo reales del paciente, no sólo por la retrospectión, sino también por negación de los pacientes para reconocer el consumo. Se cree que entre el 33% y el 50% de los receptores de trasplante recaerán en la bebida después del trasplante y que alrededor del 10% reanudarán el consumo excesivo de alcohol sobre todo durante el primer año tras el trasplante [246].

Pocos estudios han intentado tratar el alcoholismo en el contexto de los receptores de TH y los alcohólicos trasplantados suelen rechazar las terapias estándar [247]. Un estudio de casos y controles observó que los pacientes en espera de TH por causa alcohólica tenían menos deseo de consumir alcohol y estaban menos motivados por el tratamiento que los que no estaban en lista de TH, a pesar de haber tenido patrones similares de consumo de alcohol [248].

#### Complicaciones extrahepáticas

La incidencia de eventos cardiovasculares es mayor en los pacientes trasplantados por hepatopatía alcohólica que en aquellos trasplantados por otras causas de enfermedad hepática (8% frente a 5,3%) [228]. Además, es probable que la incidencia de enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión, y otros componentes del síndrome metabólico aumenten después del trasplante por la hepatopatía alcohólica. Para mejorar aún más los resultados a largo plazo es necesario aumentar la vigilancia y fomentar un manejo proactivo [249].

El riesgo de neoplasias de novo se eleva del 6% previo al TH al 55% a los 15 años post-TH. Estas enfermedades también representan un riesgo significativo de mortalidad [242, 250, 251]. La incidencia de tumores de novo como causa de mortalidad fue al menos dos veces mayor en los pacientes trasplantados por enfermedad hepá-

tica alcohólica que por otras indicaciones [228]. Después del TH no hubo diferencias entre los pacientes, recidivantes o no, en términos de adherencia terapéutica, riesgo de rechazo o seguimiento de chequeos [252]. Los pacientes con patología hepática alcohólica trasplantados se reincorporan a la sociedad llevando una vida activa y productiva, a pesar de que parecen menos propensos a estar involucrados en actividades sociales estructuradas que los pacientes trasplantados por patologías no alcohólicas [253].

#### Supervivencia

A partir de un análisis reciente basado en los datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELT), se ha demostrado que la supervivencia de los pacientes a 1, 3, 5, y 10 años desde el trasplante ha aumentado al 84%, 78%, 73% y 58%, respectivamente. Esta tasa de supervivencia fue significativamente mayor en los receptores VHC y la enfermedad hepática relacionada con VHB y los pacientes con cirrosis criptogénica [228]. La incidencia de muertes por causas sociales, incluyendo el suicidio, fue el doble en los pacientes trasplantados por enfermedad hepática alcohólica que en otras indicaciones [228].

#### Recomendaciones

- El trasplante hepático supone un aumento en la supervivencia de pacientes con HPA clasificada como de Child-Pugh C y / o MELD  $\geq$ 15 (**Recomendación A1**)
- Un período de 6 meses de abstinencia previo a incluirse en la lista de espera puede hacer que lo pacientes mejoren y evitar trasplantes (**Recomendación A1**)
- Es importante realizar cribajes periódicos de enfermedades cardiovasculares y neoplasias antes y después del TH (**Recomendación A1**)
- Deben controlarse los factores de riesgo que favorecen las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias, en particular el consumo de cigarrillos (**Recomendación B1**)

#### Sugerencias para futuros estudios

- (1) Se necesitan estudios que evalúen los efectos de las nuevas pautas de inmunosupresores sobre el riesgo cardiovascular y de aparición de neoplasias de novo.
- (2) En pacientes con EHA grave que no respondan al tratamiento, es necesario evaluar cuidadosamente qué pacientes necesitarán un TH urgente.

#### Conflictos de intereses

Christopher Day ha recibido pagos por conferencias de Abbot y ha actuado como consultor remunerado para esta compañía.

Philippe Mathurin ha recibido apoyo para investigación por el Ministerior Francés de Sanidad y ha actuado como asesor remunerado para Nor gene Ltd., y Conatus Pharmaceuticals Inc.

Mark Thursz ha recibido pagos por conferencias de Abbot

Giovanni Addolorato ha actuado como consultor de Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, LLC, y D&A Pharma, y ha sido remunerado por dichas tareas.

El resto de autores y colaboradores declaran no tener nada que declarar.

Agradecimientos

La junta de gobierno de la EASL y los colaboradores quieren agradecer al Dr. Ross Piper, por el apoyo en la redacción médica y la colaboración editorial.

Referencias

[1] Shah VH. Alcoholic liver disease: the buzz may be gone, but the hangover remains. *Hepatology* 2009;51:1483–1484.

[2] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572–1585.

[3] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J* 2008;336:1049–1051.

[4] Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009;373:2223–2233.

[5] WHO, European Status Report on Alcohol and Health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.

[6] Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.

[7] Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* 2010;60:977–984.

[8] Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res* 2010;16:193–201.

[9] Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.

[10] Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet* 2006;367:52–56.

[11] Parna K, Rahu K. Dramatic increase in alcoholic liver cirrhosis mortality in Estonia in 1992–2008. *Alcohol Alcohol* 2010;45:548–551.

[12] Thomson SJ, Westlake S, Rahman TM, Cowan ML, Majeed A, Maxwell JD, et al. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1979–2005, with particular reference to alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:416–422.

[13] Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database. *J Health Serv Res Policy* 2008;13:40–44.

[14] Bell G, Cremona A. Alcohol and death certification: a survey of current practice and attitudes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:95.

[15] Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. *Addiction* 2003;98:1267–1276.

[16] Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032–2039.

[17] Popova S, Rehm J, Patra J, Zatonski W. Comparing alcohol consumption in central and Eastern Europe to other European countries. *Alcohol Alcohol* 2007;42:465–473.

[18] Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96:S19–S33.

[19] Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613–617.

[20] Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:426–436.

[21] Gill J, Tsang C, Black H, Chick J. Can part of the health damage linked to alcohol misuse in Scotland be attributable to the type of drink and its low price (by permitting a rapid rate of consumption)? A point of view. *Alcohol Alcohol* 2010;45:398–400.

[22] Lang K, Vali M, Szucs S, Adany R, McKee M. The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol*

2006;41:446–450.

[23] McKee M, Szucs S, Sarvary A, Adany R, Kiryanov N, Saburova L, et al. The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:1884–1888.

[24] Szucs S, Sarvary A, McKee M, Adany R. Could the high level of cirrhosis in central and Eastern Europe be due partly to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction* 2005;100:536–542.

[25] Gil A, Polikina O, Koroleva N, McKee M, Tomkins S, Leon DA. Availability and characteristics of nonbeverage alcohols sold in 17 Russian cities in 2007. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:79–85.

[26] Lachenmeier DW, Samokhvalov AV, Leitz J, Schoeberl K, Kuballa T, Linsky IV, et al. The composition of unrecorded alcohol from eastern Ukraine: is there a toxicological concern beyond ethanol alone? *Food Chem Toxicol* 2010;48:2842–2847.

[27] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000;95:1505–1523.

[28] Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:499–506.

[29] Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381–392.

[30] Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.

[31] Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet* 2009;373:2247–2257.

[32] Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. *Lancet* 2009;373:2234–2246.

[33] Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. *Br J Addict* 1991;86:43–47.

[34] Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. *Addiction* 1993;88:791–804.

[35] Bush K, Kivlahan DR, McDonell MS, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT Alcohol Consumption Questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998;158:1789–1795.

[36] Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. AUDIT-3 and AUDIT-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591–596.

[37] Bourdon KH, Rae DS, Locke BZ, Narrow WE, Regier DA. Estimating the prevalence of mental disorders in US. Adults from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Public Health Rep* 1992;107:663–668.

[38] Grant BF, Hasin DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1107–1115.

[39] Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59:1159–1162.

[40] Fiellin DA, O'Connor PG, Holmboe ES, Horwitz RI. Risk for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Subst Abuse* 2002;23:83–94.

[41] Amato L, Minozzi S, Vecchi S, Davoli M. Benzodiazepines for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD005063.

[42] Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405–1412.

[43] McKeon A, Frye MA, Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:854–862.

[44] Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal; *JAMA* 1997;278:144–151.

[45] Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside Jr J. Alcohol withdrawal syndrome. *Am J Fam Physician* 2004;69:1443–1450.

- [46] Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, Agabio R, Caputo F, Capristo E, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study versus diazepam. *Am J Med* 2006;119:13–18.
- [47] Leggio L, Kenna G, Swift R. New developments for the pharmacological treatment of alcohol withdrawal syndrome. A focus on non-benzodiazepine GABAergic medications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1106–1117.
- [48] Krampe H, Ehrenreich H. Supervised disulfiram as adjunct to psychotherapy in alcoholism treatment. *Curr Pharm Des* 2010;16:2076–2090.
- [49] Forns X, Caballería J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. *J Hepatol* 1994;21:853–857.
- [50] Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359:715–721.
- [51] Kiefer F, Mann K. Acamprosate: how, where, and for whom does it work? Mechanism of action, treatment targets, and individualized therapy. *Curr Pharm Des* 2010;16:2098–2102.
- [52] Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003–2017.
- [53] Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1617–1625.
- [54] Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
- [55] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Caputo F, Gasbarrini A. The therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid for alcohol dependence: balancing the risks and benefits. A focus on clinical data. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:675–686.
- [56] Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. *Pharmacol Ther* 2006;111:855–876.
- [57] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1641–1651.
- [58] Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1188–1199.
- [59] Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. *Am J Psychiatry* 2010;167:630–639.
- [60] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010;16:2113–2117.
- [61] Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomized, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915–1922.
- [62] University of Sheffield Guidance Title: Prevention and early identification of alcohol use disorders in adults and young people. Final draft of Report 2 to the National Institute for Health & Clinical Excellence. Sheffield: The University of Sheffield, School of Health and Related Research (ScHARR); 2009.
- [63] Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301–323.
- [64] Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328–335.
- [65] Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–990.
- [66] Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. In: Galanter M, editor. *The consequences of alcoholism*. New York: Plenum Press; 1998. p. 97–134.
- [67] You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568–577.
- [68] Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972–980.
- [69] Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717–724.
- [70] Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210–216.
- [71] Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367–1374.
- [72] Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513–3520.
- [73] Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349–360.
- [74] Wang Y, Millonig G, Nair J, Patsenker E, Stickel F, Mueller S, et al. Ethanol-induced cytochrome P4502E1 causes carcinogenic etheno-DNA lesions in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:453–461.
- [75] Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Proc Nutr Soc* 2006;65:278–290.
- [76] Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997;77:517–544.
- [77] Dupont I, Lucas D, Clot P, Menez C, Albano E. Cytochrome P4502E1 inducibility and hydroxyethyl radical formation among alcoholics. *J Hepatol* 1998;28:564–571.
- [78] Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306–320.
- [79] Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261–268.
- [80] Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605–G611.
- [81] Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibition of proteasome activity by alcohol. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:23–29.
- [82] Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–218.
- [83] Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211–221.
- [84] Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825–852.
- [85] Firrincieli D, Boissan M, Chignard N. Epithelial-mesenchymal transition in the liver. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:523–528.
- [86] Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CE, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025–1029.
- [87] Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845–850.
- [88] Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35:868–875.
- [89] Pelletier S, Vaucher E, Aider R, Martin S, Perney P, Balmes JL, et al. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol* 2002;37:618–621.
- [90] Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:131–136.
- [91] Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998;59:122–124.
- [92] Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104:587–592.
- [93] Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423–

- 2426.
- [94] Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657-664.
- [95] Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190-1195.
- [96] Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998;27:438-443.
- [97] Loft S, Olesen KL, Dossing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcohol consumption in women. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1251-1256.
- [98] Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:80-82.
- [99] Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
- [100] Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S-45S.
- [101] Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J Gastroenterol* 2010;16:1377-1384.
- [102] Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-99.
- [103] Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:217-232.
- [104] Stewart SH, Connors GJ. Ethnicity, alcohol drinking and changes in transaminase activity among heavy drinkers. *J Natl Med Assoc* 2007;99:564-569.
- [105] Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675-680.
- [106] Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181-1187.
- [107] Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-111.
- [108] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-638.
- [109] Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880.
- [110] Boccato S, Pistis R, Noventa F, Guido M, Benvegno L, Alberti A. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2006;13:297-302.
- [111] Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-1722.
- [112] Serfaty L, Chazouilleres O, Poujol-Robert A, Morand-Joubert L, Dubois C, Chretien Y, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case-control study. *Hepatology* 1997;26:776-779.
- [113] Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809.
- [114] Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
- [115] Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:106-111.
- [116] Ganne-Carrie N, Christidis C, Chastang C, Zioli M, Chapel F, Imbert-Bismut F, et al. Liver iron is predictive of death in alcoholic cirrhosis: a multivariate study of 229 consecutive patients with alcoholic and/or hepatitis C virus cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gut* 2000;46:277-282.
- [117] Ropero Gradilla P, Villegas Martinez A, Fernandez Arquero M, Garcia Agundez JA, Gonzalez Fernandez FA, Benitez Rodriguez J, et al. C282Y and H63D mutations of HFE gene in patients with advanced alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:156-163.
- [118] Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207-215.
- [119] Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organ specific end points of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1528-1533.
- [120] Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43:352-361.
- [121] Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006;41:209-224.
- [122] Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010;42:21-23.
- [123] Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2010;53:86-95.
- [124] MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-232.
- [125] Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
- [126] Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 1994;2:303-313.
- [127] Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)* 1967;46:119-129.
- [128] Telli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-990.
- [129] Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. *J Clin Invest* 1973;52:2952-2962.
- [130] Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364-372.
- [131] Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982;83:777-785.
- [132] Worner TM, Lieber CS. Perivenular fibrosis as precursor lesion of cirrhosis. *JAMA* 1985;254:627-630.
- [133] Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1972;63:1026-1035.
- [134] Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241-244.
- [135] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047-1054.
- [136] Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
- [137] Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290-297.
- [138] Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular

erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477–1486.

- [139] Bell H, Tallaksen CM, Try K, Haug E. Carbohydrate-deficient transferrin and other markers of high alcohol consumption: a study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103–1108.
- [140] Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252–1253.
- [141] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
- [142] Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397–1402.
- [143] Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351–1354, quiz 1448–1449.
- [144] Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835–838.
- [145] Nalpas B, Vassault A, Charpin S, Lacour B, Berthelot P. Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit. *Hepatology* 1986;6:608–614.
- [146] Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336–339.
- [147] Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1500–1508.
- [148] Naveau S, Raynard B, Ratziu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–174.
- [149] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373–1381.
- [150] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.
- [151] Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J, et al. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut* 2010;59:1245–1251.
- [152] Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966–972.
- [153] Nahon P, Kettaneh A, Tenger-Barna J, Ziolo M, de Leedinghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062–1068.
- [154] Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188–1198.
- [155] Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas JL. Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:1146–1153.
- [156] Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Starkel P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575–582.
- [157] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
- [158] Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res* 2010;2:49–67.
- [159] Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? *Gut* 2010;59:861–866.
- [160] Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan ((R)) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566–570.
- [161] Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Lervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508–1513.
- [162] d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033–2040.
- [163] Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724–1730.
- [164] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- [165] Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760–764.
- [166] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. Clinical versus morphological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:691–696.
- [167] Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103–1111.
- [168] Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507–512.
- [169] Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2011;59:1561–1569.
- [170] Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758–2769.
- [171] Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193–199.
- [172] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [173] Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006;44:784–790.
- [174] Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747–2756.
- [175] 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;41:353–358.
- [176] Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoyn NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174–1179.
- [177] Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. Meld is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or discriminant function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700–706.
- [178] Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348–1354.
- [179] Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255–260.
- [180] Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 2003;37:233–243.
- [181] Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541–548.

- [182] Imperiale TF, O'Connor J, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3066–3067.
- [183] Daires JP, Peray P, Borjes P, Blanc P, Youfsi A, Michel H, et al. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une méta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:223–228.
- [184] Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
- [185] Reynolds TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: how many studies it will take? *Hepatology* 1990;12:619–621.
- [186] Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.
- [187] Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thordlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167–1178.
- [188] Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares 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.
- [189] Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seef LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464–1470.
- [190] Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonnell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated by prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363–1369.
- [191] Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, Texier F, Thévenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responder to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465–470.
- [192] Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790–1800.
- [193] Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637–1648.
- [194] Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:1755–1762.
- [195] Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613–1619.
- [196] Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. *Hepatology* 2011;54:391A.
- [197] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448–455.
- [198] Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582–589.
- [199] 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;39:1390–1397.
- [200] 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* 2008;135:1953–1960.
- [201] Moreno C, Langlet P, Hittlet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117–1122.
- [202] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chate-lain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781–1789.
- [203] Cabre E, Gonzalez-Huix F, Abdad-Lacruz A, Esteve M, Acero D, FERNANDESBANARES F, et al. Effects of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:715–720.
- [204] Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular absorbents recirculating system in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24–31.
- [205] Halle P, Pare P, Kaptein K, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind controlled trial of propylthiouracyl in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982;82:925–931.
- [206] Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421–1427.
- [207] Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, et al. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1978;76:105–115.
- [208] Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, Fong TL, Kanel G, Reynolds TB, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1990;99:811–818.
- [209] Trinchet JC, Beaugrand M, Callard P, Hartmann DJ, Gotheil C, Nusgens BV. Treatment of alcoholic hepatitis with colchicine. Results of a randomized double blind trial. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:551–555.
- [210] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263–266.
- [211] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- [212] Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343–1350.
- [213] Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
- [214] N'Kontchou G, Paries J, Htar MTT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062–1068.
- [215] Das V, Boelle PY, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 2010;38:2108–2116.
- [216] Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:858–863.
- [217] Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45–53.
- [218] Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Co-morbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214–220.
- [219] Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357–373.
- [220] European Liver Transplant Registry. <<http://www.eltr.org>>; 2011 [cited 2011 November].
- [221] Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease: a perspective from Europe. *Liver Transpl Surg* 1998;4:S51–S57.
- [222] US Transplant.org. <<http://www.ustransplant.org/default.aspx>>; 2011 [cited 2011 November].
- [223] Neuberger J, Adams D, MacMaster P, Maidment A, Speed M. Assessing priorities for allocation of donor liver grafts: survey of public and clinicians. *BMJ* 1998;317:172–175.
- [224] Hasin D, McCloud S, Li Q, Endicott J. Cross-system agreement among demographic subgroups: DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10 diagnoses of alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend*

1996;41:127–135.

- [225] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9:1231–1243.
- [226] Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34:716–722.
- [227] Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418–427.
- [228] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138–148.
- [229] Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Mantion G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-years survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30:1130–1137.
- [230] Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child–Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153–161.
- [231] Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–690.
- [232] Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93–98.
- [233] Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DL, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307–313.
- [234] Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400–406.
- [235] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [236] Walter M, Scholler G, Moyzes D, Hildebrandt M, Neuhaus R, Danzer G, et al. Psychosocial prediction of abstinence from ethanol in alcoholic recipients following liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:1239–1241.
- [237] Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy: current status. Study Group on Liver Transplantation of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis* 2000;32:249–256.
- [238] Gish RG, Lee AH, Keeffe EB, Rome H, Concepcion W, Esquivel CO. Liver transplantation for patients with alcoholism and end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1337–1342.
- [239] Pageaux GP, Perney P, Larrey D. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Addict Biol* 2001;6:301–308.
- [240] Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:302–307.
- [241] Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793–798.
- [242] Kenngott S, Gerbes AL, Schauer R, Bilzer M. Rapid development of esophageal squamous cell carcinoma after liver transplantation for alcohol-induced cirrhosis. *Transpl Int* 2003;16:639–641.
- [243] Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J Med* 1958;24:358–367.
- [244] Rayes N, Bechstein WO, Keck H, Blumhardt G, Lohmann R, Neuhaus P. Cause of death after liver transplantation: an analysis of 41 cases in 382 patients. *Zentralbl Chir* 1995;120:435–438.
- [245] Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23:474–479.
- [246] Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.
- [247] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Alterman AI, Calarco JS, O'Brien CP, et al. Alcoholism treatment after liver transplantation: lessons learned from a clinical trial that failed. *Psychosomatics* 2001;42:110–116.
- [248] Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Volpicelli JR, Calarco JS, Lucey MR. Drinking behavior and motivation for treatment among alcohol-dependent liver transplant candidates. *J Addict Dis* 2001;20:105–119.
- [249] Simo KA, Sereika S, Bitner N, Newton KN, Gerber DA. Medical epidemiology of patients surviving 10 years after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;25:360–367.
- [250] Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418–421.
- [251] Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84–91.
- [252] Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13:129–135.
- [253] Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Klintmalm GB, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239:93–98.
- [254] Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2012;56:S39–S45. liver transplantation. *Gut* 1998;43:140–145.