

Guías de Manejo de las Enfermedades
Hepáticas Asociadas al
Consumo de Alcohol
2018



A.A.E.E.H

Asociación Argentina para el
Estudio de las Enfermedades del Hígado

Índice

	Página
Introducción.....	3
Consumo de alcohol en Argentina, enfermedad hepática y su relación con las políticas en salud.....	4
Trastornos psiquiátricos vinculados al uso de alcohol.....	6
Patogenia de la enfermedad hepática por alcohol.....	12
Diagnóstico de la enfermedad hepática por alcohol.....	16
Espectro de la enfermedad hepática crónica por alcohol	22
Hepatitis Alcohólica.....	26
Trasplante Hepático en enfermedad hepática alcohólica.....	30
Autores.....	35
Abreviaturas.....	36
Referencias bibliográficas.....	38

Introducción

El consumo de alcohol etílico es una de las principales causas prevenibles de muerte en el mundo. Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en el año 2014, provocó 5,9% de las muertes globales¹. En Argentina, en el trienio 2007-2009, la principal causa de muerte atribuible al alcohol correspondió a la enfermedad hepática avanzada (54%)². Europa y América presentaron los mayores niveles de consumo total per cápita del mundo (10,9 y 8,4 litros respectivamente) en el año 2010¹. En Argentina, ese año, el consumo total de alcohol fue de 9,3 litros y el estimado para el año 2016 fue de 9,8 litros/año o 26,8 gramos (g)/día por habitante, uno de los más elevados de la región³.

Como consecuencia de esta grave problemática de Salud Pública, la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH) convocó a un grupo de expertos para realizar las guías de manejo de las enfermedades hepáticas por alcohol (EHA) con los siguientes objetivos:

1. Visibilizar la problemática del consumo de alcohol en la Argentina, con especial énfasis en su vínculo con las EHA.
2. Realizar una actualización de los conocimientos en el área, generando recomendaciones para el equipo de salud (médicos de atención primaria, clínicos, hepatólogos, gastroenterólogos, psicólogos, psiquiatras) involucrados en el manejo interdisciplinario de los pacientes con consumo nocivo de alcohol.
3. Proveer los fundamentos para la implementación de políticas públicas destinadas a la reducción de los niveles de consumo total de alcohol en población general y grupos vulnerables en Argentina.

En las guías se abordaron los temas vinculados a la problemática de los niveles de consumo de alcohol en Argentina, trastornos psiquiátricos vinculados al uso de alcohol, patogenia y diagnóstico de la EHA, compromiso hepático agudo y crónico por alcohol y trasplante hepático. Un panel de expertos elaboró el presente documento y confeccionó una serie de recomendaciones basadas en la evidencia publicada hasta agosto de 2018.

En cuanto a la terminología a utilizar, se propone el abandono del adjetivo “alcohólico/a” para identificar a las personas con consumo problemático de alcohol, por ser un término inapropiado y por estigmatizar a la persona provocando, no pocas veces, conductas discriminatorias de la sociedad y del personal de salud. También, se lo debe evitar como término asociado a las enfermedades hepáticas, ya que se lo considera un factor de riesgo necesario pero no suficiente para generarlas. La excepción a esta

propuesta es la hepatitis alcohólica por ser un término que define una entidad específica aceptada universalmente.

CONSUMO DE ALCOHOL EN ARGENTINA, ENFERMEDAD HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON LAS POLÍTICAS EN SALUD

La OMS define a una unidad de bebida estándar (UBE) como equivalente a 10 g de alcohol puro y diferencia dos patrones de consumo de riesgo (aquel que se vincula a mayor probabilidad de problemas vinculados al uso de alcohol): a) El consumo regular excesivo (CRE) que corresponde a la ingesta promedio superior a dos UBE por día en la mujer y a más de tres en el hombre y b) El consumo episódico excesivo (CEE) que corresponde a una ingesta de 60 g o más de alcohol en una ocasión⁴⁻⁶. En concordancia con la OMS, se sugiere que se adopte en Argentina una UBE equivalente a 10 g (100 ml de vino al 12,5%, 250 ml de Cerveza a 5% o 30 ml de bebidas destiladas al 40%) para homogeneizar las definiciones en los estudios epidemiológicos y facilitar las recomendaciones a la población y a los pacientes.

En el “Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas” de la Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR) realizado en el año 2017, la prevalencia de CRE fue 4,9% de los que consumieron alcohol en los últimos 30 días⁷. Según este estudio, 81% de las personas, entre 12 y 65 años, tomó alguna bebida alcohólica en su vida, con una edad promedio de inicio en el consumo de 17 años. El mayor consumo se registró entre las personas de 18 a 24 años y 79% había consumido alguna bebida alcohólica en los últimos 12 meses. El 37,2% de la población que no había bebido anteriormente inició el consumo en el último año. Estos nuevos consumidores eran mayormente varones y 31% menores de 25 años. El porcentaje de nuevos bebedores pasó de 9,7% en el 2010 a 37,1% en el 2017. En el caso de los varones dicha tasa casi cuadruplicó a la de 2010. Estos datos revelan un incremento preocupante de los niveles de consumo de alcohol en Argentina.

El nivel de consumo total de alcohol per cápita de un país está directamente relacionado con la mortalidad por cirrosis como ha sido evidenciado en varios países de Europa, donde la reducción del consumo de alcohol per cápita se acompañó de una sensible disminución de las muertes por EHA^{8,9}. Es, por lo tanto, un objetivo primordial de las políticas públicas en salud reducir el consumo total de alcohol por habitante. En este sentido, los mejores resultados se obtuvieron mediante el aumento de los impuestos sobre las bebidas alcohólicas, restricciones y prohibiciones exhaustivas sobre el marketing (cualquier forma de comunicación o mensaje comercial destinado a potenciar o con el

efecto de potenciar el reconocimiento, atractivo y/o consumo) y las restricciones a la disponibilidad¹⁰.

En Argentina, el otro patrón de consumo excesivo, que se observa con una tendencia creciente, es el CEE, como lo define la OMS⁴, o el “binge drinking”, definido por el National Institute in Alcohol and Alcoholism (NIAAA) de EEUU como el consumo que lleva los niveles de concentración de alcohol en sangre a 0,08 g/dl¹¹. Esto ocurre, generalmente, luego de ingerir más de 48 g la mujer o 60 g el hombre, en aproximadamente 2 horas. En el estudio realizado por el SEDRONAR en 2017, el CEE en Argentina se observó en 20% de la población, en 37,1 % de los consumidores en los últimos 30 días y en 47% de los adolescentes y adultos jóvenes de 12 a 24 años⁷. El 90% no estuvieron asociados a CRE, predominaron en hombres (relación H/M = 1,7) y, más frecuentemente, se vinculó al consumo de cerveza alejado de las comidas.

El patrón de CEE es un patrón de consumo que sin duda se asocia a mayor mortalidad por injurias intencionales (ejemplo: suicidio y violencia) y no intencionales (ejemplo: incidentes viales)¹²⁻¹⁵. En el grupo etario de 12 a 24 años, constituye la principal causa evitable de morbilidad y mortalidad vinculada a injurias intencionales y no intencionales, enfermedades de transmisión sexual y consumo de otras sustancias psicoactivas¹⁶. También el CEE, en jóvenes, está asociado a mayor probabilidad de consumo excesivo en la etapa adulta¹⁷ e incrementa significativamente la probabilidad de EHA severa tardíamente en la vida¹⁸. Además, en un estudio realizado recientemente, este patrón se ha vinculado significativamente al desarrollo de enfermedad hepática avanzada en cualquier grupo etario¹⁹.

Por estos motivos, las políticas públicas dirigidas a la reducción del consumo de alcohol deben ser mucho más intensas en este grupo poblacional, especialmente vulnerable a la publicidad por los distintos medios de comunicación televisivos, redes sociales, internet, etc. que generan cambios conductuales que favorecen el consumo en edades más tempranas con mayores volúmenes de ingesta^{9,20,21}.

En el plano individual, en toda consulta en la atención primaria o especializada o en la sala de guardia debe detectarse sistemáticamente la presencia de consumo de riesgo de alcohol. En esos casos deberá identificarse el nivel y patrón de consumo, el consumo de otras sustancias psico-adictivas, conductas de riesgo socio-psico-físico para sí y para otros, presencia de compromiso hepático y extra-hepático, y presencia de síntomas o signos de dependencia⁸. Aquellas personas que presenten un consumo perjudicial deberán ser evaluadas por equipos multidisciplinares¹⁰. En este sentido, debe estimularse la creación de equipos con una mirada transdisciplinaria especializados en la problemática del alcohol.

Recomendaciones

- Se deben implementar políticas públicas activas destinadas a reducir el consumo per cápita de alcohol, especialmente a través del incremento impositivo de los precios y reducción de la disponibilidad.
- Se debe prohibir la publicidad del consumo de alcohol en todos los medios de comunicación y en los espacios públicos.
- El estado debe asegurar la atención de las personas con consumo perjudicial de alcohol.
- En la práctica clínica los profesionales de la salud deben detectar el consumo perjudicial de alcohol, especialmente en atención primaria y salas de guardia.
- Los pacientes con consumo perjudicial de alcohol deben ser atendidos por equipos multidisciplinarios de salud que incluyan profesionales especializados en esta problemática.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS VINCULADOS AL USO DE ALCOHOL

El uso problemático del alcohol en relación a la patología psiquiátrica es clasificado en el DSM V como “Trastorno por Consumo de Alcohol” (TCA). Los Criterios Diagnósticos del DSM-V para TCA, describen una serie de actitudes, conductas y síntomas característicos de un patrón desadaptativo y perjudicial de consumo, que refieren a una modalidad de relación del sujeto con la bebida que se expresa en su abuso y dependencia, condiciones separadas en la versión del DSM-IV TR., unificadas en la versión del DSM-V (Tabla 1). La dependencia de alcohol (DA) es una afección crónica que incluye, en general, antecedentes de consumo excesivo compulsivo, un deseo o anhelo intenso por beber (craving), un continuar bebiendo a pesar de los problemas repetitivos que genera y la imposibilidad de controlar la ingesta²².

El TCA suele acompañarse de otros síndromes psiquiátricos, sobre todo de ansiedad y depresión, que con frecuencia son inducidos o agravados por el consumo de alcohol. Muchos de ellos mejoran con la obtención de la abstinencia, luego de un tratamiento de desintoxicación y mantenimiento en remisión²³. Si se trata de trastornos psiquiátricos independientes se requiere tratamiento, además del específico del TCA, de la patología asociada. Esta es la denominada “patología dual”, en la que concurren uno o varios trastornos psiquiátricos, asociados a la patología adictiva y en la que el TCA suele estar asociado al abuso o dependencia de otras sustancias (cocaína, opiáceos, benzodiazepinas, etc.), existiendo un mayor riesgo de trastornos psiquiátricos y de

consumo de sustancias a lo largo de la vida²⁴⁻²⁶. En el estudio ECA del NIMH (Epidemiologic Catchment Área of the National Institute of Mental Health) en pacientes con TCA se detectó una prevalencia, a lo largo de la vida, de algún otro desorden mental en 36,6% y de abuso o dependencia a otras drogas en 21,5%. Presentaron trastornos de ansiedad 19,4%, trastornos de personalidad 14,3%, trastornos afectivos 13,4% y esquizofrenia 3,8%²⁶.

Una herramienta útil, validada y traducida a múltiples lenguajes, para detectar el consumo excesivo, TCA y DA es el AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), de alta sensibilidad y especificidad. Consiste en un cuestionario de 10 preguntas, con una puntuación entre 0 y 40. Un resultado mayor a 8 indicaría TCA y mayor a 20 sugiere el diagnóstico de DA²⁷. Debido a que el cuestionario demanda tiempo de llenado, tanto para el personal de salud como para los pacientes, se desarrolló una versión corta del mismo, el AUDIT-C, que demostró ser tan precisa como la versión completa²⁸.

Diagnóstico del Síndrome de Abstinencia

El consumo crónico de alcohol genera cambios neuroadaptativos, y al suspender abruptamente la ingesta, o disminuirla significativamente, los cambios en el sistema del glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) crean un estado de sobreexcitación glutamatérgica y de deficiencia gabaérgica, que explica la hiperexcitabilidad en la abstinencia. La estimulación dopaminérgica sería responsable de las alucinaciones y la adrenérgica de los signos de hiperactividad simpática²⁹.

El síndrome de abstinencia de alcohol (SAA) es la expresión sintomática de la suspensión abrupta en un paciente que ha desarrollado DA. Las manifestaciones clínicas empiezan entre las 6 y 24 horas de abstinencia y se expresan en un conjunto de signos y síntomas que muestran el estado de hiperexcitabilidad en que se encuentra el SNC (Tabla 2)²².

Además de la anamnesis y el examen físico, existen herramientas de evaluación con eficacia, validez y fiabilidad para el diagnóstico de la gravedad del SAA, como la Escala CIWA-Ar^{30,31}.

TABLA 1. CRITERIOS DSM V PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL (TCA).

Patrón problemático de consumo de alcohol que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume alcohol con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de alcohol.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir alcohol.
5. Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol.
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el alcohol.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico del alcohol (véanse los Criterios A y B de la abstinencia de alcohol.)
 - b. Se consume alcohol (o alguna sustancia muy similar, como una benzodiacepina) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

La gravedad puede ser: Leve: Presencia de 2-3 síntomas; Moderada: Presencia de 4-5 síntomas, y Grave: Presencia de 6 o más síntomas.

TABLA 2. Abstinencia de alcohol - Criterios diagnósticos DSM-V

- A. Cese (o reducción) de un consumo de alcohol que ha sido muy intenso y prolongado.
- B. Aparecen dos (o más) de los signos o síntomas siguientes a las pocas horas o pocos días de cesar (o reducir) el consumo de alcohol descrito en el Criterio A:
 1. Hiperactividad del sistema nervioso autónomo (p. ej. sudoración o ritmo del pulso superior a 100 lpm).
 2. Incremento del temblor en manos.
 3. Insomnio.
 4. Náuseas o vómitos.
 5. Alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas.
 6. Agitación psicomotora.
 7. Ansiedad.
 8. Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a otra afección médica y no se explica mejor por otro trastorno mental, incluida la intoxicación o abstinencia por otra sustancia.

Especificar si:

Con alteraciones de la percepción: Este especificador se aplica en las raras circunstancias en las que aparecen alucinaciones (habitualmente visuales o táctiles) con un juicio de realidad inalterado, o aparecen ilusiones auditivas, visuales o táctiles, en ausencia del delirium.

Tratamiento del TCA, DA y SAA

En los pacientes con TCA, DA, SAA y EHA, la abstinencia total definitiva de alcohol constituye el principal objetivo del tratamiento. La abstinencia prolongada mejora el pronóstico de la EHA en cualquiera de sus estadios.

En el SAA, además de la implementación de las medidas generales de cuidado que esta situación clínica exige, como la adecuada hidratación, vitaminoterapia, control de signos vitales y control del estado hiperadrenérgico (hipertensión arterial, taquicardia, etc.), se deberá realizar tratamiento específico.

Tratamiento farmacológico

Las benzodiazepinas son de primera elección en pacientes con SAA por su demostrada eficacia para reducir los síntomas y prevenir complicaciones, como las convulsiones y el Delirium Tremens. El empleo prolongado de estos fármacos acarrea riesgos de tolerancia y dependencia. Las benzodiazepinas de vida media larga o intermedia, como el diazepam, el clonazepam y el bromazepam, pueden utilizarse en esquemas flexibles, por sus propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y sedativas. No obstante, al tener una vida media más prolongada, con más de un paso hepático, implica un riesgo de acumulación y por su acción sobre el SNC, pueden comprometer el sensorio y afectar la mecánica respiratoria. El lorazepam (1 a 6 mg/día) y el oxacepam (30 a 90 mg/día) son de elección en esquemas de dosificación flexibles por no presentar problemas de metabolización hepática y tener vida media más corta que los anteriores, lo que permite un buen control y rápido ajuste de la dosis, según respuesta y evolución del cuadro clínico³²⁻³⁴.

La naltrexona es un antagonista opioide que, mediante el bloqueo de los receptores mu, actúa en el sistema de recompensa cerebral disminuyendo el deseo vehemente de consumir alcohol, en dosis de 25 a 50 mg/día. También disminuye la sensación placentera de beber, evita el descontrol en el consumo de alcohol en grandes consumidores, promueve el sostenimiento de la abstinencia y previene las recaídas. La naltrexona potencialmente puede provocar toxicidad hepática y no ha sido estudiada en pacientes con EHA. Su utilización en EHA avanzada debe evitarse^{29,35,36}.

El topiramato es un anticonvulsivante que ha demostrado reducir el consumo de alcohol excesivo pero no hay ensayos clínicos en pacientes con EHA³⁷⁻³⁹.

La pregabalina es un antiepiléptico análogo estructural del GABA. No se metaboliza en el hígado, posee eliminación renal, no inhibe ni induce las isoenzimas del citocromo P450, por lo que tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas y es bien tolerada. En un estudio controlado no evidenció diferencias significativas con el

placebo en el SAA⁴⁰. Ha resultado tan útil como la naltrexona en el TCA, para prevenir las recaídas, en dosis de 150 a 450 mg/día, y podría ser eficaz y segura para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con DA moderada a grave. Produce alivio temprano de los síntomas de abstinencia, disminuye la ansiedad, la hostilidad y el psicoticismo, con una mejoría de la calidad de vida en comparación con la naltrexona, de mayor riesgo hepatotóxico, resultando también eficaz para tratar a los pacientes con TCA y comorbilidad psiquiátrica⁴¹. En los pacientes con TCA duales favorece el sostenimiento de la abstinencia con la ventaja que su discontinuación no genera ansiedad de rebote⁴². No hay estudios clínicos en pacientes con EHA pero en su utilización se ha observado mejoría de los parámetros de función hepática por lo que la convierten en una droga que podría utilizarse en los pacientes con EHA⁴³⁻⁴⁵.

El baclofeno es un agonista de los receptores GABA B con excreción predominantemente renal (solo el 15% se metaboliza a nivel hepático) que ha mostrado reducir el volumen de consumo de alcohol, disminuir el deseo vehemente de beber y promover la abstinencia⁴⁶. Es el único que ha sido evaluado en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C), donde se observó un buen perfil de seguridad y un significativo mayor porcentaje y duración de la abstinencia en los que recibieron baclofeno (30 mg/día) comparado con el placebo⁴⁷. Otros dos estudios evaluaron el baclofeno en EHA, en uno de ellos asociado a hepatitis C, donde en ambos también se observó un buen perfil de seguridad^{48,49}. En relación a la abstinencia de alcohol, solo en el estudio de EHA asociado a hepatitis C no se hallaron diferencias significativas entre los grupos. En un meta-análisis reciente de 14 ensayos controlados mostró una superioridad pequeña del baclofeno sobre el placebo⁵⁰. Además, el baclofeno puede ser de utilidad en el tratamiento de las comorbilidades⁵¹. El baclofeno es una opción que también podría utilizarse en los pacientes con EHA.

El disulfiran, nalmefene, acamprosato, oxibato de sodio son opciones que no se disponen en nuestro medio o ya no se utilizan.

En general, todos los tratamientos farmacológicos tienen resultados modestos en el manejo del TCA y la DA en forma aislada y, por lo tanto, deben asociarse siempre a los abordajes psicosociales.

Abordajes Psicosociales

Son un conjunto de abordajes (en crisis, internación y ambulatorio) de formatos individuales y grupales que tienen por objeto colaborar en un encuadre de tratamiento combinado y personalizado.

Apuntan a trabajar con la motivación del paciente (Esquema de Prochaska, Entrevista Motivacional) y conseguir generar adherencia al tratamiento farmacológico, pero a la vez buscan favorecer el autocontrol, la autoeficacia y la corresponsabilidad del paciente en el cambio de la conducta adictiva. Trabajan para modificar los factores del entorno que sostienen el consumo y reforzar los que mantienen la abstinencia, ayudando a corregir distorsiones cognitivas y del sistema familiar del paciente. Entienden las recaídas como una parte del proceso de recuperación y una oportunidad de aprendizaje para poder modificar actitudes y lograr habilidades sociales frente a situaciones de riesgo que provocan las recaídas.

Solo mencionamos las de mayor utilidad comprobada: las Intervenciones Breves (IB), la Terapia Interpersonal, la Terapia Cognitivo-Conductual, la Entrevista Motivacional, la Terapia Dialéctico-Conductual, la Psicoterapia de Grupo y las Psicoterapias Sistémicas de Pareja y Familiar. Otros recursos de suma utilidad son los Grupos de Autoayuda y Programas de 12 Pasos de Alcohólicos Anónimos, el Counseling, la Psicoeducación y el Manejo de Contingencias. Solo se desarrolla la IB por su valor preventivo-asistencial.

Intervenciones breves

Tienen como objetivo reducir el consumo excesivo de alcohol. Constan de una a cinco sesiones de alrededor de 20 minutos de duración que suelen incluir información sobre el consumo de alcohol, consejos sobre daños relacionados con la salud, identificación de situaciones de alto riesgo por beber en exceso, consejos simples de cómo reducir el consumo, estrategias motivacionales para cambiar la conducta y un plan personal para reducir el consumo de alcohol⁵².

Distintas revisiones sistemáticas y meta-análisis indican que la estrategia de IB es efectiva en la reducción del consumo de alcohol⁵³⁻⁶⁰.

En la reciente revisión sistemática de Cochrane⁶⁰, se evaluaron los hallazgos de 69 ensayos clínicos que involucraron un total de 33.642 participantes, la mayoría en la práctica general y en la atención de urgencia. Las conclusiones confirmaron los hallazgos previos en relación a la efectividad de la IB, que reduce un promedio de 20 g por semana el consumo de alcohol en comparación con el grupo control.

Recomendaciones

- En todo paciente con consumo de riesgo de alcohol se deben detectar los trastornos asociados al uso de alcohol y la presencia de dependencia. Es recomendable el uso del AUDIT y el AUDIT-C para tal finalidad.
- En los pacientes con trastornos por uso de alcohol debe detectarse la presencia de trastornos psiquiátricos asociados y presencia de otras adicciones.
- Las intervenciones breves deben implementarse en todo paciente con trastornos asociados al uso de alcohol.
- En el tratamiento del síndrome de abstinencia, las benzodiazepinas de vida media corta son de primera elección.
- En todo centro de salud se debe brindar acceso a terapias psicosociales con la finalidad de alcanzar la reducción del consumo o la abstinencia de alcohol.
- El tratamiento farmacológico de la dependencia de alcohol debe considerarse en todo paciente, siempre asociado a las terapias psicosociales.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

Las formas clínicas y los rasgos histológicos de la EHA, la esteatosis, la inflamación y la fibrosis, son el resultado de eventos fisiopatológicos interrelacionados y consecutivos en el contexto de la exposición continua o episódica al alcohol. Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la patogenia de la EHA, reflejan la participación compleja entre factores de comportamiento, ambientales y genéticos, de cuya interacción dependen la diferente susceptibilidad al daño hepático y el amplio espectro de injuria hepática observada en individuos que consumen alcohol.

Daño hepático directo por alcohol

El componente fundamental en la evolución de la EHA es la toxicidad directa del primer metabolito de la degradación del alcohol: el acetaldehído (AA). La metabolización del alcohol se realiza a través de dos sistemas enzimáticos principales. La alcohol-deshidrogenasa es el sistema primariamente responsable de procesar bajas cantidades de alcohol (75-80%), se localiza en el citosol y no puede ser inducida según la demanda. Por el contrario, el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), localizado en los microsomas y responsable del 10-20% del metabolismo del alcohol, es inducible y su actividad puede aumentar con la ingesta de 40 g/día de alcohol durante 1 semana, e incrementarse 10-20

veces en grandes bebedores. Ambos sistemas generan AA, un metabolito con alta reactividad tóxica y mutagénica, mediante el cual no sólo degradan el alcohol sino que contribuyen a su toxicidad. Además de generar AA, el CYP2E1 contribuye al daño oxidativo por la formación de especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. El AA se considera un potente carcinógeno, posiblemente relacionado con ciertos cánceres asociados con el consumo de alcohol⁶¹⁻⁶³.

Patogenia de las formas clínicas de la EHA

La esteatosis es la lesión hepática inicial en la EHA y se produce como resultado de la alteración del metabolismo de lípidos. En efecto, hay una reducción en la oxidación de ácidos grasos, aumento en la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, incremento del influjo de grasa al hígado por la movilización de ácidos grasos desde los depósitos periféricos de grasa e ingreso de quilomicrones desde el intestino. A esto se suma el aumento de la lipogénesis por disregulación de enzimas esteatogénicas y de factores de transcripción, como la proteína de unión al elemento regulador del estero1 1c (SREBP-1c), el receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR)- α y la proteína microsomal transportadora de triglicéridos. Recientemente, se reveló el rol potencial de variantes genéticas en los genes codificadores de enzimas involucradas en el procesamiento de lípidos, como el PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) y el TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2)⁶³⁻⁶⁵.

La inflamación puede ocurrir en el hígado esteatótico, resultando en esteatohepatitis, y actuar como promotora de fibrogénesis, conduciendo a la fibrosis, cirrosis y contribuyendo, probablemente, a la hepatocarcinogénesis. En este estadio, el eje intestino-hígado es una vía patogénica clave. El consumo de alcohol incrementa la permeabilidad intestinal y promueve la traslocación de endotoxinas de bacterias Gram negativas, como los lipopolisacáridos, a través de la circulación portal hacia las células de Kupffer, en donde, al unirse al receptor CD14, se activan vías de señalización de los receptores Toll-like (TLR) 4. Como consecuencia, se produce la activación de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , contribuyendo al daño hepatocelular^{63,66}. La activación de las células de la inmunidad innata hepáticas no sólo es inducida por los productos bacterianos intestinales, sino por moléculas liberadas por el daño de los hepatocitos y otras células hepáticas (DAMPs). Varios DAMPs actúan como gatillo para el ensamblaje de un complejo de proteínas citosólicas, denominadas inflamosoma, que a su vez activa a la serina proteasa caspasa-1 (CASP)-1 y lleva a la secreción de citoquinas proinflamatorias, como la interleuquina (IL)-1 β e IL-18. Otras citoquinas y ligandos de quimoquinas (CXCL), involucrados en la activación y

reclutamiento de células inflamatorias y mesenquimales, son la IL-17, la osteopontina, las CXCL 1, 4, 5 y 6, que contribuyen a los procesos de inflamación y fibrosis⁶⁷⁻⁶⁹. Así, existe una acción sinérgica entre señales derivadas de bacterias intestinales y señales estériles derivadas de la injuria de células hepáticas, que resultan responsables de la inflamación en la EHA. Este escenario pro-inflamatorio es particularmente prominente en la hepatitis alcohólica (HA). Por otro lado, en esta fase, el AA se une a proteínas y ADN, formando aductos que promueven depleción del glutatión, e inducen peroxidación lipídica y daño mitocondrial⁷⁰.

La lesión clave en la EHA es la fibrosis, que es el resultado del incremento en la fibrogénesis, como proceso reparador, y de la reducción en la fibrinólisis. En la fibrosis progresiva, el parénquima hepático es reemplazado por el exceso de matriz extracelular producida por las células estrelladas activadas y por los miofibroblastos, resultando en la distorsión de la arquitectura hepática y la alteración progresiva de la función hepática. Diversos disparadores activan a los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) y a otras células inflamatorias, promoviendo la producción de citoquinas profibrogénicas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformador (TGF) β 1, que estimulan a las células estrelladas y miofibroblastos para incrementar, hasta 10 veces, la producción de colágeno, otras glicoproteínas, proteoglicanos y glucosaminoglicanos. A su vez, las metaloproteinasas, enzimas degradadoras de matriz de colágeno, son reguladas en menos por inhibidores tisulares. En la EHA, las células estrelladas y los miofibroblastos también pueden ser estimulados por el AA, especies reactivas de oxígeno, la leptina, endocannabinoides y peróxidos de lípidos^{63,71-76}.

Respecto al desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC), independientemente de la cirrosis como condición precancerosa, diversos aspectos fisiopatológicos son específicos del CHC asociado al alcohol. El AA es un mutágeno altamente reactivo, que forma aductos estables de ADN, causa mutaciones puntuales, intercambia cromátides hermanas, inhibe la reparación de ADN y, a través del CYP2E1, activa procarcinógenos a carcinógenos. Otros mecanismos involucrados en la carcinogénesis incluyen modificaciones epigenéticas por alteración de la metilación del ADN⁷⁷.

En la HA se ha destacado el rol del CEE sobre la EHA crónica subyacente, induciendo daño hepatocelular masivo con la subsiguiente liberación de una variedad de DAMPs que promueven el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En la inducción de inflamación hepática y SIRS, también intervienen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). Estas alteraciones contribuyen al daño hepático y a la

falla multiorgánica en la HA. Otro mecanismo, probablemente involucrado en la falla hepática de la HA, es la pobre respuesta regenerativa, como lo demuestran la expresión reducida de citoquinas relacionadas con la regeneración y la falta de proliferación hepatocitaria en explantes de pacientes con HA^{70,78-80}.

Factores genéticos

Diversos factores genéticos están involucrados en los mecanismos de injuria hepática en la EHA, y explican, parcialmente, las diferencias en la severidad y en la progresión del daño observado entre individuos que consumen alcohol, incluyendo las diferencias raciales y de género. Se han identificado genes candidatos a la asociación con la EHA, que se relacionan con el metabolismo del alcohol, como la alcohol-dehidrogenasa, y el CYP2E1, o con la respuesta inflamatoria y la injuria celular, como el CD14, la IL-10, el TNF α , la superóxido dismutasa y la glutathione S transferasa. Por otro lado, estudios de asociación del genoma completo han identificado varios loci de riesgo en los genes de PNPLA3, TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2 human gene), MBOAT7 (membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7), HSD17B13 (hydroxysteroid 17-beta dehydrogenase 13) y SLC38A4 (sodium-coupled neutral amino acid transporter 4). Estos genes no son específicos de la EHA, y cada uno de ellos se asocia a diferentes mecanismos de lesión: el PNPLA3 a esteatosis, el TM6SF2 a fibrosis, MBOAT7 a inflamación y fibrosis. La asociación de las variantes de riesgo de estos tres genes incrementa la probabilidad de desarrollar cirrosis y las de los dos primeros, de desarrollar CHC^{63,65,81,82}.

Rol del eje intestino/hígado y de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal se ha identificado recientemente como un factor clave en la severidad de la injuria hepática en la EHA. El consumo de alcohol lleva a sobrecrecimiento bacteriano y cambios en la composición taxonómica del microbioma intestinal, con disminución de la diversidad, reducción de las especies protectoras y abundancia de especies dañinas. Como parte de esta disbiosis intestinal, se ha observado una disminución en la población de Bacteroidetes y un aumento en la de Enterobacteriaceae y Proteobacteria⁶⁶.

Otro rasgo común de la EHA es la disminución en la expresión de las proteínas de las uniones estrechas entre enterocitos, en la producción de mucina y en los niveles de péptidos antimicrobianos intestinales. Se ha probado que ratones expuestos a grandes cantidades de alcohol registran aumento de apoptosis de enterocitos, inducción de la CYP2E1 intestinal y de la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), y aumento de proteínas

nitradas y proteínas marcadoras de la apoptosis. A su vez, la inducción de la CYP2E1 y la iNOS, vía proteólisis dependiente de ubiquitinas, disminuye la expresión de las proteínas de las uniones estrechas (claudina-1, claudina-4, ocludina y zonula occludens (ZO)-1), adhesinas (β -catenina y E-cadherina), y desmosomales (placoglobina)^{66,83-87}.

La alteración del microbioma intestinal, a su vez contribuye a la alteración de la permeabilidad intestinal. Esta disrupción de la barrera intestinal, lleva al pasaje de productos bacterianos hacia el torrente sanguíneo (endotoxemia). Las bacterias intestinales traslocadas, sus PAMPs, y varios metabolitos producidos por las bacterias, activan las células de la inmunidad innata en el hígado (células de Kupffer, otros macrófagos residentes en el hígado, y macrófagos y monocitos procedentes de médula ósea) a través de la unión con TLRs e inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, como TNF α , MCP (Monocyte chemoattractant protein)-1 e IL-1 β . Por lo tanto, las alteraciones en el eje intestino/hígado tienen un rol central en la inflamación y la injuria hepática en la EHA^{66,83-87}.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

Diagnóstico clínico

Un consumo de alcohol superior a 140 g por semana en la mujer, y a 210 en el hombre, asociado a compromiso hepático, en la evaluación clínica, junto con los estudios complementarios, permite realizar el diagnóstico de EHA⁸⁸. La evaluación clínica comprende una correcta anamnesis sobre las características del consumo de alcohol (nivel, patrón de consumo, tipo de bebida), la presencia de factores de riesgo asociados (tabaco, obesidad, diabetes), y hallazgos en el examen vinculados a CRE, como hipertrofia bilateral de las glándulas parótidas, retracción palmar de Dupuytren, signos de neuropatía periférica, de malnutrición calórica-proteica y de enfermedad hepática avanzada, como rigidez hepática, arañas vasculares, palma hepática, circulación colateral, ascitis y encefalopatía hepática⁸⁹. Los estudios de laboratorio que sugieren la presencia de EHA son la elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y las transaminasas, con predominio de la aspartato amino-transferasa (AST) sobre la alanino amino-transferasa (ALT) y, en los casos avanzados con deterioro de la función hepática, disminución de la albúmina, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y elevación de la bilirrubina total (BT)⁸⁹. La ecografía abdominal convencional, con la técnica de doppler, es un estudio accesible y de bajo costo que puede aportar información valiosa en el diagnóstico de la EHA, aun en sus estadios iniciales, detectando la presencia de esteatosis, signos

inequívocos de cirrosis y complicaciones, como la presencia de hipertensión portal, ascitis y CHC^{90,91}.

En la evaluación de EHA pueden utilizarse otras determinaciones no invasivas, como estudios serológicos y radiológicos, o pruebas invasivas, como la biopsia hepática, para confirmar el diagnóstico, pronóstico y decidir la implementación de tratamientos específicos.

Biopsia hepática

La biopsia hepática (BH) se puede realizar para establecer el diagnóstico definitivo, estadio y pronóstico preciso de la EHA, excluir causas alternativas o confirmar causas adicionales de lesión hepática en el caso que los resultados de los estudios no invasivos no sean concluyentes^{92,93}. Aproximadamente el 20% de los pacientes con historia de consumo excesivo de alcohol y valores anormales de función hepática, mostraron tener otra causa del compromiso hepático⁹⁴. Generalmente la BH se realiza de manera percutánea y con la asistencia de la ecografía convencional. De manera alternativa, se puede realizar por vía transyugular. Este procedimiento es el más recomendado para pacientes con bajo número de plaquetas y/o un TP prolongado. Menos del 1% de los pacientes pueden presentar complicaciones severas, como sangrado intrahepático, neumotórax, entre otras^{95,96}. La experiencia del operador y la realización de una técnica correcta se relacionan directamente con la presencia o no de complicaciones⁹⁷.

Diagnóstico y características histológicas de los tipos de EHA

Las lesiones histológicas en la EHA van desde esteatosis, distintas alteraciones hepatocelulares, esteatohepatitis, distintos grados de fibrosis en el estadio pre-cirrótico hasta, finalmente, la cirrosis y el CHC⁹⁸.

El primer y más predecible cambio hepático atribuible al alcohol es el desarrollo de esteatosis que, generalmente, progresa desde pequeñas vesículas de grasa (esteatosis microvesicular) hasta vesículas grandes, por lo que el patrón generalmente se mezcla (esteatosis micro-macrovesicular o esteatosis mixta). La esteatosis predomina en las regiones centrolobulillares (zona 3) y, a medida que la gravedad se incrementa, se extiende hacia los espacios portales. La esteatosis puede existir aislada (esteatosis simple) o en combinación con otros cambios, dando lugar a esteatohepatitis o esteatofibrosis^{99,100}.

La degeneración espumosa por alcohol es una forma poco común de esteatosis^{100,101}. La apariencia histológica comprende esteatosis microvesicular, en prácticamente todos los hepatocitos, similar a la observado en enfermedades con disfunción

mitocondrial, como el Síndrome de Reye y el hígado graso del embarazo, asociada a marcada elevación de la GGT¹⁰².

La presencia de esteatohepatitis histológica se observa entre 10 y 35% de los consumidores excesivos de alcohol¹⁰³. La esteatohepatitis por alcohol incluye todas las formas de lesión y degeneración de los hepatocitos, asociada a inflamación o no. La característica más típica es la balonización de los hepatocitos, consistente en agrandamiento celular, rarefacción del citoplasma, disrupción del citoesqueleto, asociada frecuentemente a la formación de cuerpos de Mallory-Denk. También puede observarse apoptosis, como cuerpos acidófilos que pueden contener grasa o cuerpos de Mallory-Denk¹⁰⁰. Nuevamente, estos cambios comienzan en la región centrolobulillar y se extienden hacia los espacios porta con la gravedad creciente del compromiso hepático. La inflamación es variable, y va desde una infiltración leve, predominantemente mononuclear de los tractos porta y el parénquima hepático, hasta un predominio neutrófilo más característico, que se ubica focalmente alrededor de los hepatocitos balonizados o difusamente en el lobulillo¹⁰⁰. Este patrón histológico no se limita solamente a aquellos que presentan el síndrome clínico denominado HA¹⁰⁴. Por lo tanto, se puede observar esteatohepatitis, incluso histológicamente severa, en pacientes completamente asintomáticos¹⁰⁵.

La colestasis intrahepática histológica se puede observar en todas las etapas de la EHA. En casos raros, se identifica colestasis aislada sin esteatosis significativa, esteatohepatitis o cirrosis¹⁰⁶.

La fibrosis suele ser una característica acompañante de la esteatohepatitis en las áreas de mayor necro-inflamación, zona 3, donde se produce, frecuentemente, engrosamiento de las paredes de la venula hepática (fibrosis perivenular) y fibrosis adyacente a ésta (fibrosis centrolobulillar)^{105,107}. Generalmente existe fibrosis alrededor de hepatocitos lesionados, distribuida en forma pericelular o perisinusoidal, dando una apariencia de alambrado de gallinero o "chicken-wire"¹⁰⁵. Como consecuencia del desarrollo de fibrosis puede ocurrir la obliteración progresiva de las vénulas hepáticas terminales, denominada flebosclerosis. En su forma más severa, existe extensa necrosis perivenular de células hepáticas asociada con la fibrosis, en un patrón de lesión denominado necrosis hialina esclerosante central¹⁰⁸. Si la ingesta de alcohol persiste la fibrosis perivenular que acompaña a la esteatohepatitis puede progresar a la formación de septos entre las vénulas hepáticas terminales y los espacios porta, formando nódulos regeneración que constituyen una cirrosis, más frecuentemente, micronodular y, ocasionalmente, micro-macronodular^{98,99,105}.

Las lesiones histológicas observadas en la EHA son similares, en su mayoría, a las observadas en el hígado graso no alcohólico (HGNA) asociado a obesidad y síndrome metabólico, muchas veces indistinguibles para el patólogo, sino cuenta con los antecedentes clínicos¹⁰⁹. La presencia en la histología de degeneración espumosa, colestasis intrahepática, necrosis hialina esclerosante central y flebosclerosis, son hallazgos que no se ven o son muy infrecuentes en el HGNA y permiten atribuir los hallazgos a EHA^{109,110}.

Evaluación no invasiva de EHA

Marcadores séricos para el diagnóstico de HA

Dado el riesgo de la realización de una BH, en pacientes con sospecha clínica de HA, se han desarrollado evaluaciones no invasivas para su diagnóstico. La determinación de los niveles séricos de queratina 18 escindida por caspasa (K18) y de los epítopes M30 y M65 han sido propuestos como predictores del diagnóstico histológico de la HA. Sin embargo, su exactitud es modesta y su interpretación diagnóstica debe considerarse dentro del marco clínico, ya que los niveles de M30 y M65 pueden también incrementarse durante las fases de abstinencia^{111,112}.

Marcadores séricos para estimación de la fibrosis en la EHA

Las evaluaciones no invasivas del estadio de fibrosis en la EHA pueden ser clasificadas como directas o indirectas¹¹³. Mientras que las directas son marcadores de rotación de la matriz extracelular, las indirectas son parámetros de rutina, clínicos y bioquímicos. La exactitud de ambos tipos de evaluaciones, individualmente o combinadas, para discriminar entre fibrosis leve y severa es pobre, y menos efectiva para diferenciar entre los estadios intermedios¹¹⁴.

Elastografía hepática para estimación de la fibrosis en la EHA

La elastografía de transición ha demostrado ser una herramienta útil para la evaluación de fibrosis hepática en pacientes con EHA¹¹⁵⁻¹¹⁹. Los estudios han demostrado que los pacientes con cirrosis por alcohol presentan valores significativamente superiores de rigidez hepática con respecto a los pacientes con cirrosis de causa viral, presumiblemente por el mayor nivel de fibrosis en la EHA. La presencia de HA, la colestasis extrahepática, la congestión hepática y el consumo activo de alcohol pueden sobreestimar la rigidez hepática, independientemente del estadio de fibrosis^{118,120}.

Tanto la elastografía de transición como la elastografía bidimensional son igualmente adecuadas para descartar o confirmar la presencia de fibrosis avanzada y cirrosis, con un valor predictivo negativo mayor al 90% para ambas técnicas^{121,122}.

La elastografía por resonancia magnética (RM) es un método con alta eficiencia diagnóstica en la detección de fibrosis avanzada en distintas causas de enfermedad hepática crónica, incluida la EHA, independientemente de la edad, sexo, obesidad y grado de actividad inflamatoria¹²³.

Técnicas de diagnóstico de la EHA

Las técnicas de imágenes como el ultrasonido, la RM, y la tomografía computada (TC), pueden permitir evaluar la presencia de compromiso hepático, como la esteatosis, ayudar a excluir otras causas de enfermedades crónicas hepáticas y contribuir a la evaluación de la enfermedad hepática avanzada y sus complicaciones, independientemente de su etiología. Sin embargo, los estudios por imágenes no tienen un rol en el diagnóstico etiológico en la EHA. La esteatosis puede ser evaluada usando ecografía, TC y RM¹²⁴. Entre estos métodos, el ultrasonido es de menor sensibilidad y especificidad, especialmente cuando la esteatosis está en un umbral menor al 20–30%. La espectroscopía por RM es confiable para la evaluación de la cuantía de la esteatosis y puede detectar esteatosis entre el 5–10%¹²⁵. El uso de Parámetros de Disminución Controlados (PDC o Controlled Attenuation Paramete, CAP) es un método de elastografía basada en ultrasonido que permite medir el contenido de grasa hepático en pacientes con esteatosis hepática por alcohol, con mayor sensibilidad que la ecografía convencional¹²⁶. Sin embargo, la estandarización de estos métodos no está del todo establecida aún y, sobre todo, su costo y disponibilidad es limitante.

Evaluaciones para el consumo de alcohol

Marcadores indirectos de consumo de alcohol

La GGT es, generalmente, más elevada en pacientes con EHA, comparada con aquellos que tienen otras enfermedades hepáticas. Sin embargo, la actividad de la GGT en suero pierde su especificidad para detectar ingesta de alcohol en enfermedades hepáticas avanzadas, porque su actividad es alta en pacientes con fibrosis extensa, independientemente de su causa¹²⁷.

Otro marcador indirecto del consumo de alcohol es la CDT (transferrina deficiente de carbohidratos), que puede ser medida para confirmar el consumo en pacientes que niegan o subregistran la ingesta. Sin embargo, requiere una ingesta excesiva

de alcohol diaria superior a 50–80 g, durante un período previo de, al menos, 1 a 2 semanas para obtener un resultado positivo. Luego del cese de la ingesta de alcohol, la CDT se normaliza dentro de las dos o tres semanas posteriores^{128,129}. Muchos factores pueden confundir la evaluación de la CDT, entre los cuales el estadio de la enfermedad hepática es, probablemente, el más crítico, pues los pacientes con cirrosis pueden tener falsos negativos^{130,131}. Además, dependiendo del método usado y de la población de pacientes evaluada, la sensibilidad y especificidad de la CDT varía considerablemente¹³²⁻¹³⁴.

Marcadores directos de consumo de alcohol

Los marcadores directos, como el EtG (ethyl glucuronide), el EtS (ethyl sulfate), el PEth (phosphatidylethanol) y la FAEEs (fatty acid ethyl esters) tienen una especificidad mucho mayor con respecto a los marcadores indirectos, ya que son todos productos directos del metabolismo no oxidativo del alcohol¹³⁵. En comparación con la determinación directa del alcohol en sangre o en aire expirado, tienen una ventana de detección mayor, generalmente crítica para descubrir la ingesta de alcohol¹³⁵. En la actualidad, la determinación del EtG en orina (uEtG) es utilizada para probar la abstinencia reciente en escenarios forenses, para monitorear regularmente pacientes en programas de rehabilitación y antes del enrolamiento para trasplante hepático (TH)¹³⁶. La sensibilidad y especificidad del uEtG fue del 89% y 99%, y superó a todos los otros marcadores indirectos en la predicción del consumo de alcohol, incluyendo GGT, AST, ALT y CDT¹³⁶.

La determinación de EtG en cabellos (hEtG) es una herramienta muy útil para monitorear la abstinencia de alcohol no sólo a corto plazo, sino también a largo plazo durante un período de hasta seis meses. No obstante, si las muestras usadas son menores a 3 cm o mayores a 6 cm, los resultados deben ser interpretados con precaución¹³⁷. Podría ser de utilidad en la evaluación de los candidatos a TH¹³⁸.

Recomendaciones

- La biopsia hepática debe realizarse cuando existe duda diagnóstica, se requiere estadificación de la fibrosis o en ensayos clínicos.
- El seguimiento de pacientes con EHA debe incluir la determinación de la función hepática y la medición de fibrosis hepática.
- Las pruebas no invasivas de evaluación de la fibrosis deben ser interpretados por un especialista, de acuerdo al contexto clínico y considerando los estudios bioquímicos, radiológicos y endoscópicos.
- La abstinencia de alcohol puede controlarse con precisión mediante la determinación de uEtG o hEtG.

ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA POR ALCOHOL

Las lesiones crónicas vinculadas al consumo excesivo de alcohol van desde la esteatosis simple, como primer manifestación, pasan por distintos estadios de fibrosis, y llegan, finalmente, hasta la cirrosis y sus complicaciones (hemorragia digestiva por várices, insuficiencia hepática, ascitis y CHC)⁶³.

La esteatosis simple se desarrolla en más del 90% de los bebedores excesivos y resuelve, en la mayoría, luego de la abstinencia completa por lo que, en general, se la consideraba una entidad “benigna”¹³⁹. Pero la persistencia del consumo superior a los 60 g por día, en individuos con esteatosis, provocó la progresión a fibrosis/cirrosis en 37% de los casos, y a cirrosis en 30%, en un seguimiento promedio de 10 años en el estudio de Teli y colaboradores¹⁴⁰. En otros estudios, en pacientes con esteatosis alcohólica pura, 22 % progresó a cirrosis en un seguimiento promedio de 12,8 años, con una mortalidad de 74 %, significativamente superior al 25% de un grupo control con HGNA^{141,142}. La sobrevida alejada de los pacientes con esteatosis pura por alcohol está claramente disminuida en relación a un grupo control de abstemios, por lo tanto, alcanzar la abstinencia total en estadios tempranos del compromiso hepático, frecuentemente asintomáticos, se convierte en un objetivo primordial en la prevención de la cirrosis y sus complicaciones¹⁴³.

La presencia de esteatohepatitis histológica incrementa la probabilidad de desarrollar una cirrosis por alcohol, hasta en 40% de los casos, en un seguimiento promedio de 9,7 años, y aumenta significativamente la mortalidad, en comparación con los pacientes con esteatosis pura¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. En estadios iniciales, la existencia de esteatohepatitis histológica es un fuerte predictor de progresión a cirrosis en los que continúan con un consumo excesivo de alcohol pero, por ahora, no existen pruebas diagnósticas no invasivas que puedan detectarla con certeza cuando no es clínicamente evidente¹⁴⁷.

Entre 6 y 41% de los consumidores excesivos de alcohol desarrollarán una cirrosis¹⁰³. Como no ocurre en todos los expuestos se han descripto distintos factores vinculados a mayor o menor probabilidad de provocar cirrosis, como los niveles, tiempo y patrones de consumo de alcohol, sexo, tipo de bebida consumida, hábitos de consumo, enfermedades hepáticas asociadas y predisposición genética.

Existe una evidente relación dosis-dependiente entre el consumo diario de alcohol y la probabilidad de desarrollar una cirrosis^{148,149}. Con niveles bajos de consumo, entre 12 y 24 g diarios, ya se observa un incremento significativo del riesgo relativo de mortalidad por cirrosis y, en la mujer, aún con ingestas inferiores a los 12 g por día, como se describe en el meta-análisis de Rhem y colaboradores¹⁴⁹. A igual nivel de consumo, la mujer tiene un significativo mayor riesgo de desarrollar cirrosis^{149,150}.

No es posible definir un umbral de seguridad mínimo por debajo del cual no exista riesgo de desarrollar cirrosis. En la práctica clínica individualizada, en adultos mayores que ya consumen alcohol, sin otros factores de riesgo asociados y sin evidencias de enfermedad hepática, se puede permitir, a lo sumo, una ingesta diaria que no sobrepase las 2 UBE (equivalentes a 500 ml de cerveza al 5%, 200 ml de vino al 12,5% ó 60 ml de bebidas destiladas al 40%) cinco días a la semana o no superar los 100 g semanales¹⁵¹.

Cuando la ingesta supera los 80 g promedio por día en una semana no interesa cuál es el patrón de consumo, episódico o diario, porque en esos niveles lo que define el riesgo de desarrollar cirrosis es el volumen total semanal consumido¹⁵². Con volúmenes semanales menores, el riesgo de cirrosis es mayor si el consumo es diario en comparación con el episódico, aunque el volumen semanal sea el mismo¹⁵³. La existencia de un patrón de CEE o “binge drinking” aislado, como se ha mencionado previamente, también está vinculado al desarrollo de enfermedad hepática crónica avanzada¹⁹.

A igual nivel de consumo de alcohol, la ingesta de vino tiene menor riesgo de cirrosis en relación a la cerveza y bebidas destiladas^{153,154} y la consumición durante las comidas tiene menor riesgo que si se realiza alejada de las comidas^{155,156}.

La abstinencia de alcohol total en la vida no se vincula a EHA¹⁵³. Los abstemios actuales (en los últimos 12 meses) presentan menor riesgo de enfermedad hepática que los bebedores actuales^{152,153} y los que ya tienen una enfermedad hepática grave que entran en abstinencia tienen mejor pronóstico que los que continúan consumiendo^{157,158}.

Cirrosis asociada al consumo de alcohol y sus complicaciones

Una vez instalada la cirrosis, el paciente puede atravesar distintos estadios. En una primera etapa, denominada cirrosis compensada, el paciente se encuentra asintomático con función hepática normal y sin eventos clínicos¹⁵⁹. Con la persistencia del consumo de alcohol, luego de un período de tiempo variable, presentará deterioro progresivo de la función hepática y aparición de complicaciones, como ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices y/o CHC, con progresiva disminución de la sobrevida, correspondiente a la etapa de cirrosis descompensada¹⁵⁹.

Determinar en qué estadio se encuentra el paciente permite el adecuado manejo posterior, por lo tanto, corresponde implementar una adecuada evaluación clínica y utilizar distintos scores, como el Child-Pugh y el MELD, para ubicar a cada paciente en qué etapa de la EHA se encuentra¹⁶⁰⁻¹⁶².

En un estudio en 466 pacientes con cirrosis por alcohol, se observaron presencia de complicaciones en el momento del diagnóstico en el 76% de los casos. La más frecuente fue la ascitis (59%) seguido por la hemorragia por vórices (11%) y la

encefalopatía (11%)¹⁶³. La mortalidad anual en los que no tuvieron complicaciones (cirrosis compensada) fue 17%, en los que presentaron hemorragia por várices 20%, ascitis sola 29%, ascitis y hemorragia 49% y encefalopatía 64%. La mortalidad a los 5 años varió entre 58% y 85%¹⁶². La persistencia del consumo de alcohol es un factor predictivo independiente de peor pronóstico, en cualquiera de los estadios de la cirrosis¹⁶³⁻¹⁶⁵.

La incidencia de CHC en pacientes con cirrosis por alcohol a los 5 años oscila entre 2% y 16%¹⁶⁶⁻¹⁷². Los factores de riesgo vinculados a mayor riesgo, en este grupo de pacientes, son: edad, sexo masculino, consumo total acumulado de alcohol, obesidad, diabetes, tabaco, hepatitis B y hepatitis C^{166,168,170,172-175}. La abstinencia prolongada de alcohol reduce el riesgo de CHC, entre 6 y 7% anual, y se requiere un tiempo promedio de abstinencia de 23 años (IC 95%: 14-70 años) para equiparar el riesgo con los que nunca han bebido¹⁷⁶.

Factores asociados a mayor o menor riesgo de progresión de la EHA

La obesidad es un factor importante que determina mayor riesgo de cirrosis, cuando existe un consumo excesivo de alcohol. En un estudio realizado sobre los hallazgos histopatológicos de 1604 biopsias de pacientes internados con EHA, los factores de riesgo asociados con la presencia de cirrosis fueron: edad, sexo femenino, duración de la ingesta de alcohol, cantidad total de alcohol consumido en los 5 años previos y exceso de peso. El exceso de peso durante, al menos, 10 años fue un factor de riesgo que duplicaba la probabilidad de desarrollar cirrosis¹⁷⁷. En otro estudio realizado en más de 9000 hombres, con una mediana de seguimiento de 29 años, los que presentaban obesidad y tenían un consumo de 120 g o más de alcohol semanal, tuvieron un riesgo significativamente elevado de morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática, en comparación con cada una de estas variables por separado¹⁷⁸.

El síndrome metabólico, definido de acuerdo a los criterios ATP III, es otro factor de riesgo a considerar, vinculado a la obesidad. En pacientes con cirrosis por alcohol es un hallazgo común, como se observó en un estudio donde el 96% tenía, al menos, un componente del síndrome metabólico y 53% tenían 3 o más componentes. El 75% tenían sobrepeso u obesidad, diabetes tipo II 25%, hipertensión arterial 28%, bajos niveles de HDL 27% e hipertrigliceridemia 64%¹⁷⁹. En otro estudio, la diabetes tipo II, la insulino-resistencia, la obesidad y el síndrome metabólico fueron predictores independientes de mortalidad de causa hepática en pacientes con cirrosis por alcohol¹⁸⁰.

El hábito de fumar más de 20 cigarrillos por día se asocia a mayor riesgo de cirrosis por alcohol, en relación con no fumadores a igual nivel de consumo^{181,182}.

La coexistencia de la infección por virus de la hepatitis B (HBV) y C (HCV) con un consumo de alcohol excesivo conduce a una aceleración de la lesión hepática, con un desarrollo más frecuente y más rápido de cirrosis y sus complicaciones, que incluyen al CHC¹⁸³⁻¹⁸⁷.

El consumo de alcohol excesivo en portadores de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) está asociado a mayor mortalidad de todas las causas y, en particular, a mayor mortalidad por EHA¹⁸⁸.

La sobrecarga de hierro, frecuentemente asociada a la EHA, no está claramente vinculada a mayor gravedad, pero en los pacientes con hemocromatosis hereditaria, homocigota para el gen C282Y, la ingesta mayor a 60 g de alcohol por día aumenta significativamente la prevalencia de cirrosis¹⁸⁹⁻¹⁹².

En relación a los factores genéticos que influyen en el curso de la EHA, en un reciente meta-análisis, se observó que los portadores del polimorfismo del gen PNPLA3 tienen un mayor riesgo de cirrosis por alcohol¹⁹³.

En contraposición con lo antes mencionado, el consumo de café parece tener efectos beneficiosos en el riesgo de cirrosis. En un meta-análisis reciente, se observó que la ingesta de hasta dos tazas de café por día disminuyó casi a la mitad el riesgo de cirrosis en EHA, después de ajustar los factores de confusión, incluido el nivel de consumo de alcohol¹⁹⁴.

En el manejo de los pacientes con EHA, en cualquier estadio, el objetivo principal es alcanzar la abstinencia total prolongada, que reduce o evita la progresión a las formas avanzadas y sus complicaciones. La evaluación del estado nutricional y el adecuado aporte calórico-proteico y vitamínico es otro aspecto importante en el tratamiento. También es necesario, en este grupo de pacientes, evaluar el riesgo de neoplasias y compromiso extra-hepático vinculado al consumo de alcohol. Los pacientes con cirrosis deben realizar la vigilancia para el CHC y presencia de várices esofágicas de acuerdo a las recomendaciones generales correspondientes.

Recomendaciones

- En los pacientes con EHA debe buscarse la abstinencia total prolongada que reduce o evita la progresión a las formas avanzadas y sus complicaciones, y reduce la mortalidad.
- En todos los pacientes con EHA se debe realizar la detección y manejo de las comorbilidades asociadas, como obesidad, tabaquismo, diabetes, sobrecarga de hierro, HIV y hepatitis por HCV y HBV.
- Las recomendaciones generales de vigilancia, seguimiento y tratamiento para los pacientes con cirrosis vinculada al alcohol deben ser las mismas que para los pacientes con cirrosis de otras etiologías.

HEPATITIS ALCOHÓLICA

La HA es un síndrome clínico, caracterizado por la aparición brusca o empeoramiento reciente de la ictericia en un paciente con consumo excesivo de alcohol, hasta, al menos, 8 semanas antes del inicio del cuadro¹⁹⁵. Su presentación puede darse a pesar del cese de la ingesta de alcohol en las semanas previas. Suele asociarse a fiebre, astenia, disminución de peso y, dado que generalmente los pacientes presentan desnutrición y sarcopenia, a mayor probabilidad de infecciones. En la mayoría de los casos, los pacientes presentan cirrosis, pudiendo desarrollar síndrome ascítico edematoso, encefalopatía^{196,197}, o falla hepática aguda sobre crónica¹⁹⁸. Son frecuentes también el desarrollo de SIRS, aún en ausencia de infección¹⁹⁹ y las manifestaciones del SAA. En los estudios de laboratorio típicamente se hallan aumento de los niveles de BT superior a 3 mg/dl, de ALT y AST mayor a 1,5 veces el valor superior normal (VSN), que raramente exceden las 300 UI/ml, y un cociente AST/ALT mayor a 1,5¹⁹⁵. En las formas graves existe también, prolongación del TP, hipoalbuminemia y plaquetopenia. El sustrato anatómopatológico es la esteatohepatitis, que en la mayoría de los casos asienta sobre una cirrosis^{98,200}. La BH confirma el diagnóstico, excluye otras causas hasta en un 10-20% de los casos²⁰¹, y tiene, además, valor pronóstico⁹³. Para evitar el riesgo de sangrado se recomienda la vía transyugular²⁰².

Diagnóstico

Puede hacerse exclusivamente con datos clínicos y de laboratorio en pacientes que presenten: a) inicio o empeoramiento brusco de ictericia con aumento de BT mayor a 3 mg/dl; b) elevación de las transaminasas superior a 1,5 el VSN pero menor a 400 UI/ml, con un cociente AST/ALT mayor a 1,5); c) consumo excesivo de alcohol, hasta al menos 8 semanas, previas al inicio, y d) exclusión de otras causas de enfermedad hepática, incluida la patología biliar. La BH no es indispensable para el diagnóstico. Está, especialmente, indicada cuando existen factores asociados que no pueden descartarse completamente (por ej.: toxicidad hepática por drogas), hallazgos no típicos o dudas con respecto a la historia de ingesta de alcohol²⁰³.

Evaluación de la severidad y respuesta al tratamiento

Se han propuesto varios modelos pronósticos en pacientes con HA. No sólo son útiles para identificar pacientes con alta mortalidad a corto plazo (30 días), sino también permiten identificar candidatos a tratamientos específicos^{204,205}. La mortalidad, más allá de los 30-90 días, está influenciada por variables difíciles de valorar,

particularmente la abstinencia de alcohol. La combinación de diferentes modelos o scores puede mejorar el valor predictivo a largo plazo²⁰⁶.

El score de Maddrey, basado en valores basales de BT y TP, fue el primer modelo utilizado^{207,208}. Posteriormente se propusieron otros scores, como el Model of End Stage Liver Disease (MELD)²⁰⁹, el Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS)²¹⁰, el ABIC (Age, Bilirrubin, INR, Creatinine)²¹¹ y el score de Lille²¹². Este último se obtiene en base a la edad y valores de BT, TP, creatinina y albúmina antes del tratamiento con corticoesteroides, y el valor de BT al séptimo día de tratamiento.

Un puntaje de Maddrey ≥ 32 o MELD > 20 o GAHS ≥ 9 indica la presencia de HA grave, con alta mortalidad a corto plazo^{207,209,210}. Un score de Lille superior a 0.45 en el día 7 de tratamiento identifica pacientes no respondedores a los corticosteroides²¹³. Recientemente, se propuso la evaluación del Lille al cuarto día y la incorporación de tres categorías de respuesta al tratamiento con corticoesteroides, de acuerdo al puntaje obtenido: a) respuesta completa: ≤ 0.16 , b) respuesta parcial: 0,16-0,56 y c) respuesta nula: $\geq 0,56$ ²¹⁴.

Tratamiento

Mientras la gravedad de la lesión hepática determina la supervivencia a corto plazo, la abstinencia es la principal determinante del pronóstico a largo plazo, por lo que constituye la piedra angular del tratamiento y se recomienda en todos los pacientes con HA²¹⁵.

Medidas generales de tratamiento: consisten en la suplementación de vitaminas del complejo B, el tratamiento de la encefalopatía hepática, de la ascitis y de la disfunción renal¹⁹⁵. Los pacientes con HA grave corren riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda, la cual tiene un impacto negativo en la supervivencia²¹⁶.

Nutrición: la desnutrición, presente en casi todos los pacientes con HA grave y cirrosis, se asocia a mal pronóstico^{217,218}. En pacientes con HA, se recomienda una ingesta diaria de 35-40 kcal/kg de peso corporal y una ingesta diaria de proteínas de 1,2-1,5 g/kg de peso. Debe adoptarse la vía oral como opción de primera línea²¹⁷.

Corticosteroides: su uso en el tratamiento de la HA grave ha sido controvertido, debido a la gran variabilidad en los resultados reportados en diferentes estudios individuales y meta-análisis²¹⁹⁻²²¹. Entre 2011 y 2014, se llevó a cabo el ensayo STOPAH (Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis), aleatorizado, multicéntrico, para resolver la controversia sobre el uso de corticosteroides y/o pentoxifilina (PTX) en pacientes con diagnóstico clínico de HA grave²²². Se observó una reducción de la mortalidad a los 28 días para los pacientes tratados con prednisolona 40 mg/día en

comparación con el grupo control. Un meta-análisis de 4 ensayos controlados que evaluaron el uso de corticoesteroides versus PTX o placebo reveló que los corticoesteroides mejoran la supervivencia a los 28 días, pero esa acción protectora desaparece a los 6 meses^{223,224}. Los corticoesteroides recomendados son la prednisolona 40 mg o la metilprednisolona 32 mg por día durante cuatro semanas. Al final de este período, el tratamiento puede discontinuarse de forma abrupta o la dosis puede reducirse gradualmente durante un período de tres semanas^{223,224}. La aplicabilidad de la terapia con corticoesteroides se encuentra limitada por el mayor riesgo de infecciones y sangrado gastrointestinal. Por lo tanto, es importante la identificación temprana de los pacientes que no responden al tratamiento para suspenderlos. Para ello, se utiliza la predicción del puntaje de Lille a los siete días de terapia²¹³.

Pentoxifilina: es un inhibidor de la fosfodiesterasa que ha sido evaluado en pacientes con HA grave por su capacidad de inhibir la producción del TNF- α . Si bien hubo estudios que alentaban su uso, en el ensayo STOPAH, la supervivencia evaluada a un mes, tres meses y un año, no fue superior en pacientes que recibieron PTX en comparación con aquellos que no la recibieron²²². Por lo tanto, su uso en el tratamiento de la HA grave no está recomendado.

N-acetilcisteína (NAC): la terapia antioxidante es de interés teórico en el tratamiento de la HA debido a la creciente evidencia a favor del estrés oxidativo, como un mecanismo clave en la hepatotoxicidad mediada por el alcohol²²⁵. Ha sido estudiada en varios ensayos de HA grave, sola o en combinación con otros antioxidantes, donde la NAC no aumentó la supervivencia en comparación con la terapia estándar²²⁶⁻²²⁸. Un estudio multicéntrico comparó los efectos de la combinación de prednisolona más NAC por vía intravenosa durante cinco días con prednisolona más placebo²²⁹. La mortalidad al mes y la incidencia de síndrome hepatorenal e infecciones fue significativamente menor en el primer grupo de tratamiento. Si bien la combinación de NAC y prednisolona parece mejorar el pronóstico de pacientes con HA grave, es necesario que este hallazgo sea confirmado en un ensayo clínico mayor.

Factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG): la administración subcutánea durante cinco días de FECG ha mostrado inducción de células madre CD34+, aumento de la circulación del factor de crecimiento de hepatocitos y proliferación de células progenitoras de células hepáticas²³⁰. Existen varios estudios aleatorizados y controlados con placebo utilizando FECG en pacientes con HA que muestran resultados disímiles por lo que se requieren ensayos adicionales para aceptar su uso²³¹⁻²³³.

Agentes anti-TNF: basado en el aumento de los niveles de TNF- α , en el hígado y la sangre, en la EHA se ha postulado el uso de agentes anti-TNF^{234,235}. Dos estudios

evaluaron el infliximab y el etanercept, con los cuales se observó un mayor riesgo de muerte e infecciones graves en el grupo de pacientes tratados con los agentes anti-TNF^{236,237}. Por lo tanto, no se consideran una opción de tratamiento de la HA.

Apoyo hepático extracorpóreo: los sistemas de soporte hepático extracorpóreo pueden eliminar algunas moléculas circulantes que producen daño hepático, y por lo tanto, son potencialmente de interés en pacientes con HA grave. Algunos datos preliminares con diálisis de albúmina son alentadores^{238,239}. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado un claro beneficio usando estos dispositivos²⁴⁰.

Trasplante hepático (TH): los pacientes con HA grave y falta de respuesta al tratamiento con corticoesteroides, deben ser adecuadamente seleccionados y considerados para un TH temprano²⁴¹. Su aplicabilidad y recomendaciones se tratan en el apartado de TH.

Control de Infecciones: la infección es una complicación grave y frecuente en pacientes con HA grave, presente hasta en el 65% de los casos, y una de las principales causas de muerte^{197,227,242-244}. Si bien históricamente se adjudicó un mayor riesgo a los pacientes tratados con corticoesteroides, un meta-análisis reciente ha demostrado que no hubo una mayor tasa de infección o mortalidad por infección con respecto a los pacientes tratados con placebo²⁴³. Las infecciones bacterianas representan el 90% de los episodios infecciosos en el contexto de HA grave. Al momento de admisión, son más frecuentes la peritonitis bacteriana espontánea y la bacteriemia espontánea, seguidas por las infecciones del tracto urinario, mientras que durante el tratamiento con corticoesteroides o el seguimiento posterior prevalecen las infecciones respiratorias¹⁹⁷. También, ha sido reportada una incidencia de aspergilosis invasiva de 16% y de neumonía por pneumocystis de 8%, durante un seguimiento de tres meses²⁴⁴. La presencia de una infección al inicio del tratamiento con corticoesteroides no contraindica su uso, si la misma se encuentra controlada¹⁹⁷. En pacientes con infección basal que recibieron prednisolona, se observó una reducción significativa de la mortalidad a 90 días, asociada a la continuidad de antibioticoterapia²²². Por lo tanto, se recomienda la detección de infecciones antes de iniciar la terapia, durante el tratamiento con corticoesteroides, y durante el período de seguimiento. La detección de ADN bacteriano circulante puede predecir el desarrollo de infección en pacientes que reciben terapia con corticoesteroides, e identificar a los pacientes en tratamiento que se beneficiarían con profilaxis antibiótica²⁴⁵.

Recomendaciones

- Los modelos pronósticos deben ser utilizados para identificar las formas graves de HA, predecir el riesgo de mortalidad temprana y establecer estrategias de tratamiento.
- Se debe administrar un aporte de 35-40 kcal/kg peso corporal y de 1,2-1,5 gr/kg de proteínas y utilizar la vía oral como primera opción.
- En pacientes con HA grave, sin infección o con infección controlada, se debe administrar prednisolona 40 mg/día o metilprednisolona 32 mg/día.
- Debe realizarse una detección sistemática de la infección antes de iniciar la terapia, durante el tratamiento con corticoides, y durante el período de seguimiento.
- Se debe suspender la administración de corticoesteroides ante la falta de respuesta temprana (día 7).

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR ALCOHOL

Tendencia en TH por EHA

Los resultados del TH por EHA son similares a aquellos observados en el trasplante por otras etiologías, con una supervivencia del paciente y del injerto estimada al año post-TH entre 80-85%^{246,247}. A pesar de hallarse dentro de las tres indicaciones principales de TH en el mundo, sólo una minoría de pacientes con EHA alcanzan los rigurosos criterios para el mismo. En los últimos 20 años, se ha reportado un incremento en el número de TH por EHA. En EEUU, ascendió de 12% en 2002 a 16,5% en 2015^{248,249}, convirtiéndose en 2016 en la primera indicación de ingreso en lista de espera (30%) seguido por HGNA²⁵⁰. De igual manera, en Europa se ha reportado un aumento de 8,3% en el número de TH entre los periodos 1988-1995 y 1996-2000²⁵¹.

De acuerdo a datos analizados desde el Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), en el período 2007 a 2017, la EHA y el HCV fueron las principales etiologías para ingreso en lista de espera, correspondiendo al 19,2% y 19,6% de los ingresos respectivamente. La tendencia de ingreso en lista por EHA se mantuvo en constante y progresivo incremento: 14% en 2005 y 22% en 2017. En el mismo período la tasa de trasplante por EHA fue 17%, precedida por el trasplante por HCV, mostrando una tendencia ascendente, 14% en 2007 a 17% en 2017. Excluyendo los TH por EHA asociados a CHC que recibieron puntaje adicional de

MELD por situación especial, la tendencia de TH por EHA en la última década se mantuvo estable^{252,253}.

Selección de Candidatos para TH

En la selección de candidatos para TH por EHA debe considerarse no sólo el pronóstico de la enfermedad sin trasplante y el beneficio obtenido luego de este, sino también la necesidad de una evaluación médica y psicosocial exhaustivas que descarten comorbilidades asociadas y la posibilidad de recaída en el consumo de alcohol post-TH. El enfoque debe ser multidisciplinario para evaluar la completa idoneidad para el TH.

El beneficio de supervivencia en la EHA se restringe a pacientes con descompensación avanzada^{254,255}. El score de MELD estima con precisión el beneficio de supervivencia después del TH²⁵⁶ y su valor pronóstico ha sido validado en un amplio espectro de EHA, incluida la HA^{257,258}.

La evaluación médica pre-TH, no difiere de la realizada a candidatos a TH por otras etiologías. Sin embargo, los pacientes con EHA pueden presentar comorbilidades, como miocardiopatía, pancreatitis, neuropatía e insuficiencia renal que deben ser valoradas; así como también, la infección por HCV, HBV y el desarrollo de CHC, frecuentemente asociados²⁵⁹.

El mayor desafío es el de los aspectos psicosociales. Una evaluación psicosocial cuidadosa debe incluir: nivel de consumo de alcohol, evaluación de trastornos psicológicos y psiquiátricos pre-existentes, ya que el consumo problemático de alcohol es un síntoma vinculado a trastornos de la personalidad, depresión y ansiedad. Asimismo, se debe evaluar el tabaquismo y/o el uso de otras sustancias adictivas. Es prioritaria una adecuada evaluación de estas conductas para establecer la posibilidad de mantener la abstinencia antes y luego del TH²⁵⁹.

Para el monitoreo de la abstinencia en lista de espera suelen utilizarse pruebas de medición de alcohol, ya que la evaluación del consumo de alcohol en lista de espera por medio de cuestionarios personalizados o entrevistas confidenciales tiende a estar subestimada por “auto-reporte”^{260,261}.

Si bien se han descripto como factores de riesgo característicos para la recaída de la ingesta de alcohol luego del TH la duración de la abstinencia antes del trasplante, la falta de soporte social y la historia familiar previa de consumo excesivo de alcohol, ninguno de ellos correlaciona significativamente con la recaída post-TH²⁶¹.

La “*regla de los seis meses*” consiste en incluir un paciente en lista de espera cumplidos los 6 meses de abstinencia y tiene dos objetivos, por un lado permite a algunos pacientes recobrase de la enfermedad deteniendo la indicación de TH y por otro

identificar aquellos pacientes que podrán mantenerse en abstinencia luego del TH²⁶². A pesar que algunos centros de trasplante continúan utilizándola, existe limitada evidencia para documentar la validez de este único criterio para predecir recaída^{195,263}.

De especial interés es la evaluación de candidatos a TH con HA grave, dado que cada vez son más los reportes que demuestran el beneficio en la supervivencia que confiere el TH cuando es indicado en forma temprana a pacientes que no responden a tratamiento médico²⁶⁴. El primer estudio prospectivo, controlado, fue realizado en pacientes con score de Lille mayor a 0,45 o empeoramiento de la función hepática en el día 7 a pesar del tratamiento médico, y demostró una mejoría inequívoca en la supervivencia en pacientes que recibieron TH tempranamente²⁶⁵. Los pacientes ingresados en este estudio fueron estrictamente seleccionados, descartando comorbilidades, y asegurando un perfil psicosocial que sostuviera la abstinencia (integración social, laboral y soporte familiar). Estos resultados favorables fueron confirmados en estudios recientes^{266,267} y alejaron el concepto que el TH en HA grave debe estar contraindicado²⁰⁶. La sobrevida del injerto y del paciente es similar a la obtenida en pacientes trasplantados por cirrosis cumpliendo 6 meses de abstinencia^{264,268}. Por ese motivo, el TH temprano representa hoy una opción para pacientes con HA grave que no responde a tratamiento médico, aun sin abstinencia^{241,264,269-272}.

Seguimiento Post-TH

Se ha reportado una gran variabilidad en la tasa de recaída en el consumo de alcohol después de TH por cirrosis, que va desde 10% a 50% durante un seguimiento de hasta cinco años^{259,269}. Esta variabilidad está dada por la falta de estandarización en la definición de recaída y por la dificultad para obtener datos precisos. La mayoría de los datos son obtenidos mediante pruebas de detección de rutina, cuestionarios o entrevistas con pacientes y/o familiares durante el seguimiento y suelen subestimar los hábitos reales de consumo. Se estima que entre 33% y 50% de los receptores de TH por EHA comienzan a beber de nuevo después del mismo, y alrededor del 10% retoman el consumo excesivo de alcohol, principalmente durante el primer año²⁷³.

Una revisión sistemática que comparó patrones de consumo de alcohol entre los receptores de TH por EHA y otras causas no halló diferencia en la tasa de recaída (17% y 16%, respectivamente, al año). Sin embargo, los receptores con EHA fueron más propensos a beber excesivamente. Si bien el consumo ocasional o moderado no afecta la función del injerto ni la supervivencia del paciente, el consumo excesivo se asocia a una supervivencia a largo plazo significativamente menor²⁷⁴.

La recurrencia de la cirrosis por alcohol es responsable de aproximadamente el 90% de las muertes en los receptores que reanudan el consumo excesivo. La integración de una unidad especialista en adicciones en un centro de trasplante reduce el riesgo de reincidencia del alcohol después del TH²⁷⁵.

Supervivencia y Calidad de Vida Post-TH

El impacto positivo del TH en la supervivencia en pacientes con EHA descompensada ha sido ampliamente demostrado. En Argentina, la tasa de supervivencia del paciente a 1, 3, 5 y 10 años es 85%, 79%, 70% y 55%²⁵³, semejante a la reportada en otras series, y superior a la hallada en los receptores de TH por hepatitis C, hepatitis B y cirrosis criptogénica²⁵¹. La supervivencia reportada en casos adecuadamente seleccionados de HA grave que no responden a tratamiento médico, es 94% al año y 84% a los 3 años post TH²⁴¹. La calidad de vida post-TH es adecuada, los pacientes se integran en la sociedad, llevando una vida activa y productiva, aunque es menos probable que participen en actividades sociales estructuradas con respecto a pacientes trasplantados sin EHA²⁷⁶. Se ha descrito una mayor incidencia de muertes por causas psicosociales, incluido el suicidio²⁵¹. En términos de cumplimiento con la medicación post-TH, incidencia de rechazo o adherencia a chequeos no se han observado diferencias entre pacientes con o sin recaída de ingesta de alcohol²⁷⁷. Los pacientes trasplantados por EHA revelan una capacidad similar para el trabajo y la actividad física a lo de los receptores de trasplante por otras etiologías y si bien la calidad de vida es mejor después del trasplante, la magnitud de la mejoría es menor de lo esperado y disminuye con el tiempo²⁷⁸.

Recomendaciones

- El TH debe considerarse en pacientes con EHA dado el beneficio obtenido en la supervivencia.
- Se requiere un enfoque multidisciplinario, tanto médico como psicológico antes y después del TH.
- La selección de pacientes con EHA no debe basarse únicamente en la “regla de los seis meses”.
- El ingreso a lista de espera, en pacientes seleccionados con un perfil psicológico favorable y soporte familiar continente, no debe supeditarse a la duración de la abstinencia, sino al grado de insuficiencia hepática.
- Los pacientes en lista de espera por EHA debe ser monitoreados por el uso de alcohol con entrevistas y uso de pruebas de laboratorio para confirmar la abstinencia.
- El TH temprano debe proponerse a pacientes con HA grave sin respuesta al tratamiento médico, luego de un cuidadoso proceso de selección.
- Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por riesgo de enfermedad cardiovascular, neurológica, desordenes psiquiátricos y neoplasias antes y después del TH.

Autores

Dr. Raul Adrover¹
Dr. Mario Arzeno²
Dra. Liliana Bisigniano³
Dra. Mariana Cremonete⁴
Dra. Nadia Daciuk⁵
Dra. Valeria Descalzi⁶
Dra. Nora Fernández⁷
Dr. Daniel García⁸
Dr. Esteban Gonzales Ballerga⁹
Dr. Mario Kameniecki¹⁰
Dr. Daniel Poncino¹¹
Dra. Virginia Reggiardo¹²
Dr. Alfredo Sackmann¹³
Dr. Federico Tanno¹⁴

Coordinador General

Dr. Daniel García⁸

Coordinadores Adjuntos

Dra. Valeria Descalzi⁶
Dr. Raul Adrover¹

1. Médico Especialista en Hepatología. Médico de Planta del Hospital San Roque de Gonnet. La Plata, Buenos Aires.
2. Prof. Titular de Semiología Médica. Facultad de Medicina. Universidad Fasta. Mar del Plata. Ex jefe de la Unidad de Hepatopatías y Alcoholismo. HIGA. Mar del Plata.
3. Médica Pediatra, Nefróloga Pediatra. Directora Científico Técnica. INCUCAI.
4. Doctora en Psicología. Investigadora independiente del CONICET. Mar del Plata.
5. Médica Especialista en Hepatología. Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce", Dr. Néstor Carlos Kirchner. Florencia Varela. Buenos Aires.
6. Médica Especialista en Hepatología. Jefe de Servicio de Hepatología del Hospital Universitario Fundación Favalaro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
7. Médica Especialista en Hepatología. Jefe de la Sección Hepatología del Hospital Británico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
8. Médico especialista en Hepatología. Jefe del Servicio de Hepatología del Sanatorio Dr. Julio Méndez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
9. Médico Especialista en Hepatología. Departamento de Gastroenterología del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Universidad de Buenos Aires.
10. Psicoanalista y Médico especialista en Psiquiatra. A cargo jefatura del Centro Carlos Gardel de asistencia en adicciones (1994-2015). Ciudad autónoma de Buenos Aires.
11. Médico especialista en Hepatología. Médico de Planta del Servicio de Hepatología. Sanatorio Dr. Julio Méndez. Ciudad autónoma de Buenos Aires.
12. Especialista en Hepatología, Unidad de Hepatología del Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Centenario Rosario. Docente de la Carrera de Postgrado de Gastroenterología. Universidad Nacional de Rosario.
13. Médico especialista en Medicina Interna, Psicología Clínica, Psiquiatría, Drogadependencia y Trastornos de Ansiedad.
14. Médico Especialista en Hepatología. Servicio de Hepatología y Gastroenterología, Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Argentina

Abreviaturas

AA (Acetaldehído)

AAEEH (Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado)

ALT (Alanina amino-transferasa)

AST (Aspartato amino-transferasa)

BT (Bilirrubina total)

BH (Biopsia hepática)

CASP (Serina proteasa Caspasa)

CDT (carbohydrate deficient transferrin o transferrina deficiente de carbohidratos)

CEE (Consumo episódico excesivo)

CHC (Carcinoma hepatocelular)

CRE (Consumo regular excesivo)

CXCL (Ligandos de quimoquinas)

CYP2E1 (Citocromo P450 2E1)

DA (Dependencia de alcohol)

DAMPs (Moléculas asociadas productos del daño de los hepatocitos y otras células hepáticas)

EHA (Enfermedades hepáticas por alcohol)

EtG (Ethyl glucuronide)

EtS (Ethyl sulfate)

FAEEs (Fatty acid ethyl esters)

FECG (Factor estimulante de colonias de granulocitos)

GABA (Ácido gamma-aminobutírico)

GGT (Gammaglutamiltranspeptidasa)

HA (Hepatitis alcohólica)

HBV (Virus de la hepatitis B)

HCV (Virus de la hepatitis C)

HGNA (Hígado graso no alcohólico)

HIV (Virus de la inmunodeficiencia humana)

IB (Intervenciones breves)

IL (Interleuquina)

iNOS (Óxido nítrico sintetasa inducible)

MBOAT7 (Membrane-bound O-acyltransferase domain-containing protein 7); **MCP** (Monocyte chemoattractant protein)

NAC (N-acetilcisteína)

NIAAA (National Institute in Alcohol and Alcoholism)

PAMPs (Patrones moleculares asociados a patógenos)
OMS (Organización Mundial de la Salud)
PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas)
PEth (Phosphatidylethanol)
PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3)
PPAR (Receptor activado por proliferador de peroxisoma)
PTX (Pentoxifilina)
RM (Resonancia magnética)
SAA (Síndrome de abstinencia de alcohol)
SEDRONAR (Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina)
SINTRA (Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina)
SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
SREBP-1c (Proteína de unión al elemento regulador del estero1 1c)
TC (Tomografía computada)
TCA (Trastorno por Consumo de Alcohol)
TGF (Factor de crecimiento transformador)
TH (Trasplante hepático)
TLR (Receptor Toll-like)
TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2)
TNF (Factor de necrosis tumoral)
TP (Tiempo de protrombina)
UBE (Unidad de bebida estándar)
VSN (Valor superior normal).

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report.
2. Gawryszewski VP, Monteiro MG. Mortality from diseases, conditions and injuries where alcohol is a necessary cause in the Americas, 2007-09. *Addiction* 2014;109(4):570-577.
3. Global Information System on Alcohol and Health (GISAH). Total consumption, projected estimates for 2016 by country. 2018. Según actualización del 20-03-2018.
4. World Health Organization. Glosario de términos de alcohol y drogas. Ginebra. 1994. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf
5. Babor T Sanders J, Monteiro, M. World Health Organization H-BJ. "AUDIT. Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol. Pautas para su utilización en Atención Primaria". 1994. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanuelSpanish.pdf.
6. World Health Organization. Organización Panamericana de la Salud. Alcohol y atención primaria de la salud. Informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo. 2008. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_atencion_primaria.pdf
7. Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas. Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR). Cadenas N. Tabaco - Alcohol. Intensidad del consumo. Ministerio de Salud. Argentina. 2017;2017:1-42. Disponible en: http://www.observatorio.gov.ar/media/k2/attachments/InformeZconsumoZdeZTabaco_1.pdf.
8. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe--Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol* 2016;64(4):957-967.
9. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol* 2016;65(5):998-1005.
10. World Health Organization. Estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol. 2010. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_strategy_reduce_harmful_use_alcohol.
11. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Drinking levels Defined. 2015. Disponible en: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>.
12. Taylor B, Irving HM, Kanteres F, et al. The more you drink, the harder you fall: a systematic

- review and meta-analysis of how acute alcohol consumption and injury or collision risk increase together. *Drug Alcohol Depend* 2010;110(1-2):108-116.
13. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010;105(5):817-843.
 14. Cherpitel CJ. Focus on: the burden of alcohol use--trauma and emergency outcomes. *Alcohol Res* 2013;35(2):150-154.
 15. Cremonte M, Cherpitel CJ. Alcohol intake and risk of injury. *Med (B Aires)* 2014;74(4):287-292.
 16. Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58(5):613-617.
 17. McCarty CA, Ebel BE, Garrison MM, DiGiuseppe DL, Christakis DA, Rivara FP. Continuity of binge and harmful drinking from late adolescence to early adulthood. *Pediatrics* 2004;114(3):714-719.
 18. Hagstrom H, Hemmingsson T, Discacciati A, Andreasson A. Alcohol consumption in late adolescence is associated with an increased risk of severe liver disease later in life. *J Hepatol* 2018;68(3):505-510.
 19. Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P, Jula A. Binge drinking and the risk of liver events: A population-based cohort study. *Liver Int* 2017;37(9):1373-1381.
 20. Anderson P, de Bruijn A, Angus K, Gordon R, Hastings G. Impact of alcohol advertising and media exposure on adolescent alcohol use: a systematic review of longitudinal studies. *Alcohol Alcohol* 2009;44(3):229-243.
 21. Ventura-Cots M, Watts AE, Bataller R. Binge drinking as a risk factor for advanced alcoholic liver disease. *Liver Int* 2017;37(9):1281-1283.
 22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed.; 2013.
 23. Casas M, Guardia J. Patología psiquiátrica asociada al alcoholismo. *Adicciones* 2002;14(suppl 1):195-217.
 24. Glass JE, Williams EC, Bucholz KK. Psychiatric comorbidity and perceived alcohol stigma in a nationally representative sample of individuals with DSM-5 alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38(6):1697-1705.
 25. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015;72(8):757-766.
 26. Regier D a, Farmer ME, Rae DS, et al. Alcohol and Other Drug Abuse Comorbidity of. *Jama* 1990;264(19):2511-2518.
 27. 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--II. *Addiction* 1993;88(6):791-804.
28. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(7):1208-1217.
 29. Stahl SM. *Psicofarmacología Esencial de Stahl : Bases Neurocientíficas y Aplicaciones Prácticas*. 4th ed. Edición española de Aulamédica; 2014.
 30. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict* 1989;84(11):1353-1357.
 31. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75(4):353-365.
 32. Williams D, McBride AJ. The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review. *Alcohol Alcohol* 1998;33(2):103-115.
 33. 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(2):144-151.
 34. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *Jama* 1994;272(7):519-523.
 35. Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: A meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(9):1335-1341.
 36. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction* 2013;108(2):275-293.
 37. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Jama* 2007;298(14):1641-1651.
 38. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, 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(11):1188-1199.
 39. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry* 2014;171(4):445-452.
 40. Forg A, Hein J, Volkmar K, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2012;47(2):149-155.

41. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *J Psychopharmacol* 2010;24(9):1367-1374.
42. Gimeno C, Dorado ML, Roncero C, et al. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment. *Front Psychiatry* 2017;8:173.
43. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Bria P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Adv Ther* 2008;25(6):608-618.
44. Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 2010;105(2):288-299.
45. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 2012;29(11):947-957.
46. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2014;49(4):453-456.
47. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis : randomised , double-blind controlled study. 2007:1915-1922.
48. Hauser P, Fuller B, Ho SB, Thuras P, Kern S, Dieperink E. The safety and efficacy of baclofen to reduce alcohol use in veterans with chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *Addiction* 2017;112(7):1173-1183.
49. Morley KC, Baillie A, Fraser I, et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018;212(6):362-369.
50. Bschor T, Henssler J, Muller M, Baethge C. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018: 1-11.
51. Morley KC, Baillie A, Leung S, Addolorato G, Leggio L, Haber PS. Baclofen for the Treatment of Alcohol Dependence and Possible Role of Comorbid Anxiety. *Alcohol Alcohol* 2014;49(6):654-660.
52. Botelho R, Engle B, Camilo Mora J, Holder C. Brief interventions for alcohol misuse. *Primary care*. 2011;38(1):105-123.
53. 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(3):328-335.
54. Moyer A, Finney JW, Swearingen CE, Vergun P. Brief interventions for alcohol problems: a

- meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction* 2002;97(3):279-292.
55. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28(3):301-323.
 56. Pereira MO, Anginoni BM, Ferreira Nda C, de Oliveira MA, de Vargas D, Colvero Lde A. [Effectiveness of the brief intervention for the use of abusive alcohol in primary care: systematic review]. *Rev Bras Enferm* 2013;66(3):420-428.
 57. O'Donnell A, Anderson P, Newbury-Birch D, et al. The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol Alcohol* 2014;49(1):66-78.
 58. Schmidt CS, Schulte B, Seo HN, et al. Meta-analysis on the effectiveness of alcohol screening with brief interventions for patients in emergency care settings. *Addiction* 2016;111(5):783-794.
 59. Tanner-Smith EE, Risser MD. A meta-analysis of brief alcohol interventions for adolescents and young adults: variability in effects across alcohol measures. *Am J Drug Alcohol Abus* 2016;42(2):140-151.
 60. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:Cd004148.
 61. Konishi M, Ishii H. Role of microsomal enzymes in development of alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(SUPPL. 1):7-10.
 62. Oneta CM, Lieber CS, Li JJ, et al. Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: Induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol* 2002;36(1):47-52.
 63. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141(5):1572-1585.
 64. Anstee QM, Daly AK, Day CP. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2015;35(4):361-374.
 65. Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet* 2015;47(12):1443-1448.
 66. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015;148(1):30-36.
 67. Szabo G, Csak T. Inflammasomes in liver diseases. *J Hepatol* 2012;57(3):642-654.
 68. Szabo G, Petrasek J. Inflammasome activation and function in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(7):387-400.
 69. Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012;143(5):1158-1172.
 70. Mandrekar P, Bataller R, Tsukamoto H, Gao B. Alcoholic hepatitis: Translational

- approaches to develop targeted therapies. *Hepatology* 2016;64(4):1343-1355.
71. Schuppan D. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:S51-S59.
 72. Svegliati-Baroni G, Inagaki Y, Rincon-Sanchez AR, et al. Early response of alpha2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF-beta independent. *Hepatology* 2005;42(2):343-352.
 73. Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112(9):1383-1394.
 74. Elinav E, Ali M, Bruck R, et al. Competitive inhibition of leptin signaling results in amelioration of liver fibrosis through modulation of stellate cell function. *Hepatology* 2009;49(1):278-286.
 75. Patsenker E, Stoll M, Millonig G, et al. Cannabinoid receptor type I modulates alcohol-induced liver fibrosis. *Mol Med* 2011;17(11-12):1285-1294.
 76. Zamara E, Novo E, Marra F, et al. 4-Hydroxynonenal as a selective pro-fibrogenic stimulus for activated human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004;40(1):60-68.
 77. Villanueva A, Portela A, Sayols S, et al. DNA methylation-based prognosis and epidrivers in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;61(6):1945-1956.
 78. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut* 2015;64(12):1949-1960.
 79. Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Lin-Marq N, et al. Hepatic cell proliferation plays a pivotal role in the prognosis of alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2015;63(3):609-621.
 80. Sancho-Bru P, Altamirano J, Rodrigo-Torres D, et al. Liver progenitor cell markers correlate with liver damage and predict short-term mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2012;55(6):1931-1941.
 81. Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-638.
 82. Atkinson S, Way M, McQuillin A, Morgan M, Thursz M. A Genome-Wide Association Study Identifies PNPLA3 and SLC38A4 as Risk Loci for Alcoholic Hepatitis. *J Hepatol* 2016;64(2):S134.
 83. Yan AW, Fouts DE, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology* 2011;53(1):96-105.
 84. Mutlu EA, Gillevet PM, Rangwala H, et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(9):G966-78.
 85. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual

- susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016;65(5):830-839.
86. Cho YE, Yu LR, Abdelmegeed MA, Yoo SH, Song BJ. Apoptosis of enterocytes and nitration of junctional complex proteins promote alcohol-induced gut leakiness and liver injury. *J Hepatol* 2018;69(1):142-153.
 87. Szabo G, Petrasek J. Gut-liver axis and sterile signals in the development of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2017;52(4):414-424.
 88. Childers RE, Ahn J. Diagnosis of Alcoholic Liver Disease: Key Foundations and New Developments. *Clin Liver Dis* 2016;20(3):457-471.
 89. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S38-46.
 90. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers* 2011;31(3):129-138.
 91. Moon KM, Kim G, Baik SK, et al. Ultrasonographic scoring system score versus liver stiffness measurement in prediction of cirrhosis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19(4):389-398.
 92. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150(4):785-790.
 93. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014;146(5):1231-1236.
 94. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979;66(3):429-434.
 95. Filingeri V, Francioso S, Sforza D, Santopaolo F, Oddi FM, Tisone G. A retrospective analysis of 1.011 percutaneous liver biopsies performed in patients with liver transplantation or liver disease: ultrasonography can reduce complications? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(17):3609-3617.
 96. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32(3):477-481.
 97. Cadranel JF, Noursbaum JB, Gouillou M, Hanslik B. Major changes in the number and indications of liver biopsy for chronic liver diseases over one decade in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(9):e26-32.
 98. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6(3):221-232.
 99. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(1):37-53.

100. Theise ND. Histopathology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2013;2(2):64-67.
101. Roth N, Kanel G, Kaplowitz N. Alcoholic foamy degeneration and alcoholic fatty liver with jaundice: Often overlooked causes of jaundice and hepatic decompensation that can mimic alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2015;6(6):145-148.
102. Suri S, Mitros FA, Ahluwalia JP. Alcoholic foamy degeneration and a markedly elevated GGT: a case report and literature review. *Dig Dis Sci* 2003;48(6):1142-1146.
103. Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24(3):217-232.
104. Adachi M., Brenner DA. b. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005;23(3-4):255-263.
105. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(3-4):149-160.
106. Tung BY, Carithers RLJ. Cholestasis and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 1999;3(3):585-601.
107. Savolainen V, Perola M, Lalu K, Penttilä A, Virtanen I, Karhunen PJ. Early perivenular fibrogenesis - precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. *J Hepatol* 1995;23(5):524-531.
108. Edmondson HA, Peters RL, Reynolds TB, Kuzma OT. SCLEROSING HYALINE NECROSIS OF THE LIVER IN THE CHRONIC ALCOHOLIC. A RECOGNIZABLE CLINICAL SYNDROME. *Ann Intern Med* 1963;59:646-673.
109. Sakhuja P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? *World J Gastroenterol* 2014;20(44):16474-16479.
110. Tiniakos DG. Liver biopsy in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(10-11):930-939.
111. Bissonnette J, Altamirano J, Devue C, et al. A prospective study of the utility of plasma biomarkers to diagnose alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2017;66(2):555-563.
112. Mueller S, Nahon P, Rausch V, et al. Caspase-cleaved keratin-18 fragments increase during alcohol withdrawal and predict liver-related death in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2017;66(1):96-107.
113. Lombardi R, Buzzetti E, Roccarina D, Tsochatzis EA. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(39):11044-11052.
114. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017;11(2):173-188.
115. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49(6):1062-1068.
116. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, 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(10):1188-1198.
117. 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(7):1146-1153.
 118. 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(8):575-582.
 119. Pavlov Chavdar S, Casazza G, Nikolova D, Ivashkin Vladimir T, Glud C. Transient elastography for diagnosis of hepatic fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5).
 120. Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;154(5):1369-1379.
 121. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R). *J Hepatol* 2014;61(3):550-557.
 122. Thiele M, Detlefsen S, Sevelsted Moller L, et al. Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150(1):123-133.
 123. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of Magnetic Resonance Elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3): 440–451.
 124. Maruzzelli L, Parr AJ, Miraglia R, Tuzzolino F, Luca A. Quantification of hepatic steatosis: a comparison of computed tomography and magnetic resonance indices in candidates for living liver donation. *Acad Radiol* 2014;21(4):507-513.
 125. Kramer H, Pickhardt PJ, Kliewer MA, et al. Accuracy of Liver Fat Quantification With Advanced CT, MRI, and Ultrasound Techniques: Prospective Comparison With MR Spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(1):92-100.
 126. Thiele M, Rausch V, Fluhr G, et al. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: Diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *J Hepatol* 2018;68(5):1025-1032.
 127. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1397-1402.
 128. Hock B, Schwarz M, Domke I, 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-alcohol. *Addiction* 2005;100(10):1477-1486.
129. Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(9):1414-1419.
 130. Helander A, Wielders J, Anton R, et al. Reprint of Standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin Chim Acta* 2017;467:15-20.
 131. Anton RF, Lieber C, Tabakoff B. Carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the detection and monitoring of alcohol use: results from a multisite study. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(8):1215-1222.
 132. Niemela O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Env Res Public Heal* 2016;13(2):166.
 133. Anttila P, Jarvi K, Latvala J, Blake JE, Niemela O. A new modified gamma-%CDT method improves the detection of problem drinking: studies in alcoholics with or without liver disease. *Clin Chim Acta* 2003;338(1-2):45-51.
 134. DiMartini A, Day N, Lane T, Beisler AT, Dew MA, Anton R. Carbohydrate deficient transferrin in abstaining patients with end-stage liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(12):1729-1733.
 135. Cabarcos P, Alvarez I, Taberbero MJ, Bermejo AM. Determination of direct alcohol markers: a review. *Anal Bioanal Chem* 2015;407(17):4907-4925.
 136. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology* 2011;54(5):1640-1649.
 137. Agius R, Ferreira LM, Yegles M. Can ethyl glucuronide in hair be determined only in 3 cm hair strands? *Forensic Sci Int* 2012;218(1-3):3-9.
 138. Sterneck M, Yegles M, Rothkirch von G, et al. Determination of ethyl glucuronide in hair improves evaluation of long-term alcohol abstinence in liver transplant candidates. *Liver Int* 2014;34(3):469-476.
 139. Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16(4):659-666.
 140. 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(8981):987-990.
 141. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004;53(5):750-755.

142. Dam-Larsen S, Franzmann MB, Christoffersen P, Larsen K, Becker U, Bendtsen F. Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(4):460-467.
143. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62(S1):S38-S46.
144. Semb S, Neermark S, Dam-Larsen S, et al. Presence of alcoholic steatohepatitis, but no selective histological feature, indicates an increased risk of cirrhosis and premature death. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(11):1367-1374.
145. Deleuran T, Gronbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy-verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(11):1336-1342.
146. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(9):1047-1054.
147. Mueller S, Seitz HK, Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14626-14641.
148. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33(4):381-392.
149. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29(4):437-445.
150. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23(5):1025-1029.
151. Babor TF, Higgins-Biddle JC. World Health Organization. Intervención breve para el consumo de riesgo y perjudicial de alcohol. 2001. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/BImanualSpanish.pdf
152. Rehm J, Roerecke M. Patterns of drinking and liver cirrhosis - what do we know and where do we go? *J Hepatol* 2015;62(5):1000-1001.
153. Askgaard G, Gronbaek M, Kjaer MS, Tjonneland A, Tolstrup JS. Alcohol drinking pattern and risk of alcoholic liver cirrhosis: a prospective cohort study. *J Hepatol* 2015;62(5):1061-1067.
154. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002;35(4):868-875.
155. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41(6):845-850.
156. Lu XL, Luo JY, Tao M, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10(16):2423-2426.

157. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017;66(3):610-618.
158. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111(3):701-709.
159. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(10):1180-1193.
160. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-649.
161. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31(4):864-871.
162. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol* 2018;68(3):563-576.
163. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51(5):1675-1682.
164. 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(9):858-863.
165. Masson S, Emmerson I, Henderson E, et al. Clinical but not histological factors predict long-term prognosis in patients with histologically advanced non-decompensated alcoholic liver disease. *Liver Int* 2014;34(2):235-242.
166. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(8 Suppl):47s-51s.
167. Garcia, D; Poncino, D ; Martinez Artola, Y; Palermo, C; Enriquez, N; Cravero, A; Recabarren, M; Pinchuk L. Incidencia del hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis por alcohol y hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35(supl 2):S62.
168. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):1062-1068.
169. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(7):1276-1283.

170. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156(12):841-847, w295.
171. Lin CW, Lin CC, Mo LR, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58(4):730-735.
172. Mancebo A, Gonzalez-Diequez ML, Cadahia V, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(1):95-101.
173. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(8):938-945, 945.e1-4.
174. Joshi K, Kohli A, Manch R, Gish R. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? *Clin Liver Dis* 2016;20(3):563-580.
175. Altamirano J, Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010;59(9):1159-1162.
176. Heckley GA, Jarl J, Asamoah BO, U GG. How the risk of liver cancer changes after alcohol cessation: a review and meta-analysis of the current literature. *BMC Cancer* 2011;11:446.
177. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25(1):108-111.
178. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
179. Mehta M, Satsangi S, Duseja A, Taneja S, Dhiman RK, Chawla Y. Can Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Co-Exist? *J Clin Exp Hepatol* 2017;7(2):121-126.
180. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59(10):1410-1415.
181. Liu B, Balkwill A, Roddam A, Brown A, Beral V. Separate and joint effects of alcohol and smoking on the risks of cirrhosis and gallbladder disease in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 2009;169(2):153-160.
182. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(5):585-591.
183. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825-832.

184. Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):67-70.
185. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(8):761-772.
186. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(11):1150-1159.
187. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Brescia HCC Study. Hepatology* 1997;26(3):579-584.
188. Canan CE, Lau B, McCaul ME, Keruly J, Moore RD, Chander G. Effect of alcohol consumption on all-cause and liver-related mortality among HIV-infected individuals. *HIV Med* 2017;18(5):332-341.
189. Wallace DF, Subramaniam VN. Co-factors in liver disease: the role of HFE-related hereditary hemochromatosis and iron. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(7):663-670.
190. Grove J, Daly AK, Burt AD, et al. Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* 1998;43(2):262-266.
191. Costa-Matos L, Batista P, Monteiro N, Henriques P, Girao F, Carvalho A. Hfe mutations and iron overload in patients with alcoholic liver disease. *Arq Gastroenterol* 2013;50(1):35-41.
192. Fletcher LM, Dixon JL, Purdie DM, Powell LW, Crawford DH. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002;122(2):281-289.
193. Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):846-856.
194. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(5):562-574.
195. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360(26):2758-2769.
196. Basra G, Basra S, Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3(5):118-120.
197. Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137(2):541-548.
198. Serste T, Cornillie A, Njimi H, et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2018;69(2):318-324.

199. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015;62(3):762-772.
200. Singal AK, Kodali S, Vucovich LA, Darley-USmar V, Schiano TD. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40(7):1390-1402.
201. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55(5):1103-1111.
202. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol* 2007;47(2):284-294.
203. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients with Alcoholic Hepatitis: Recommendation from the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016;150(4):785-790.
204. Sandahl TD, Jepsen P, Ott P, Vilstrup H. Validation of prognostic scores for clinical use in patients with alcoholic hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(9):1127-1132.
205. Gholam PM. Prognosis and Prognostic Scoring Models for Alcoholic Liver Disease and Acute Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2016;20(3):491-497.
206. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Combining Data From Liver Disease Scoring Systems Better Predicts Outcomes of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):397-398.
207. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr. FL, Mezey E, White Jr. RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75(2):193-199.
208. Carithers Jr. RL, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110(9):685-690.
209. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):353-358.
210. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;56(12):1743-1746.
211. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2747-2756.
212. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45(6):1348-1354.

213. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45(6):1348-1354.
214. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60(2):255-260.
215. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 2017;66(5):1464-1473.
216. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(1):65-71.
217. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285-294.
218. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group. *J Parenter Enter Nutr* 1995;19(4):258-265.
219. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113(4):299-307.
220. Imperiale TF, O'Connor JB, McCullough AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3066-3068.
221. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37(1):113-118.
222. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372(17):1619-1628.
223. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, et al. Corticosteroids Reduce Risk of Death Within 28 Days for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Compared With Pentoxifylline or Placebo--a Meta-analysis of Individual Data From Controlled Trials. *Gastroenterology* 2018;155(2):458-468.e8.
224. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149(4):958-70.
225. Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S63-74.
226. 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*

- Hepatology 2006;44(4):784-790.
227. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, 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(6):1117-1122.
 228. Stewart S, Prince M, Bassendine M, et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2007;47(2):277-283.
 229. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1781-1789.
 230. Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48(1):221-229.
 231. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142(3):505-512.e1.
 232. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2013;8(1):e53719.
 233. Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Pilot Study. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1417-1423.
 234. Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997;26(6):1530-1537.
 235. McClain CJ, Barve S, Barve S, Deaciuc I, Hill DB. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(5 Suppl):248s-252s.
 236. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39(5):1390-1397.
 237. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135(6):1953-1960.
 238. Pares A, Mas A. Extracorporeal liver support in severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(25):8011-8017.
 239. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38(1):24-31.

240. Banares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57(3):1153-1162.
241. Lee BP, Mehta N, Platt L, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155(2):422-430.e1.
242. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60(6):1310-1324.
243. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK. Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 2016;36(5):721-728.
244. Gustot T, Maillart E, Bocci M, et al. Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2014;60(2):267-274.
245. Vergis N, Atkinson SR, Knapp S, et al. In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA. *Gastroenterology* 2017;152(5):1068-1077.e4.
246. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003;9(12):1231-1243.
247. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34(5):716-722.
248. Kling CE, Perkins JD, Carithers RL, Donovan DM, Sibulesky L. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J Hepatol* 2017;9(36):1315-1321.
249. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148(3):547-555.
250. Cholankeril G, Ahmed A. Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(8):1356-1358.
251. Burra P, Senzolo M, Adam R, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transpl* 2010;10(1):138-148.
252. Dirchwolf M, Marciano S, Giunta DH, Posadas-Martinez ML, Biggins SW, Ruf AE. Trends in liver transplantation for hepatitis C in a country with reduced access to direct-acting antiviral agents. *Clin Transpl* 2018;32(4):e13230.
253. Instituto Nacional Centro Unico Coordinador de Ablacion e Implante (INCUCAI). Datos de

SINTRA. Disponible en: <https://sintra.incucai.gov.ar/>

254. 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(9):639-641.
255. Sherman D, Williams R. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1995;23(4):474-479.
256. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30(6):1130-1137.
257. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan 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(3):153-161.
258. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transpl* 2005;5(2):307-313.
259. Addolorato G, Bataller R, Burra P, et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Transplantation* 2016;100(5):981-987.
260. Weinrieb RM, Van Horn DH, Lynch KG, Lucey MR. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17(5):539-547.
261. Hempel JM, Greif-Higer G, Kaufmann T, Beutel ME. Detection of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis during the evaluation process for liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(11):1310-1315.
262. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008;14(2):159-172.
263. Beresford TP, Everson GT. Liver transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month rule, and relapse--but where are the data? *Liver Transpl* 2000;6(6):777-778.
264. Marot A, Dubois M, Trepo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(1):e0190823.
265. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365(19):1790-1800.
266. Brown Jr. RS. Transplantation for alcoholic hepatitis--time to rethink the 6-month "rule." *N Engl J Med* 2011;365(19):1836-1838.
267. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, et al. Early Liver Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis in the United States--A Single-Center Experience. *Am J Transpl* 2016;16(3):841-849.
268. Lee BP, Chen P-H, Haugen C, et al. Three-year Results of a Pilot Program in Early Liver

- Transplantation for Severe Alcoholic Hepatitis. *Ann Surg* 2017;265(1):20-29.
269. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36(6):793-798.
270. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampana SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;55(5):1398-1405.
271. Testino G, Burra P, Bonino F, et al. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. *World J Gastroenterol* 2014;20(40):14642-14651.
272. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 2016;22(8):1136-1142.
273. Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43(1):140-145.
274. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Employment and alcohol use after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver disease: a systematic review. *Liver Transpl* 2001;7(3):191-203.
275. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37(9):1601-1608.
276. Cowling T, Jennings LW, Goldstein RM, et al. Societal reintegration after liver transplantation: findings in alcohol-related and non-alcohol-related transplant recipients. *Ann Surg* 2004;239(1):93-98.
277. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000;13(2):129-135.
278. Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. *Gastroenterology* 2010;139(5):1619-1629.