



Hepatopatía alcohólica

PATOGENIA *pág. 1*

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág. 8*

HA y TRASPLANTE HEPÁTICO *pág. 20*

Puntos clave

Las 2 armas terapéuticas más importantes, los corticoides y la terapia nutricional, se vienen utilizando desde hace décadas.

En los pacientes con una hepatitis alcohólica aguda grave, el tratamiento con corticoides debe evitarse cuando coexiste una peritonitis bacteriana espontánea (o una infección grave de otra localización), una hemorragia digestiva grave o una insuficiencia renal.

La utilización de corticoides en pacientes con una hepatitis alcohólica grave, con una función discriminante superior a 32, produce un franco descenso de la mortalidad, particularmente en el subgrupo de pacientes con respuesta precoz (disminución de la bilirrubina en la primera semana de tratamiento).

En ningún caso, la terapia dirigida contra el TNF- α con agentes biológicos puede considerarse un tratamiento estándar de la hepatitis alcohólica aguda.

La pentoxifilina, que bloquea algunos de los efectos del TNF- α , puede utilizarse con seguridad en los pacientes con una hepatitis alcohólica aguda, aunque su eficacia continúa siendo cuestionable.

El trasplante hepático puede indicarse en sujetos con una hepatopatía alcohólica con más de 6 meses de abstinencia.

Tratamiento

JAVIER CRESPO GARCÍA, LAURA GARCÍA-ALLÉS Y FERNANDO PONS-ROMERO

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

El consumo excesivo de alcohol es una de las causas más frecuente de cirrosis hepática en el mundo occidental, ya sea como única causa o en asociación con el virus de la hepatitis C^{1,2}. Aunque existe una clara asociación entre consumo de alcohol y desarrollo de enfermedad hepática, sólo una pequeña parte de los sujetos con un consumo perjudicial de alcohol desarrolla una cirrosis hepática. De esta forma, el abuso de alcohol produce un amplio espectro de manifestaciones histológicas en el tejido hepático que incluyen desde una esteatosis hepática simple, que se observa en más del 90% de los alcohólicos, hasta lesiones indicativas de hepatitis alcohólica y cirrosis, que se observan entre el 20 y el 40% de los sujetos con consumos elevados de alcohol. Estos datos indican que en la patogenia de la enfermedad hepática están involucrados otros factores, entre los que se incluye la predisposición genética, el patrón de consumo alcohólico, la obesidad o, simplemente, el sobrepeso, el sexo, la coexistencia de una infección crónica por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC) o la existencia concomitante de un trastorno del metabolismo del hierro.

En los pacientes con una hepatitis alcohólica, los factores que condicionan un mal pronóstico son la presencia de encefalopatía hepática, una bilirrubina mayor de 12 mg/dl, una protrombina inferior al 50%, la presencia de ascitis y de insuficiencia renal. Desde hace años, se utiliza un índice pronóstico para determinar la necesidad o no de tratar a los pacientes (particularmente con corticoides) denominado índice o función discriminante de Maddrey ($4,6 \times [\text{tiempo de protrombina en segundos} - \text{tiempo control}] + \text{bilirrubina total en } \mu\text{mol/l} / 17$). Un índice superior a 32 identifica a la cohorte de pacientes con peor pronóstico; en éstos, las principales causas de muerte son el fracaso hepático, la sepsis, el síndrome

hepatorrenal y la hemorragia digestiva. En los últimos años, se han publicado otros índices pronósticos de la enfermedad que, en algunos casos, presentan algunas ventajas frente a la función discriminante de Maddrey³⁻⁵.

El tratamiento a largo plazo de la enfermedad hepática alcohólica no presenta cambios sustanciales en los últimos años⁶⁻⁸, aunque se han identificado mejor los subgrupos de pacientes con peor pronóstico en los que el tratamiento pudiera modificar la mortalidad a corto plazo. Únicamente, la utilización de fármacos que bloquean la acción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) ha supuesto una moderada revolución en la terapia biológica de estos pacientes. Actualmente, no existe un tratamiento aceptado por todos los autores, y se han ido desechando fármacos supuestamente eficaces como el propiltiouracilo, la insulina y el glucagón, la D-penicilamina, la colchicina y los hepatoprotectores. Los anabolizantes han mostrado una cierta eficacia en los pacientes con una malnutrición moderada. Los tratamientos más utilizados son los corticoides, los suplementos nutricionales y, en los últimos años, la pentoxifilina.

Abstinencia

El alcoholismo es una enfermedad crónica con 4 características fundamentales: tolerancia, dependencia, pérdida del control por el consumo excesivo y alteración de la conducta o distimia en relación con la abstinencia. La abstinencia es el factor clave en la terapia de la enfermedad hepática inducida por el alcohol y, por lo tanto, debe ser la primera actitud terapéutica. En caso de éxito, es sin duda la terapia más eficaz. El establecimiento de largos períodos de abstinencia es uno de los objetivos

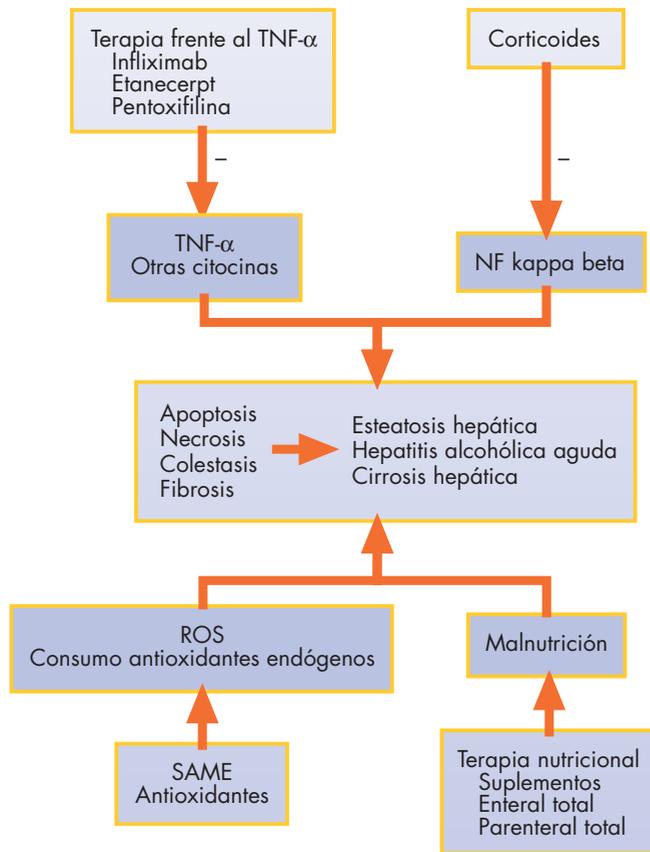


Figura 1. El tratamiento de la hepatitis alcohólica grave puede abordarse desde diferentes perspectivas, basadas en el conocimiento fisiopatológico actual de esta enfermedad. Aunque no está reflejado en esta figura, la abstinencia completa es el tratamiento más eficaz de esta enfermedad. ROS: especies reactivas de oxígeno; SAME: S-adenosil metionina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

Lectura rápida



El consumo excesivo de alcohol es una de las causas más frecuentes de cirrosis hepática en el mundo occidental, ya sea como única causa o en asociación con el virus de la hepatitis C.

Cuando se desarrolla una hepatitis alcohólica aguda, se consideran de mal pronóstico la presencia de encefalopatía hepática, una bilirrubina mayor de 12 mg/dl, una protrombina inferior al 50%, la presencia de ascitis y la insuficiencia renal.



clave en el tratamiento de los pacientes con una hepatopatía alcohólica, dado que el consumo continuado de alcohol es el factor de peor pronóstico en estos pacientes. Así, la supervivencia a 5 años de la cirrosis alcohólica compensada es del 70% y menor del 30% en la cirrosis descompensada si persiste el hábito enólico. La adicción al alcohol es difícil de prevenir y de tratar, y las terapias son necesarias para su control de larga duración y elevado coste⁹. Las intervenciones terapéuticas encaminadas a lograr la abstinencia pueden ser psicológicas o farmacológicas. Entre las primeras, aparte del tratamiento por unidades específicas, se ha considerado una medida eficaz recordar en cada visita al paciente la influencia que el alcohol tiene en su situación clínica y los potenciales beneficios de la abstinencia. Entre los tratamientos farmacológicos, los únicos que han demostrado una reducción del consumo alcohólico en ensayos clínicos controlados y metaanálisis son el acamprosato y la naltrexona.

Los programas de tratamiento pueden decantarse por una reducción del consumo, por una abstinencia total o por una combinación de estas 2 opciones. La abstinencia completa es recomendable para pacientes con una cirrosis, especialmente si están coinfectados por el VHC¹⁰, aunque los programas que consiguen disminuir claramente el consumo también frenan la pro-

gresión de la enfermedad¹¹. En pacientes alcohólicos sin enfermedad hepática severa, períodos cortos de abstinencia (6 meses) predicen largos períodos de abstinencia (5 años) con ocasionales contactos para mantenerla¹².

Corticoides

Las bases fisiopatológicas para la utilización de corticoides en los pacientes con una hepatitis alcohólica son múltiples; (fig. 1) entre ellas destacan: a) su efecto en el sistema inmunitario y en las citocinas proinflamatorias disminuyendo la producción de muchas de ellas; b) la inhibición o supresión completa de la formación de aductos de acetaldehído; c) su capacidad antifibrogénica; d) su potente efecto antiinflamatorio; e) la inhibición de la activación polimorfonuclear, f) la inhibición en la expresión de moléculas de adhesión intercelular (ICAM), como la ICAM-1 y 7, y g) un efecto anabolizante que es claramente positivo en pacientes con un pésimo estado de nutrición. A pesar de que los corticoides se utilizan desde hace décadas en los pacientes con hepatitis alcohólica grave y que existen varios estudios aleatorizados y controlados (e incluso metaanálisis) que analizan la eficacia de los corticoides en estos pacientes, los resultados no son totalmente valorables, debido al nú-

Lectura rápida



La abstinencia es el factor clave en la terapia de la enfermedad hepática inducida por el alcohol y, por lo tanto, debe ser la primera actitud terapéutica.

La adicción al alcohol es difícil de prevenir y tratar, y las terapias son necesarias para su control de larga duración y elevado coste. Los programas de tratamiento pueden decantarse por una reducción del consumo, por una abstinencia total o por una combinación de las 2 opciones. La abstinencia completa es recomendable para pacientes con una cirrosis, especialmente si están coinfectados por el VHC, aunque los programas que consiguen disminuir claramente el consumo también frenan la progresión de la enfermedad.



mero y la heterogeneidad de los pacientes incluidos en los ensayos. De hecho, 5 estudios demuestran un claro beneficio de éstos¹³⁻¹⁷ y 7 trabajos no demuestran ventaja alguna en su utilización¹⁸⁻²⁴. El posterior metaanálisis efectuado por Imperiale et al²⁵ no contribuyó a clarificar los resultados, aunque sugería un efecto beneficioso en algunos subgrupos de pacientes, concretamente en aquellos con un peor pronóstico²⁵. El estudio más reciente²⁶ reanaliza los datos originales de 3 ensayos aleatorizados que incluyen 102 pacientes tratados con placebo y 113 pacientes tratados con corticoides. Cuando analizan los resultados obtenidos en los pacientes con una función discriminante superior a 32, observaron que la supervivencia a los 28 días era mejor en el grupo de pacientes tratados con corticoides (el 85 frente al 65%) y que el tratamiento con corticoides era rápidamente eficaz, de tal forma que a los 7 días ya era evidente su acción. Estos resultados sugieren que por cada 5 pacientes tratados aumentaba en 1 caso la supervivencia. Este beneficio se mantenía durante el primer año de seguimiento y desaparecía en el segundo. En la actualidad, la American College of Gastroenterology recomienda la utilización de corticoides en los pacientes con una función discriminante de Maddrey superior a 32²⁷. El tratamiento recomendado es de 40 mg/día por vía oral de prednisona (o equivalente de prednisolona o metilprednisolona) durante un período de 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras 2 semanas (20 y 10 mg/día, respectivamente). Algunos autores sugieren que la prednisolona es el corticoide de elección²⁸. Con esta pauta de tratamiento, el número de pacientes tratados para conseguir salvar a un sujeto es de entre 5 y 7 personas. Recientemente, se ha propuesto suspender el tratamiento con corticoides si no se produce un descenso en la cifra de bilirrubina en los primeros 7 días de tratamiento. En efecto, el 95% de los pacientes con una disminución de la bilirrubina en los primeros 7 días de tratamiento presentaron una supervivencia a los 6 meses del 82%, frente a un 23% de supervivencia cuando los corticoides no conseguían disminuir la cifra de bilirrubina en la primera semana de tratamiento. De hecho, una comunicación personal del Dr. Philippe Mathurin sugiere que la suspensión de los corticoides en los pacientes sin respuesta a los 7 días no se asocia a un peor pronóstico y puede evitar los efectos indeseables de este tratamiento. Esta terapia no ha sido evaluada con claridad en pacientes con hepatitis alcohólica grave y pancreatitis, fallo renal, hemorragia digestiva grave o infección activa (incluyendo peritonitis bacteriana espontánea), por lo que

se desaconseja su utilización en estos subgrupos de pacientes. Dado que estas complicaciones pueden surgir durante cualquier momento de la enfermedad, se recomienda mantener la hospitalización durante un período mínimo de 4 semanas.

Como conclusión, cada vez parece más evidente que el tratamiento con corticoides es capaz de disminuir la mortalidad de los pacientes con una hepatitis alcohólica grave y una función discriminante superior a 32. A pesar de estos resultados beneficiosos, la utilización de los corticoides sigue siendo controvertida por sus potenciales efectos secundarios²⁹.

Nutrición

La práctica totalidad de los pacientes con una hepatitis alcohólica presenta signos más o menos intensos de malnutrición y la severidad de la malnutrición proteicoenergética se relaciona claramente con la mortalidad, motivo por el que la nutrición constituye uno de los pilares básicos del tratamiento de estos pacientes³⁰. El tratamiento nutricional y su eficacia en los pacientes con una hepatopatía alcohólica se ha revisado de forma sistemática recientemente por Stickel et al³¹; una década antes, Schenker et al³² analizaron críticamente la eficacia del tratamiento nutricional (parenteral o enteral) en la década de los años noventa, sugiriendo una clara mejoría del estado nutricional y de las pruebas de función hepática, pero no una disminución de la mortalidad. Sin embargo, 2 estudios más recientes han demostrado un incremento en la supervivencia. El primero de ellos, un estudio multicéntrico realizado en España, incluyó a 71 sujetos con una hepatitis alcohólica grave, definida por una función discriminante de Maddrey superior a 32, de los que 36 pacientes recibieron 40 mg/día de prednisolona durante un mes y los 35 restantes nutrición enteral mediante una solución con un contenido de 2.000 kcal y 72 g de proteínas. La mortalidad a los 28 días fue similar en ambos grupos, pero, en las semanas posteriores, la mortalidad fue superior en los pacientes tratados con corticoides. La mortalidad al año fue del 61% en el grupo de corticoides y del 38% en el grupo de nutrición enteral, y los autores sugirieron que quizás el tratamiento más útil fuera el combinado³³. Esta posibilidad fue evaluada más tarde por el mismo grupo, observando que un ciclo corto de corticoides asociado a la nutrición enteral era, probablemente, la mejor opción terapéutica³⁴.

Se ha demostrado que las necesidades calóricas mínimas de estos pacientes son de 30 kcal por kg de peso y día, así como de 1 g

por kg de peso y día de proteínas, respectivamente. Si estas necesidades básicas no están cubiertas, se debe plantear el tratamiento nutricional, e iniciarlo con suplementos nutricionales por vía oral. En muchos sujetos, este soporte nutricional es insuficiente y se debe recurrir a la alimentación enteral total e, incluso, a la parenteral. Existen múltiples pautas de alimentación parenteral que deben ser individualizadas y cuya exposición sobrepasa claramente los objetivos de esta revisión. No se ha demostrado un beneficio claro de ninguna de las pautas publicadas hasta este momento. La nutrición enteral total consiste en la administración de 2.000 kcal/día y una cantidad similar de aminoácidos a través de una sonda nasogástrica tipo Silk y en infusión continua mediante una bomba peristáltica.

El tratamiento con *fosfatidilcolina*, derivado de la lecitina poliinsaturada, puede considerarse como un tratamiento nutricional, ya que ésta es en realidad un “supernutriente”. Este nutriente inhibe, al menos parcialmente e in vitro, la activación de las células estrelladas hepáticas inducida por el alcohol y, además, incrementa la actividad colagenasa, y es, por lo tanto, potencialmente útil en el tratamiento de la fibrosis hepática generada por el abuso de alcohol. Por desgracia, un ensayo clínico controlado y aleatorizado efectuado sobre un amplio número de pacientes (789 varones) no demostró ningún tipo de beneficio en la fibrosis hepática a los 2 años de iniciado el tratamiento en el subgrupo de pacientes tratados con fosfatidilcolina respecto a los pacientes del grupo placebo³⁵.

Fármacos que inhiben la acción del factor de necrosis tumoral alfa

Las citocinas son moléculas clave en los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación, proliferación y muerte celular (fig. 1). En la enfermedad hepática inducida por el alcohol se ha demostrado la participación inequívoca de las siguientes citocinas: TNF- α , la interleucina (IL)-1, la IL-6 y la IL-8. El TNF- α , que es una citocina imprescindible para la proliferación hepática que ocurre durante los procesos de regeneración, también participa de forma activa en los mecanismos de la muerte celular programada o apoptosis y en la necrosis hepatocitaria.

Dado que actualmente se considera que el TNF- α es una de las citocinas clave en la patogenia de la hepatitis alcohólica grave, se ha ensayado el bloqueo de esta citocina mediante el *infiximab*, un anticuerpo monoclonal qui-

mérico ampliamente utilizado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. El primer trabajo, un ensayo piloto, que evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia del *infiximab* en pacientes con una hepatopatía alcohólica se publicó en el año 2002. Se trató con *infiximab*, en combinación con una pauta estándar de corticoides, a un total de 21 sujetos con una hepatitis alcohólica grave³⁶. Además, todos los pacientes recibieron terapia nutricional de soporte y antibióticos de amplio espectro de forma profiláctica siempre y cuando la concentración proteica en el líquido ascítico fuera baja. El *infiximab* fue bien tolerado, y produjo una disminución de los valores de IL-6 e IL-8 tanto en el día 10 de terapia como en el día 28. Un segundo ensayo piloto, publicado un año más tarde por Herbert Tilg, analizó la eficacia de la administración de 5 mg/kg de *infiximab* en 12 pacientes con una hepatitis alcohólica grave; en este caso, no recibieron tratamiento concomitante con corticoides. De los 12 pacientes tratados, 10 sobrevivieron una media de 15 meses, y se produjeron 2 fallecimientos precoces secundarios a sepsis. A pesar del pequeño tamaño muestral, los autores sugirieron una potencial utilidad del anti-TNF- α en estos pacientes³⁷. Posteriormente, un ensayo multicéntrico que incluyó a 36 pacientes con una hepatitis alcohólica fue suspendido de forma precoz por los servicios de farmacovigilancia franceses, debido al exceso de mortalidad que se produjo en el grupo de pacientes tratados con *infiximab* (10 mg/kg en 0, 2 y 4 semanas) frente a los tratados con una pauta estándar de prednisolona. Este exceso de mortalidad se debió a un claro incremento de las infecciones³⁸. Probablemente, 2 factores influyeron en estos resultados tan negativos: a) la utilización de una dosis de *infiximab* más elevada de la recomendada en otras enfermedades (10 mg/kg) y b) la inclusión de pacientes con muy mal pronóstico (función discriminante > 55) en los que el desarrollo de sepsis es relativamente frecuente. Finalmente, se ha ensayado el *etanercept*, un receptor soluble del TNF- α (tipo 2, p75) en 13 pacientes con una hepatitis alcohólica grave, y se ha observado una supervivencia superior al 90% a los 30 días, si bien hubo algunos abandonos por infecciones, desarrollo de síndrome hepatorenal tipo 1 y hemorragia digestiva. En la actualidad, está en marcha un ensayo fase II para determinar el papel del *etanercept* en el tratamiento de los pacientes con una hepatitis alcohólica.

Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede recomendar el tratamiento biológico con fármacos con actividad anti-TNF- α , aunque algunos resultados preliminares sugieren que puede ser eficaz, al menos en algunos sub-

Lectura rápida



En la actualidad, la American College of Gastroenterology recomienda la utilización de corticoides en los pacientes con una función discriminante de Maddrey superior a 32. El tratamiento recomendado es de 40 mg/día por vía oral de prednisona (o equivalente de prednisolona o metilprednisolona) durante un período de 4 semanas, seguido de una pauta descendente durante otras 2 semanas.

A pesar de sus resultados beneficiosos, la utilización de corticoides sigue siendo controvertida por sus potenciales efectos secundarios.



Lectura rápida



Dos estudios recientes han demostrado un incremento en la supervivencia en pacientes tratados con tratamiento nutricional.

Con los datos disponibles en la actualidad, no se puede recomendar el tratamiento biológico con fármacos con actividad anti-TNF- α , aunque algunos resultados preliminares sugieren que puede ser eficaz, al menos en algunos subgrupos de pacientes.

grupos de pacientes. En este sentido, es imprescindible la realización de ensayos clínicos multicéntricos y con un número suficiente de pacientes para conocer de forma cierta la eficacia y seguridad de infliximab y etanercept en los pacientes con una hepatopatía alcohólica³⁹. La *pentoxifilina* es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, capaz de disminuir la transcripción de varias citocinas, entre las que se encuentra el TNF- α . En un ensayo clínico efectuado sobre 101 pacientes con una hepatitis alcohólica y una función discriminante superior a 32, se observó que este fármaco en dosis de 400 mg, 3 veces al día, era capaz de disminuir la mortalidad de forma clara en el grupo de tratamiento (n = 49) con respecto a un grupo control (n = 52), y este descenso de la mortalidad atribuible se atribuyó a una franca disminución de la incidencia de síndrome hepatorenal⁴⁰. El tratamiento con este fármaco disminuyó significativamente los valores de TNF- α , particularmente en los pacientes que lograron sobrevivir. Es probable que esta disminución del TNF- α fuera el mecanismo patogénico causante de la disminución de la mortalidad, aunque no se puede descartar la existencia de otros mecanismos de acción de la pentoxifilina.

Tratamiento concomitante

Los pacientes con una hepatopatía alcohólica descompensada presentan múltiples problemas asociados que deben tratarse de forma adecuada. En este sentido, la profilaxis del síndrome de deshabitación alcohólica con fármacos como el clorometiazol en dosis decreciente es imprescindible en la inmensa mayoría de los pacientes. Con frecuencia, estos sujetos presentan déficit vitamínico más o menos intenso, motivo por el que el tratamiento profiláctico con un complejo polivitamínico es razonable. La Asociación Española para el Estudio del Hígado recomienda la administración de vitamina B₁ en dosis de 750 mg/día, vitamina B₆ en dosis de 750 mg/día, vitamina B₁₂ en dosis de 1.200 μ g/día, ácido fólico en dosis de 15 mg/día y vitamina K en dosis de 10 mg semanales por vía intramuscular.

Tal y como comentamos con anterioridad, la abstinencia es el factor clave en la terapia de la enfermedad hepática inducida por el alcohol y, por lo tanto, debe ser la primera actitud terapéutica. En este sentido, se debe ofrecer la posibilidad de deshabitación alcohólica a todos los pacientes durante su ingreso hospitalario. Dado que estos pacientes presentan una enfermedad hepática grave, durante la hospitali-

zación pueden desarrollar complicaciones graves como encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia digestiva secundaria a rotura de varices esofágicas, sepsis secundaria a peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones. Todas estas complicaciones deben ser prevenidas y tratadas en su caso según las normas actuales de tratamiento de éstas.

Tratamiento de soporte

Los sistemas de soporte extracorpóreos también se han utilizado en pacientes con una hepatitis alcohólica grave, aunque siempre en series muy cortas de pacientes. Recientemente, se ha utilizado el MARS (*molecular adsorbent recycling system*)⁴¹⁻⁴³. En el primer ensayo, el MARS demostró un incremento en la supervivencia a 30 días, así como una mejoría de la encefalopatía hepática, de la disfunción renal y de la hiperbilirrubinemia. En una serie de 8 pacientes con hepatitis alcohólica grave y síndrome hepatorenal, el tratamiento con MARS consiguió mantener con vida a 4 pacientes a los 3 meses de seguimiento. Resultados similares se han reproducido en series también muy cortas, por lo que se requieren series más largas que avalen la utilización de esta técnica en pacientes con una hepatitis alcohólica grave.

Fármacos que no han demostrado utilidad en el tratamiento de los pacientes con hepatitis alcohólica

La ingesta de pequeñas cantidades de alcohol tiene claros efectos beneficiosos para la salud, fundamentalmente por sus efectos cardiovasculares y antiinflamatorios. Sin embargo, el consumo elevado de alcohol se asocia a fenómenos de estrés oxidativo y peroxidación lipídica. Por estos motivos, en los últimos años se ha ensayado la utilidad de los antioxidantes en pacientes con hepatopatía alcohólica. A pesar de la potencial utilidad de la *silimarina*, demostrada en los primeros ensayos clínicos⁴⁴, posteriormente se han publicado ensayos clínicos mejor diseñados y con un número elevado de pacientes en los que no se ha podido objetivar efecto beneficioso alguno de la silimarina⁴⁵⁻⁴⁷. La *S-adenosilmetionina* también se ha utilizado en estos pacientes. Un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, que incluyó a



123 pacientes con una cirrosis alcohólica, demostró que la mortalidad o la necesidad de un trasplante hepático bajó de un 30% en los pacientes del grupo placebo al 16% en los pacientes tratados con S-adenosilmetionina, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas⁴⁸. No se han vuelto a publicar resultados similares que justifiquen el empleo de este producto. Tanto la vitamina E como la N-acetilcisteína no han demostrado beneficio alguno. A pesar de la ausencia de datos fidedignos de su utilidad, algunos autores sugieren que, dado que los antioxidantes son fármacos potencialmente seguros, su uso concomitante con los corticoides pudiera estar justificado, aunque claramente el tratamiento con corticoides es superior a los antioxidantes en pacientes con hepatitis alcohólica aguda grave^{49,50}.

Los *andrógenos* poseen una acción anabólica al estimular la síntesis proteica, mejorar el estado nutricional y favorecer la regeneración hepática, motivo por el que se han utilizado en los pacientes con una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, 2 amplios ensayos aleatorizados^{51,52} y una reciente revisión sistemática de la Cochrane, basada en la revisión de 5 ensayos clínicos que incluían 499 pacientes con hepatitis alcohólica, no ha demostrado efectos beneficiosos de los andrógenos en la mortalidad (riesgo relativo [RR] = 0,96; IC del 95%, 0,72-1,28), mortalidad relacionada con la patología hepática (RR = 0,83; IC del 95%, 0,60-1,15) o complicaciones de la enfermedad hepática (RR = 1,25; IC del 95%, 0,74 -2,10)⁵³.

El *propiltiouracilo* también se ha evaluado en los pacientes con una cirrosis hepática de origen etílico; los resultados combinados de 6 ensayos clínicos aleatorizados que incluyen 710 pacientes no han demostrado efectos significativos del propiltiouracilo en la mortalidad global de los pacientes con una hepatitis alcohólica grave (RR = 0,93; IC del 95%; 0,66-1,30), mortalidad relacionada con la enfermedad hepática (RR = 0,80, IC del 95%, 0,50-1,29) o las complicaciones de la propia enfermedad hepática. Además, la leucopenia fue más frecuente en los pacientes tratados que en los grupos control⁵⁴. Otros tratamientos que no han demostrado su eficacia son la insulina, el glucagón, la D-penicilamina y la colchicina^{55,56}.

Enfermedad hepática alcohólica y trasplante hepático

Al igual que en el resto de las enfermedades hepáticas, el trasplante hepático está indicado

en aquellas situaciones en las que la supervivencia esperada es mayor con trasplante que sin él. Cuando los criterios de selección del paciente son adecuados (abstinencia igual o superior a 6 meses, entorno familiar adecuado y ausencia de otras enfermedades orgánicas), los resultados del trasplante hepático para los pacientes con una cirrosis de origen etílico son iguales o mejores que los de otras indicaciones. A pesar de este hecho, sigue existiendo una cierta carga negativa acerca del trasplante hepático en estos sujetos⁵⁷⁻⁵⁹. A continuación, repasaremos brevemente algunos aspectos de la enfermedad hepática inducida por el alcohol y el trasplante hepático, aunque no se pretende efectuar una revisión exhaustiva.

Hepatitis alcohólica grave y trasplante hepático

La mayoría de los centros de trasplante considera contraindicado el trasplante hepático en pacientes con una hepatitis alcohólica grave, a pesar de la elevada mortalidad de ésta. Los motivos de esta contraindicación son fundamentalmente 3: *a*) la ausencia de abstinencia y el elevado consumo de alcohol que se ha producido hasta el momento del desarrollo del cuadro clínico; *b*) la dificultad para reconocer a los pacientes que presentarían una recuperación prácticamente completa tras el tratamiento médico y que, por lo tanto, no precisarían el trasplante, y *c*) la necesidad de un trasplante "semiurgente". No obstante, existen argumentos que pueden utilizarse en el sentido contrario, es decir, favorables al trasplante, entre los que se encuentran: *a*) la elevada mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica grave; *b*) la posibilidad de predecir, con una relativamente alta fiabilidad, una pésima evolución a corto plazo de los pacientes con una hepatitis alcohólica grave en los que no se produce una disminución significativa de la cifra de bilirrubina a los 7 días de tratamiento con corticoides⁶⁰, y *c*) los excelentes resultados, aunque escasos, de los pacientes trasplantados con una hepatitis alcohólica. En este sentido, aunque está por confirmar, el pronóstico del trasplante hepático es similar en los pacientes cirróticos con una hepatitis alcohólica sobreañadida, por lo que no existen razones objetivas para no realizarlo en esta última situación⁶¹. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe efectuar una cuidadosa valoración individual del paciente antes de aceptar o rechazar la posibilidad de un trasplante hepático.

Abstinencia antes del trasplante y recidiva del alcoholismo después de éste

La mayoría de los grupos de trasplante considera necesario un período mínimo de 6 meses

Lectura rápida



La pentoxifilina (400 mg 3 veces al día) ha demostrado disminuir la mortalidad claramente en el grupo de tratamiento con respecto a un grupo control en un ensayo clínico efectuado sobre 101 pacientes con una hepatitis alcohólica y una función discriminante superior a 32.

Los pacientes con una hepatopatía alcohólica descompensada presentan múltiples problemas asociados que deben tratarse de forma adecuada.

Los sistemas de soporte extracorpóreos como el MARS también se han utilizado en series muy cortas de pacientes con una hepatitis alcohólica grave. Se requieren series más amplias para conocer su utilidad real.



Bibliografía recomendada

Tilg H, Kaser A. Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: the long awaited progress? *Gut*. 2005;54:1057-9.

Excelente editorial en el que se analizan detenidamente los resultados obtenidos en el trabajo publicado en el mismo número de la revista Gut (Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut. 2005;54:1174-9.). Los editoriales concluyen que este nuevo índice pronóstico puede seleccionar mejor a los pacientes con una hepatitis alcohólica grave y que debiera emplearse en futuros ensayos clínicos para aleatorizar adecuadamente a los pacientes.

Tome S, Lucey MR. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:707-14.

Artículo de revisión que analiza, de forma sistemática, los avances más recientes acerca de la eficacia de diferentes tratamientos, incluida la terapia nutricional, los corticoides, los agentes antiinflamatorios y los antioxidantes.

Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24:233-47.

Artículo de revisión en el que se analizan, de forma ordenada, el tratamiento potencial de los pacientes con una hepatitis alcohólica y la eficacia del tratamiento disponible.

de abstinencia antes de incluir al paciente en una lista de espera, límite aceptado de forma universal, pero arbitraria. Con ese tiempo mínimo de abstinencia se pretende un doble objetivo: por una parte, permitir una mejoría de la situación clínica que evite la necesidad de un trasplante y, por otro, seleccionar a los pacientes con una menor probabilidad de recidiva alcohólica. Una vez efectuado el trasplante hepático, en este colectivo de pacientes se plantea un problema peculiar: la posibilidad de recidiva del alcoholismo, hecho que se observa con una frecuencia elevada⁶². Entre los factores asociados a la recaída en el consumo de alcohol se encuentran un período corto de abstinencia, varios episodios de abstinencia antes del trasplante hepático sin éxito, una dependencia alcohólica severa, el trasplante efectuado en sujetos menores de 50 años y el abuso de alcohol en familiares de primer grado^{63,64}. No obstante, no todos los pacientes que presentan una recaída en el consumo de alcohol presentan un consumo elevado de éste, aunque lógicamente lo deseable es que el consumo fuera nulo. Por último, la recidiva en el consumo de alcohol no se asocia necesariamente a una recaída de la enfermedad de base (la cirrosis alcohólica) y, en general, la enfermedad es más leve y lentamente progresiva. De hecho, en los enfermos con una recaída en el consumo de alcohol, se produce una disminución de la esperanza de vida a los 10 años del trasplante como consecuencia de enfermedades cardiovasculares y cáncer, no por pérdida del injerto hepático⁶⁵. Un tratamiento psicológico bien estructurado disminuye, de forma clara, la recidiva del alcoholismo⁶⁶.

Conclusiones

El pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad hepática provocada por el alcohol descansa en la abstinencia. Sin embargo, ésta es difícil de lograr en la mayor parte de los sujetos con una hepatopatía crónica de origen etílico.

Durante los últimos años, se han producido pocas novedades en el arsenal terapéutico disponible en el tratamiento de la hepatitis alcohólica. De hecho, nuestras principales armas siguen siendo la utilización de corticoides en pacientes con una función discriminante superior a 32 (particularmente en los pacientes sin infecciones, hemorragias y función renal normal) y la nutrición, preferentemente por vía enteral. El tratamiento biológico con anti-TNF- α que había despertado una enorme ilusión, no puede considerarse un tratamiento aceptado en la actualidad y son precisos estu-

dios más amplios que nos indiquen, de forma adecuada, el lugar que ocupan estos fármacos en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

Bibliografía

 www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Revisión sistemática

1. Reuben A. Alcohol and the Liver. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22: 263-71.
2. Sougioultzis S, Dalakas E, Hayes PC, Plevris JN. Alcoholic Hepatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Curr Med Res Opin*. 2005;21: 1337-46.
3. Forrest EH, Evans CD, Tewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54:1174-9.
4. ●● Tilg H, Kaser A. Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: the long awaited progress? *Gut*. 2005;54:1057-9.
5. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:353-8.
6. ●● Tome S, Lucey MR. Current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:707-14.
7. Wakim-Fleming J, Mullen KD. Long-term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9:135-49.
8. ●● Levitsky J, Mailliard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004;24:233-47.
9. ●● Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Eng J Med*. 2005;352:596-607.
10. Serra MA, Escudero A, Rodríguez F, Del Olmo JA, Rodrigo JM. Effect of hepatitis C virus infection and abstinence from alcohol on survival in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36:170-4.
11. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S; for the Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group I. Veterans Affairs Cooperative Study of Polyenyolphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease: effects on drinking behavior by nurse/physician teams. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:1757-64.
12. Weisner C, Ray GT, Mertens JR, Satre DD, Moore C. Short-term alcohol and drug treatment outcomes predict long-term outcome. *Drug Alcohol Depend*. 2003;71:281-94.
13. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber Jr FL, Mezey E, White Jr RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75:193-9.
14. Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1989;110:685-90.
15. Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med*. 1971;74:311-21.
16. Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology*. 1978; 74:169-73.
17. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 1992;326:507-12.
18. Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis*. 1977;22: 477-84.
19. Campa JL, Hamlin Jr EM, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis. Report of a controlled trial. *Ann Intern Med*. 1973;79:625-31.
20. Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology*. 1980;78:524-9.

Bibliografía recomendada

Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med.* 2005;352:596-607.

A través de un caso clínico, el autor presenta, de una forma original, la identificación del problema (en este caso, el alcoholismo), la forma de diagnosticar correctamente el caso y la terapia propuesta.

Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double-blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2002;36:480-7.

Los autores reanalizan los datos originales de 3 ensayos aleatorizados que incluyen 102 pacientes tratados con placebo y 113 pacientes tratados con corticoides. En los pacientes con una función discriminante superior a 32, la mortalidad a los 28 días era inferior en el grupo de pacientes tratados con corticoides (el 85 frente al 65%); además, el tratamiento con corticoides era rápidamente eficaz, de tal forma que a los 7 días ya era evidente su acción.

Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transp.* 2004;10:S31-S8.

Artículo de revisión que resume en 4 puntos el trasplante hepático en sujetos alcohólicos: a) supervivencia actuarial a 1 y 5 años; b) calidad de vida posttrasplante; c) posibilidad de recidiva del alcoholismo, y d) factores que permiten predecir dicha recidiva.

21. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med.* 1984;311:1464-70.
22. Porter HP, Simon FR, Pope CE, Volwiler W, Fenster LF. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. A double-blind drug trial. *N Engl J Med.* 1971;284:1350-5.
23. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. With a note on published results in encephalopathic patients. *Am J Gastroenterol.* 1978;69:443-9.
24. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut.* 1982;23:75-9.
25. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med.* 1990;113:299-307.
26. ●● Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2002;36:480-7.
27. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2022-36.
28. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2005;9:103-34.
29. Mathurin P. Corticosteroids for alcoholic hepatitis—what's next? *J Hepatol.* 2005;43:526-33.
30. Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1986;43:213-8.
31. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:357-73.
32. Schenker S, Halff GA. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13:196-209.
33. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Papo M, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology.* 2000;32:36-42.
34. Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:1375-80.
35. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S, for the Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. II. Veterans Affairs cooperative Study of Polyenyphosphatidylcholine in Alcoholic Liver Disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1765-72.
36. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol.* 2002;37:448-55.
37. Tilg H, Jalan R, Kaser A, Offner FA, Hodges SJ, Ludwiczek O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38:419-25.
38. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. Foie-Alcool group of the Association Française pour l'Étude du Foie. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology.* 2004;39:1390-7.
39. Menon KV, Stadherr L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:255-60.
40. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:1637-48.
41. Heemann U, Treichel U, Looek J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology.* 2002;36:949-58.
42. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Stifano G, Santoliquido A, Verme LZ, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs.* 1999;23:319-30.
43. Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, Biderman P, Kidron A, Merchav H, et al. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med.* 2001;29:1332-6.
44. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol.* 1989;9:105-13.
45. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD003620.
46. Ball KR, Kowdley KV. A review of Silybum marianum (milk thistle) as a treatment for alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:520-8.
47. Pares A, Planas R, Torres M, Caballería J, Viver JM, Acero D, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol.* 1998;28:615-21.
48. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9.
49. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—A randomised clinical trial. *J Hepatol.* 2006;44:784-90.
50. O'Shea R, McCullough A. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2006;44:633-6.
51. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med.* 1984;311:1464-70.
52. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hepatology.* 1993;17:564-76.
53. Rambaldi A, Iaquinio G, Gluud C. Anabolic-androgenic steroids for alcoholic liver disease: a Cochrane review. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1674-81.
54. Rambaldi A, Gluud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD 002800.pub2.
55. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD002148.pub2;
56. Morgan TR, Weiss DG, Nemchausky B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment for alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology.* 2005;128:882-90.
57. Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transplant Int.* 2005;18:491-8.
58. Berlakovich GA. Wasting your organ with your lifestyle and receiving a new one? *Ann Transp.* 2005;10:38-43.
59. Lim JK, Keeffe EB. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transplantation.* 2005;11 (11 Suppl 2):S21-4.
60. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Faroux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology.* 2003;38:1363-9.
61. Tomé S, Martínez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation form end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2002;36:793-8.
62. Fábrega E, Crespo J, Casafont F, De las Heras G, De la Peña J, Pons-Romero F. Alcoholic recidivism after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:294-306.
63. ●● Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transp.* 2004;10:S31-S8.
64. Perney P, Bismuth M, Sigand H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transp Int.* 2005;18:1292-7.
65. Cuadrado A, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transp.* 2005;11:420-6.
66. Björnsson E, Olsson J, Rydell A, Fredriksson K, Eriksson C, Sjöberg C, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:206-16.