



Emergencias en gastroenterología y hepatología

Puntos clave

La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad clinicopatológica que puede aparecer en cualquier fase de la evolución de una enfermedad hepática alcohólica. Las formas graves, especialmente las que se asocian a una cirrosis, tienen una mortalidad a los 3 meses entre el 25 y el 50%.

Existen diferentes índices pronósticos para valorar la gravedad de la HA. El más utilizado es el índice de Maddrey, que se basa en la bilirrubina y la tasa de protrombina. El índice ABIC, que incluye edad, bilirrubina, INR y creatinina permite estratificar a los pacientes en tres grupos según la gravedad.

La abstinencia de alcohol, las medidas generales, sobre todo el soporte nutricional, y el tratamiento de las complicaciones son puntos básicos para mejorar el pronóstico de la HA.

Los corticosteroides siguen siendo el tratamiento recomendado en la HA grave.

La nutrición enteral o parenteral y la pentoxifilina son los tratamientos alternativos recomendados en los casos de contraindicación o falta de respuesta a los corticosteroides.

Hepatitis alcohólica grave

JUAN CABALLERIA, JAVIER MICHELENA Y JOSÉ ALTAMIRANO

Unidad de Hepatología. Hospital Clínic. CIBERehd. IDIBAPS. Barcelona. España.



Lectura rápida



La hepatitis alcohólica (HA) es una enfermedad con un espectro clínico muy amplio que comprende desde formas asintomáticas a formas graves, con frecuencia asociadas a una cirrosis.

Las formas graves de HA tienen un mal pronóstico a corto plazo, con una mortalidad a los 3 meses que oscila entre el 25 y el 50%.

El diagnóstico de HA puede sospecharse por el cuadro clínico y las alteraciones analíticas, pero para el diagnóstico de certeza se requiere la biopsia hepática que, en muchas ocasiones, debe efectuarse por vía transyugular.

El índice de Maddrey, basado en la bilirrubina y la tasa de protrombina, es el que se utiliza habitualmente para establecer el pronóstico de la HA y la indicación de tratamiento específico.



La hepatitis alcohólica (HA) es una enfermedad con un espectro clínico muy amplio que abarca desde formas asintomáticas, que constituyen un hallazgo histológico, hasta formas graves, asociadas con frecuencia a cirrosis, y caracterizadas por marcada ictericia, ascitis, encefalopatía y descenso de la tasa de protrombina. En estos casos la mortalidad a los 3 meses es superior al 25%¹.

Diagnóstico de la HA

Sospecha clínica

Los síntomas de una HA incluyen grados variables de astenia, anorexia y afeción del estado general, así como náuseas, vómitos, fiebre y malestar abdominal. Cuando la HA es un fenómeno injertado sobre una CH, es frecuente que aparezcan síntomas o signos de descompensación de la enfermedad. El interrogatorio al paciente y sus familiares debe incidir en cualquier información relativa a la cantidad y duración del hábito enólico, así como a la posibilidad de una intensificación del abuso enólico en las semanas o meses antes del ingreso.

Datos biológicos

Las alteraciones analíticas habituales de una HA grave incluyen hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas (AST > ALT) y elevación de GGT, así como descenso de la actividad de protrombina². También es frecuente observar anemia macrocítica, leucocitosis y alteraciones de la función renal. Los enfermos con una CH hepática previa muestran, además, hipoalbuminemia y trombocitopenia. Las formas graves suelen cursar con alteraciones de los parámetros nutricionales.

Pruebas complementarias

Una ecografía abdominal permite obtener datos indicativos de CH y de hipertensión portal, así como el cribado de lesiones ocupantes de espacio (LOE), trombosis del eje esplenoportal y signos de colestasis extrahepática. Este punto es importante dado que, en ocasiones, los síntomas de una HA pueden solaparse con los de una co-

Tabla 1. Diagnóstico y evaluación de los pacientes con hepatitis alcohólica

Manifestaciones clínicas

Determinaciones analíticas: función hepática, renal, hemograma, marcadores nutricionales

Exploraciones complementarias: ecografía, fibrogastroscopia y estudio hemodinámico

Biopsia hepática: frecuentemente por vía transyugular

languitis aguda con ictericia, fiebre y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. Los pacientes que presentan una primera descompensación de su hepatopatía son subsidiarios de una gastroscopia para el cribado de varices esofagógicas.

El diagnóstico de certeza de una HA requiere de un examen histológico del hígado. Si las condiciones hemocoagulativas no lo permiten, puede emplearse el abordaje transyugular, método disponible en pocos centros, por lo que es necesario desarrollar métodos no invasivos para el diagnóstico (tabla 1)^{3,4}. Los hallazgos de la biopsia incluyen la presencia de infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear, colestasis marcada, cuerpos de Mallory y fibrosis pericelular y perivenular⁵.

La biopsia transyugular también permite medir el gradiente de presión de la vena hepática. Ello resulta útil desde el punto de vista tanto diagnóstico como pronóstico ya que en los pacientes con HA grave la presión está muy elevada⁶.

Pronóstico

Existen diversos índices pronósticos para identificar a los pacientes con peor pronóstico y con necesidad de tratamientos específicos (tabla 2). Tradicionalmente se ha utilizado la función discriminante modificada (o índice de Maddrey)⁷ basada en las concentraciones de bilirrubina y el tiempo de protrombina, siendo los pacientes con un índice superior a 32 los de mal pronóstico⁸. Otros índices utilizados son el MELD^{9,10} y la escala de Glasgow^{11,12}. Un estudio reciente realizado en nuestra unidad ha generado el índice ABIC, que permite la estratificación pronóstica de estos pacientes con una mayor exactitud que la proporcionada por otros índices¹³. El índice ABIC incluye 4 variables obtenidas al ingreso: edad, bilirrubina, INR y creatinina. Por medio de este índice se puede estratificar, de una manera precisa, 3 grupos de gravedad, según la mortalidad a los 90 días: riesgo bajo (ABIC < 6,71), riesgo intermedio (ABIC, 6,71-8,99) y riesgo alto (ABIC > 9; con una supervivencia del 100, el 70 y el 25%, respectivamente. El índice ABIC ya ha sido validado en otras poblaciones de pacientes con HA, por lo que su empleo es altamente recomendable.

Tratamiento de la HA grave

Una vez establecido el diagnóstico y el pronóstico de la HA deben aplicarse simultáneamente una serie de medidas terapéuticas (tabla 3 y fig. 1).

Abstinencia de alcohol

La abstinencia inmediata y continuada de la ingesta de alcohol es esencial para prevenir la progresión de la HA y es un factor pronóstico clave a corto y medio plazo en estos pacientes. Es importante iniciar el tratamiento de desintoxicación alcohólica en el momento del diagnóstico. Ello se efectúa habitualmente con dosis decrecientes de clometiazol que, además, previenen el desarrollo del síndrome de abstinencia. En todos los casos se hace necesario un seguimiento a largo plazo y, a menudo, intervención farmacológica y conductual para mejorar la adhesión a la abstinencia de alcohol^{14,15}.

Medidas generales

En los pacientes con una HA grave es fundamental aplicar de manera precoz una serie de medidas generales que pueden contribuir a mejorar el pronóstico. La rehidratación, la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y un aporte calórico suficiente son capaces de mejorar sensiblemente el estado general del enfermo. La nutrición es de importancia capital en estos pacientes. De hecho, la administración de suplementos nutricionales ha sido considerada como una medida terapéutica específica. Es importante conseguir en estos pacientes un balance nitrogenado positivo. Si la anorexia es un factor limitante para conseguir este objetivo, pueden administrarse suplementos nutricionales y, si es necesario, una pauta de nutrición enteral o parenteral^{13,16}. Es conveniente la administración de preparados vitamínicos del complejo B (vitamina B₁ 750 mg/día, vitamina B₆ 750 mg/día, vitamina B₁₂ 1.200 mg/día), así como ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg i.m./semana).

Tratamiento de las complicaciones

Se recomienda tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática (encefalopatía, ascitis, hemorragia digestiva) según las pautas habituales de cada centro.

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda

Nutrición adecuada: 30 kcal/kg y 1 g de proteínas/kg al día
Vitaminas: complejo B (B ₁ 750 mg/día, B ₆ 750 mg/día, B ₁₂ 1.200 mg/día), ácido fólico (15 mg/día) y vitamina K (10 mg/semana)
Prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia: clometiazol a dosis decrecientes
Tratamiento de las complicaciones: ascitis, encefalopatía, hemorragia digestiva e infecciones
Corticosteroides: 40 mg/día de prednisona por vía oral durante 1 mes, 20 mg/día una semana y 10 mg/día una semana (reevaluar a los 10 días del inicio del tratamiento)
Nutrición enteral o parenteral: cuando no se consiga una ingestión suficiente o cuando exista alguna contraindicación para los corticosteroides
Otras medidas:
Consulta a la unidad de alcoholología
Consulta a dietética
Control analítico al menos semanal
Pentoxifilina (400 mg/3 veces al día) como tratamiento alternativo a los corticosteroides
Evaluar nuevos tratamientos dentro de ensayos clínicos controlados

Tabla 2. Evaluación de la gravedad de la hepatitis alcohólica

Índice o función discriminante de Maddrey:

FD: $4,6 \times \text{tiempo de protrombina (segundos)} + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$

Índice o función discriminante de Maddrey modificado:

FD: $4,6 \times [\text{tiempo protrombina paciente} - \text{tiempo protrombina control (segundos)}] + \text{bilirrubina (mg/dl)}$

MELD:

$3,8 \times \log_e (\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{creatinina mg/dl})$

Índice de Glasgow:

	Puntuación		
	1	2	3
Edad	< 50	> 50	-
Leucocitos (10 ⁹ /l)	< 15	> 15	-
Urea (mmol/l)	< 5	> 5	-
Protrombina (ratio)	< 1,5	1,5-2	> 2
Bilirrubina (μmol/l)	< 125	125-250	> 250

Índice ABIC

$(\text{edad} \times 0,1) + (\text{bilirrubina} \times 0,08) + (\text{creatinina} \times 0,3) + (\text{INR} \times 0,8)$

Lectura rápida



En los últimos años se han desarrollado y validado otros índices pronósticos, entre los que destaca el ABIC, que tiene en cuenta cuatro variables (edad, bilirrubina, INR y creatinina) y permite estratificar a los pacientes con HA en tres grupos de riesgo que predicen la mortalidad a los 3 meses y al año del diagnóstico.

La abstinencia de alcohol es un factor pronóstico clave a corto y medio plazo en los pacientes con HA. El tratamiento de deshabitación debe iniciarse con una intervención conductual corta durante el ingreso y proseguir de forma ambulatoria.

Las medidas de carácter general, especialmente el soporte nutricional, y el tratamiento de las complicaciones son básicos para mejorar el pronóstico de la HA. Es fundamental la detección precoz y el tratamiento de la insuficiencia renal y de las infecciones.

Los corticosteroides siguen siendo el único tratamiento recomendado en las guías clínicas para la HA grave. La pauta de administración es de 40 mg de prednisona/día durante 4 semanas seguido de dosis decrecientes durante otras 2 semanas.



Lectura rápida



Si al cabo de una semana no se observa una respuesta clara manifestada por un descenso de la cifra de bilirrubina, debe replantearse el tratamiento con corticosteroides, ya que su continuidad posiblemente no tendrá un efecto beneficioso y, por el contrario, favorecerá el desarrollo de infecciones graves.

En los casos en que los corticosteroides estén contraindicados o en los que no se observe una respuesta, la pentoxifilina (1.200 mg/día) o la nutrición enteral o parenteral durante 4 semanas son las mejores alternativas terapéuticas.

Los fármacos con efecto anti-TNF se han abandonado por su asociación con infecciones graves. La diálisis con albúmina (MARS) puede ser eficaz en algunos casos, aunque es un tratamiento costoso y que requiere una tecnología compleja. Otros tratamientos basados en nuevas dianas terapéuticas aún no se han introducido en la clínica.

En la actualidad la HA grave no es una indicación de trasplante hepático debido a la falta de un período previo de abstinencia. Los resultados de un estudio piloto francés y de otros que están en fase de desarrollo pueden hacer reconsiderar la indicación del trasplante en algunos casos seleccionados de HA grave.

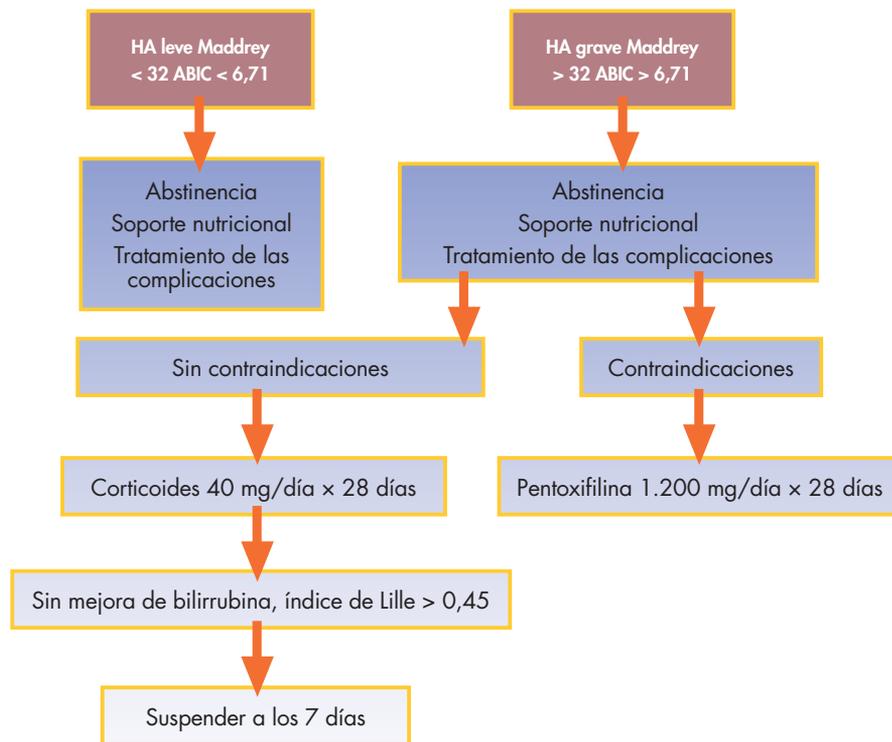


Figura 1. Esquema del tratamiento de la hepatitis alcohólica.

El desarrollo de insuficiencia renal, en especial de síndrome hepatorenal, es frecuente en los pacientes con HA grave y es el factor pronóstico más desfavorable durante el ingreso. Por lo tanto, se recomienda evitar la depleción hidrosalina, el uso de fármacos nefrotóxicos y prevenir y tratar precozmente las infecciones. Se recomienda monitorizar estrechamente la diuresis y la presión venosa central en casos graves. No hay estudios sobre la utilidad de la seroalbúmina en estos pacientes. Las infecciones bacterianas son muy frecuentes, y es conveniente su detección precoz para iniciar tratamiento. Aunque no existen evidencias de que la profilaxis antibiótica sea de utilidad en estos enfermos, se recomienda administrar norfloxacino oral en pacientes ingresados con ascitis. En todo caso, ante cualquier duda acerca de la existencia de una infección, se recomienda una investigación clínica y microbiológica exhaustiva, que incluya hemocultivos, cultivo de orina y del líquido ascítico.

Tratamientos específicos

Corticoides

Los corticoides son el único tratamiento recomendado en las guías clínicas para los casos graves de HA¹⁶. Pese a ello, su empleo todavía

es controvertido y muchos pacientes no presentan una respuesta positiva a estos¹⁷. El fundamento de su utilización se basa en los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores de este fármaco. Tradicionalmente, la administración de corticosteroides se ha recomendado en los pacientes con un factor discriminante superior a 32 o con un índice de ABIC > 6,71. La pauta propuesta es una dosis diaria de 40 mg de prednisona durante 4 semanas, seguida de dosis decrecientes durante otras 2 semanas^{16,18}. La principal causa de muerte de los pacientes con HA tratados con corticoides, tanto durante el ingreso hospitalario como en las primeras semanas después del alta, son las infecciones bacterianas. En este sentido, existen estudios que indican que en los pacientes en quienes la bilirrubina no disminuye alrededor de un 25% a los 7 días de tratamiento, debería suspenderse el tratamiento esteroideo por falta de eficacia y por el hecho de favorecer las infecciones graves¹⁹. Para identificar a estos pacientes puede utilizarse el modelo de Lille (www.lillemodel.com), que incorpora las concentraciones de bilirrubina plasmática a los 7 días del tratamiento, además de los parámetros analíticos basales al comienzo²⁰. Se recomienda suspender el uso de corticoides en los pacientes con un índice de Lille > 0,45, ya que el riesgo de infección en estos pacientes supera el 40%. En estos casos, la administración de pentoxifilina también se ha mostrado ineficaz²¹. No existe consenso acerca

de las contraindicaciones al uso de corticoides en el momento del ingreso en los pacientes con una HA grave²². La hemorragia digestiva por úlcera péptica y las infecciones bacterianas graves, así como las infecciones fúngicas, y la existencia de pancreatitis podrían considerarse contraindicaciones relativas.

Terapia nutricional

Ya se ha indicado que la mala nutrición calórico-proteica es muy frecuente en los pacientes con HA y que la obtención de un balance nitrogenado positivo mejora el pronóstico de estos pacientes²³. Varios estudios controlados han demostrado la eficacia de la nutrición en pacientes con HA, y se ha observado, en general, un efecto beneficioso sobre los parámetros nutricionales y sobre la función hepática, pero sin cambios en la mortalidad²⁴. Un estudio reciente que comparó la nutrición enteral y los corticoides demostró que la mortalidad durante la hospitalización fue similar en ambos grupos, con tendencia a una menor mortalidad durante el año de seguimiento entre los pacientes tratados con nutrición enteral²⁵. Faltan estudios que demuestren un efecto sinérgico de ambos tratamientos, como se observó en un estudio piloto²⁶. La nutrición, tanto parenteral como enteral, es bien tolerada por los pacientes con una HA grave, sin que se asocie a una mayor incidencia de ascitis, encefalopatía o infecciones.

En casos de desnutrición severa, se recomienda la instauración de una pauta de nutrición enteral, consistente en la administración de 2.000 kcal/día y de 26 a 35 g/l de aminoácidos a través de una sonda nasogástrica tipo Silk y en infusión continua mediante una bomba peristáltica. En caso de intolerancia o contraindicación a la nutrición enteral (p. ej. disminución del nivel de conciencia), se recomienda nutrición parenteral. La pauta aconsejada de nutrición parenteral es de 2 l de una solución de dextrosa al 10% con 26 a 35 g/l de aminoácidos durante 1 mes, manteniendo además la dieta hospitalaria.

Pentoxifilina

La pentoxifilina es un fármaco antioxidante y antifibrinogénico que presenta actividad anti-TNF α , un conocido mediador de la HA. Existen dos estudios que indican que su empleo mejora la supervivencia de pacientes con HA grave y que previene el desarrollo de síndrome hepatorenal²⁷. Aunque su utilidad debe ser contrastada en series más amplias, su uso parece razonable en pacientes que presentan alguna contraindicación al empleo de corticosteroides. Las dosis recomendadas son de 1.200 mg/día durante 2-3 meses y no suele asociarse a efectos adversos destacables.

Tratamientos experimentales

El balance entre aplicabilidad, eficacia y efectos secundarios de los corticoides hace que este tratamiento diste mucho de ser el ideal en la HA. Ello ha suscitado la necesidad de ensayar nuevos tratamientos, sin que hasta ahora hayan demostrado su eficacia. Cualquier nuevo tratamiento debe utilizarse en el contexto de estudios clínicos controlados. Es importante estratificar a los pacientes en relación con su grado de riesgo (intermedio o elevado de acuerdo con el índice AIBC), tanto en el momento de su inclusión como a la hora de analizar los resultados.

Los fármacos con efecto anti-TNF α (infliximab, etanercept) han sido abandonados dada la incidencia de efectos adversos graves y la elevada mortalidad relacionada con infecciones bacterianas^{28,29}. También hay que tener en cuenta que el TNF es necesario para la regeneración hepática, por lo que un tratamiento que lo neutralice completamente puede tener efectos contraproducentes. Hasta la actualidad los antioxidantes no han demostrado su eficacia, aunque un estudio reciente muestra que los pacientes con HA tratados con la asociación de corticoides y n-acetilcisteína tienen una mayor supervivencia inmediata que los pacientes tratados sólo con corticoides³⁰. Otros tratamientos más agresivos, como el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS), que consiste en dializar la sangre del paciente frente a una solución de albúmina para tratar de eliminar las sustancias y toxinas que circulan ligadas a esta, se han utilizado de manera experimental en series cortas de pacientes con HA grave, observándose una disminución de las concentraciones de bilirrubina y del grado de encefalopatía^{31,32}. Esta técnica podría ser una alternativa en algunos casos seleccionados, aunque su eficacia debe ser confirmada.

Trasplante hepático

La elevada mortalidad de la HA grave a corto y medio plazo, incluso en los pacientes que permanecen abstinentes, hace que se haya planteado en muchas ocasiones la oportunidad del trasplante hepático (TH) en estos pacientes. Un estudio piloto realizado en Francia con el propósito de evaluar el TH en pacientes con HA grave y unos criterios de inclusión muy restrictivos, como edad, primera descompensación de su enfermedad hepática, arraigo social y soporte familiar³³, ha mostrado resultados excelentes, aunque deben ser confirmados en series más amplias. Actualmente la HA no se considera una indicación de TH por el hecho de que existe un consumo de alcohol reciente, y ello com-

Bibliografía recomendada

Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2758-69.

Revisión reciente y muy completa sobre los diferentes aspectos, fisiopatología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la hepatitis alcohólica. Destacan el apartado sobre los mecanismos del daño hepático por alcohol, cuyo conocimiento puede dar lugar a nuevas dianas terapéuticas y la revisión de los distintos tratamientos.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2010;51:307-28.

Guía clínica conjunta de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado y de la Asociación Americana de Gastroenterología publicada hace unos meses y que establece las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol.



Bibliografía recomendada

Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60:255-60.

Artículo en el que analizan conjuntamente el efecto de los corticosteroides en la hepatitis alcohólica grave en los últimos 5 estudios controlados.

En él se confirma que los corticosteroides mejoran la supervivencia a corto plazo de los pacientes, en relación con los que recibieron placebo. El estudio también confirma la validez del modelo de Lille para establecer la respuesta al tratamiento.

Dominguez M, Rincón D, Abinales JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2747-56.

Este artículo describe el índice ABIC, actualmente validado en otras poblaciones, para estratificar a los pacientes con HA en tres grupos según la supervivencia a corto y medio plazo. Asimismo, efectúa un análisis comparativo entre los diferentes índices pronósticos.

porta incertidumbre respecto a la conducta del paciente tras el TH. Además, las complicaciones que presentan estos pacientes pueden gravar la morbimortalidad del trasplante. El tema es objeto de debate y es muy posible que en los próximos años cambien los criterios para el TH, al menos en algunos casos seleccionados^{34,35}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis

- Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2758-69.
- Sorbi B, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1018-22.
- Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:3-13.
- Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2010;16:4905-12.
- MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis*. 1986;6:221-32.
- Rincón D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:841-8.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75:193-9.
- Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy inpatients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1989;110:685-90.
- Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Mennon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:353-8.
- Verma S, Ajudia K, Mendler M, Redeker A. Prevalence of septic events, type 1 hepatorenal syndrome, and mortality in severe alcoholic hepatitis and utility of discriminant function and MELD score in predicting these adverse events. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1637-43.
- Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut*. 2005;54:1174-9.
- Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*. 2007;56:1743-6.
- Dominguez M, Rincón D, Abinales JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2747-56.
- Saitz R, Palfai TP, Cheng DM, Horton NJ, Freedner N, Dukes K, et al. Brief intervention for medical inpatients for unhealthy alcohol use: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:167-76.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli, Cardone A, Vonghio L, Mirijello 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. *Lancet*. 2007;370:1915-22.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307-28.
- Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis-a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1167-78.
- Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011;60:255-60.
- Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbone N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels (ECBL) is an important prognostic factor in severe biopsy-proven alcoholic hepatitis (AH) treated with prednisolone. *Hepatology*. 2003;38:1363-9.
- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007;45:1348-54.
- Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevot H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2008;48:465-70.
- Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Camba-Delcambre V, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009;137:541-8.
- Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:357-73.
- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: A reexamination of data from two Veterans Administration cooperative studies. *Alcoholism Clin Exp Res*. 1995;19:635-41.
- Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballería J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Parés A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology*. 2000;32:36-42.
- Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuñiga 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.
- Akkriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
- Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390-7.
- Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel C, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of Etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1953-60.
- Nguyen-Khac E, Thevenot, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Treatment of severe acute alcoholic hepatitis (AAH) with corticoids plus n-acetyl cysteine (C + NAC): a multicenter, randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2009;50 Suppl:346A-7A.
- 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;38:24-31.
- Wolf B, Machill K, Schumacher D, Schulzki I. MARS dialysis in decompensated alcoholic liver disease: a single center experience. *Liver Transpl*. 2007;13:1189-92.
- Castel H, Moreno C, Antonini TA, Duclos-Vallée JC, Dumortier J, Leroy V, et al. Early transplantation improves survival of non-responders to steroids in severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 month rule of abstinence. *Hepatology*. 2009;50 Suppl:307A-8A.
- Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: past, present, and future. *Liver Transpl*. 2007;13:190-2.
- Dureja P, Lucey MR. The place of liver transplantation in the treatment of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2010;52:759-64.