

Neira-Moreno, Jessica Paola

Jessica Paola Neira-Moreno
jeyneira@hotmail.es
Universidad de Santander, Colombia

Hepatología
Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 2, núm. 1, 2021
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 07 Julio 2020
Aprobación: 18 Noviembre 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7743847002/>

DOI: <https://doi.org/10.52784/27112330.127>

EDIMECO



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: La enfermedad hepática por alcohol es una de las enfermedades hepáticas más prevalentes en todo el mundo, y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. La enfermedad puede progresar desde estadios leves, como el hígado graso alcohólico, hasta condiciones severas que incluyen cirrosis y, en algunos casos, carcinoma hepatocelular. A su vez, la esteatohepatitis alcohólica grave es una presentación aguda de la enfermedad hepática por alcohol asociada con una alta mortalidad. A pesar del tratamiento, entre el 30% y el 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica grave finalmente fallecen. En los casos de enfermedad avanzada, el trasplante hepático puede ser la única opción para la supervivencia del paciente. El trasplante por hepatitis alcohólica ha sido un tema controvertido, y algunos países todavía aplican la “regla de los 6 meses”, en la que se requiere este tiempo de abstinencia de alcohol antes de la cirugía. Estudios recientes recomiendan el trasplante de hígado en casos de hepatitis alcohólica grave que no responden a las terapias médicas, incluso sin el período de abstinencia requerido, ya que la mayoría de estos pacientes fallecen antes de 6 meses. Se requieren más estudios para apoyar la selección de los pacientes idóneos para trasplante hepático con un periodo de abstinencia menor de 6 meses. La prevención y el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica debe ser integral, con un abordaje multidisciplinario que incluya el manejo de la dependencia al consumo de alcohol, al igual que el manejo farmacológico o quirúrgico, de acuerdo con la necesidad de cada paciente.

Palabras clave: hepatitis alcohólica, hígado graso, cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante de hígado.

Abstract: Alcoholic liver disease is one of the most prevalent liver diseases worldwide, and a major cause of morbidity and mortality. The disease can progress from mild stages, such as alcoholic fatty liver, to severe conditions including cirrhosis, and in some cases hepatocellular carcinoma. Furthermore, severe alcohol steatohepatitis and alcoholic cirrhosis can lead to alcoholic hepatitis, which is an acute presentation of alcoholic liver disease associated with high mortality. Despite treatment, between 30% and 50% of patients with severe alcoholic hepatitis eventually die. In the case of advanced disease, liver transplantation may be the only option for patient survival. Transplantation for alcoholic hepatitis has been a controversial topic, and some countries still apply the “6-month rule”, in which this time of alcohol abstinence is required prior to surgery. Emerging studies are recommending liver transplantation in severe alcoholic

hepatitis not responding to medical therapies even without the required abstinence period, since the majority of these patients would die within 6 months. Further studies are needed to help refine the selection of suitable patients who have been abstinent for less than 6 months. Prevention and treatment of alcoholic liver disease must be comprehensive, with a multidisciplinary approach that includes the management of alcohol dependence, as well as pharmacological or surgical options according to the needs of each patient.

Keywords: alcoholic hepatitis, fatty liver, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplantation.

INTRODUCCIÓN

El alcohol es un hepatotóxico que puede generar diversos grados de afectación hepática, que incluyen esteatosis, hepatitis alcohólica (HA), fibrosis y cirrosis, con el consecuente aumento del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) [1,2]. El exceso de alcohol constituye un factor de riesgo significativo para la morbilidad mundial; se estima que entre 40 a 80 g/día en hombres y de 20 a 40 g/día en mujeres, durante un periodo de más de 10 años, son necesarios para la aparición de algún grado de enfermedad hepática por alcohol (EHA), siendo la cirrosis hepática el estadio final, caracterizado por la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración que llevan a la alteración vascular y funcional del hígado, con las consecuentes complicaciones como son las relacionadas con la hipertensión portal, la insuficiencia hepática y el desarrollo de CHC [3-5]. Además, los pacientes pueden desarrollar HA grave, la cual tiene altas tasas de mortalidad y puede requerir trasplante hepático (TH) como única alternativa de supervivencia [6].

La EHA precoz es relativamente silenciosa y los pacientes son diagnosticados usualmente en las fases tardías de la enfermedad, cuando ya se ha desarrollado la ictericia o las complicaciones, por lo tanto, es de gran importancia detectar esta enfermedad en las etapas más tempranas [6]. La cuantificación del consumo de alcohol en estos pacientes puede ser de utilidad para instaurar un seguimiento.

Cuando se habla de EHA también se debe hablar y comprender como una enfermedad psiquiátrica crónica, con fuerte impacto en el ámbito emocional, físico y social del individuo [6-9]. Los costos socioeconómicos del abuso de alcohol incluyen baja productividad laboral, violencia, gastos hospitalarios y accidentes, por lo tanto, el paciente debe manejarse de manera integral [10].

En general, el TH se reserva exclusivamente para la enfermedad hepática potencialmente mortal, la cual se puede calcular por medio de escalas que ofrecen un pronóstico de supervivencia sin trasplante, siendo el índice de MELD el modelo pronóstico de elección en estos casos [2,11]. El TH en pacientes con EHA ha venido cobrando fuerza en los últimos años a pesar de la reticencia inicial a trasplantar estos pacientes, debido a la percepción de que el paciente con dependencia al alcohol es responsable de su enfermedad [1,12]. Hoy en día, la EHA es la principal causa de enfermedad hepática en las listas de trasplante en Estados Unidos, probablemente en su mayoría debido a la HA [13].

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EHA

La EHA es una de las enfermedades hepáticas más prevalentes a nivel mundial. La estimación de la prevalencia es difícil de establecer debido a los estadios asintomáticos de esta; sin embargo, en sus estadios más avanzados puede llegar a ser causa importante de morbilidad mundial [3,9]. Casi 2 mil millones de personas consumen alcohol a nivel mundial y cerca de 75 millones son diagnosticadas con problemas asociados al consumo de licor, y están en riesgo de desarrollar EHA [14]. De acuerdo con el proyecto GBD (del inglés,

Global Burden of Disease), en 2016 hubo 1.256.900 muertes por cirrosis y enfermedad hepática crónica; de ellas, el 27% asociadas al consumo de alcohol [15]. Además, se ha observado un aumento de la mortalidad por EHA del 15% en los individuos entre los 25 y 34 años de edad, en los últimos 10 años [16], y se espera que estas tendencias continúen aumentando en los próximos años [17].

En el análisis retrospectivo publicado por Dang y colaboradores [18], entre 2007 y 2017, el número de adultos con EHA en listas de espera para TH en Estados Unidos aumentó 63,4%, en tanto que el CHC asociado a la enfermedad aumentó un 178%. En Colombia, a partir de datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), durante el periodo 2008 a 2017, la mortalidad asociada a EHA fue mayor en individuos con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, representando una tasa de mortalidad de 56,33 por cada millón de habitantes; además, se evidenció una diferencia significativa entre los dos sexos, con una mortalidad 7,65 veces mayor para el sexo masculino. Dentro de los departamentos que registraron mayor número de defunción por hepatopatía alcohólica se encontraban Bogotá D.C., Antioquia y Santander [19].

El grado de compromiso y tiempo de evolución de la EHA dependen de la interacción de factores de riesgo conductuales, ambientales y genéticos [13,20]. La presencia de otras enfermedades hepáticas, como infección por virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), hemocromatosis hereditaria y esteatohepatitis no alcohólica, entre otras, se asocia con un riesgo mayor de progresión de la enfermedad. Otros factores, como los genéticos, el estrés oxidativo, la obesidad y el consumo de tabaco, también se han visto implicados [15]. Dentro de los factores genéticos, las alteraciones en las enzimas encargadas del metabolismo del alcohol, como la alcohol deshidrogenasa (ADH) y la aldehído deshidrogenasa, predisponen a mayor susceptibilidad de daño hepático asociado a este tóxico; incluso se evidencian diferencias respecto al sexo, ya que las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar EHA debido a la menor cantidad de ADH gástrica que producen, en comparación con el sexo masculino. Sin embargo, la enfermedad es más frecuente en hombres porque son dos veces más propensos al abuso de alcohol [1,6-8,10,19-21].

FISIOPATOLOGÍA DE LA EHA

El hígado metaboliza el etanol a acetaldehído mediante las enzimas ADH y citocromo P450 2E1 (CYP2E1); esta última se ha caracterizado por aumentar su actividad en los consumidores crónicos de alcohol, llevando a un incremento de las especies reactivas de oxígeno que afectan el ADN [3]. El acetaldehído, como producto de la oxidación del etanol, es considerado tóxico y mutagénico por su acción directa en la alteración del ADN y su capacidad de inhibir la reparación y metilación de este; además, se debe resaltar su gran potencial cancerígeno acumulativo, el cual explica el aumento en la probabilidad de desarrollar CHC con respecto a la cantidad y tiempo de consumo de alcohol [15,22-24].

Una de las manifestaciones fisiopatológicas más tempranas debidas al consumo crónico de alcohol es la acumulación de grasa en los hepatocitos (esteatosis hepática), la cual puede progresar a esteatohepatitis alcohólica, donde ya se hace evidente la inflamación hepática y frecuentemente se acompaña de fibrosis. La esteatosis hepática generalmente es reversible si se suspende totalmente el consumo de licor, pero si este persiste, podrá conducir al desarrollo de cirrosis hepática y CHC (**figura 1**). Es importante recalcar que los pacientes con EHA, con o sin cirrosis, pueden desarrollar signos y síntomas de hepatitis alcohólica, la cual se asocia con un pronóstico pobre [15].

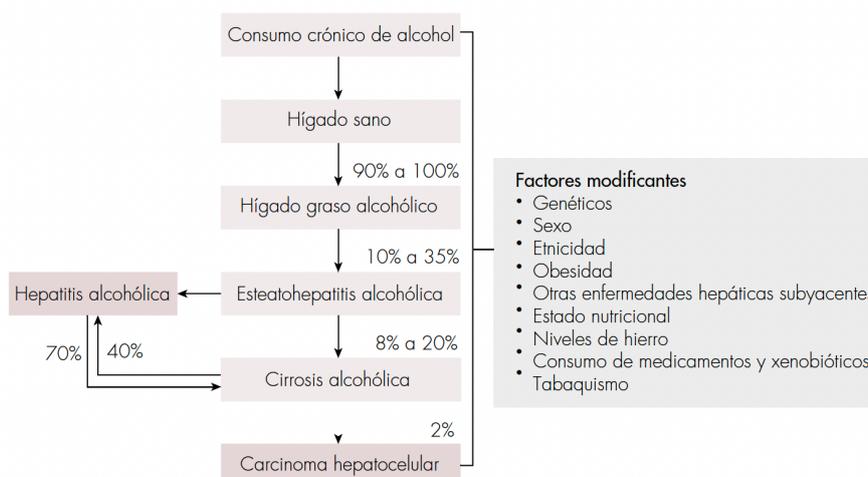


FIGURA 1.

Historia natural de la enfermedad hepática por alcohol (EHA). Como resultado del consumo excesivo de alcohol, la progresión de la EHA comienza con el desarrollo de hígado graso en el 90% a 100% de los individuos, el cual se caracteriza por esteatosis hepática. De estos, entre el 10% al 35%, si continúan consumiendo alcohol de forma crónica, van a desarrollar esteatohepatitis alcohólica. Esta condición progresa lentamente a cirrosis hepática, la cual, a su vez, puede conducir al desarrollo de carcinoma hepatocelular. La mayoría de las hepatitis alcohólicas ocurren en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis hepática. Otros factores influyen en la progresión de la enfermedad. Tomada y adaptada de Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:16 [15].

DIAGNÓSTICO DE LA EHA

El diagnóstico clínico de la EHA se dificulta con frecuencia, ya que los pacientes generalmente no muestran síntomas hasta que no desarrollan una enfermedad avanzada. Debe sospecharse cuando se documenta un consumo de alcohol >20 g/día en las mujeres y >30 g/día en los hombres, junto con la presencia de cambios clínicos que sugieran daño hepático [9]. Los pacientes con enfermedad temprana, como sucede en aquellos con hígado graso alcohólico o con esteatohepatitis alcohólica leve o moderada, pueden tener signos de enfermedad durante una evaluación médica de rutina. Por otra parte, los pacientes con EHA avanzada que desarrollan esteatohepatitis alcohólica severa, fibrosis avanzada y/o cirrosis hepática pueden presentar manifestaciones clínicas inespecíficas y tener un amplio espectro de signos y síntomas, y se debe sospechar ante un síndrome icterico de instauración rápida, que puede estar asociado con astenia, letargo, anorexia, dolor en hipocondrio derecho y fiebre [1,2]. También se puede hacer manifiesta por medio del desarrollo de complicaciones de la cirrosis, tales como encefalopatía, ascitis, hemorragia de vías digestivas altas e infecciones bacterianas [2,4,7]. En el examen físico se pueden evidenciar en estos pacientes estigmas de hepatopatía crónica, como telangiectasias, ginecomastia, ascitis, desnutrición proteico-calórica y rubor facial [7].

Los marcadores biológicos utilizados para evaluar el consumo de alcohol no son de mucha utilidad como herramienta diagnóstica, pero sí pueden ser útiles para el manejo de los pacientes con EHA. Con frecuencia se presenta un aumento de la enzima gamma glutamil transferasa (GGT), con valores que pueden llegar hasta 3.000 U/L; sin embargo, la GGT elevada también se puede encontrar en otras condiciones, como son la enfermedad hepática colestásica y la enfermedad hepática inducida por medicamentos (DILI), entre otras.

Adicionalmente, en prácticamente todos los estadios de EHA se puede encontrar la relación AST/ALT >1, siendo >2 en el 70% de los pacientes [15].

En cuanto a la evaluación de la fibrosis en la EHA, esta puede determinarse por FibroScan, y se ha observado que la rigidez hepática se correlaciona con el estadio de fibrosis determinado histológicamente; un valor <6 kPa se considera normal y usualmente excluye fibrosis [15]. Los marcadores biológicos, como la relación AST/ALT [25], el tiempo de protrombina [26], y los índices APRI y FIB-4 [27], entre otros, tienen menos utilidad que el FibroScan, pero son una opción cuando no se dispone de este, y por lo general pueden diferenciar una fibrosis leve de una avanzada. Finalmente, el uso de la biopsia hepática para el diagnóstico de EHA puede ser de utilidad para determinar el estadio de la EHA y el pronóstico en la HA [9,15].

Hepatitis alcohólica (HA)

La HA es una causa importante de mortalidad debido a la rápida progresión a fibrosis, la cual varía entre el 30% y el 50% a 3 meses, incluso si los pacientes reciben tratamiento [28]; esto, sumado a las exigencias de la “regla de los 6 meses” aplicada en algunos centros que requieren una abstinencia de alcohol de 6 meses, previa a la cirugía, explica el alto riesgo de mortalidad en estos pacientes [9].

El diagnóstico de HA aguda es básicamente clínico. Se caracteriza por la presencia de ictericia, con o sin otras manifestaciones de descompensación hepática, como ascitis o encefalopatía, en los pacientes con abuso de alcohol [9]. Se deben tener en cuenta y descartar los diagnósticos diferenciales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis virales o inducida por fármacos, absceso hepático, colangitis, hepatitis autoinmune y patologías obstructivas de la vía biliar [12,21]. A nivel de laboratorio se caracteriza por bilirrubina total >3 mg/dL, AST >50 UI/mL (usualmente <300 UI/mL), y una relación AST/ALT >1,5 [29]. La biopsia hepática puede ser de ayuda para el diagnóstico [15] e histológicamente se manifiesta con presencia de esteatosis, balonamiento de los hepatocitos e infiltrado inflamatorio [29]. Las pruebas de imagen pueden contribuir a descartar determinadas patologías, y de la misma manera, indicar la presencia de cirrosis hepática al evidenciar un hígado de superficie nodular, esplenomegalia y circulación colateral [12].

Índices pronósticos en HA

Para determinar la severidad de la HA y el requerimiento de tratamiento específico, se ha venido utilizando el índice de Maddrey, el cual evalúa tres parámetros: los niveles de bilirrubina sérica total, el tiempo de protrombina (TP) del paciente y el TP del control, y se calcula como $4,6 \times (\text{TP del paciente} - \text{TP del control en segundos}) + \text{bilirrubina sérica en mg/dL}$; una puntuación ≥ 32 indica hepatitis alcohólica grave, con una mortalidad a un mes mayor al 20% o 30%, y es el umbral para iniciar tratamiento con esteroides [23,28]. En pacientes con HA leve o moderada, el tratamiento consiste en la abstinencia de alcohol y recomendar soporte nutricional, ya que se ha evidenciado que un rasgo común en este tipo de pacientes es la desnutrición proteico-calórica significativa, así como la falta de una variedad de vitaminas y minerales [11,30].

Otro de los parámetros con utilidad para predecir la mortalidad a corto plazo es el índice de Lille, el cual es un predictor de mortalidad a 6 meses para pacientes con HA grave tratados con esteroides, y permite identificar la respuesta después de 7 días de tratamiento [12,31]. Una puntuación >0,56 indica una falta de respuesta a la prednisolona y predice una tasa de supervivencia del 53% a un mes [32]; en estos casos el único tratamiento que ha mostrado eficacia es el TH [31,33].

El índice de MELD, definido como el modelo pronóstico para la enfermedad hepática en etapa terminal, se utiliza para determinar el pronóstico y priorizar los pacientes en espera de TH. Se calcula mediante una fórmula que incluye los valores en sangre de bilirrubina, creatinina y el INR. El resultado es un número con un rango entre 6 (mejor pronóstico) y 40 (peor pronóstico) [23]. En el contexto de una HA, un valor de

MELD ≥ 21 tiene una sensibilidad y especificidad del 75% para predecir una mortalidad a 90 días; con ese valor se recomienda iniciar prednisolona 40 mg/día [11,19,28,31].

El índice de ABIC se determina mediante una fórmula con la edad, bilirrubina, INR y creatinina, y estima el riesgo de mortalidad a 90 días. Clasifica a los pacientes con un riesgo de muerte bajo (0%), intermedio (30%) o alto (75%) [28]. Ha demostrado también ser un factor de predicción de complicaciones como ascitis y encefalopatía hepática [34].

Finalmente, el índice de Glasgow tiene en cuenta la edad, recuento de leucocitos, urea, TP/INR y bilirrubina, para calcular la mortalidad de los pacientes a corto plazo [35]. Un rango entre 5 y 7 predice una mortalidad del 7% a un mes, entre 8 y 9 una mortalidad del 21%, y entre 10 y 12 del 67% [36]. Este índice también puede identificar los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con corticosteroides; con un valor ≥ 9 se sugiere inicio de terapia con prednisolona [29,37].

Se ha encontrado que el uso combinado de los modelos estáticos (Maddrey, MELD, ABIC y Glasgow) y dinámicos (Lille), tiene mayor eficacia para determinar el pronóstico de los pacientes con HA, que cuando se utilizan de manera independiente [37,38]. En la **figura 2** se observa un algoritmo para el abordaje y manejo de la HA.

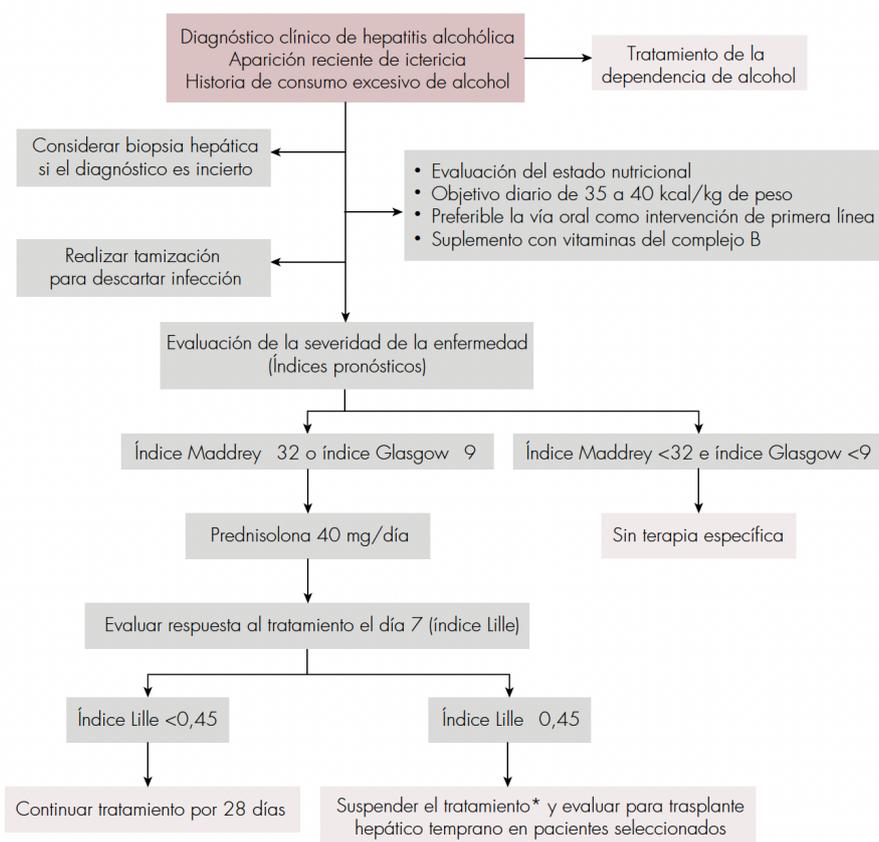


FIGURA 2.

Algoritmo para el abordaje y manejo de la hepatitis alcohólica. *Particularmente en respondedores nulos (índice Lille $\geq 0,56$). Tomada y adaptada de Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2018;69:154-181 [9].

TRASPLANTE HEPÁTICO EN EHA

La reticencia al TH en pacientes con EHA se ha evidenciado en la historia debido a la percepción de que el paciente con dependencia al alcohol es responsable de su enfermedad [1,12]. Se ha estimado que solo entre el 5% y el 10% de los candidatos a trasplante con EHA son seleccionados para la cirugía [39]. Inicialmente esta idea de “enfermedad autoinflingida”, en adición a la preocupación sobre la reincidencia al consumo de alcohol, la mala adherencia al manejo postrasplante y la consecuente lesión de tan valioso órgano, llevaron a evitar y rechazar a este grupo de pacientes como candidatos para trasplante [4,9,23,40].

La “regla de los 6 meses” también ha limitado el ingreso de los pacientes a la lista de espera. La aplicación estricta de este criterio llevó a un aumento en la mortalidad de los pacientes con HA grave, ya que su pronóstico de vida a 6 meses es muy bajo o casi nulo [1,41]. Por lo tanto, el TH en estos pacientes ha sido un tema muy debatido a lo largo de los años, reconociéndose por primera vez en 1983 como tratamiento para la enfermedad alcohólica avanzada en un reducido número de pacientes abstinentes y con indicadores clínicos de mal pronóstico [42]. En 1996, el Instituto Nacional de Salud (NIH, del inglés, *National Institutes of Health*), enfatizó la importancia de un enfoque multidisciplinario que incluyera un especialista médico con experiencia en el manejo de conductas adictivas, para el seguimiento de los pacientes con HA en lista de espera [43], y de manera complementaria, años más tarde, la conferencia de consenso dedicada a las indicaciones para el TH desarrollada en 2005, hizo la recomendación de integrar la enfermedad alcohólica a las demás patologías hepáticas, sin juicio de valor moral [20,33], ya que hasta ese año la HA era una contraindicación para el TH [39]. Desde entonces, el número de trasplantes en los pacientes con EHA continúa en aumento; en Europa para el año 2019 la cirrosis hepática asociada al consumo de alcohol se convirtió en la indicación más frecuente de trasplante hepático, en tanto que en Estados Unidos para el año 2017 representó el 28,7% de todos los trasplantes hepáticos [39]. En un centro en Colombia, donde se compararon las principales indicaciones para TH entre los periodos 2004-2010 y 2011-2016, se encontró que la indicación más frecuente en ambos periodos fue la cirrosis hepática alcohólica, representando cerca del 20% del total de trasplantes [44]. Adicionalmente, cada vez es más aceptado un periodo de abstinencia de 3 meses, lo cual también ha demostrado ser suficiente para observar si hay reversibilidad de la disfunción hepática [10,13,29,39,45], y se sabe que aquellos que en este periodo de tiempo no demuestran una evolución con tendencia a la mejoría, tendrán pocas probabilidades de sobrevivir sin un TH [10,11,19].

El uso de corticosteroides orales ha sido recomendado para el tratamiento de las formas graves de HA; sin embargo, el beneficio de este tratamiento es limitado, y la falta de respuesta a los corticosteroides se asocia con un riesgo de mortalidad entre 70% y 80% a 6 meses, con la gran mayoría de los pacientes falleciendo en los primeros 3 meses de instaurarse la enfermedad [29]. Varios estudios han demostrado el beneficio del TH en pacientes con HA que no responden al tratamiento. En 2011 se publicó un estudio francés que demostró un aumento significativo en la supervivencia de pacientes con HA grave no respondedores al ser sometidos a TH temprano, con una expectativa de vida 4,5 veces mayor que para aquellos con trasplante tardío, en particular con un índice de Lille entre 0,5 y 0,8, y con un MELD ≥ 32 [23]; un tema controvertido incluso actualmente por el tiempo de abstinencia que se ha requerido, pero que alentó a estudios adicionales en Europa y Estados Unidos [22,46]. Para el año 2018, Francia había adoptado este modelo por completo, mientras que en Estados Unidos, para el mismo año, ya representaba un aumento del 50% en los centros de trasplante [39]. Adicionalmente, en un estudio multicéntrico observacional en Estados Unidos, entre 2006 y 2017, se evaluó el trasplante temprano en 147 pacientes con HA grave, antes de cumplir los 6 meses de abstinencia, y se encontró una tasa de supervivencia del 94% a un año, y del 84% a 3 años. Además, se observó recaída en el consumo de alcohol postrasplante en el 28%, con el 11% consumiendo alcohol en exceso, y se encontró que la recaída era significativamente mayor en los pacientes más jóvenes [47].

El estudio de Mathurin y colaboradores [23] en 26 pacientes con HA refractarios al tratamiento, luego de una mediana de 13 días de espera, mostró una expectativa de vida mayor a 6 meses (77% versus 23%) y a 2

años (71% versus 23%), que los pacientes ajustados como controles que no recibieron trasplante, y a pesar de que uno de los pacientes trasplantados reinició consumo excesivo de alcohol nuevamente, no hubo pérdida del injerto durante el periodo de seguimiento. Esto ha convertido la HA refractaria al tratamiento en una nueva indicación para TH [29].

La utilidad del TH en la HA grave también fue demostrada en un estudio realizado por Singal y colaboradores [48], en el cual se trasplantaron 55 pacientes con HA grave entre 2004 y 2010, y fueron comparados con 165 pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica. Ambos grupos de pacientes tuvieron una supervivencia del injerto similar (75% versus 73%), al igual que supervivencia en general (80% versus 78%). Posteriormente, en un metaanálisis en 2018 [49] se incluyeron estudios de pacientes trasplantados por HA grave, al igual que estudios en donde se descubrió la HA en el explante. La supervivencia general fue del 85% a 6 meses, y la tasa de supervivencia de los pacientes trasplantados por HA fue similar a la de aquellos trasplantados por cirrosis alcohólica. En estos pacientes el 14% reinició el consumo de alcohol posterior al trasplante, un porcentaje muy similar al de aquellos trasplantados por cirrosis hepática. Finalmente, vale la pena mencionar que también se ha observado un resultado favorable del TH en los pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh C [15], en tanto que en los casos de EHA con alteración moderada de la función hepática no se recomienda por lo general el TH como abordaje inicial [50].

CONCLUSIONES

El trasplante en la EHA, y más específicamente en la HA, ha demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes, con un desenlace comparable al TH por otras etiologías. Actualmente no se cuenta con unos criterios específicos que limiten y seleccionen a la población óptima para TH, como ocurre con los criterios de Milán para el CHC. El establecimiento de un periodo de abstinencia previo al TH, y el manejo para la dependencia y rehabilitación, contribuyen como factores pronósticos para la aceptación y preservación del órgano; sin embargo, esto no debe ser un criterio excluyente para el trasplante.

La prevención y el tratamiento de la EHA debe ser integral, con un abordaje multidisciplinario que incluya el manejo de la dependencia al consumo de alcohol, al igual que el tratamiento farmacológico o quirúrgico de acuerdo con la necesidad de cada paciente. Se requieren estudios adicionales para determinar los criterios óptimos en la selección de pacientes candidatos a TH en el contexto de la EHA.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Juan Carlos Restrepo Gutiérrez por el apoyo y la asesoría brindada para la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Obed A, Bashir A, Stern S, Jarrad A. Severe acute alcoholic hepatitis and liver transplant: A never-ending mournful story. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:358-366. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0044>.
2. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2014;25:1526-1535. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu020>.
3. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354. <https://doi.org/10.1002/hep.21607>.
4. Burra P, Lucey MR. Trasplante hepático en la hepatopatía alcohólica. *Clin Liver Dis* 2014;2:98-102. <https://doi.org/10.1002/cld.284>.

5. Osna NA, Donohue TM, Jr., Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res* 2017;38:147-161.
6. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Enfermedad hepática por alcohol. Guías de práctica clínica. Documento de consenso auspiciado por la AEEH. *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:657-676. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.006>.
7. Testino G. Alcoholic hepatitis. *J Med Life* 2013;6:161-167.
8. Im GY, Kim-Schluger L, Shenoy A, Schubert E, Goel A, Friedman SL, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis in the United States-A single-center experience. *Am J Transplant* 2016;16:841-849. <https://doi.org/10.1111/ajt.13586>.
9. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-181. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>.
10. Rivera-Gutiérrez XJ, Cobos-Quevedo OdJ, Remes-Troche JM. Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual. *Gac Mex Oncol* 2016;15:231-239. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.007>.
11. Ríos D, Pereira D, Restrepo JC. Hepatitis alcohólica: revisión con énfasis en trasplante hepático y alternativas de tratamiento médico. *Rev Col Gastroenterol* 2015;30:420-430.
12. Veldt BJ, Lainé F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00228-8](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00228-8).
13. Im GY, Cameron AM, Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2019;70:328-334. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.11.007>.
14. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>.
15. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:16. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>.
16. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ* 2018;362:k2817. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2817>.
17. Julien J, Ayer T, Bethea ED, Tapper EB, Chhatwal J. Projected prevalence and mortality associated with alcohol-related liver disease in the USA, 2019-40: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020;5:316-323. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30062-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30062-1).
18. Dang K, Hirode G, Singal AK, Sundaram V, Wong RJ. Alcoholic liver disease epidemiology in the United States: A retrospective analysis of 3 us databases. *Am J Gastroenterol* 2020;115:96-104. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000380>.
19. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:330-336. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.04.007>.
20. Sanhueza E, Contreras J, Zapata R, Sanhueza M, Elgueta F, López C, et al. Evaluación comparativa entre MELD y Child-Pugh como escalas pronósticas de sobrevida en pacientes con cirrosis hepática en Chile. *Rev med Chile* 2017;145:17-24.
21. Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2009;27:239-240.
22. Brown RS. Transplantation for alcoholic hepatitis—Time to rethink the 6-month “rule”. *N Engl J Med* 2011;365:1836-1838. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1110864>.
23. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105703>.

24. Testino G, Burra P, Bonino F, Piani F, Sumberaz A, Peressutti R, et al. Acute alcoholic hepatitis, end stage alcoholic liver disease and liver transplantation: an Italian position statement. *World J Gastroenterol* 2014;20:14642-14651. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14642>.
25. Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos (ASSCAT). Hepatitis. Consecuencias hepáticas. Fibrosis. Barcelona, España: ASSCAT; 2019. Acceso 28 de mayo de 2020. Disponible en <https://asscat-hepatitis.org/consecuencias-hepaticas/fibrosis/>.
26. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1133-1141. <https://doi.org/10.1097/00042737-200210000-00015>.
27. Cequera A, García de León-Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79:187-199. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.05.003>.
28. Torok NJ. Update on alcoholic hepatitis. *Biomolecules* 2015;5:2978-2986. <https://doi.org/10.3390/biom5042978>.
29. Marot A, Moreno C, Deltenre P. Liver transplant for alcoholic hepatitis: a current clinical overview. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:591-600. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1775579>.
30. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N, et al. NASH leading cause of liver transplant in women: Updated analysis of indications for liver transplant and ethnic and gender variances. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1649-1659. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0088-6>.
31. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997;3:220-226. <https://doi.org/10.1002/lt.500030305>.
32. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-260. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.224097>.
33. Association française de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique and Association française pour l'étude du foie. Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais Des Congrès: text of recommendations (long version). *Liver Transpl* 2006;12:998-1011. <https://doi.org/10.1002/lt.20765>.
34. Almeida JR, Araújo RC, Castilho GV, Stahelin L, Pandolfi LR, Silva CQ. Usefulness of a new prognostic index for alcoholic hepatitis. *Arq Gastroenterol* 2015;52:22-26. <https://doi.org/10.1590/s0004-28032015000100006>.
35. 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;54:1174-1179. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.050781>.
36. Higuera-de la Tijera MF, Pérez-Hernández JL, Serralde-Zúñiga AE, Servín-Caamaño AI, Cruz-Palacios A, Bernal-Sahagún F, et al. Utilidad de tres escalas pronósticas para determinar mortalidad temprana en pacientes con hepatitis alcohólica en el Hospital General de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2010;75:281-286.
37. Veryan J, Forrest EH. Recent advances in alcoholic hepatitis. *Frontline Gastroenterol* 2020;11:133-139. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101104>.
38. Louvet A, Labreuche J, Artru F, Boursier J, Kim DJ, O'Grady J, et al. Combining data from liver disease scoring systems better predicts outcomes of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:398-406. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.044>.
39. Mathurin P, Lucey MR. Liver transplantation in patients with alcohol-related liver disease: current status and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:507-514. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30451-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30451-0).
40. Naciones Unidas. La Declaración Universal de Derechos Humanos. New York, USA: Naciones Unidas; 1948. Acceso 6 de abril de 2020. Disponible en <https://www.un.org/es/universal-declaration-human-rights/>.
41. Burra P, Zanetto A, Germani G. Liver transplantation for alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2018;10:46. <https://doi.org/10.3390/cancers10020046>.

42. U.S. Department of Health & Human Services. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984;4:107s-110s.
43. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, Lake JR, Lucey MR, Sorrell MF, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. *Liver Transpl Surg* 1997;3:347-350. <https://doi.org/10.1002/Lt.500030324>.
44. Santos-Sánchez OM, Muñoz OG, Marín-Zuluaga JI, Restrepo Gutiérrez JC. Trasplante hepático en un centro de Colombia: comparación de dos periodos. *Rev Colomb Gastroenterol* 2019;34:117-124. <https://doi.org/10.22516/25007440.391>.
45. Donckier V, Lucidi V, Gustot T, Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *J Hepatol* 2014;60:866-871. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.11.015>.
46. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci* 2019;20:2712. <https://doi.org/10.3390/ijms20112712>.
47. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of early liver transplantation for patients with severe alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2018;155:422-430. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.009>.
48. 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;55:1398-1405. <https://doi.org/10.1002/hep.25544>.
49. Marot A, Dubois M, Trépo E, Moreno C, Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0190823. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190823>.
50. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153-161. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00004>.