



Hepatopatía alcohólica

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN *pág. 8*TRATAMIENTO *pág. 12*HA y TRASPLANTE HEPÁTICO *pág. 20*

Puntos clave

La hepatopatía alcohólica (HA) es un complejo lesional que incluye 3 fases evolutivas: la esteatosis simple, la esteatohepatitis y la cirrosis.

El desarrollo de modelos experimentales de HA y de técnicas de ingeniería genética han sido fundamentales para conocer más acerca de los mecanismos patogénicos por los que se produce la lesión.

El acetaldehído, principal metabolito del alcohol, y el estrés oxidativo son los puntos clave en la aparición de la necroinflamación y la fibrosis hepática.

La práctica totalidad de individuos alcohólicos desarrollan una esteatosis hepática, pero la lesión progresa sólo en el 10-40% de ellos.

Aunque la cantidad de alcohol ingerida y el tiempo son determinantes, es probable que factores hereditarios y algunas condiciones como el sexo femenino, el estado de nutrición, la infección por el virus de la hepatitis C o la exposición a algunos fármacos intervengan en la susceptibilidad individual al alcohol.

Patogenia

MERCEDES PÉREZ-CARRERAS

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El consumo abusivo de bebidas alcohólicas es una de las causas más importantes de cirrosis hepática en los países desarrollados, en los que constituye un problema sanitario de primer orden^{1,2}. En la actualidad, existen numerosas evidencias epidemiológicas y experimentales que permiten considerar el alcohol etílico (etanol) como un tóxico hepático directo, capaz de producir en el hígado un espectro de lesiones evolutivas denominado "hepatopatía alcohólica" (HA), que incluye el hígado graso simple (esteatosis hepática) y la esteatosis acompañada de inflamación, con o sin fibrosis (esteatohepatitis), hasta la sustitución de la estructura normal del hígado por nódulos de regeneración (cirrosis) y la aparición del hepatocarcinoma^{3,4}. Hoy en día se sabe que la práctica totalidad de sujetos que abusan de este tóxico desarrollan un hígado graso y que la cantidad de alcohol ingerido (> 20 g/día en la mujer y 40-60 g/día en el varón) y el tiempo (generalmente durante más de 5 años) son factores determinantes. Sin embargo, solo el 10-40% de alcohólicos desarrollan una enfermedad hepática progresiva (fig. 1)^{2,4}. Investigaciones clínicas y epidemiológicas apoyan la hipótesis de que la HA es un proceso multifactorial en el que influyen los efectos dañinos del alcohol y su metabolismo, y factores condicionantes que incluyen la susceptibilidad individual.

Metabolismo del etanol

Aunque puede ser producido en cantidades mínimas por los mamíferos y algunas bacterias intestinales, el alcohol es un producto extraño al organismo que, una vez ingerido, es rápidamente absorbido por el estómago y el intestino delgado, desde donde se distribuye

por todo el agua corporal. El 10% del alcohol absorbido es eliminado por los riñones, los pulmones y la piel. El resto lo metaboliza el hígado, donde presenta 2 procesos oxidativos durante los que se producen acetaldehído (AcH) y acetato, que finalmente se incorpora en forma de acetilcoenzima A al ciclo de Krebs^{5,6}. Dentro del hepatocito existen 3 sistemas enzimáticos capaces de oxidar el etanol a AcH (fig. 2): *a*) vía alcohol-deshidrogenasa (ADH), en el citosol; *b*) el sistema microsomal oxidativo (MEOS), en el retículo endoplásmico y, *c*) vía catalasa, en los microsomas.

Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa

Es la vía principal en la oxidación del alcohol in vivo. Se trata de una metaloenzima dimerica dependiente del cinc, que utiliza la nicotinamida-adenina (NAD) como cofactor y que, además de en el hígado, también se encuentra en pequeñas cantidades en otros órganos como el estómago, el intestino delgado, el riñón y el cerebro. La ADH no es una enzima única. Por electroforesis se han identificado 5 clases de isoenzimas (I a V), que se producen en 7 locus genéticos diferentes y que se diferencian según su afinidad por el alcohol (tabla 1). En el hígado predominan aquellas con mayor afinidad por este tóxico, lo que explica que el metabolismo del alcohol sea casi exclusivamente hepático⁷⁻⁹. En la mucosa gástrica se han identificado también 3 isoenzimas de la ADH que degradan parte del alcohol ingerido, cuya actividad está disminuida en los alcohólicos y gastrectomizados e inhibida por los salicilatos y antihistamínicos H₂^{2,3}.

Sistema microsomal de oxidación del etanol

Es el mecanismo principal de adaptación en el alcoholismo crónico, cuando se satura la capacidad de la ADH. La fracción inducible por el

Lectura rápida



El consumo excesivo de etanol es una de las causas más importantes de cirrosis hepática y, por ello, un problema sanitario de primer orden.

El alcohol es un tóxico hepático directo capaz de producir un espectro de lesiones evolutivas denominado "hepatopatía alcohólica" (HA), que incluye la esteatosis simple, la esteatohepatitis y la cirrosis.

El 90-100% de alcohólicos desarrolla una esteatosis hepática simple o "hígado graso", pero sólo en el 15-40% de ellos la lesión progresa a estadios más avanzados.

El desarrollo de modelos experimentales ha permitido avanzar en los conocimientos de la patogenia de la HA, aunque hasta el momento no ha sido posible reproducir las lesiones más avanzadas en animales.

Actualmente, se acepta que la HA es un proceso multifactorial en el que influyen los efectos dañinos del alcohol y de su metabolismo, así como factores de susceptibilidad individual.

El etanol se metaboliza fundamentalmente en el hígado, donde se oxida a acetaldehído (AcH) y acetato por las enzimas alcohol-deshidrogenasa y aldehído-deshidrogenasa, respectivamente, proceso en el que se altera el equilibrio redox NAD/NADH.

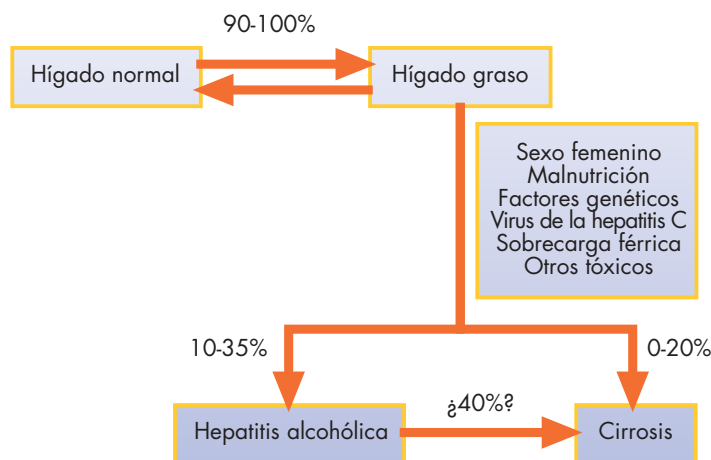


Figura 1. Espectro de lesión hepática producida por el abuso de alcohol y factores condicionantes para su desarrollo.

alcohol en el hombre se denomina CYP2E1 y su hipertrofia conlleva la aparición de radicales libres de oxígeno (ROL) como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el anión superóxido (O^{\bullet}) y el más tóxico de ellos, el radical hidroxilo (OH^{\bullet})^{6,10}.

Vía de la catalasa

Situada en los peroxisomas y en las mitocondrias de los hepatocitos, su papel en la oxidación del alcohol en condiciones normales es mínimo (2%)³.

Efectos tóxicos del etanol y de su metabolismo

Formación de acetaldehído

EL AcH es un metabolito muy tóxico y causante de muchos de los efectos nocivos del etanol en el hígado y en otros órganos como el páncreas, el estómago, el corazón y el cerebro. Dicha toxicidad se ha relacionado con su efecto en la permeabilidad intestinal, favoreciendo

Tabla 1. Isoenzimas y polimorfismos* genéticos de las enzimas alcohol-deshidrogenasa (ADH) y aldehído-deshidrogenasa (ALDH)

Isoenzimas ADH	Locus	Alelos	Péptidos
I	ADH-1		α
I	ADH-2	ADH-2*1	β_1
		ADH-2*2	β_2
		ADH-2*3	β_3
I	ADH-3	ADH-3*1	γ_1
		ADH-3*2	γ_2
II	ADH-4		π
III	ADH-5		χ
IV	ADH-6		δ
V	ADH-7		ϵ
Isoenzimas ALDH	Locus	Alelos	
I	ALDH-1		
II	ALDH-2	ALDH-2*1	
		ALDH-2*2 (isoforma presente en asiáticos; ausente en caucasianos)	

La isoenzima I de la ADH está formada por 3 tipos de subunidades (α , β , γ) que se producen en los locus ADH-1, 2 y 3, respectivamente. Existen polimorfismos en los locus ADH-2 (ADH-2*1, ADH-2*2 y ADH-2*3) y ADH-3 (ADH-3*1 y ADH-3*2). La isoenzima II de la ALDH está codificada por los alelos ALDH2*1 y ALDH2*2; los homocigotos o heterocigotos para el alelo ALDH2*2 no poseen actividad.

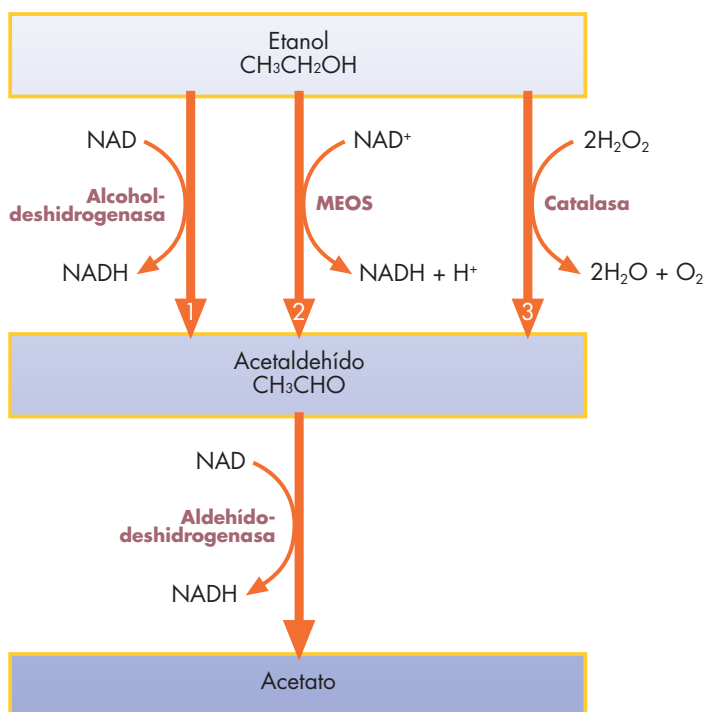


Figura 2. Esquema del metabolismo hepático del alcohol. MEOS: sistema microsomal de oxidación del etanol; NAD: nicotinamida adenindinucleótido; NADH: nicotinamida adenindinucleótido reducido.

el paso de endotoxinas a la circulación portal, y con la formación de aductos con proteínas intracelulares (AcH-tubulina o AcH-actina), que se comportan como neoantígenos y estimulan el sistema inmunitario, y dan lugar a la síntesis de citocinas proinflamatorias¹¹. Además, el AcH participa en la fibrosis, a través de la regulación del gen del colágeno, y en los mecanismos de carcinogénesis, al dañar la síntesis y reparación del ADN¹¹⁻¹⁵ (fig. 3). También parece ser el causante de la adicción (sensación de euforia) y aversión (efecto protector) al alcohol¹¹.

El AcH presenta un nuevo proceso de oxidación hepatocitaria catalizado por la enzima aldehído-deshidrogenasa (ALDH) (fig. 2), de la que existen 2 isoenzimas, la ALDH-1 (citoplásmica), que actúa cuando las concentraciones de AcH son elevadas, y la ALDH-2 (mitocondrial), que actúa en condiciones fisiológicas, de la que se han descrito 2 polimorfismos genéticos, *ALDH-2*1* y *ALDH-2*2*^{9,16} (tabla 1). El AcH es capaz de reproducir lesiones de HA en animales de experimentación y en humanos se ha encontrado una correlación positiva entre los valores de este metabolito y la gravedad de la HA, como sucede en los alcohólicos portadores de los alelos *ALDH2*2* (forma inactiva) o *ADH*2* (forma más activa)^{11,14,16} (fig. 2 y tabla 1). Además, el propio daño mitocondrial que se produce en los alcohólicos crónicos provoca una disminución en la actividad de la ALDH, con el consecuente aumento en los valores de AcH y el mayor riesgo de hepatotoxicidad¹¹.

Desequilibrio redox (NAD/NADH)

El alcohol se oxida a AcH y después a acetato (fig. 2) y en cada paso se libera un H⁺, que es captado por el NAD, para formar NADH (forma reducida). La disociación del complejo NAD-NADH y la capacidad del hígado para reoxidar el NADH son los factores limitantes de la reacción. En caso de sobrecarga de alcohol, se produce un exceso de NADH y un mayor consumo de NAD. Este desequilibrio en el potencial redox del citosol conduce a la alteración de los procesos metabólicos que requieren NAD y es una de las causas del daño hepático producido por el etanol^{3,6}: a) el ácido pirúvico deriva a láctico en lugar de entrar en el ciclo de Krebs y producir acetilcoenzima A. Aparece hiperlactacidemia, hiperuricemia y gota; b) disminuye la betaoxidación de ácidos grasos, que se sintetizan en exceso y provocan un hígado graso; c) se inhibe la gluconeogénesis, y puede aparecer hipoglucemia, sobre todo si los depósitos de glucógeno son escasos, y d) el aumento de NADH activa la xantina-oxidasa, que oxida la hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico, y se genera ROL^{17,18} (fig. 3).

Estrés oxidativo y peroxidación lipídica

Durante el metabolismo hepatocitario del alcohol se produce un exceso de ROL y una depleción de los agentes antioxidantes fisiológicos, cuya consecuencia es un desequilibrio o estrés oxidativo. Los ROL dañan el ADN y las proteínas esenciales para las células. Además, inician una reacción en cadena de peroxidación de los lípidos, que lleva al daño mito-

Lectura rápida



En casos de alcoholismo crónico, cuando se satura la vía alcohol-deshidrogenasa, se activa el sistema microsomal y el etanol se oxida vía citocromo CYP2E1, lo que conlleva la formación de radicales libres de oxígeno (ROL) en exceso (estrés oxidativo).

La formación de AcH y el estrés oxidativo son los principales causantes de los efectos nocivos directos del alcohol en el hígado.

El AcH es un metabolito muy tóxico: a) forma aductos con proteínas celulares, los cuales estimulan la síntesis de citocinas; b) favorece la translocación bacteriana y la endotoxemia, y c) participa en la fibrosis y la carcinogénesis.

Los ROL dañan el ADN y las proteínas esenciales de las células, inician la peroxidación de los lípidos, provocando la muerte celular (necrosis), y estimulan la síntesis de citocinas que favorecen la inflamación (hepatitis).

Las células de Kupffer desempeñan un papel clave en la patogenia de la HA, ya que son las causantes de la secreción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL)-1 y la IL-6, e intervienen en la formación de ROL.

El TNF- α es fundamental en el desarrollo de las lesiones hepáticas alcohólicas: a) propicia la lesión celular como inductor de necrosis y apoptosis; b) favorece la formación de ROL, y c) participa en la fibrogénesis, al activar las células estrelladas y aumentar la expresión del factor de crecimiento fibrogénico (TGF- β 1).



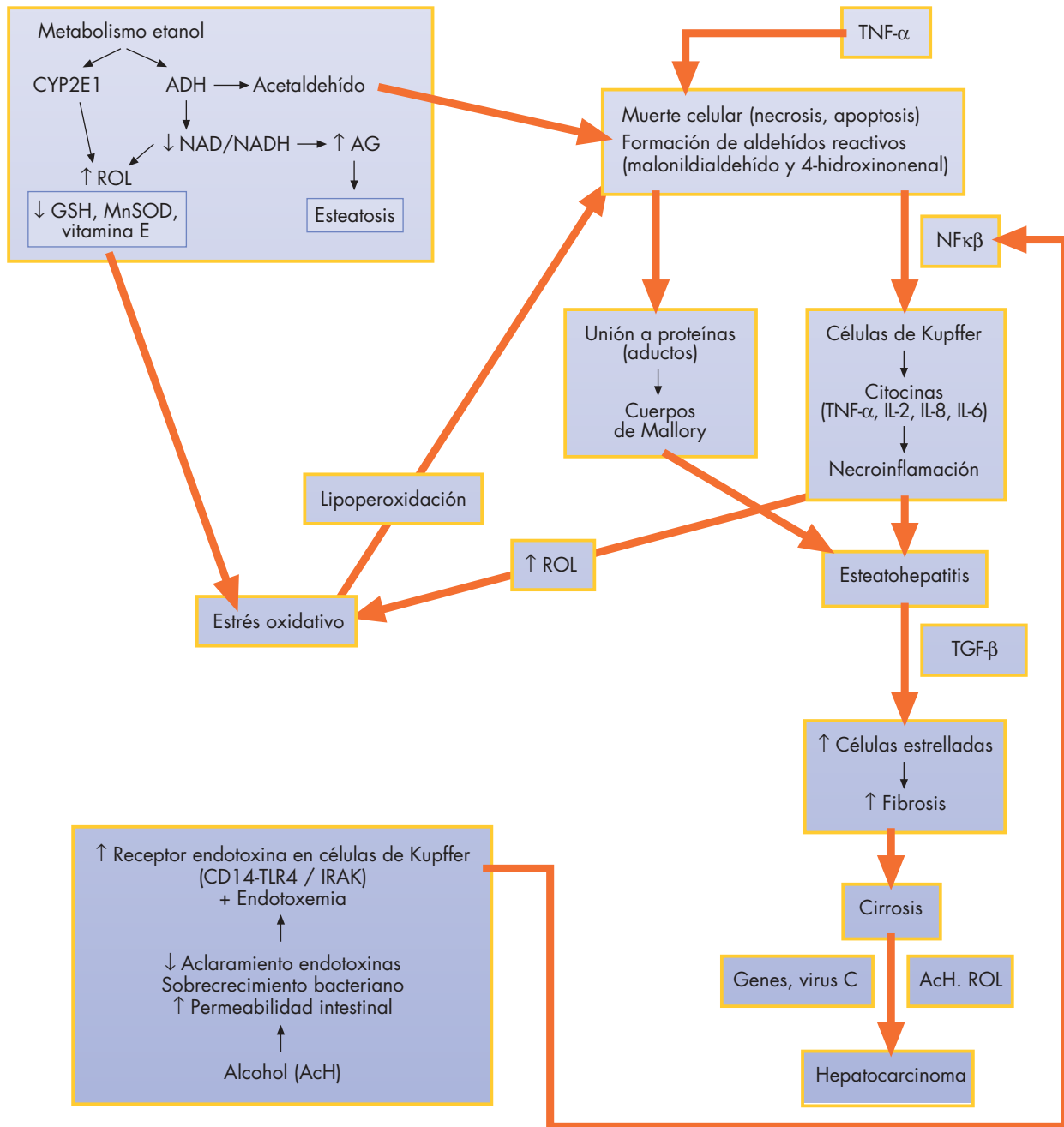


Figura 3. Mecanismos patogénicos de la hepatopatía alcohólica.

AcH: acetaldehído; ADH: alcohol-deshidrogenasa; AG: ácidos grasos libres; GSH: glutatión S-transferasa; IL: interleucina; MnSOD: manganeso superóxido dismutasa; NAD: nicotinamida adenindinucleótido; NADH: nicotinamida adenindinucleótido reducido; NFKβ: factor de transcripción; ROL: radicales libres de oxígeno; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; TGF-β: factor profibrogénico de transformación de crecimiento.

condrial y muerte celular. Durante el proceso de lipoperoxidación se forman aldehídos como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal que, junto con el AcH, activan el sistema inmunitario y estimulan la producción de citocinas proinflamatorias^{11,19-21} (fig. 3).

Endotoxemia y células de Kupffer

Los macrófagos hepáticos o células de Kupffer desempeñan un papel clave en la secuencia patogénica de la HA. El alcohol favorece el

sobrecrecimiento bacteriano intestinal, aumenta la permeabilidad del intestino al paso de endotoxinas, disminuye su aclaramiento por las células de Kupffer y estimula los receptores que poseen estas células, CD14-TLR4 e IRAK, a la acción de las endotoxinas^{5,22,23}. La activación de este complejo receptor favorece la síntesis del factor nuclear regulador NFKβ, que estimula la secreción de citocinas proinflamatorias y la activación del complejo NADPH oxidasa (nicotinamida adenindi-

nucleótido fosfato reducido), con la consecuente producción de ROL^{24,25} y daño hepático (fig. 3).

Activación del sistema inmunitario: citocinas

El alcoholismo crónico se asocia a una situación de inmunodeficiencia ligada a una disminución en la actividad de las células *natural killer* (NK) y a un defecto en el aclaramiento de antígenos por las células de Kupffer²⁴. Estos macrófagos, una vez activados, sintetizan citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1 e IL-6 y quimiocinas (IL-8), que propician la inflamación del parénquima hepático²⁶⁻²⁸ (fig. 3). El TNF- α desempeña un papel relevante en el desarrollo de la lesión celular como inductor de la apoptosis y necrosis celular, y se han determinado algunos factores que aumentan su producción y otros que hacen al hepatocito más vulnerable a la acción de esta citocina en la HA²⁵.

Fibrogénesis y alcohol

Los mecanismos moleculares por los que los componentes de la matriz extracelular se depositan en exceso son comunes a otros agentes lesivos y la activación de las células estrelladas o de Ito es el evento primario que desencadena el proceso de fibrogénesis. Sin embargo, la fibrosis alcohólica tiene algunos

rasgos específicos, como la marcada respuesta inflamatoria secundaria a la endotoxemia, la producción excesiva de ROL, la hipoxia pericentral inducida por el alcohol y la producción de metabolitos profibrogénicos como el AcH y otros aldehídos producto de la lipoperoxidación¹¹. Además, el AcH induce la expresión del factor de crecimiento fibrogénico (TGF- β 1) por los hepatocitos y células de Kupffer, así como la transcripción de genes del colágeno tipo I en cultivos de células estrelladas^{11,13}. La aparición de cuerpos apoptóticos, consecuencia de la muerte de los hepatocitos activada por el TNF- α , es otro estímulo que activa a las células estrelladas y que aumenta la expresión del TGF- β 1 y, por tanto, la fibrosis²⁹ (fig. 3).

Carcinogénesis y alcohol

El alcohol aumenta el riesgo de hepatocarcinoma y de otros tumores, fundamentalmente del tracto digestivo (estómago y colon), orofaríngeo y de mama¹¹. El AcH producido en el hígado, vía ADH, y en el intestino, vía flora bacteriana local, junto con el exceso de ROL, vía CYP2E1, parecen tener un papel fundamental en el proceso de carcinogénesis^{10,13-15} (fig. 3). Además, factores genéticos, como algunos polimorfismos de la ADH y ALDH, y/o la combinación del etanol con una hepatitis vírica potencian el riesgo de desarrollar esta grave complicación^{8,11,12}.

Tabla 2. Polimorfismos relacionados con el desarrollo de hepatopatía alcohólica

Gen	Polimorfismo	Función	Efecto de la mutación
Haplotipos HLA II	Varios alelos	Variable	Variable
TNF- α	G(-238)A	CQ proinflamatoria	↑ transcripción
IL-10	C(-627)A	CQ antiinflamatoria	↓ transcripción
CYP2E1	C2	Metabolismo alcohol → ↑ ROL	↑ transcripción
CTLA-4	A (1+49)G	↓ respuesta inmunitaria	↑ transcripción
IL-1 β	C(-511)T	CQ proinflamatoria	↑ secreción
CD14	C(-159)T	Receptor endotoxina	↑ transcripción
MnSOD ^a	C(-1183)T	Antioxidante	↓ actividad
ADH ^b	ADH-2*2	Metabolismo alcohol	↑ actividad
	ADH-3*1	(↑ acetaldehído)	↑ actividad
ALDH ^c	ALDH-2*2	Metabolismo alcohol (↑ acetaldehído)	↓ actividad
TGF β ₁	C(-509)T; C(-869)T; C(-915)G	CQ profibrogénica	↑ transcripción
GSH ^d	M1, T1	Antioxidante	↓ actividad

^aManganeso superóxido-dismutasa; ^balcohol-deshidrogenasa; ^caldehído-deshidrogenasa; ^dglutatión S-transferasa. CQ: citosina.

Lectura rápida



Los mecanismos de fibrogénesis que suceden en la cirrosis alcohólica son comunes a otras etiologías, aunque con algunas peculiaridades: a) distribución pericentral relacionada con la hipoxia centrolobulillar, favorecida directamente por el alcohol; b) formación de metabolitos profibrogénicos (AcH, malonildialdehído y 4-hidroxinonenal), y c) activación del proceso de fibrosis por la presencia de cuerpos apoptóticos y la transcripción de genes del colágeno tipo I.

Aunque la cantidad de alcohol ingerida y el tiempo son determinantes, se han identificado algunos factores que aumentan la susceptibilidad para desarrollar una lesión más grave: a) sexo femenino; b) estado de nutrición (tanto la malnutrición como la obesidad); c) herencia (polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan el etanol, de algunas citocinas y de factores estimulantes de inflamación y fibrosis); d) infección por el virus de la hepatitis C, y e) toxicidad por fármacos que se metabolizan por la misma vía que el etanol, como el acetaminofeno.

A pesar de los progresos en el conocimiento de los mecanismos por los que el etanol produce lesión hepática, quedan aspectos patogénicos por resolver y, por ello, la HA continúa siendo un tema prioritario para la investigación.



Bibliografía recomendada

Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*. 2004;34:9-19.

Se trata de una revisión y puesta al día sobre los mecanismos patogénicos de la hepatopatía alcohólica (HA). Resume acertadamente las vías del metabolismo hepático del etanol y explica cómo el acetaldehído (AcH) y el estrés oxidativo participan en la progresión de la esteatosis hasta la inflamación y la fibrosis.

Erikson CJP. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:155-325.

Revisa el papel que tiene el AcH en los efectos producidos por la intoxicación aguda de alcohol (euforia, vasodilatación, enrojecimiento, náuseas, cefalea, hipotensión, etc.) y su contribución a las consecuencias patológicas de la ingesta crónica de este tóxico (cirrosis, cáncer digestivo, pancreatitis, cardiomiopatía, síndrome fetal). Además, relaciona algunos polimorfismos de las enzimas del metabolismo del alcohol con valores aumentados de AcH y la aversión al alcohol.

Factores condicionantes de susceptibilidad individual

Se han investigado algunas condiciones que podrían explicar por qué no todos los alcohólicos desarrollan HA, por qué existen diferencias individuales en la progresión de la lesión y por qué la lesión no revierte, a pesar de abandonar el hábito en todos los casos por igual (fig. 1). Entre ellas se incluyen:

Sexo

La mujer es más susceptible al alcohol y desarrolla cirrosis a una edad más precoz, con un consumo menor y en un tiempo más corto, incluso aunque se suprima la ingesta^{2,4}. El mecanismo no se conoce. Se han propuesto diferencias en el tamaño y composición corporales, en el metabolismo hepático del etanol (se sabe que la testosterona disminuye la actividad ADH y que los estrógenos la estimulan) y gástrico (la actividad ADH está disminuida en las mujeres, lo que provoca una mayor absorción intestinal del alcohol) y en algunos efectos de las hormonas sexuales (los estrógenos favorecen la endotoxemia y activación de las células de Kupffer, estimulan la secreción del factor de transcripción NFK β y con ello la producción de citocinas, e inhiben la acción de antioxidantes, con lo que favorecen la lesión hepática; la testosterona ejerce un efecto protector de la HA, al activar la oxidación de los ácidos grasos en exceso por la vía alternativa de la omegaoxidación)^{30,31}.

Nutrición

Aunque tradicionalmente se consideraba que la malnutrición era la causa fundamental de la HA, los estudios experimentales y clínicos han demostrado que tanto la desnutrición como la obesidad son factores que se asocian a lesiones de HA más graves. La carencia de vitaminas antioxidantes o el mayor consumo de grasas poliinsaturadas favorecen el estrés oxidativo y el daño hepatocitario^{2,32}. Además, el alcohol favorece la absorción intestinal de hierro y este metal es capaz de catalizar la producción de ROS y contribuir al desequilibrio oxidativo producido durante el metabolismo del propio alcohol³³.

Factores hereditarios

Se ha encontrado una asociación de la HA con determinados haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA, aunque ninguna de estas asociaciones se ha confirmado en estudios con metaanálisis³⁴. También se han

analizado diferentes mutaciones o polimorfismos de los genes que codifican algunas enzimas que participan en la oxidación del alcohol, que se traducen en variaciones en su actividad y en un cambio en la formación o destrucción de metabolitos tóxicos, fundamentalmente del AcH³⁵⁻³⁷ (tabla 2). Así, los polimorfismos de la ADH con mayor actividad (*ADH-2*2* y *ADH-3*1*) y de la ALDH con menor actividad (*ALDH-2*2* o alelo "inactivo") son menos frecuentes en alcohólicos (efecto protector, probablemente por "aversión" al alcohol secundaria al aumento de los valores de AcH) y se asocian a una lesión hepática más grave. Por el contrario, los polimorfismos de la ADH con menor actividad, (*ADH-2*1* y *ADH-3*2*) y el de mayor actividad de la ALDH (*ALDH-2*1*) producen menos AcH y, por ello, se relacionan con un mayor riesgo de alcoholismo y son "protectores" para el desarrollo de HA^{8,9}. Además, el alelo *ADH-1* es más frecuente en alcohólicos con cáncer del tracto digestivo superior y el *ALDH-2* en aquellos con macrocitosis, polineuropatía y cáncer gástrico^{13,17}. También se ha encontrado una asociación de polimorfismos del *CYP2E1*, de algunas citocinas y de los genes promotores de inflamación y fibrosis en pacientes con HA³⁷⁻⁴⁶ (tabla 2). Sin embargo, estos datos no se han confirmado en todos los estudios, sobre todo cuando se han analizado en poblaciones caucásicas, como la española^{16,47}.

Infecciones por virus hepatotropos

Alrededor de un 30% de alcohólicos son portadores del virus de la hepatitis C y un 3% lo son del virus B. En los infectados por el virus C el curso de la HA es más agresivo y desarrollan más rápidamente cirrosis, e incluso hepatocarcinoma, sin que se sepa la causa. Se ha propuesto que el alcohol puede aumentar la viremia, alterar la respuesta inmunitaria al virus y disminuir la eficacia del tratamiento antivírico con interferón, además de potenciar el estrés oxidativo producido por el metabolismo del alcohol^{3,48}.

Exposición a otras hepatotoxinas

Hay sustancias como la vitamina A o el acetaminofeno que actúan de forma sinérgica con el alcohol, aumentando el riesgo de hepatotoxicidad, incluso en dosis terapéuticas^{2,4}. En definitiva, aunque el desarrollo de modelos de HA en animales de experimentación y de nuevas técnicas de ingeniería genética ha permitido avanzar en los conocimientos de la patogenia de esta enfermedad, aún no se conocen los mecanismos por los que la lesión puede progresar hasta una cirrosis ni cómo intervienen los factores de susceptibilidad individual. Éste es, pues, un campo abierto a la investigación^{49,50}.



Bibliografía



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

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

- Madayam S, Jamal MM, Moran TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2004;36:130-372.
- Willner IR. Alcohol and the liver. *Current Opin Gastroenterology.* 2005;21:323-30.
- Méndez-Sánchez N, Almeda-Valdés P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatol.* 2005;4:32-42.
- Maier JJ. Hepatopatía alcohólica. En: Feldman M, Friedman LS y Sleisenger MH, editores. *Enfermedades Gastrointestinales y hepáticas.* Tomo 2. 7.ª edición. Buenos Aires: Panamericana; 2004. p. 1458-75.
- Bode C, Bode JC. Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:166S-71S.
- Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol.* 2004;34:9-19.
- Seitz HK, Salaspuro M, Savolainen M, Haber P, Ishii H, Teschke R, et al. From alcohol toxicity to treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1341-50.
- Hesselbrock V, Higuchi S, Soyka M. Recent developments in the genetics of alcohol-related phenotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1321-4.
- Zintzaras E, Stewfanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology.* 2006;43:352-61.
- Cartmell MT, Schulz HU, O'Reilly DA, Yang BM, Kielstein V, Dunlop SP, et al. Cytochrome P450 2E1 high activity polymorphism in alcohol abuse and end-organ disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6445-9.
- Erikson CJP. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:155-32S.
- Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology.* 2002;35:635-8.
- Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:102S-9S.
- Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology.* 2006;43:872-8.
- Homann N, Seitz HK, Wang XD, Yokoyama A, Singletary KW, Ishii H. Mechanisms in alcohol-associated carcinogenesis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1317-20.
- Vidal F, Lorenzo A, Auguet T, Olona M, Broch M, Gutiérrez C, et al. Genetic polymorphisms of ADH2, ADH3, CYP4502E1 Dra-I and Pst-I, and ALDH2 in Spanish men: lack of association with alcoholism and alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2004;41:744-50.
- Frenzer A, Butler WJ, Norton ID, Wilson JS, Apte MV, Pirola RC, et al. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol induced cirrhosis and chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:177-82.
- Zima T, Kalousova M. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:110S-5S.
- Loguericio C, Federico A. Serial review: reactive oxygen and nitrogen in inflammation. *Free radical Biology and Medicine.* 2003;34:1-10.
- Neuman MG. Cytokines-Central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27:307-16.
- Laso FJ, Pastor I, Orfao A. Sistema inmune y enfermedad hepática por alcohol. *Med Clin (Barc).* 2005;125:263-9.
- Seitz HK, Lieber CS, Stickel F, Salaspuro M, Schlemmer HP, Horie Y. Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1276-81.
- Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27:300-6.
- Ferrier L, Bernard F, Debrauwer L, Chabo C, Langella P, Bueno L, et al. Impairment of the intestinal barrier by ethanol involves enteric microflora and mast cell activation in rodents. *Am J Pathol.* 2006;168:1148-54.
- Epstein FH. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000;343:1467-76.
- Fernández-Checa JC, Colell A, Mari M, García-Ruiz C. Ceramide, tumor necrosis factor and alcohol-induced liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:151S-7S.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Järvi K, Anttila P, Niemelä O. Immune responses to ethanol metabolites and cytokine profiles differentiate alcoholics with and without liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1-8.
- Mclain C, Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, Deacui I, Chen T, et al. Dysregulated cytokine metabolism, altered hepatic methionine metabolism and proteasome dysfunction in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:180S-8S.
- Casey CA, Nanji A, Cederbaum AI, Adachi M, Takahashi T. Alcoholic liver disease and apoptosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25:49S-53S.
- Tadic SD, Elm MS, Li HS, et al. Sex differences in hepatic gene expression in a rat model of ethanol-induced liver injury. *J Appl Physiol.* 2002;93:1057-68.
- Nanji AA, Jokelainen K, Fotouhinia M, Rahemtulla A, Thomas P, Tipoe GL, et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: role of oxidative stress, endotoxin and chemokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281:G1348-56.
- Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res and Health.* 2003;27:220-31.
- Bataller R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology.* 2003;37:493-503.
- List S, Gluud C. A meta-analysis of HLA-antigen prevalences in alcoholic and non-alcoholic liver disease. *Alcohol Alcoholism.* 1994;29:757-64.
- Pastor I, Laso FJ. Polimorfismos del ADN en el alcoholismo. *Med Clin (Barc).* 2005;124:417-8.
- Bataller R. Los polimorfismos genéticos y las enfermedades del hígado. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:307-9.
- Roberts-Thompson IC, Butler WJ. Polymorphism, alcohol and alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1421-2.
- Pastor I, Laso FJ, Romero A, González-Sarmiento R. A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene (TNF- α) is associated with alcoholic liver cirrhosis in alcoholic Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1928-31.
- Ladero JM, Martínez C, García-Martín E, Fernández-Arquero M, López-Alonso G, De la Concha EG. Polymorphisms of the glutathione S-transferases mu-1 (GSTM1) and theta-1 (GSTT1) and the risk of advanced alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:348-53.
- Oliver J, Agúndez JAG, Morales S, Fernández-Arquero M, Fernández-Gutiérrez B, De la Concha EG, et al. Polymorphisms in the transforming growth factor- β 1 gene (TGF- β) and the risk of advanced alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2005;25:935-9.
- Martín A, Cortez-Pinto H, Machado M, Goncalves MS, Soren S, Marqués-Vidal P, et al. Are genetic polymorphisms of tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, CD 14 endotoxin receptor or manganese superoxide dismutase associated with alcoholic liver disease? *Eur J Gastroenterol.* 2005;17:1099-104.
- Piao YF, Li JT, Shi Y. Relationship between genetic polymorphism of cytochrome P450IIE1 and fatty liver. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2612-5.
- Campos J, González-Quintela A, Quinteiro C, Gude F, Pérez LF, Torre JA, et al. The -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene is associated with advanced liver disease and higher levels of acute-phase proteins in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005;29:1206-13.
- Järveläinen H, Orpana A, Perola M, Savolainen VT, Karhunen PJ, Lindros KO. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2001;33:1148-53.
- Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Gilvarry E, Day CP. Interleukin 10 promoter region polymorphisms and susceptibility to advanced alcoholic liver disease. *Gut.* 2000;46:540-5.
- Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1997;26:143-6.
- Pastor I, Laso FJ, Avila JJ, Rodríguez RE. Polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with alcoholism in Spanish men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24:1479-82.
- Pessione F, Degos F, Marcellin P. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998;27:1717.
- Ramaiah SK, Rivera C, Arteel GE. Early-phase alcoholic liver disease: an update on animal models, pathology, and pathogenesis. *Intern J Toxicol.* 2004;23:217-31.
- Ronis MJJ, Hakkak R, Korourian S, Albano E, Yoon S, Ingelman-Sundberg M, et al. Alcoholic liver disease in rats fed ethanol as part of oral or intragastric low-carbohydrate liquid diets. *Exp Biol Med.* 2004;229:351-60.

Bibliografía recomendada

Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: a summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology.* 2006;43:872-8.

Es un resumen de la reunión organizada por el Instituto Nacional de la Salud en Santa Bárbara (California), en junio de 2005. Revisa los aspectos por los que el alcoholismo puede desembocar en la fibrosis hepática.

Neuman MG. Cytokines-Central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health.* 2003;27:307-16.

Este artículo discute la importancia de las citocinas en la HA. Revisa las características generales de estas proteínas y cómo participan en el proceso de apoptosis celular. Además, explica cómo las endotoxinas bacterianas contribuyen a la lesión hepática alcohólica mediante la activación de las células de Kupffer en el hígado y la síntesis de citocinas.

Zintzaras E, Stewfanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology.* 2006;43:352-61.

Metaanálisis de 50 estudios de casos y controles, publicados con anterioridad al año 2005, sobre la asociación de algunos polimorfismos de la alcohol-deshidrogenasa (ADH, 47 estudios), aldehído-deshidrogenasa (ALDH, 21 estudios) y citocromo CYP2E1 (23 estudios) con el alcoholismo y la HA.