



## **Título: Hepatitis alcohólica aguda: el inicio del camino.**

Autora: Dra. Aliena Núñez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Cuba, número de teléfono móvil: 55966573, e-mail: [alienangzalez937@gmail.com](mailto:alienangzalez937@gmail.com)

Resumen

Título: Hepatitis alcohólica aguda: el inicio del camino.

Autora: Dra. Aliena Núñez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Residente de Segundo Año de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Médicas de Granma "Celia Sánchez Manduley", Cuba, número de teléfono móvil: 55966573, e-mail: [alienangzalez937@gmail.com](mailto:alienangzalez937@gmail.com)

Objetivos: Describir los fundamentos fisiopatológicos involucrados en la producción de la hepatitis alcohólica aguda y su relación con la enfermedad cirrótica.

Métodos: Se realizó una investigación de tipo revisión bibliográfica. Para identificar los documentos que se revisarían se consultó la base bibliográfica PubMed/Medline, incluyendo los trabajos de los últimos diez años. A partir de ello se realizó un análisis cualitativo, según los propósitos trazados en esta investigación.

Resultados: La hepatitis alcohólica aguda es uno de los primeros peldaños en el camino hacia la enfermedad cirrótica de causa alcohólica. Los fundamentos fisiopatológicos y moleculares que rigen la evolución de la enfermedad nos hablan de factores predisponentes o de riesgo, sumado al tiempo de exposición al agente lesivo fundamental que es el consumo de alcohol.

Conclusiones: Se concluye que la mayoría de las alteraciones observadas en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica descansan en los estadios iniciales de la hepatitis aguda que se produce en las personas dependientes alcohol, por ende es tarea máxima prevenir el consumo a fin de evitar la evolución de la enfermedad hacia etapas de manejo más complejo.

Modalidad de trabajo: Artículo de revisión.

Palabras clave: alcoholismo, hepatitis alcohólica aguda, cirrosis hepática.



## Introducción

La hepatitis alcohólica aguda es un síndrome progresivo de lesión inflamatoria asociada con la ingesta crónica y excesiva de etanol.<sup>1</sup> Los pacientes con afecciones graves presentan síntomas tales como: fiebre, hepatomegalia, leucocitosis, y problemas intrínsecos de la función hepática unido a manifestaciones de hipertensión portal. Aunque formas leves de esta patología pueden no presentar síntomas ni signos.<sup>1</sup>

Algunos hallazgos comunes en el examen microscópico son la necrosis centrolobulillar de los hepatocitos, infiltración neutrofílica, megamitocondrias y cuerpos de Mallory (inclusiones hialinas). La esteatosis y cirrosis frecuentemente acompañan a la hepatitis alcohólica aguda. Esta puede persistir y progresar rápidamente hacia la a cirrosis si el consumo excesivo de alcohol continúa. En cambio si el consumo disminuye, la hepatitis suele resolverse en cuestión de semanas a meses, en ocasiones suele dejar secuelas y cirrosis residual.<sup>1</sup>

El consumo de riesgo para hepatopatía en el hombre debe ser mayor de 60gr/día y mayor 40gr/día en la mujer en un período de tiempo superior a 5 años. Es importante conocer la relación entre la duración de la ingesta y la cantidad ingerida al día. El consumo de alcohol es la primera causa de cirrosis en el mundo occidental, es causante del 44% de las 26000 muertes debidas a cirrosis en Estados Unidos de América cada año.<sup>2</sup> Constituyendo la cuarta causa de mortalidad. La edad de mayor prevalencia en el abuso del etanol se da en la población entre 20-60 años. Con un porcentaje de países e aproximadamente del 25-30%.<sup>3</sup>

El alcohólico no tiene control sobre los límites de su consumo, que va en aumento a medida que se desarrolla tolerancia a esta droga.<sup>4</sup> Se considera como una enfermedad crónica, incurable, progresiva y mortal por la Asociación de Médicos de los EE. UU. (American Medical Association) al igual que otras drogodependencias. Por su parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo determina como *toda forma de embriaguez que excede el consumo alimenticio tradicional y corriente o que sobrepasa los linderos de costumbres sociales...*<sup>3</sup>

La dependencia al alcohol puede resultar de una predisposición genética, una enfermedad mental, el consumo de alcohol abundante, sostenido y abusivo o una combinación de estos factores. Esta enfermedad no solo afecta al adicto sino también la vida de todo aquel que se encuentra a su alrededor.<sup>3</sup>



Investigaciones recientes sobre genética y neurociencia han identificado ciertas características genéticas que se cree están relacionadas con la dependencia al alcohol. Los investigadores continúan indagando el vínculo entre la herencia genética y el alcoholismo.<sup>4</sup>

## Desarrollo

La mayoría de los tejidos del organismo, incluyendo el músculo esquelético, contienen las enzimas necesarias para el metabolismo oxidativo y no oxidativo del etanol. Sin embargo a nivel hepático es donde se metaboliza la mayor cantidad de etanol. Existen tres sistemas enzimáticos que pueden oxidar el etanol: <sup>5</sup>

- Sistema alcohol-deshidrogenasa (ADH) del citosol.

Metaboliza alrededor del 80% del total del etanol ingerido convirtiéndolo en acetaldehído utilizando como agente oxidante a la Nicotina-Adenina-Dinucleótido (NAD) reduciéndola a Nicotina Adenina-Dinucleótido Reducido (NADH). El acetaldehído se convierte en acetato en la mitocondria por la enzima acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH). La importancia de la formación de acetaldehído es que este metabolito es tóxico para el organismo.

En el hígado humano existen tres genes codificados para el enzima alcohol deshidrogenasa, ADH 1, ADH2, adh3. Las variaciones en estas isoformas pueden traer diferencias en el grado de eliminación del etanol.<sup>5</sup>

- El sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS) utiliza la Nicotina- Adenina-Dinucleótido Fosfatasa (NADPH).

Se encuentra en el retículo endoplásmico, y metaboliza alrededor del 10% del etanol total ingerido, esto lo realiza por medio de inducción del citocromo P-450 2E1 (CYP2E1), liberando electrones y formando radicales libres de oxígeno.<sup>5, 6</sup>

- El sistema catalasa peroxisomal metaboliza el 1% del etanol total ingerido utilizando el peróxido de hidrógeno como agente oxidante.

El producto de estas tres reacciones es el acetaldehído que después se metaboliza a acetato por medio de la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Este compuesto es un metabolito reactivo que produce lesión en las células hepáticas de varias formas.<sup>6</sup>



Por otro lado la zona más afectada en la mayoría de los casos es la zona centrolobular (perivenular) conocida como la zona 3 de Rappaport. Se encuentra también esteatosis macrovesicular y fibrosis perivenular.

A continuación se describen algunos de los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la evolución de este síndrome: <sup>7</sup>

- Factores genéticos.

El factor genético que más claramente se ve asociado con la lesión hepática es el sexo del paciente. Se ha visto que las mujeres son más susceptibles a las lesiones hepáticas por consumo de alcohol.

- Efectos tóxicos sobre la membrana celular.

El etanol y el acetaldehído alteran la permeabilidad y transporte de las membranas celulares así como enzimas de unión e intercambio. Estos metabolitos alteran también las membranas mitocondriales y son responsables de los datos histopatológicos de megamitocondrias. Por otro lado, las proteínas y lípidos modificados por el acetaldehído en la membrana celular, se comportan como neoantígenos y son desencadenantes de lesiones dependientes de la inmunidad humoral y celular.<sup>7, 8</sup>

- Producción de radicales libres y lesión por estrés oxidativo.

Los radicales libres (super peróxido e hidroperóxidos), producidos en el metabolismo del etanol por medio del sistema catalasa peroxisomal y el acetaldehído depletan las defensas hepáticas anti-oxidantes (selenio, zinc, vitamina E). Lo que produce el daño celular antes mencionado que conlleva a necrosis celular, inflamación y como consecuencia fibrosis.<sup>8</sup>

- Esteatosis.

La oxidación del etanol requiere la conversión de NAD en la forma reducida NADH. Como la oxidación de los lípidos requiere NAD, su depleción en el consumo de etanol para su oxidación, inhibe la oxidación de los ácidos grasos lo que causa acumulación de estos dentro de los hepatocitos (esteatosis). En el exceso de NADH se reoxida en la conversión de piruvato a lactato, aumentando sus niveles.

La acumulación de grasa en los hepatocitos se produce en los días en los que ocurre ingesta de alcohol. Con la abstinencia de alcohol, el sistema redox vuelve al metabolismo normal, lo que ocasiona que los lípidos se movilicen y se resuelva la esteatosis.<sup>7, 8, 9</sup>

- Formación de acetaldehído.



El acetaldehído es el principal mediador de lesión hepática. La forma de lesión deriva de la inhibición que produce sobre la mitocondria para que esta no pueda producir beta-oxidación de los ácidos grasos, formación de radicales libres de oxígeno y depleción del glutatión de la mitocondria.

En conjunto con su capacidad de adhesión a macromoléculas, enzimas y microtúbulos en las membranas celulares, lo que produce una respuesta inmune por medio de la formación de neoantígenos, disminución del transporte intracelular con precipitación de filamentos intermedios y elementos del citoesqueleto, lo que estimula a las células a producir colágena.<sup>9</sup>

- Rol del sistema inmune.

Los niveles de inmunoglobulinas, específicamente la IgA se incrementan en pacientes con hepatitis alcohólica. La formación de anticuerpos contra proteínas del citoesqueleto modificadas por el acetaldehído se ha encontrado en estos pacientes. Los anticuerpos antinucleares pueden estar positivos en pacientes con hepatitis alcohólica aguda. Se pueden detectar linfocitos T y B en las áreas portales y periportales. Los NK alrededor de los hepatocitos que contienen restos hialinos.<sup>10</sup>

- Citocinas.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) induce la apoptosis en los hepatocitos, al igual que la inducción de interleucinas 1L-1, 1L-6, e 1L-8 que son moduladoras de la lesión hepática alcohólica y cirrosis.

En el estudio histopatológico de hepatitis alcohólica se pueden encontrar diferentes datos dependiendo el tiempo y tipo de lesión.

- El aumento de volumen hepático que contribuye a la hipertensión portal, se acompaña de aumento de síntesis de proteínas. Se reconocen núcleos son pequeños e hipercrómicos. Y grados de infiltración grasa.
- Cuerpos hialinos de Mallory (inclusiones en el citoplasma de color rojo con tinción de hematoxilina-eosina). Corresponden a filamentos intermedios adheridos entre sí y es el paso que precede a la necrosis. Normalmente la célula que contiene cuerpos Mallory está rodeada de polimorfonucleares.
- Presencia de megamitocondrias que se reconocen como inclusiones globulares.
- Depósito de colágeno en la zona 3 de Rappaport. Fibrosis perisinusoidal y en ocasiones alrededor de los hepatocitos, indica relación con hipertensión portal y tienen tendencia a evolución a la



cirrosis. En microscopio electrónico se observa colagenización del espacio de Disse, reducción del espacio entre el hepatocito y el plasma y rigidez del área sinusoide.

- Esclerosis perivenular central y lesiones oclusivas en venas centrales y a veces en venas portales terminales. En estadios de cirrosis se pueden apreciar incluso fibrosis perivenular central, sin aparente inflamación ni necrosis.<sup>7</sup>

Aunque la esteatosis en un paciente con hepatitis alcohólica ha sido considerada como un proceso benigno y reversible si se mantiene el consumo de cantidades excesivas de etanol, el proceso se extiende, y provoca a lo largo del tiempo la ruptura de los hepatocitos cargados con lípidos que contribuyen a la inflamación focal, formación de granulomas y fibrosis. Este proceso encamina las lesiones hacia la cirrosis y como consecuencia insuficiencia hepática con necesidad de trasplante hepático.<sup>11</sup>

Se ha observado que la ingesta diaria continuada es más peligrosa que el consumo intermitente (en el que el hígado tiene una oportunidad de recuperarse) lo que hace que estos pacientes sean a veces difíciles de diagnosticar, ya que no suelen presentar clínica de intoxicación o abstinencia florida, siendo capaces de mantener un elevado consumo a lo largo de muchos años. Es de destacar que la lesión hepática no se relaciona con el tipo de bebida, sino con su contenido en alcohol; así, la dosis más peligrosa está por encima de 80 g de alcohol diarios (300 cc de whisky, 800 cc de vino o 2000 cc de cerveza) durante al menos 5 años de consumo continuado.<sup>11, 12</sup>

El mecanismo del daño hepático es complejo, y va desde el efecto hepatotóxicos directo del acetaldehído (metabolito en el que se transforma el etanol), hasta procesos de fibrogénesis mediados por citoquinas, pasando por alteraciones mitocondriales, cambios en el potencial redox intracelular, retención de agua en el hepatocito, estado hipercatabólico y aumento de la grasa hepática. Además es frecuente que existan cofactores que hagan que la cirrosis se desarrolle con más rapidez, como son el sexo (las mujeres son más susceptibles de desarrollar cirrosis para un mismo consumo), variaciones genéticas en la ruta metabólica del etanol, estados de desnutrición y concomitancia con otras causas de hepatopatía, especialmente los virus.<sup>12</sup>

La cirrosis alcohólica es irreversible una vez que está establecida, aunque el enfermo haya dejado de beber hace años. Por lo tanto es fundamental su detección precoz, que depende en buena parte de que el médico de familia tenga un alto índice de sospecha, ya que puede que el paciente consulte por síntomas digestivos inespecíficos, como: anorexia, náuseas matutinas con arcadas secas, diarrea,



sensación de malestar abdominal vago en el cuadrante superior derecho con dolor a la palpación o fiebre.<sup>13</sup>

Especial atención merecerán aquellas personas con alteraciones en la vida social, accidentes habituales, conducta violenta, estados depresivos, cuadros convulsivos o temblor. Otras veces el primer dato clínico va a ser una complicación derivada directamente de su cirrosis.<sup>13</sup> En este punto será útil recoger la historia previa del exceso de alcohol, la existencia de hepatomegalia, hipertrofia parotídea, ginecomastia, atrofia testicular, retracción palmar y afectación neurológica variada.

Los datos de laboratorio que pueden apoyar que estemos ante una cirrosis de origen enólico son un cociente AST/ALT por encima de dos, elevación de la GGT y de la inmunoglobulina A, hiperuricemia y macrocitosis. Sin embargo, no todos los que abusan del alcohol llegan a la cirrosis de manera invariable, habiéndose descrito una incidencia de sólo un 10-15 por ciento valorando datos de necropsias en alcohólicos, lo que obliga a no olvidar la pluripatología de estos enfermos.<sup>14</sup>

El reconocimiento y detección del consumo de alcohol no es fácil o resulta poco fidedigno por omisión de la información. La historia clínica puede sugerir el abuso o dependencia del alcohol. El abuso de alcohol es definido como el consumo excesivo sin consecuencias físicas ni sociales perjudiciales, mientras que la dependencia se define como el consumo continuo con los daños físicos y sociales. El interrogatorio debe dirigirse a la obtención del patrón, tipo, tiempo, cantidad de la ingesta, y la evaluación de las eventuales consecuencias sociales o psicológicas. Para la detección se han considerado los test bioquímicos que son menos sensibles que los cuestionarios para la pesquisa, pero pueden ser útiles para identificar una recaída.<sup>14</sup>

Se han utilizado diversos cuestionarios para detectar la dependencia o abuso de alcohol, incluyendo el Cuestionario CAGE, el test de tamizaje de alcohol de Michigan y el test de identificación de desórdenes con el alcohol como el Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), los que deberían ser aplicados en la consulta ambulatoria y en hospitalizados cuando hay casos sospechosos. Se aconseja que el paciente esté acompañado en el momento de la evaluación.<sup>14</sup>



El tratamiento más estudiado en pacientes con hepatitis alcohólica (HA) grave son los corticoesteroides. Varios trabajos clínicos evalúan su uso, pero la mayoría son pequeños. Siendo la terapia más ampliamente aceptada. Estos trabajos usan distintos criterios de inclusión y exclusión, dosis variables y fueron realizados en distintas poblaciones. Los metaanálisis de 5 estudios aleatorizados prospectivos (Randomized controlled trials/RCT) que utilizaron corticosteroides para HA grave mostraron beneficio de supervivencia relativa a un mes 65% vs 85% a supervivencia de los tratados frente a no tratados, con el número necesario a tratar es de 5 pacientes para reducir 1 muerte.<sup>15</sup>

En el estudio denominado STOPAH (STeroids Or Pentoxiline for Alcoholic Hepatitis) multicéntrico, doble ciego, randomizado factorial 2 x 2, el objetivo primario fue evaluar la mortalidad a 28 días, y como objetivos secundarios evaluar mortalidad a 90 días o 1 año. Se concluye que prednisolona fue asociada con una reducción de la mortalidad a los 28 días no significativa y que no mejoró supervivencia ni a los 90 días, ni al año.<sup>15, 16</sup>

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor de la fosfodiesterasa no selectivo que bloquearía la producción de citoquinas. Se ha observado que podría mejorar el pronóstico en pacientes con HA. En un estudio clínico randomizado placebo-control con dosis de PTX 400 mg cada 8 h en 101 pacientes con evidencia clínica de HA grave demostró que la mortalidad disminuyó en 40% a 28 días<sup>67</sup>. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó cinco estudios clínicos evaluó el efecto de la PTX frente al placebo, pero no mostró respuesta favorable.

Debido a que hay una reducción de los niveles de FNT existirían efectos beneficiosos en prevención de síndrome hepatorenal (SHR) <sup>17</sup>. Así, es importante destacar que la PTX no es eficaz como terapia de rescate en pacientes con o sin SHR que no responden a los corticoesteroides al séptimo día de terapia. Estudio STOPAH concluye que la PTX no mejoró supervivencia en pacientes con HA. En varios estudios no se ha demostrado beneficio del uso combinado de PTX con esteroides<sup>17</sup>.

Sin embargo, debemos añadir que en un reciente metaanálisis Singh y Cols, condujeron una revisión sistemática de la literatura, incluyendo 22 estudios randomizados controlados con 2.621 pacientes comparando 5 intervenciones diferentes. Ellos concluyen que en un meta-análisis directo los corticoesteroides solos pueden disminuir el riesgo de mortalidad a corto plazo. En meta-análisis más amplio evidencia moderada apoya el uso de corticoides solos o en combinación con pentoxifilina o N-Acetil Cisteína (NAC) para reducir la mortalidad a corto plazo.<sup>18</sup>

La adición de NAC, pero no pentoxifilina a corticoesteroides puede ser superior a corticoesteroides solos para reducir mortalidad a corto plazo. Es decir en pacientes con HA grave, PXT y corticoesteroides (solos



y en combinación con PTX o NAC) pueden reducir mortalidad a corto plazo. Ningún tratamiento disminuye el riesgo de mortalidad a mediano plazo.<sup>19</sup>

### Conclusiones

Se concluye que la mayoría de las alteraciones observadas en los pacientes con cirrosis hepática alcohólica descansan en los estadios iniciales de la hepatitis aguda que se produce en las personas dependientes alcohol, por ende es tarea máxima prevenir el consumo a fin de evitar la evolución de la enfermedad hacia etapas de manejo más complejo.

### Recomendaciones

Implementar protocolos de tratamiento de carácter preventivo y trabajar desde el enfoque casuístico de la enfermedad ha probado ser un modelo eficiente en pos de minimizar complicaciones y mejorar la calidad de vida de los enfermos.

### Bibliografía

1. Risks promoting healthy life. World Health Organisation. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/en/> (2002). [Consultado el 30 de julio de 2015].
2. Guai A. Abuse or dependence? Assesing the alcoholic patient in the clinic. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 76-80. 9.
3. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2005; 9: 37-53. 10.- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 2011; 141: 1572-85.
4. Jou J, Diehl A. Chapter 6: Alcoholic liver disease. En: Friedman LS, Keeffe EB, editores. Handbook of liver disease. 3rd Edition. Philadelphia: Saunders; 2012. pp. 95-105. 12.
5. Stickel F. Natural history of ALD: role of environmental and genetic factors. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 32-5.
6. SOCIEDAD, ESPAÑOLA DE PSIQUIATRIA. «La Terapia Cognitivo - Conductual (TCC)». Consultado el 6 de diciembre de 2015.
7. CENTRO DE PSICOLOGÍA CLÍNICA Y PSICOTERAPIA., R&A PSICÓLOGOS DE MÉXICO. (2009). «¿Qué es la terapia sistémica?». Consultado el 6 de diciembre de 2015.



8. Cruz Soto, Antonio (2012). Ciencias de la Salud 2. México: Nueva Imagen. p. 272. ISBN 9786077653721.
9. «Cómo comprender los trastornos por consumo de alcohol y su tratamiento». <http://www.apa.org>. Consultado el 15 de noviembre de 2015.
10. «Alcoholismo y abuso del alcohol». University of Maryland Medical Center. Consultado el 15 de noviembre de 2015.
11. Xu J, Lai KK, Verilinsky A, Lugea A, French SW, Cooper MP, et al. Synergistic steatohepatitis by moderate obesity and alcohol in mice despite increased adiponectin and p-AMPK. *J Hepatol* 2011; 55: 673-82.
12. Singal A, Kamath P, Gores G, Shah V. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clin Gastroent Hepatol* 2014; 12: 555-64.
13. Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V, Ryder SD, Kaye P, Aithal GP. The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? *Int J Hepatol* 2012; 2012: 624675.
14. EASL-ALEH. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015.
15. Yamini D, Hyunsoo S, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of Baclofen in Maintenance of Alcohol Abstinence in Patients with Alcohol Dependence and Alcoholic Hepatitis with or without Cirrhosis. *Alcohol* 2014; 49: 453-6.
16. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Bedogni G, Caputo F, et al. Dose-response effect of baclofen in reducing daily alcohol intake in alcohol- dependent subjects: secondary analysis of a randomized double-blind placebo controlled trial. *Alcohol* 2011; 46: 312-7.
17. Lebrech D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1755-62.
18. Hadengue A. Alcoholic Steatohepatitis (ASH). En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Postgraduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 103-11.
19. Singh S, Muran MH, Chandar A, Bongiorno C, Singal A, Atkinson A, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149: 958-70.