

Mercedes Pérez Carreras, Gregorio Castellano
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Introducción

El alcohol etílico o etanol constituye un producto extraño para el organismo humano, capaz de generar toxicidad y muerte cuando es ingerido en cantidades excesivas. Múltiples evidencias relacionan el abuso del alcohol con más de sesenta enfermedades, algunas “benignas” como la demencia, la pancreatitis, la cirrosis hepática (CH) o el síndrome de dependencia alcohólica, y otras malignas como los tumores de la cabeza y del cuello, el hepatocarcinoma (HCC), y los cánceres de esófago, páncreas, mama y colorrectal¹. Además, este tóxico está presente en la mitad de los accidentes laborales y de tráfico, acciones violentas (robos, asesinatos, suicidios), y genera otros problemas sociales y familiares graves. El impacto socio-económico que estos hechos conllevan convierte al alcoholismo en un problema sanitario de primer orden. En Estados Unidos el consumo excesivo de etanol es la principal causa de muerte evitable (200.000 individuos fallecidos/año) y en España se relacionan con este tóxico 8.000 muertes al año. Estudios recientes han revelado que la mortalidad asociada al alcohol en la población española ha disminuido del 6% al 2% en la última década, por un descenso de los procesos agudos (accidentes de tráfico y laborales), pero no de las enfermedades crónicas².

La causalidad entre el consumo excesivo de alcohol y el desarrollo de lesiones hepáticas es conocida desde hace muchos siglos. El alcohol es considerado, hoy en día, una de las causas más frecuentes de CH y la segunda de trasplante hepático (TH) en el mundo. Estudios observacionales longitudinales de la población en distintos países han demostrado que los cambios en los hábitos de consumo de alcohol (abstención en EE.UU. tras la denominada “Ley Seca” o durante las guerras mundiales en Europa) se asocian con modificaciones paralelas en la mortalidad por CH¹. Además, el desarrollo de modelos experimentales, en animales a los que se les administraba alcohol intragástrico, ha permitido reproducir las lesiones hepáticas causadas por este

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer los mecanismos implicados en la patogenia de la enfermedad hepática por alcohol.
- » Reconocer las diferentes formas anatomoclínicas descritas para la enfermedad hepática por alcohol, así como sus patrones de presentación clínica y procedimientos para establecer el diagnóstico.
- » Describir los marcadores clínico-biológicos que predicen una evolución desfavorable y proporcionar información basada en la evidencia en relación a los recursos terapéuticos disponibles para el tratamiento de la hepatitis alcohólica aguda.

REFERENCIAS CLAVE

1. Carithers R, McClain C. Hepatopatía alcohólica. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ y Sleisenger RH, eds. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Volumen 2, 8.ª edición. Panamericana. Buenos Aires, 2008:1771-89.
2. Solís Herruzo JA, Muñoz Yagüe MT. Hepatopatía alcohólica. En: Perezagua C, Collado L, Alvarez-Sala JL, Barrientos A, Bascones A, Bermejo F, Carreño L, Jara A, Moya V, de Portugal J, Reieto J, Solís JA, Villegas A, eds. Tratado de Medicina Interna. Tomo I. Editorial Ariel, S.A, Barcelona, 2005:643-57.
3. Caballería J, Michelena J, Altamirano J. Hepatitis alcohólica grave. GH. *Continuada* 2011;10:143-8.
4. Koulaouzidis A. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-12.

Sección 6. Hígado

tóxico y conocer los posibles mecanismos implicados en su patogenia³.

En la actualidad se denomina “hepatopatía alcohólica” (HPA) al espectro de lesiones provocadas en el hígado por el etanol. En este concepto se incluyen tres síndromes evolutivos: la esteatosis hepática alcohólica (EHA), la hepatitis alcohólica (HA) y la cirrosis hepática alcohólica (CHA). Se trata de tres entidades anatomoclínicas de las que la EHA representa la fase inicial, mientras que la HA y la CHA constituyen etapas más graves de la misma enfermedad. Hoy en día se sabe que la EHA aparece en el 90% de los individuos que abusan del alcohol, que un 10-35% de alcohólicos desarrollan HA y que solo el 8-20% llegan a desarrollar una CHA⁴ (figura 1).

Aunque la cantidad de alcohol consumido y el tiempo de abuso parecen ser determinantes en el desarrollo de la HPA, no disponemos de estudios epidemiológicos aleatorizados y a largo plazo que evalúen estas variables de forma fiable. A pesar de que algunos organismos internacionales han intentado definir qué es un consumo de alcohol “peligroso para la salud”, la terminología sobre el abuso de este tóxico (consumo estándar, moderado, fuerte, alcoholismo, dependencia, etc.) y su repercusión sobre la salud son confusos. De acuerdo con la mayoría de los autores, para tener un riesgo significativo de desarrollar una HPA se precisa un consumo diario de al menos 40-80 g/día de alcohol en los varones y de 20-40 g/día en las mujeres, y durante al menos 10-12 años. Sin embargo, parece que, además de la cantidad y el tiempo de abuso alcohólico, son necesarios algunos factores condicionantes, ambientales y/o genéticos, que expliquen por qué solo aparecen lesiones hepáticas en algunos alcohólicos, por qué la HPA no es progresiva en todos los casos y el motivo de que la lesión no revierta a pesar de abandonar este hábito en todos los casos⁵.

Patogenia de la hepatopatía alcohólica

Actualmente se acepta que el mecanismo por el cual el etanol produce daño hepático es multifactorial, y en él participan los efectos dañinos del alcohol y de su metabolismo junto con factores de susceptibilidad individual⁶.

Metabolismo del alcohol

Una vez ingerido, el alcohol es rápidamente absorbido por el estómago y el intestino delgado, desde donde se distribuye por el agua corporal. El 10% del

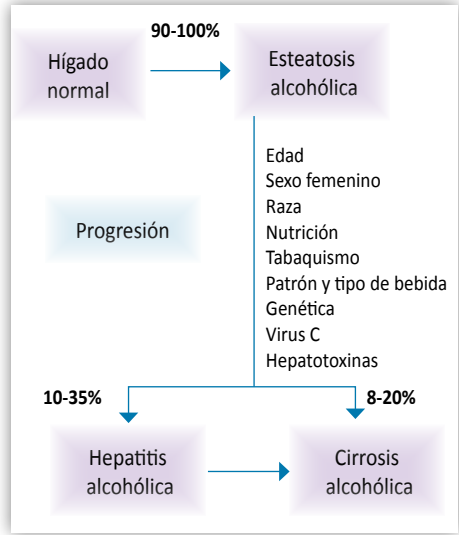


Figura 1. Hepatopatía alcohólica: espectro anatomoclínico.

alcohol absorbido es eliminado por los riñones, la piel y los pulmones. El resto es metabolizado en el hígado, donde sufre dos procesos oxidativos que lo transforman primero en acetaldehído (AcH) y después en acetato (figura 2). En el interior del hepatocito existen tres sistemas enzimáticos capaces de oxidar el etanol a AcH:

1 Sistema de la vía alcohol-deshidrogenasa (ADH).

Es la principal vía de oxidación del alcohol y se localiza en el citosol. La ADH es una enzima que utiliza la nicotinamida (NAD) como cofactor y, aunque el hígado es su principal localización, también está presente en el estómago, intestino delgado, riñón y cerebro. Se han identificado 5 clases de isoenzimas de la ADH hepática (I a V), con distinta afinidad por el etanol y codificadas en 7 *locus* genéticos diferentes. La actividad de la ADH en la mucosa gástrica se encuentra disminuida en los gastrectomizados y en los individuos que toman salicilatos o antihistamínicos H2 (ranitidina, cimetidina), por lo que en estas situaciones la ingesta de alcohol puede aumentar el riesgo de toxicidad hepática.

2 Sistema microsomal oxidativo (MEOS). Está localizado en el retículo endoplásmico del hepatocito y es el mecanismo principal de adaptación en el alcoholismo crónico, cuando se encuentra saturada la capacidad de la ADH. El citocromo CYP2E1 es la fracción de este complejo inducible por el alcohol y su hipertrofia produce un ex-

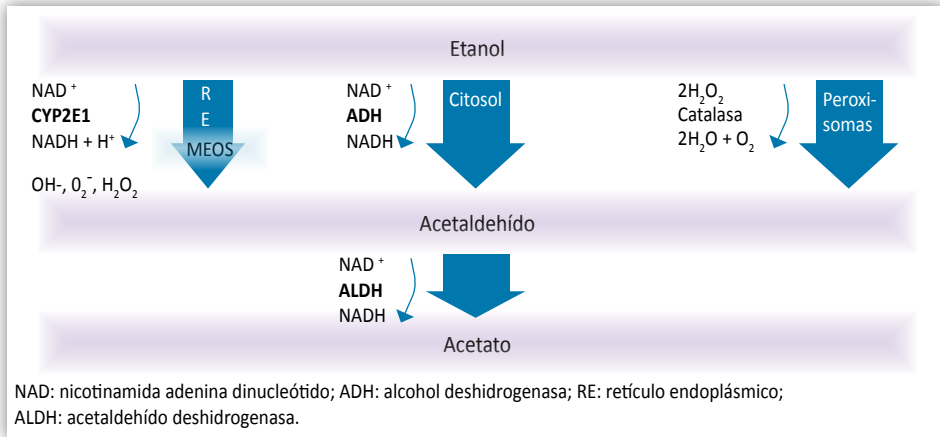


Figura 2. Metabolismo hepático del alcohol.

ceso de radicales libres (anión superóxido O²⁻, peróxido de hidrógeno H₂O₂, radical hidróxilo OH⁻) y subsiguiente estrés oxidativo con daño hepatocitario.

- Vía de la catalasa.** Se localiza en los peroxisomas y mitocondrias de los hepatocitos y su papel en la oxidación del etanol es mínimo, limitado por la cantidad de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que genera esta reacción.

El AcH, producto de la oxidación del etanol, presenta una segunda oxidación hepatocitaria cuyo producto final es el acetato, el cual se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A. Dicha reacción es catalizada por la enzima aldehído-deshidrogenasa (ALDH), de la cual se conocen dos isoenzimas: una se localiza en el citosol y se activa cuando la concentración de AcH es elevada (ALDH-1); la otra en las mitocondrias y actúa en condiciones fisiológicas (ALDH-2)^{7,8}.

Efectos tóxicos causados por el alcohol y su metabolismo

Las alteraciones funcionales y morfológicas que provoca el alcohol en los hepatocitos se explican por las consecuencias de su metabolismo:

- Formación de acetaldehído (AcH).** El AcH es considerado el principal responsable de los efectos nocivos del alcohol en el hígado, páncreas, estómago, corazón y cerebro. Este metabolito es capaz de reproducir las lesiones de la HPA en animales de experimentación, y en humanos se ha encontrado una correlación posi-

va entre la concentración de AcH y la gravedad del daño celular. Entre los mecanismos tóxicos atribuidos al AcH se encuentran sus efectos sobre la permeabilidad intestinal y la traslocación bacteriana, así como su capacidad para formar aductos con proteínas intracelulares, como AcH-tubulina o AcH-actina. Ambos efectos activan el sistema inmunitario y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Además, la unión del AcH a la tubulina altera el sistema de secreción celular de proteínas, cuyo exceso retiene agua en el citosol, dando lugar al balonamiento y degeneración hídrica de la célula hepática, característicos de la HPA. El AcH también es tóxico para las mitocondrias, alterando la fosforilación oxidativa y la β -oxidación de los ácidos grasos. Dicha alteración se corresponde con la imagen al microscopio óptico de "megamitocondrias". Por último, se ha demostrado que el AcH es capaz de estimular la fibrogénesis y la carcinogénesis, a través de la regulación del gen del colágeno y del daño que produce en la síntesis y reparación de ADN celular, respectivamente^{9,10}.

- Desequilibrio redox (NAD/NADH).** La oxidación del etanol libera un hidrogenión (H⁺), que es captado por la NAD, la cual se transforma en NADH. Cuando existe una sobrecarga de alcohol, se produce un exceso de NADH y un déficit de NAD. Este desequilibrio altera algunos procesos metabólicos: a) el ácido pirúvico deriva a ácido láctico, en lugar de ingresar en el ciclo de Krebs. Esta hiperlactacidemia disminuye la capacidad renal para excretar ácido úrico, siendo ésta una de las causas de la hiperuricemia

frecuentemente observada en el alcohólico; b) disminuye la β -oxidación de los ácidos grasos, aumentando su síntesis y la de α -glicerofosfato. Como consecuencia de ello, se sintetizan triglicéridos en exceso y se produce un hígado graso; c) puede aparecer hipoglucemia por inhibición de la gluconeogénesis y consumo de los depósitos de glucógeno; d) el aumento de NADH activa la xantina-oxidasa, la cual oxida la hipoxantina a xantina y ésta a ácido úrico. La hiperuricemia alcohólica, que es reversible y desaparece con la abstinencia, puede precipitar o agravar un ataque de gota.

▮ Estrés oxidativo y lipoperoxidación lipídica.

Durante el metabolismo hepatocitario del alcohol se produce un exceso de radicales libres de oxígeno y una disminución de los agentes antioxidantes fisiológicos. La consecuencia es un desequilibrio o estrés oxidativo. Los radicales libres de oxígeno en exceso 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 mitocondrial y a la muerte celular. Durante el proceso de lipoperoxidación se forman aldehídos como el malondialdehído y el 4-hidroxi-nonenal que, al igual que el AcH, activan al sistema inmunitario y estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer (macrófagos hepáticos). Entre estas citoquinas hay que destacar al factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el cual desempeña un papel fundamental en la patogenia de la HPA al inducir apoptosis y necrosis celular. Por otro lado, el alcohol produce una disminución de sustancias antioxidantes, como el glutatión, al deprimir la actividad de la S-adenosilmetionina, enzima clave del metabolismo de la metionina cuyo producto final es el glutatión^{4,11}.

Factores condicionantes de susceptibilidad individual (figura 1)

A pesar del abuso del alcohol, solo alrededor del 13% de los alcohólicos desarrollan enfermedad hepática. Además, la EHA no progresa a una HA o a una CHA en todos los casos. No se conoce la causa ni el mecanismo por el que se producen estas diferencias entre los individuos alcohólicos, pero se han identificado algunos factores que pueden aumentar esta susceptibilidad¹²:

- ▮ **Edad.** La edad típica de presentación se encuentra entre 40 y 50 años.
- ▮ **Sexo.** La mujer es más susceptible al alcohol y desarrolla CHA a una edad más temprana y con un consumo menor, incluso aunque suprima la ingesta. No se conoce el motivo, pero se especula que las diferencias en el tamaño y composición corporales entre ambos sexos, la menor actividad de la ADH gástrica en las mujeres, y los distintos estímulos hormonales, podrían intervenir en esta susceptibilidad. A pesar de este mayor riesgo, la mayoría de pacientes con HPA son varones, probablemente porque el riesgo de dependencia y abuso de alcohol es significativamente mayor en ellos.
- ▮ **Raza.** Las tasas de desarrollo de CHA y de mortalidad son mayores en los americanos africanos e hispanos y menor en los caucásicos.
- ▮ **Estado de nutrición.** Actualmente se sabe que tanto la desnutrición como la obesidad del alcohólico se asocian a lesiones hepáticas más graves. Algunos estudios han identificado que un IMC > 27 kg/m² en el hombre y > 25 kg/m² en la mujer son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hepatopatía, incluyendo la alcohólica. La obesidad potencia la severidad de la HPA y favorece la progresión a CHA. La carencia de vitaminas antioxidantes o el consumo de grasas poliinsaturadas en exceso favorecen el estrés oxidativo y el daño hepatocitario. Además, el alcohol favorece la absorción intestinal de hierro y este metal es capaz de catalizar la producción de radicales libres de oxígeno y contribuir al desequilibrio oxidativo producido durante el metabolismo del propio etanol.
- ▮ **Tabaquismo.** El consumo de cigarrillos también acelera la progresión de la fibrosis en sujetos con HPA. Esta acción es particularmente evidente en los bebedores infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) (capítulo 54).
- ▮ **Patrón de consumo y tipo de bebida.** Además de los gramos de alcohol diarios, algunos estudios demuestran que el riesgo de HPA es mayor con la toma de cerveza y licores y menor con la de vino. Parece que beber fuera de las comidas e ingerir más de 5 bebidas de una vez, también aumentan el riesgo.

- Factores genéticos.** Existe mayor prevalencia de alcoholismo en niños adoptados con padres biológicos alcohólicos y en gemelos monocigotos. Se han encontrado asociaciones de la HPA con algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA y con diferentes polimorfismos o mutaciones de los genes que codifican algunas enzimas del metabolismo del alcohol, como la ADH y la ALDH^{8,11}. También se han encontrado algunos polimorfismos del citocromo CYP2E1, de algunas citoquinas y de genes promotores de fibrosis.
- Infecciones por virus hepatotropos.** En alrededor del 14% de pacientes coexisten alcoholismo e infección por el VHC. Parece que ambos factores actúan de forma sinérgica ya que dicha asociación empeora el pronóstico de la hepatopatía, aumenta la mortalidad, y favorece la aparición de CH y de HCC. Se ha propuesto que el alcohol puede aumentar la viremia, alterar la respuesta inmunitaria al virus y disminuir la eficacia del tratamiento antiviral, y que el VHC puede potenciar el estrés oxidativo causado por el metabolismo del etanol. Se ha propuesto una asociación similar con el virus de la hepatitis B, aunque esta relación no es tan evidente¹³.
- Exposición a hepatotoxinas.** Algunas sustancias como la vitamina A o el acetaminofeno (paracetamol) actúan de forma sinérgica con el alcohol y aumentan el riesgo de daño hepático, incluso a dosis terapéuticas.

Lesiones hepáticas producidas por el alcohol y manifestaciones clínicas: clasificación anatomoclínica

El alcohol es capaz de producir un espectro de lesiones hepáticas y una serie de manifestaciones clínicas secundarias que tradicionalmente se han agrupado en tres síndromes anatomoclínicos: EHA, HA y CHA. En las tres entidades mencionadas, las alteraciones histológicas predominan en la zona 3 del lobulillo (área centrolobulillar o perivenular) donde existe una mayor concentración de las enzimas que intervienen en el metabolismo hepático del alcohol y también más hipoxia^{5,7} (figura 3).

Esteatosis hepática alcohólica (EHA)

Es la forma más frecuente y benigna de HPA y se caracteriza por el depósito de triglicéridos en for-

ma de vacuolas en el citoplasma de los hepatocitos.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

La forma más frecuente es la esteatosis macrovacuolar. Consiste en pequeñas vacuolas llenas de grasa que confluyen en grandes vacuolas, las cuales pueden desplazar el núcleo y resto de organelas celulares. En su patogenia pueden intervenir el aumento en la síntesis hepática de ácidos grasos, el descenso en su metabolismo y un bloqueo en su transporte desde el hígado a la sangre en forma de lipoproteínas, así como un aumento en la movilización de triglicéridos desde el tejido adiposo al hígado. En ocasiones la esteatosis adopta un patrón microvesicular, en el que las microvacuolas no se unen para formar las grandes vacuolas. Esta degeneración grasa es similar a la del síndrome de Reye o a la del embarazo y está relacionada con un fallo en la β -oxidación de los ácidos grasos. Por último, raras veces la esteatosis es mixta, macro- o microvesicular, y masiva comprometiendo al 100% de los hepatocitos. Cuando el depósito de grasa ocupa toda la célula, ésta puede romper la membrana celular y producir una reacción inflamatoria granulomatosa, dando lugar a los típicos "lipogranulomas". Ocasionalmente es posible hallar, junto a la esteatosis, depósito de colágeno alrededor de las venas centrolobulillares (fibrosis perivenular o pericentral), en ausencia de inflamación o de otros signos de HA.

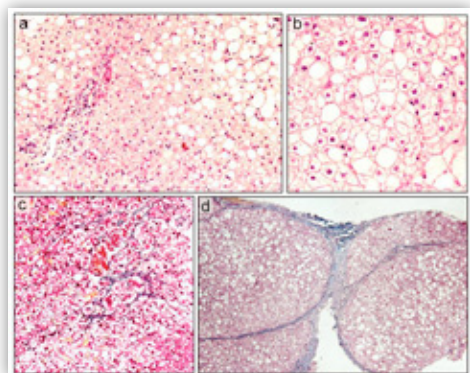


Figura 3. Lesiones histopatológicas en la hepatopatía por alcohol; a) imagen que muestra esteatosis y focos de infiltración por PMN alrededor de la vena centrolobulillar; b) esteatosis macrovacuolar; c) imagen que muestra fenómenos de fibrosis perisinusoidal; d) lesiones anatomopatológicas compatibles con una cirrosis hepática. Obsérvense los nódulos de regeneración, separados por septos fibrosos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La EHA suele ser asintomática y manifestarse solo por una hepatomegalia blanda e indolora. En ocasiones aparecen síntomas inespecíficos como náuseas o vómitos, astenia y molestia en el hipocondrio derecho. Las pruebas de laboratorio suelen ser normales, aunque no es raro encontrar un aumento ligero en el valor de la aspartato-amino-transferasa (AST < 100 U/l). Es frecuente encontrar niveles elevados de gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), del volumen corpuscular medio de los hematíes (VCM), del colesterol-HDL y del ácido úrico, pero estos parámetros se relacionan con el abuso de alcohol y no con la lesión hepática. Las pruebas de función hepatocelular (albúmina, bilirrubina, protrombina) generalmente no se alteran y tampoco suelen encontrarse déficits nutricionales en esta fase de la HPA. La ecografía abdominal es una técnica de imagen muy útil para el diagnóstico de la EHA, ya que permite observar un hígado hiperecogénico "brillante", que traduce un depósito de grasa moderado o intenso. No es posible diferenciar mediante la ecografía aquellos pacientes que tienen, además de grasa, inflamación o fibrosis. Por otro lado, no existen datos clínicos ni parámetros biológicos que permitan identificar a los individuos con EHA y mayor riesgo de progresión a CH.

Hepatitis alcohólica (HA)

En ella las lesiones morfológicas y las manifestaciones clínicas son mucho más graves que en la EHA. Aunque es difícil conocer su prevalencia real sin efectuar una biopsia hepática, se calcula que aparece en alrededor del 20% de los alcohólicos (10-35%), generalmente tras periodos de consumo excesivo^{14,15}.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El diagnóstico histológico de la HA exige la coexistencia de degeneración y necrosis celular, infiltrado inflamatorio de leucocitos (predominio polimorfonuclear) alrededor de las zonas de necrosis y fibrosis pericelular. Como ya se ha mencionado, estos hallazgos son más frecuentes alrededor de la zona centrolobulillar. En la denominada "degeneración hídrica" los hepatocitos aparecen hinchados o balonizados y con el citoplasma claro. Se acepta que es debido a una alteración de la bomba Na-K de la membrana celular que impide que se elimine el agua, o a una disfunción del sistema de microtúbulos que no permite que se secreten las proteínas. La consecuencia es la necrosis y muerte celular. En

estadios iniciales, la fibrosis hepática de la HA se localiza en el espacio de Disse ("colagenización o capilarización sinusoidal") y envuelve de forma característica a los hepatocitos (fibrosis pericelular). Además, es frecuente, aunque no necesario, encontrar esteatosis, proliferación de conductos biliares, megamitocondrias, cuerpos acidófilos, y cuerpos (o hialina) de Mallory (agregados perinucleares de material proteináceo y eosinófilo, consecuencia de una alteración de la vía ubiquitina-proteasomas) (figura 4). Además de en la HPA, es posible observar también hialina de Mallory en la enfermedad de Wilson, colestasis crónicas, diabetes, hepatopatía grasa no alcohólica, enfermedad de Weber-Christian y tras la toma de maleato de perhexelina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HA puede ser asintomática, o cursar con una clínica inespecífica: náuseas, vómitos, anorexia, debilidad muscular, pérdida de peso y diarrea. La forma más característica es la asociación de ictericia, dolor abdominal, hepatomegalia, fiebre y leucocitosis. La ictericia aparece en el 25% de las HA, asociada a un aumento de la bilirrubina (BR) y a veces a un deterioro de la función hepática. El dolor suele localizarse en epigastrio o en el hipocondrio derecho, simulando en ocasiones un cólico biliar. La hepatomegalia se detecta en el 75% de las HA y suele ser sensible a la palpación. La temperatura puede aumentar hasta 38,5-40 °C y se relaciona con el grado de inflamación hepática aunque cuando se asocia a leucocitosis, resulta obligado descartar una complicación infecciosa e implica mayor gravedad. En ocasiones es posible escuchar un soplo sistólico

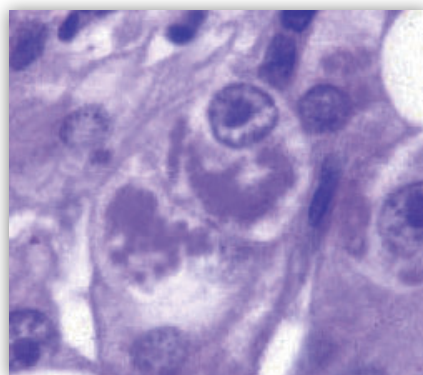


Figura 4. Cuerpos de Mallory o hialina alcohólica. Aparecen en forma de agregados irregulares, intracitoplásmicos, perinucleares y de color rojo violáceo. Está compuesta por citoqueratina y otras proteínas.

sobre la superficie del hígado, consecuencia de un aumento del flujo en la arteria hepática. Un 5-10% de casos son graves y se añaden manifestaciones de insuficiencia hepática como encefalopatía hepática, insuficiencia renal, coagulopatía o ascitis.

En la exploración física es frecuente encontrar signos de malnutrición, ictericia cutáneo-mucosa y estigmas de alcoholismo como eritema palmar, telangiectasias y arañas vasculares, hipertrofia parotídea, atrofia de eminencias tenar e hipotenar, y contracturas de Dupuytren (figura 5). También puede observarse atrofia testicular e hipogonadismo, insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada, neuropatía periférica, atrofia muscular y demencia. En las pruebas de laboratorio es típico encontrar valores elevados de AST, con frecuencia inferior a 300-400 U/l, y un cociente con la alanina-amino-transferasa (ALT) $AST/ALT > 1-2$. La fosfatasa alcalina puede estar aumentada y la BR suele ser superior a 2 mg/dl y con frecuencia por encima de 10 mg/dl. La GGT, el VCM y otros marcadores de alcoholismo también aparecen elevados. Es frecuente encontrar cierto grado de anemia y trombopenia por toxicidad del propio alcohol o por el desarrollo de hipertensión portal. La hipoalbuminemia y el descenso del tiempo de protrombina o alargamiento del INR son signos de insuficiencia hepática y comportan mayor gravedad del episodio de HA. La ecografía abdominal no es capaz de detectar fibrosis incipiente ni la inflamación característica de la HA. Se ha descrito el signo ecográfico de los "canales paralelos", que traduce el aumento del diámetro de la arteria hepática típico de la HA, observándose en estos casos paralela a la vena porta¹⁶.

Cirrosis hepática alcohólica (CHA)

Constituye el estadio evolutivo final de la HPA. Generalmente la HA es la lesión precursora, pero se han documentado casos en los que la CHA apareció tras una EHA con fibrosis perivenular central, una fibrosis hepática o una hepatitis crónica activa alcohólica.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

La arquitectura normal del lobulillo es sustituida por puentes de fibrosis que rodean a nódulos de regeneración hepatocitaria, de forma similar a lo que sucede en las CH de otras etiologías. La CHA suele reconocerse porque estos nódulos son menores de 3 mm (cirrosis micronodular o de Laennec), aunque cuando coexisten otras agresiones, como la infección por el VHC, o se suprime el alcohol durante va-



Figura 5. a) telangiectasias faciales; b) contractura palmar de Dupuytren; c) eritrosis palmar; d) ascitis a tensión).

rios años, puede transformarse en macronodular o en mixta. La CHA puede asociarse a lesiones de HA, que suelen ser más intensas en la periferia de los nódulos de regeneración. En estos casos, es posible ver infiltración grasa, hialina de Mallory, necrosis hialina esclerosante u otras lesiones típicas de la HPA, rasgos que permiten diferenciarla de otras CH no alcohólicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La CHA puede ser asintomática y diagnosticarse en la autopsia o de forma accidental, o bien manifestarse con síntomas inespecíficos (náuseas, astenia, molestias abdominales, etc.) o por cualquiera de sus descompensaciones (ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices). Una descripción más exhaustiva de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la hipertensión portal y sus complicaciones puede consultarse en el capítulo 60. Aunque la exploración física puede ser normal, habitualmente son evidentes algunos signos característicos como eritema palmar, arañas vasculares, ginecomastia, falta de vello, ictericia o malnutrición (figura 5). Algunos signos más específicos de etiología alcohólica incluyen la hipertrofia parotídea, retracción palmar e hipogonadismo. Puede palparse un hígado de borde nodular y presentar circulación colateral abdominal, semiología de ascitis y esplenomegalia. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales cuando la CH está compensada o el paciente cumple la abstinencia. La BR, albúmina, protrombina, INR y factores de coagulación son útiles para conocer el grado de deterioro de la función hepática. La hipergammaglobulinemia es

común con otras causas de CH, pero el aumento de la inmunoglobulina A es específico de la CHA. No existen datos diagnósticos de CHA en la ecografía abdominal, ya que el cambio en el tamaño del hígado, la heterogeneidad de su parénquima o la presencia de ascitis son hallazgos comunes a la CH de cualquier etiología^{1,4}.

Otras formas de hepatopatía alcohólica

Colestasis alcohólica

Se ha descrito la colestasis simple atribuible al efecto tóxico del alcohol sobre la secreción biliar. Pero lo más habitual es una colestasis grave asociada a esteatosis masiva, esteatosis microvesicular o lesiones de HA severas. Esta colestasis es de insauración brusca, simulando una obstrucción de la vía biliar, y suele cursar con insuficiencia hepática grave. Debe sospecharse en aquellos alcohólicos crónicos que han aumentado la cantidad de alcohol ingerido y descuidado su nutrición y que presentan un aumento de la BR y de los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina.

Síndrome de Zieve

Es un tipo de HA en el que las lesiones histológicas típicas de HA se asocian a esteatosis masiva, anemia hemolítica e hiperlipidemia¹⁷.

Hepatitis crónica alcohólica

En algunos alcohólicos aparecen lesiones idénticas a las hepatitis virales, pero que se recuperan con la abstinencia. No se asocia a manifestaciones clínicas típicas y en la analítica destacan los marcadores de alcoholismo.

Fibrosis hepática

Es una entidad infrecuente en la que existe un aumento del colágeno hepático sin esteatosis ni lesiones de HA. Puede existir una hepatomegalia y trastornos generales inespecíficos, junto a un aumento discreto de las transaminasas. En ocasiones se detectan signos de hipertensión portal como esplenomegalia y ascitis. Su diagnóstico es un indicador morfológico de progresión a cirrosis.

Hepatocarcinoma

Aparece en el 5-15% de pacientes con CHA. Su mecanismo patogénico no se conoce, aunque se ha relacionado con la coinfección viral, con los fenómenos de inflamación crónica, necrosis y regeneración, y también con la inducción enzimática del citocromo CYP2E, el cual podría favorecer la formación de carcinogénicos contenidos en el tabaco, nitrosaminas, etc.

TABLA 1. Requisitos para el diagnóstico de hepatopatía alcohólica

- › Detección de alcoholismo.
 - Interrogatorio: cálculo de cantidad de alcohol ingerido y cuestionarios específicos de alcoholismo.
 - Marcadores biológicos: VCM > 95-100 fl; GGT > 2,5N.
- › Diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica.
 - Exploración física: estigmas de hepatopatía, hepatomegalia, ictericia, ascitis, encefalopatía
 - Laboratorio: ↑ AST, AST/ALT >1-2, ↑ BR, ↓ albúmina, ↑ t^º protrombina, dislipemia, ↑ ácido úrico, anemia y trombopenia.
 - Pruebas de imagen: ecografía abdominal.
 - Biopsia hepática: percutánea/transyugular en pacientes con coagulopatía.
 - Métodos de diagnóstico no invasivos: citoqueratina 18 en plasma, test de Forns, fórmula Apri, FibroScan (elastografía transitoria).
- › Descartar otras causas de hepatopatía
 - Enfermedad hepática grasa no alcohólica.
 - Hemocromatosis genética.

ración, y también con la inducción enzimática del citocromo CYP2E, el cual podría favorecer la formación de carcinogénicos contenidos en el tabaco, nitrosaminas, etc.

Diagnóstico de la hepatopatía alcohólica

Para poder establecer el diagnóstico de HPA es necesario confirmar el consumo excesivo de alcohol, documentar la existencia de enfermedad hepática relacionada con este tóxico y descartar otras causas de enfermedad hepática (tabla 1).

Confirmación del alcoholismo

Se basa en la sospecha clínica y el interrogatorio al paciente sobre el patrón, tipo y cantidad de alcohol que consume. Además, el médico debe ayudarse de la información obtenida de familiares y/o personas que convivan con el individuo, de cuestionarios específicos y de algunos marcadores biológicos de alcoholismo^{16,18}.

- › **Cálculo de la cantidad de alcohol ingerido.** Debe tomarse nota del tipo y número de bebidas alcohólicas diarias o semanales para calcular los gramos de alcohol y el riesgo de toxicidad (tabla 2).

TABLA 2. Cálculo del consumo de alcohol y contenido de algunas bebidas alcohólicas



$$\text{Gramos de alcohol/ día} = C \times G^{\circ} \times 0,8/100$$

C: ml de bebida; G°: graduación; 0,8: densidad del alcohol

Bebida	Volumen (ml)	Grados (°)	Gramos (g)	Cantidad/día de riesgo* Varones/mujeres*
Lata de cerveza	330	6	13	3-6/1,5-3 latas
Vaso de vino/cava	100	12	11	4-8/2-4 vasos
Licores	44	40	13	3-6/1,5-3 copas

* ≥ 20 g/día en las mujeres y ≥ 40 g/día en los hombres, durante 5 a 10 años.

1) Cuestionarios sobre el consumo de alcohol.

Consisten en una serie de preguntas destinadas a obtener información sobre la cantidad y la frecuencia con la que el paciente bebe alcohol, así como sobre las consecuencias sociales o psicológicas de dicho consumo. Cada respuesta recibe una puntuación y el resultado global determina si el test es positivo para alcoholismo. Entre los cuestionarios más utilizados se encuentran el CAGE, el MAST (*Michigan Alcoholism Screening Test*) y el AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*). Dichos cuestionarios han demostrado una alta sensibilidad (85-98%) y especificidad (76-89%). Sin embargo, en muchas ocasiones se debe ser escéptico con las respuestas y tener en cuenta que el enfermo tiende a minimizar la cantidad de alcohol que bebe, y que el consumo en las mujeres frecuentemente es oculto¹⁸.

- 1) **Marcadores biológicos de alcoholismo.** Algunos tienen alta sensibilidad, pero la mayoría son poco específicos para detectar el abuso de alcohol y pueden alterarse también en otros procesos. Entre ellos se encuentran la GGT, el VCM de los hematíes y la transferrina deficiente en carbohidratos (CDT). La combinación de una GGT superior a 2,5 veces su valor normal con un VCM por encima de 95-100 fl, o la tendencia a la normalización en sus valores durante la abstinencia alcohólica, mejoran la sensibilidad de estos marcadores. Aunque inicialmente hubo gran entusiasmo con el valor de la CDT en el diagnóstico del alcoholismo, su baja sensibilidad y especificidad han limitado su uso.

Diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica

No se conoce con exactitud la cantidad de alcohol que se requiere para situar a un individuo en riesgo de desarrollar una hepatopatía, aunque en los últimos años la mayoría de autores la fijan en una cantidad igual o superior a 20 g/día en las mujeres y a 40 g/día en los hombres, durante 5 a 10 años. En el caso de la HA, lo habitual es que se trate de un bebedor crónico de más de 100 g/día de alcohol y durante más de 1 o 2 décadas. No es infrecuente la abstinencia varias semanas antes de la hospitalización por una HA, aunque cuando el cuadro aparece después de 3 meses de abstinencia debería sospecharse una CHA o bien otras causas de enfermedad hepática¹⁹.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Puede ser normal o mostrar signos de HPA (hipertrofia parotídea, eritrosis palmar, contractura de Dupuytren, signos de feminización) y/o de CH (encefalopatía hepática, circulación colateral en la pared abdominal, ascitis, edemas, arañas vasculares). Puede palparse una hepatomegalia y en la HA escucharse un soplo en el hipocondrio derecho. El clínico debe ser cauto a la hora de interpretar estos signos ya que, en general, tienen poca sensibilidad y especificidad.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Pueden ser normales en la EHA e incluso en la CHA compensada, pero es característico de la HPA el aumento de la AST y del cociente AST/ALT. Valores de AST superiores a 500 U/l o de ALT superiores a 200 U/l son excepcionales en la HA y se han descrito en

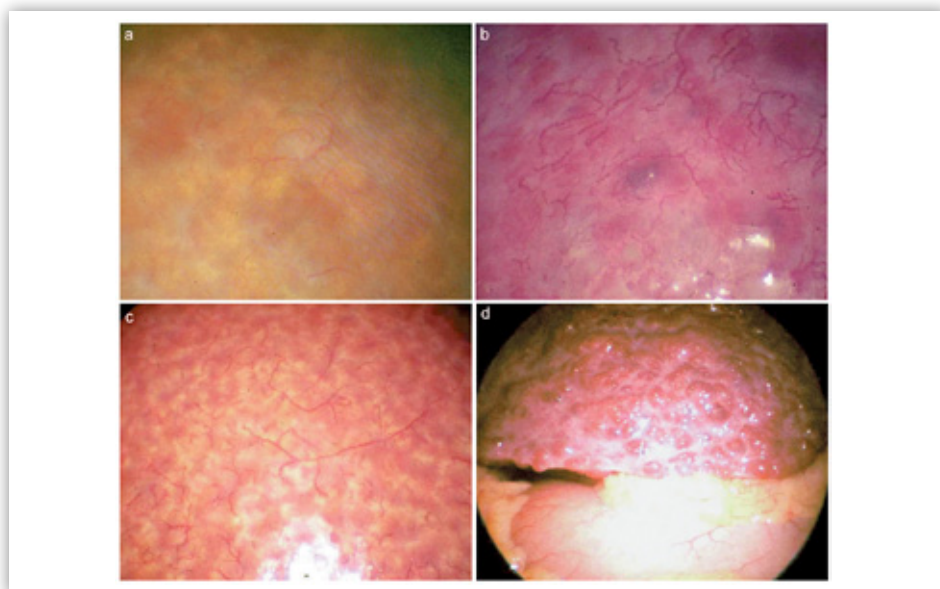


Figura 6. Durante años, la laparoscopia permitió obtener una visión macroscópica del hígado y la toma de biopsias dirigidas, un procedimiento de indudable menor riesgo que las biopsias percutáneas realizadas a ciegas. El advenimiento de la ecografía proporcionó la oportunidad de realizar biopsias percutáneas con control ecográfico y la técnica fue desplazando de un modo progresivo a la laparoscopia. La figura muestra una visión de los diferentes estadios de la enfermedad hepática por alcohol obtenida por laparoscopia.

a) Laparoscopia. Hígado graso. La superficie del hígado es lisa y a través de su cápsula se reconoce el parénquima hepático y el dibujo de los lobulillos en los que destaca el color amarillento originado por el depósito de grasa. b) Hepatitis alcohólica. La superficie del hígado es algo irregular en relación con la presencia de fibrosis. En la cápsula se pueden apreciar numerosos capilares y arteriolas que reflejan la actividad inflamatoria. En las zonas donde la cápsula no está engrosada, se puede reconocer que el parénquima hepático presenta un moteado rojizo. En ocasiones, el parénquima tiene una coloración amarillenta como consecuencia del depósito de grasa. c) Laparoscopia. Cirrosis hepática micronodular. La superficie está deformada por la presencia de una granulación fina y homogénea producida por los pequeños nódulos de regeneración. Es llamativa la coloración amarillenta característica del depósito de grasa. En la cápsula hay un aumento de los capilares y arteriolas que se relaciona con la presencia de actividad inflamatoria. d) Laparoscopia. Cirrosis hepática macromicronodular de etiología alcohólica. El hígado presenta una superficie irregular deformada por nódulos de tamaño heterogéneo, pequeños y medianos, separados por depresiones cicatriciales. En la cápsula se identifican multitud de quistes linfáticos de color blanquecino.

Cortesía del Dr. Solís Herruzo. Hospital 12 de Octubre de Madrid.

la esteatosis aguda masiva, pero obligan a descartar otras etiologías como sobredosis concomitante de paracetamol. Es frecuente encontrar alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia, leucocitosis/leucopenia), metabólicas (hiperuricemia, hipertrigliceridemia y aumento de HDL-colesterol) y de los parámetros nutricionales. En la hepatopatía avanzada se alteran los parámetros de función hepática (BR, protrombina, INR, albúmina).

PRUEBAS DE IMAGEN

Tanto la ecografía abdominal como la tomografía computarizada y la resonancia magnética son capaces de detectar que existe enfermedad hepática, aunque no discriminan si existe inflamación o fibrosis ni sirven para establecer la etiología. Con una

simple ecografía abdominal es posible diagnosticar un hígado graso, una CH, o un HCC. Además, permite descartar otras causas de alteración de las pruebas hepáticas como patología obstructiva biliar o procesos neoplásicos que infiltren el parénquima hepático.

BIOPSIA HEPÁTICA

Aunque no es imprescindible para el manejo de esta enfermedad, la biopsia hepática es útil para establecer el diagnóstico definitivo, conocer la gravedad de las lesiones y orientar sobre el pronóstico de la enfermedad. Hoy en día sigue siendo el *gold standard* para clasificar a los enfermos, valorar el estadio de fibrosis y detectar lesiones hepáticas de otra etiología. La figura 6 muestra el aspecto

macroscópico de las diferentes formas anatómicas de la enfermedad hepática por alcohol, obtenido por visión laparoscópica. Hoy en día, el procedimiento se realiza habitualmente mediante una punción percutánea dirigida por ecografía. De acuerdo con las guías americanas, la biopsia hepática está indicada en aquellos pacientes con un diagnóstico clínico de HA grave en quienes se valora la posibilidad de tratamiento farmacológico (ver más adelante), o en aquellos con un diagnóstico dudoso^{14,18}.

OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Recientemente se ha comunicado la utilidad de la citoqueratina 18 en el diagnóstico de la HA y como predictor de fibrosis hepática. Es un biomarcador plasmático de muerte celular y es probable que en el futuro sirva también para valorar la respuesta al tratamiento con corticoides de los pacientes con HA grave²⁰.

En los últimos años también se han desarrollado algoritmos matemáticos (APRI, Forns)²¹ y se ha difundido el uso de la “elastografía transitoria” (FibroScan) para predecir el estadio de fibrosis. Estos métodos no invasivos han demostrado su utilidad en la hepatitis crónica C, pero su valor en la HPA está aún por determinar^{21,22}.

Descartar otras causas hepatopatía: diagnóstico diferencial

Entre las enfermedades del hígado que pueden presentar características clínicas y/o histológicas parecidas a las de la HPA se encuentran la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la hemocromatosis hereditaria. El diagnóstico diferencial con la primera es especialmente difícil, ya que las lesiones histológicas son indistinguibles y en ocasiones no es fácil asegurar que el paciente no consume alcohol en exceso. La asociación de un síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia) o la toma de algunos fármacos (amiodarona, tamoxifeno) apoyan el diagnóstico de enfermedad del hígado graso no alcohólico (capítulo 56). También puede resultar difícil distinguir la hiperferritinemia y la siderosis hepática que aparecen con frecuencia en la HPA de las que se producen en la hemocromatosis hereditaria. La determinación de las mutaciones de esta enfermedad de transmisión genética y el índice hepático de hierro permiten diferenciarlas (capítulo 57). La distinción de la HA grave con un síndrome

de Budd-Chiari puede ser difícil y hacer necesaria la realización de una biopsia hepática⁴.

Pronóstico

El pronóstico de la HPA es muy variable pues depende de diversos factores, siendo los más importantes la persistencia o no del alcoholismo, la severidad de la lesión hepática y la intensidad de las manifestaciones clínicas.

Supresión del consumo de alcohol

La abstinencia alcohólica es el principal indicador del pronóstico de la enfermedad. En la EHA el hígado puede llegar a normalizarse en menos de 6 semanas. En la HA el pronóstico es muy variable, aunque la abstinencia suele provocar una curación de las lesiones. En las mujeres, no obstante, el riesgo de evolución a CH puede mantenerse a pesar de la supresión del hábito enólico. En el caso de la CHA compensada, la supervivencia a los 5 años varía del 90% en el grupo de abstemios menos del 70% en el de bebedores activos. En el caso de la CHA descompensada, la supervivencia aumenta en un 30% en el grupo de abstemios.

Tipo de lesión hepática

La venopatía alcohólica (fibrosis perivenular central), colagenización sinusoidal, inflamación, necrosis focal o colestasis son indicadores de progresión, máxime si el paciente continúa con el hábito alcohólico o está infectado por el VHC. Por el contrario, las megamitocondrias parecen ser indicadores de buen pronóstico.

Marcadores clínicos y de laboratorio: índices pronósticos

Los enfermos con mayor riesgo de progresión de la HPA y menor supervivencia son aquellos con encefalopatía hepática, ascitis, ictericia, o infección bacteriana añadida. Los pacientes con hiperbilirrubinemia intensa (superior a 12 mg/dl), tiempo de protrombina alargado, insuficiencia renal o hipoalbuminemia también tienen mal pronóstico. Para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, se han desarrollado índices pronósticos que permiten calcular de forma objetiva la gravedad del episodio de HA y ayudar a identificar a los enfermos con peor pronóstico y con necesidad de tratamiento específico (tabla 3). Los más utilizados son el índice de Maddrey (IM), el sistema MELD (*Mayo End-Stage Liver Disease*), la escala de Glasgow y el tradicional

TABLA 3. Cálculo de los índices pronósticos de la hepatitis aguda

Índice o función discriminativa de Maddrey			
4,6 x tiempo de protrombina (segundos) + bilirrubina total (mg/dl)			
Índice o función discriminativa de Maddrey modificada			
4,6 x [tiempo de protrombina - tiempo protrombina control (segundos)] + bilirrubina total (mg/dl)			
MELD			
3,8 x log _e (bilirrubina mg/dl) + 1,2 x log _e (INR) + 9,6 x log _e (creatinina mg/dl)			
Índice de Glasgow			
PUNTUACIÓN	1	2	3
Edad	<50	>50	-
Leucocitos (10 ⁹ /l)	<15	>15	-
Urea (mmol/l)	<5	>5	-
Protrombina (ratio)	<1,5	1,5-2	>1,5
Bilirrubina (μmol/l)	<125	125-250	>250
Índice ABIC			
(edad x 0,1) + (bilirrubina x 0,08) + (creatinina x 0,3) + (INR x 0,8)			

Child-Turcotte-Pugh. Un IM superior o igual a 32 se corresponde con una HA grave y una mortalidad del 30-50% durante el primer mes del episodio; por el contrario, un IM inferior a 32 se asocia con una HA leve-moderada y una mortalidad del 17% en los primeros 30 días. Diferentes autores han encontrado que una puntuación MELD superior a 18-20 presenta una sensibilidad y especificidad similar a la del IM para seleccionar a los pacientes con peor pronóstico. Además, el cambio en 2 o más puntos de cualquiera de estos dos índices durante la primera semana de hospitalización predice un cambio en la mortalidad del episodio^{18,23}.

Otros marcadores

La existencia de hipertensión portal o cofactores como hepatitis crónica viral, obesidad, malnutrición o sobrecarga de hierro ensombrecen el pronóstico de la HPA.

La HA es considerada una lesión precirrótica, especialmente tras episodios repetidos de necroinflamación, cuando persiste el consumo de alcohol, y cuando se trata del sexo femenino. El pronóstico de la HA es muy variable: a corto plazo depende de la gravedad del episodio (mortalidad a los 30

días del 20% en las formas leves y del 30-60% en las graves). A largo plazo, el factor pronóstico más importante es la abstinencia alcohólica. Si la lesión inicial es leve, solo el 30% desarrollan CH en un periodo aproximado de 10 años; pero si es grave, el 70% acaban siendo cirróticos. La mortalidad se relaciona con el grado de insuficiencia hepática y con complicaciones como infecciones, delirium tremens o síndrome hepatorenal.

El pronóstico de la CHA depende del grado funcional, del sexo y de la presencia de varices esofágicas. Observaciones clínicas han asociado los valores de colesterol bajos (por debajo de 100 mg/dl) y el descenso progresivo de la GGT (GGT inferior a 100 o ratio BR/GGT mayor que 1) con mayor mortalidad al año y peor pronóstico de la CHA. En general, el desarrollo de una CHA significa un acortamiento en la supervivencia. Las causas más frecuentes de muerte son la insuficiencia hepática, la hemorragia digestiva y el HCC. No se deben olvidar las causas extrahepáticas de muerte relacionadas con el alcohol como suicidios, accidentes o tumores diferentes al HCC. Los pacientes con CHA compensada y buena función hepática tienen una supervivencia del 50-60% a los 5 años y del 30-40% a los 10 años. Por el contrario, cuando la CHA está descompensa-

da, solo viven el 15-20% a los 5 años y el 10% si ha aparecido ascitis²⁴.

Tratamiento

El pilar básico del tratamiento de la HPA es la abstinencia alcohólica. A ello deben añadirse unas medidas generales y otras específicas como los suplementos nutricionales y los corticoides en el caso de la HA grave. El IM y la puntuación MELD son los índices pronósticos más utilizados para decidir el inicio del tratamiento farmacológico en el primer día de hospitalización del paciente con una HA grave. El manejo de la CHA y de sus posibles complicaciones, como la ascitis, la EH o el sangrado por varices esofágicas, no difiere del indicado para la CH de otra etiología, incluyendo el TH (capítulos 61-63).

Abstinencia alcohólica

Debe ser la primera medida terapéutica en todos los casos. Los largos periodos de abstinencia consiguen mejorar la evolución del daño hepático, disminuir la presión portal, evitar la progresión a CH y aumentar la supervivencia en cualquiera de los estadios de la HPA. Esta mejoría ocurre en la mayoría de los casos tras tres meses de abstinencia, aunque es menos significativa entre las mujeres.

La dependencia alcohólica es difícil de tratar y con frecuencia es necesario un abordaje multidisciplinar que incluya medidas psicológicas y farmacológicas que ayuden a abandonar este hábito y a evitar la recaída. La determinación en sangre de la CDT, cuyo valor se normaliza tras 2 semanas sin consumir alcohol, puede ser útil para confirmar la abstinencia. Entre los medicamentos útiles para conseguir la abstinencia se encuentran los fármacos aversivos como el disulfiram o la cianamida, los *anticroaving* que disminuyen el deseo compulsivo de alcohol y las recaídas como el acamprosato (acetylhomotaurina) o el baclofén, y los antagonistas de los opiáceos como la naltrexona.

El clínico no debe olvidar que el paciente alcohólico activo o que ha ingerido grandes dosis de alcohol las últimas semanas, puede desarrollar un síndrome de abstinencia durante las primeras 8-12 horas de hospitalización. La gravedad del mismo parece dosis dependiente, alcanzando una mortalidad del 15% en el caso del delirium trémens. Para prevenirlo, debe administrarse tiamina (100 mg/día) y ácido fólico (1 mg/día), además de una benzodiazepina (diazepam, oxazepam, lorazepam) o el clometiazol. Puede añadirse un β -bloqueante (propranolol, 10

mg/6-8 horas, o atenolol, 50 mg/12 horas) cuando los síntomas neurovegetativos sean muy acentuados. En el caso de que la clínica sea muy grave, el paciente debe ser tratado en una unidad de cuidados intensivos^{23,25}.

Nutrición

La malnutrición proteico-calórica, las deficiencias en vitaminas (A, D, K, B1 o tiamina, B12 o piridoxina, folato) y minerales, como el zinc, son frecuentes en el alcoholismo y ensombrecen el pronóstico de la HPA. Diferentes estudios sugieren que los suplementos nutricionales orales, enterales o parenterales, según la situación y gravedad del enfermo, mejoran la función hepática y la supervivencia del paciente con HPA, tanto en fase de HA como de CHA. La nutrición enteral total consiste en la administración de 2.000 kcal/día en infusión continua a través de una sonda nasogástrica especial y mediante una bomba peristáltica. Siempre que el paciente pueda tolerar la vía oral, los nutricionistas recomiendan una dieta de 1,2-1,5 g de proteínas/kg de peso y 35-40 kcal/kg/día en forma de comidas frecuentes, con un desayuno completo y una toma a la hora de acostarse.

Fármacos

Los corticoides y la pentoxifilina son los únicos fármacos que recomiendan las guías clínicas para el tratamiento farmacológico de la HA grave (figura 7).

Corticoides

El mecanismo por el que pueden ser beneficiosos en la HA es múltiple: acción inmunomoduladora y antifibrogénica, efecto anabolizante, inhibición de la formación de aductos de Ach y bloqueo de la expresión de moléculas de adhesión intercelular. Se han publicado al menos 13 ensayos clínicos controlados, con resultados contradictorios, y 3 metaanálisis de dichos estudios, que no han podido demostrar una mejoría de la supervivencia de los pacientes tratados con corticoides. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se ha identificado a un subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática y/o un IM igual o superior a 32 en quienes los corticoides mejoran la supervivencia a los 28 días: del 65% en el grupo placebo al 87% en el grupo con corticoides. Este beneficio en la supervivencia se mantenía al año y era ya significativo en los primeros 7 días de tratamiento. Aunque el corticoide (prednisona o prednisolona), la dosis administrada y la duración del tratamiento varían en los distintos

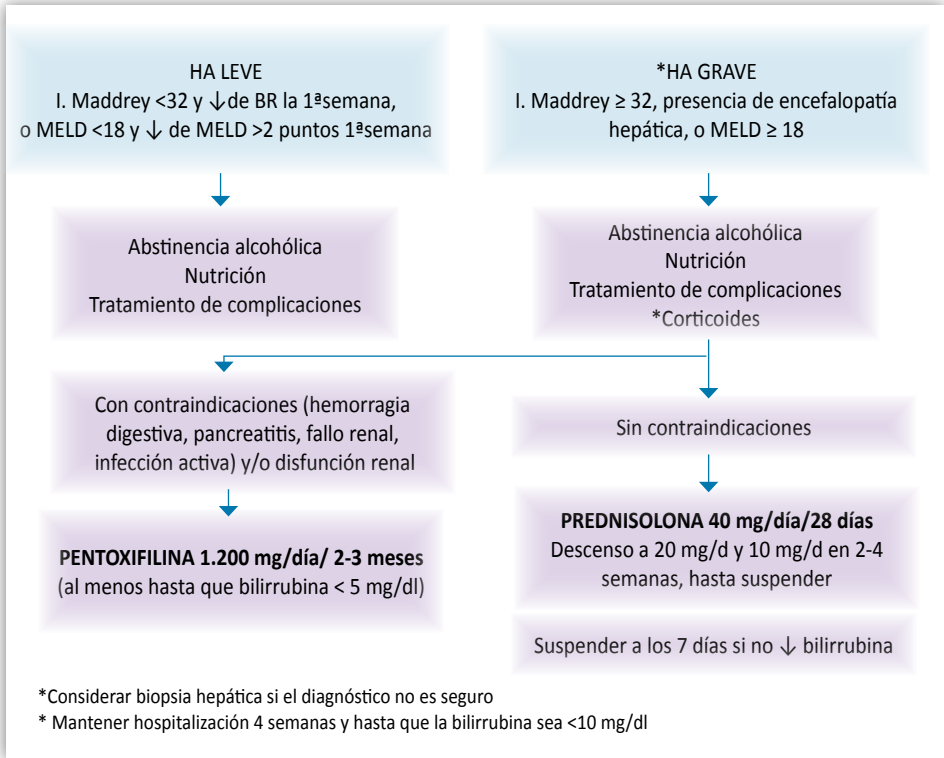


Figura 7. Esquema del tratamiento recomendado para la hepatitis aguda alcohólica. Adaptado de O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Disease and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic Liver Disease. *Hepatology* 2010;51: 307-28.

estudios, la evidencia sugiere utilizar 40 mg/día de prednisolona durante 4 semanas, e ir disminuyendo la dosis de forma progresiva en 2-4 semanas (20 mg/día y 10 mg/día cada semana). No se recomienda el uso de corticoides en pacientes que presenten simultáneamente una pancreatitis, una hemorragia digestiva, fallo renal o una infección activa (incluida la peritonitis bacteriana espontánea). También se ha sugerido evitar los corticoides en los enfermos con un IM superior a 54, por haberse hallado en ellos mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, aunque este límite debe ser confirmado. Recientemente se ha propuesto suspender los corticoides en aquellos pacientes con HA grave en quienes la cifra de BR no descienda al menos un 25% durante la primera semana, por falta de eficacia y por el riesgo de infecciones graves. La principal causa de muerte en los enfermos que reciben corticoides son las infecciones bacterianas, por lo que se recomienda mantener la hospitalización durante las

4 semanas de tratamiento. La evidencia también recomienda mantener al enfermo ingresado hasta que tenga valores de BR inferiores a 10 mg/dl^{18,23,24}.

Anticitoquinas

Se han estudiado varios agentes que inhiben los efectos del TNF-α como la pentoxifilina, el infliximab o el etanercept. La pentoxifilina administrada por vía oral, inhibe la transcripción del TNF-α. Es un fármaco barato, con pocos efectos adversos, que mejora la supervivencia a corto plazo y previene el síndrome hepatorenal en los pacientes con una HA grave. Aunque su utilidad debe ser confirmada en series más amplias que las publicadas hasta el momento, actualmente se recomienda en aquellos pacientes con HA grave que presenten alguna contraindicación para el uso de corticoides y/o cuando exista disfunción renal asociada al episodio de HA. La dosis recomendada es de 400 mg/8 h, du-

rante 2-3 meses, o al menos hasta que los niveles de BR sean inferiores a 5 mg/dl. El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal del TNF- α y el etanercept una proteína que bloquea el receptor soluble de esta citoquina. Ninguno de ellos ha demostrado disminuir la mortalidad de la HA grave en ensayos clínicos controlados. Además, su uso se ha asociado con efectos adversos graves y un aumento en la mortalidad, fundamentalmente relacionada con infecciones bacterianas. Estos efectos y la importancia que tiene el TNF- α en la regeneración hepática, hacen desaconsejable su uso en la HA. Se han evaluado también tratamientos combinados (corticoides y pentoxifilina, corticoides con nutrición enteral, etc.), pero se necesitan más estudios para tener información concluyente^{15,18}.

Otros tratamientos

Se han ensayado antioxidantes (vitamina E, silimarina), antifibróticos (colchicina), antitiroideos (propiltiouracilo), promotores de la regeneración hepática (insulina, glucagón), calcioantagonistas (amilodipino), anabolizantes (oxandrolona, testosterona) y lecitina poliinsaturada, pero sin resultados convincentes. El sistema de soporte extracorpóreo MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) ha dado resultados iniciales satisfactorios en series cortas de HA grave con mejoría de la encefalopatía hepática, BR, disfunción renal y supervivencia a los 30 días. Se necesitan series más amplias que confirmen estos resultados.

También se han publicado ensayos clínicos para el tratamiento de la CHA con propiltiouracilo, SAME (S-adenosil-L-metionina), silimarina y colchicina, con resultados contradictorios. Según una revisión reciente del grupo Cochrane, ninguno de ellos disminuye la mortalidad global ni la relacionada con la HPA, y tampoco mejoran las pruebas hepáticas de laboratorio o las lesiones histológicas^{13,14}.

Trasplante hepático

Los criterios de TH en la CHA son los mismos que los aceptados para las CH de otras etiologías (Child-Pugh B y C, puntuación MELD igual o superior a 12), aunque con tres requisitos particulares: a) un periodo mínimo de 6 meses de abstinencia previa; b) una evaluación psiquiátrica que establezca el grado de dependencia alcohólica, confirme la abstinencia y el compromiso de mantenerla, y descarte otros problemas psiquiátricos asociados; c) descartar la posible afectación de otros órganos por el alcohol como el corazón, el sistema nervioso central y peri-

férico, el páncreas y los riñones. La supervivencia a medio-corto plazo y la mejoría en la calidad de vida es similar a la conseguida en otras causas de CH. A largo plazo la supervivencia suele reducirse por un aumento de los accidentes cerebrovasculares y cardiovasculares y de los tumores de orofaringe y esófago. La recidiva del alcoholismo no se asocia necesariamente a una recidiva de la CHA y, en general, la enfermedad es más leve y lentamente progresiva, salvo cuando el paciente está infectado por el VHC.

Actualmente la HA grave no se considera una indicación de TH. La imposibilidad de reconocer a aquellos enfermos que pueden recuperarse con abstinencia y tratamiento médico, sin llegar a precisar un TH, y la necesidad de un TH semiurgente, son argumentos en contra. Sin embargo, la posibilidad de reconocer a aquellos enfermos con una HA grave que tienen peor pronóstico mediante los índices pronósticos, su elevada mortalidad a corto plazo y los buenos resultados obtenidos en los pocos casos de pacientes con HA trasplantados, ponen en duda esta contraindicación, sobre todo si se cuenta con un informe psiquiátrico favorable. En los enfermos con HCC, los criterios de TH son los mismos que en las CH de otras etiologías²⁶.

Bibliografía

1. Willner IR, Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:323-30.
2. Ivano Scandurra R, García-Altés A, Nebot M. Impacto social del consumo abusivo de alcohol en el estado español. Consumo, coste y políticas. *Rev Esp Salud Pública* 2011;85:141-7.
3. Ramaiah SK, Rivera C, Arteel GE. Early phase alcoholic liver disease: An update on animal models, pathology and pathogenesis. *Int J Toxicol* 2004;23:217-31.
4. Carithers R, McClain C. Hepatopatía alcohólica. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ y Sleisenger RH, editores. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. Volumen 2. 8.ª edición. Panamericana, Buenos Aires, 2008:1771-89.
5. Solís Herruzo JA, Muñoz Yagüe MT. Hepatopatía alcohólica. En: Perezagua C, Collado L, Alvarez-Sala JL, Barrientos A, Bascones A, Bermejo F, Carreño L, Jara A, Moya V, De Portugal J, Reieto J, Solís JA, Villegas A, eds. *Tratado de Medicina Interna*. Tomo I. Editorial Ariel, S.A. Barcelona, 2005:643-57.
6. Pérez-Carreras M. Hepatopatía alcohólica. Patogenia. *GH Continuada* 2007;6:1-7.

7. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9-19.
8. 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.
9. Erikson CJP. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:155-325.
10. Beier JI, Arteel GE, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13:56-64.
11. Epstein FH. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343:1467-76.
12. Singal AK. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011;3:108-13.
13. Singal AK, Sagi SV, Weinman SA, Snyder N. Impact of hepatitis C on the outcome and severity of acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2011;23:204-9.
14. Koulaouzidis A. Alcoholic hepatitis 2010: A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-12.
15. Caballería J, Michelena J, Altamirano J. Hepatitis alcohólica grave. *GH Continuada* 2011;10: 143-8.
16. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
17. Piccini JP, Haldar S, Jefferson B. Cases from the Osler Medical Service at Johns Hopkins University. *Am J Medicine* 2003;15:79-131.
18. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51: 307-28.
19. Cohen SM. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:3-13.
20. Lavallard VJ, Bonnafous S, Patouraux S, Saint-Paul MC, Rousseau D, Anty R *et al*. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *PLoS ONE* 2011;6:e17599 (www.plosone.org).
21. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N *et al*. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
22. Janssens F, De Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, De Timari P, Stärkeň P. Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced liver fibrosis in alcoholic patients? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:575-82.
23. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RI, Philips M, Louvet A, Mendenhall CL *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-60.
24. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P *et al*. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
25. Stubbs MA, Morgan MY. Managing alcohol dependence and alcohol-related liver disease: a problem for the hepatologist, psychiatrist or economist? *Clin Med* 2011;11:189-93.
26. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl* 2004;10 (Supl 2):S31-S8.