

Enfermedad hepática por alcohol

Raúl Lazarte C.¹, Claudia Pavez A.² y Jaime Poniachik T.²

¹Sección de Gastroenterología Hospital Clínico y Clínica Universidad de Chile, Profesor de Medicina Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

²Sección de Gastroenterología, Hepatología Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 31 de julio de 2015

Aceptado: 4 de febrero de 2016

Correspondencia a:

Dr. Raúl Lazarte Cuba Santos Dumont 999, Independencia, Santiago, Chile. Teléfono: [+56 2] 22978 8350 raulazarte@yahoo.com

Alcoholic liver disease

Excessive alcohol consumption is an important cause of preventable morbidity and mortality. We have to be alert to chronic alcohol usage or abuse. Simple tests (AUDIT, CAGE) can be applied quickly on outpatient care. We highlight advances in understanding the immune and molecular mechanisms; there is disruption of the intestinal barrier with bacterial translocation, as well as endotoxins which activate the liver's innate immunity, causing apoptosis, necrosis, inflammation and fibrosis. Alcoholic hepatitis is most common in patients between 40 and 60 years of age, preferably male with jaundice, fever, ascites, hepatomegaly. The diagnosis is confirmed with a history of alcoholic consumption, mild to moderate AST and ALT values, a AST/ALT ratio > 2, hyperbilirubinemia and prolonged prothrombin time. There are scores to evaluate the severity and the need of corticoid therapy, such as modified Maddrey discriminating function and MELD score. Lille score assesses the response to treatment in the seventh day. The risks and benefits of liver biopsy should be evaluated individually. The cornerstone of treatment remains alcohol abstinence. Nutritional management must be carefully monitored. Proteins requirements are standardized based on weight. The use of corticoids with 40 mg of prednisolone each day is the most widely accepted therapy, indicated on patients with MMDF higher than 32 or MELD score higher than 21. If Lille score is higher than 0.45 at the seven day under corticoid therapy, treatment must be interrupted. The use of pentoxifylline would only be effective for prevention of hepatorenal syndrome. There are new therapies currently under evaluation, such as the use of G-CSF. There is controversy concerning transplant therapy on patient with severe alcoholic hepatitis (AH), especially if the patient has not completed at least 6 months of abstinence, but it is necessary to evaluate each case individually, taking into account support network, psychiatric illness and previous history of AH. There have been advancements in genetic therapy and other options for alcoholism management and prevention.

Key words: Alcoholic liver disease; alcoholism; alcoholic hepatitis.

Resumen

El consumo excesivo de alcohol es una causa importante de morbimortalidad prevenible. Debemos estar atentos en detectar a pacientes con dependencia o abuso crónico de alcohol. *Test* sencillos (AUDIT, CAGE) pueden aplicarse rápidamente en consulta ambulatoria. Destacamos avances en el conocimiento molecular e inmunológico, existe disrupción de la barrera intestinal con translocación bacteriana y endotoxinas con activación del sistema inmune innato del hígado, produciendo apoptosis celular, necrosis e inflamación y fibrosis. La hepatitis alcohólica se presenta principalmente en pacientes entre 40 y 60 años, preferentemente en varones con ictericia, fiebre, ascitis, hepatomegalia. El diagnóstico se confirma con antecedentes de ingesta alcohólica, GOT y GPT elevadas en forma leve o moderada, relación GOT/GPT mayor de 2, hiperbilirrubinemia y tiempo de protrombina prolongado. Existen *scores* para evaluar la gravedad y necesidad de manejo con corticoides como función discriminante de Maddrey modificada y MELD. El puntaje de Lille evalúa respuesta del tratamiento al séptimo día. El riesgo/beneficio de la biopsia hepática se evalúa caso a caso. La piedra angular del tratamiento sigue siendo la abstinencia. Manejo nutricional debe ser riguroso. Requerimientos proteicos están estandarizados por peso. La terapia con corticoides (prednisolona 40 mg/día) es la más ampliamente aceptada, con indicación en pacientes con FDMm mayor a 32 o MELD mayor a 21. Si el puntaje de Lille es mayor de 0,45 a los 7 días con corticoides, deben suspenderse. Pentoxifilina sólo tendría efecto en prevenir el desarrollo de síndrome hepatorenal (SHR). Hay nuevas terapias en evaluación, como el uso de G-CSF. Existe controversia respecto a indicación de trasplante en hepatitis por alcohol (HA) grave, principalmente si no se ha cumplido 6 meses de abstinencia, pero es necesario evaluar caso a caso tomando en cuenta apoyo social, trastornos psiquiátricos comórbidos y antecedentes de hepatitis alcohólica previa. Hay avances en terapia génica y otros para manejo de alcoholismo y su prevención.

Palabras clave: Enfermedad hepática por alcohol; alcoholismo; hepatitis alcohólica.

Epidemiología

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas representa la más antigua forma conocida de daño hepático. Existe evidencia que sugiere que las bebidas alcohólicas fermentadas existen desde el período Neolítico (10.000 a.C.)¹. Una de las mayores causas de morbilidad prevenible es el consumo excesivo de alcohol². Es considerado el factor de riesgo más importante de enfermedad hepática en el mundo, de diversos tipos de cáncer, y violencia doméstica y social³. Es responsable del 3,8% del total de decesos⁴ y la tercera causa prevenible de muerte en la población joven de los EE. UU.⁵. En Chile, la cirrosis es la cuarta causa de muerte, y dentro de ésta el alcohol representa la principal etiología con 39%⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS) posiciona al alcohol en el segundo lugar como factor de riesgo para la salud en países desarrollados⁷. Europa es la región de mayor consumo de alcohol en el mundo y la evidencia sobre aumento de enfermedad y costos atribuibles al consumo excesivo es muy amplia⁸. Recientemente, algunos países como Chile, han aprobado nuevas leyes que aumentan las penalidades por conducir bajo la influencia del alcohol.

Espectro de la enfermedad

La enfermedad hepática por alcohol (EHA) presenta un amplio espectro que va desde el hígado graso simple hasta las formas más graves de enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis alcohólica (HA), la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC) (Figura 1).

Estas son etapas diferentes que pueden estar simultáneamente presentes en un mismo paciente, incluyendo la presencia de cuerpos de Mallory, megamitochondrias, fibrosis perivenular y/o perisinusoidal y necrosis hialina esclerosante⁹. El hígado graso (una respuesta temprana al consumo de alcohol) se desarrolla en la mayoría de los bebedores¹⁰.

Se considera que no es común que una ingesta excesiva de alcohol induzca a cirrosis; menos de 20% de hombres que consumen más de dos "six-packs" de cerveza al día por diez años presentan cirrosis¹¹.

La fibrosis perivenular ha sido identificada como el factor de riesgo precoz e independiente para la progresión de la lesión hepática a fibrosis o cirrosis¹².

La HA va desde lesiones leves a graves y lesiones potencialmente mortales, y se presenta en forma aguda y sub-aguda generalmente sobre un daño hepático crónico¹³.

Factores de riesgo

Consumo de alcohol

Cantidad. La cantidad de alcohol ingerida (independientemente del patrón de consumo) es el factor más importante para el desarrollo de EHA¹⁴. El riesgo de progresar a cirrosis se incrementa con la ingestión de 60-80 g de alcohol al día por diez años o más en hombres y 20 g al día en mujeres. Sin embargo, aun bebiendo a esos niveles, sólo entre 6 a 40% desarrolla cirrosis¹⁵. El riesgo de desarrollar EHA se incrementó con una ingestión de alcohol a lo largo de la vida de más de 100 kg de alcohol.

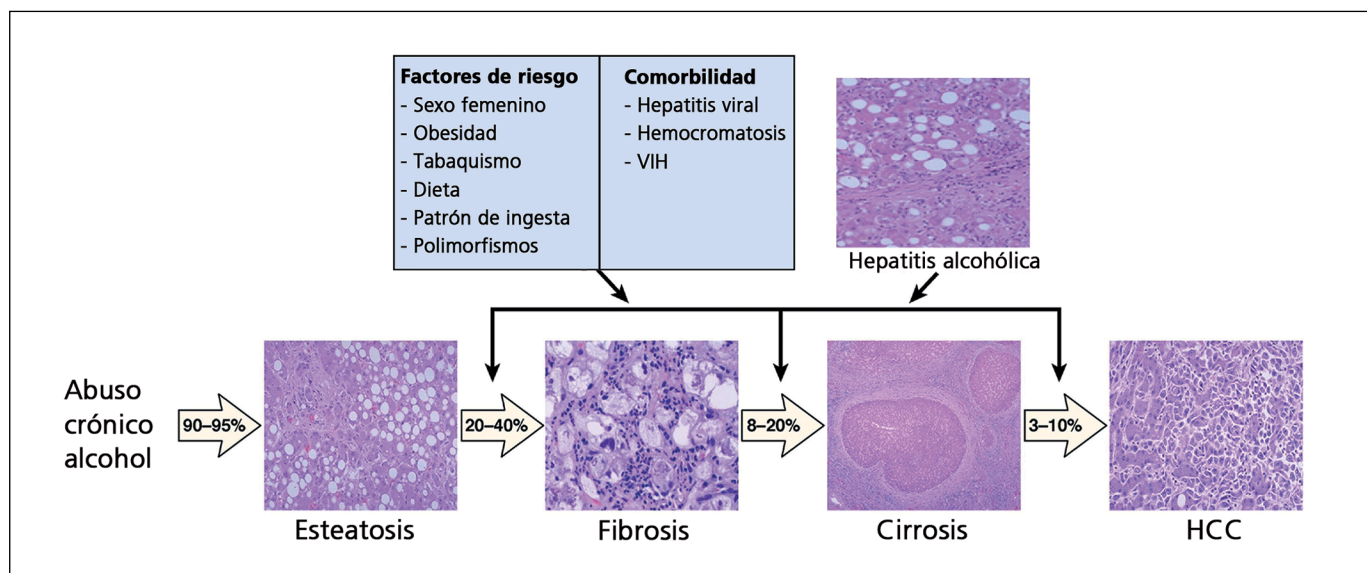


Figura 1. Espectro de EHA, factores de riesgo y comorbilidad¹⁰. Más de 95% de los bebedores excesivos desarrollan esteatosis hepática, pero sólo 35% de esta población desarrolla formas más graves de EHA, incluyendo fibrosis, hepatitis alcohólica, cirrosis y hepatocarcinoma celular (HCC). Muchos factores de riesgo han sido propuestos para formas graves de EHA. El consumo de alcohol y la presencia de comorbilidad actúan en forma sinérgica, acelerando la progresión de la EHA.

Artículo de Revisión

Tipo de bebida alcohólica. El tipo de bebida alcohólica consumida podría aumentar el riesgo de desarrollar EHA. En un estudio de más de 30.000 personas en Dinamarca, beber cerveza o licores destilados fue asociado más probablemente con EHA que beber vino¹⁶.

Patrón de consumo de alcohol. Se ha reportado que beber fuera de la hora de comidas incrementa 2,7 veces el riesgo de EHA comparado con el consumo de alcohol sólo durante las comidas¹⁷. El consumo compulsivo de alcohol (consumo muy elevado de alcohol en un corto período de tiempo), definido como 5 medidas para un hombre y 4 medidas para una mujer en aproximadamente 2 h, ha mostrado incrementar el riesgo de desarrollar EHA¹⁸.

Factores genéticos

En EHA hay una compleja interacción de factores de comportamiento, medio ambiente y genéticos. Existe correlación positiva entre la ingesta acumulativa de alcohol y el grado de fibrosis hepática, pero a niveles similares de consumo, algunos pacientes sólo desarrollan esteatosis macrovesicular mientras otros desarrollan fibrosis y cirrosis¹⁹.

Variaciones genéticas (polimorfismos) que codifican las enzimas antioxidantes, las citoquinas y otros mediadores inflamatorios, enzimas que metabolizan el alcohol, pueden jugar un rol importante. Hijos de alcohólicos que han sido adoptados tuvieron una mayor tasa de dependencia del alcohol que los niños adoptados de padres no alcohólicos (18% y 5%)²⁰. Los gemelos monocigóticos son aproximadamente dos veces más propensos a beber que los gemelos dicigóticos²⁰.

El primer factor genético de riesgo confirmado para EHA es la portación heterocigótica y homocigótica del alelo PNPLA3 rs (G)²¹.

Sexo femenino

Es un factor de riesgo bien documentado de susceptibilidad a la EHA. Las mujeres son dos veces más sensibles y pueden desarrollar EHA grave a dosis más bajas y con menor duración del consumo de alcohol en comparación con los hombres²².

La velocidad de metabolización del alcohol es menor en las mujeres²³. Probablemente por una menor cantidad de la enzima deshidrogenasa alcohólica gástrica, mayores niveles de alcohol en sangre, además de tener una proporción mayor de grasa corporal. Otro factor podría ser el cambio en la absorción del alcohol en el ciclo menstrual²².

Raza. Existe mayor riesgo de daño hepático que puede ser asociado con la herencia racial y étnica de una persona²⁴. Las tasas de cirrosis hepática alcohólica son más altas en hombres afroamericanos e hispanos en comparación con hombres caucásicos, y las tasas

más altas de mortalidad se presentan en hombres hispanos²⁵. Estas diferencias no parecen estar relacionadas con la cantidad de alcohol consumido.

Desnutrición. Cuando existe EHA, la mortalidad aumenta en paralelo con el deterioro del estado de nutrición, aproximadamente 80% en desnutrición grave²⁶. Las anormalidades en los micronutrientes, como la disminución de las vitaminas A y E, también pueden potencialmente agravar la EHA²⁷.

Lípidos. Animales de experimentación desarrollan EHA cuando se les alimenta con dietas ricas en grasas poliinsaturadas²⁸; en cambio, la dieta rica en grasas saturadas parece tener un rol protector.

Obesidad. Representa otro factor importante que acelera la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis en la EHA²⁹. Los alcohólicos obesos tienen más daño hepático que los de peso normal³⁰. Los estudios experimentales indican que los efectos sinérgicos de la obesidad y el alcohol involucran la respuesta del retículo endoplásmico al estrés oxidativo celular, la activación de macrófagos tipo I y la resistencia a la insulina y adiponectina^{31,32}.

Otros. La ingesta de alcohol tiene efectos aditivos al daño por el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) (este último puede aumentar treinta veces el riesgo de cirrosis)³³ y/o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y la hemocromatosis, acelerando la progresión de la enfermedad hepática.

Patogenia

Metabolismo del alcohol y metabolitos tóxicos

El alcohol es oxidado, se convierte en acetaldehído por alcohol deshidrogenasa en el citosol, por citocromo P450 en los microsomas y por catalasa en los peroxisomas⁹. El metabolismo del alcohol genera especies reactivas de oxígeno y causa peroxidación lipídica, disminución del glutatión mitocondrial y de S-adenosilmetionina; estos productos sensibilizan a los hepatocitos al daño¹⁰.

El acetaldehído es rápidamente metabolizado por aldehído deshidrogenasa a acetato en la mitocondria. El acetaldehído es un compuesto reactivo altamente tóxico para los hepatocitos debido a que forma una variedad de aductos que promueven la disminución de glutatión, la peroxidación lipídica y el daño mitocondrial. El acetato resultante de la oxidación del acetaldehído es rápidamente liberado del hígado a la circulación y metabolizado a CO₂ por el ciclo de los ácidos tricarboxílicos¹⁰.

Esteatosis

La esteatosis hepática es la acumulación principalmente de triglicéridos, fosfolípidos y ésteres de colesterol en los hepatocitos. Los cambios en el potencial

de óxido-reducción en la nicotinamida dinucleotido (NADH)/NAD⁺ en el hígado inhiben la betaoxidación de ácidos grasos a través de la inhibición del PPAR- α , un receptor nuclear que controla la transcripción de genes involucrados en la oxidación y transporte de ácidos grasos¹⁰. Existe un aumento en la síntesis de lípidos a través del incremento del SREBP-1, un factor transcripcional que promueve síntesis de ácidos grasos al activar genes que la regulan¹⁰.

Inflamación

Infiltración de neutrófilos

Uno de los hallazgos más característicos considerado un marcador de HA es la infiltración de neutrófilos, la cual generalmente tiene ausencia de otras formas de enfermedad hepática inflamatoria¹⁰.

Endotoxina. La endotoxina es un lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de la bacterias gram negativas. Estudios en animales han mostrado una fuerte correlación entre endotoxina y gravedad del daño hepático por alcohol.

Se ha visto en estudios en humanos que padecen EHA y HA que éstos presentan elevados niveles séricos de LPS^{10,34}.

La permeabilidad intestinal (PI) aumenta 8 veces más en los sujetos que presentan HA que en los controles³⁴. Hay una correlación significativa entre PI y LPS³⁴. Así, el alcohol incrementa la PI y la translocación bacteriana de LPS, lo cual estimula los *Toll like Receptor -4* (TLR-4) en el hígado^{10,34}.

Daño por citoquinas

Las células de Kupffer estimulan la cascada inflamatoria incluyendo la producción de Interleukina -1 (IL-1), la cual recluta leucocitos. Además, aumenta el nivel de IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT- α). Finalmente el FNT- α actúa como mediador de muerte celular vía caspasa 8 (apoptosis) y caspasa 1 (necrosis celular)³⁴.

Ciclooxigenasa 2 (COX-2)

La COX-2 se eleva en daño hepático experimental. Su inhibición podría tener efecto beneficioso³⁴.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo daña las células por medio de especies reactivas de oxígeno, alcohólica y es un factor desencadenante de fibrosis³⁵.

La ingestión crónica de alcohol lleva a un incremento de los niveles de sintetasa de óxido nítrico, lo cual incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno que producen compuestos tóxicos en el hígado³⁶.

Formación de aductos

El acetaldehído y los radicales de hidroxietilo son derivados de la oxidación del etanol; ellos se unen covalentemente a proteínas y van formando aductos. Así, dos secuencias importantes son: a) provocar junto a las proteínas intracelulares un estado crítico de la función celular llevando a disfunción celular³⁷, y b) unidas a acetaldehído pueden servir como neoantígenos, provocando tanto respuestas inmune humoral y mediadas por células para desarrollar inflamación³⁷.

Daño inmunológico

El sistema inmune innato está muy implicado en la respuesta hepática al alcohol. La función dendrítica alterada puede llevar a un incremento de la liberación de citoquinas proinflamatorias³⁸.

Grasa dietaria

La inflamación puede estar influenciada por la grasa de la dieta^{39,40}. La identificación de un polimorfismo nucleotídico simple en el gen PNPLA3 aumenta el riesgo en enfermedad alcohólica⁴¹ y no alcohólica⁴². El mecanismo exacto de esta proteína que es una fosfolipasa es desconocido.

Fibrosis

Fibrosis hepática es una respuesta inespecífica a daño crónico. Se caracteriza por acumulación excesiva de colágeno y matriz proteica extracelular (MPE)³⁵. Las células estrelladas hepáticas (CEH) activadas son la principal fuente de mayor producción de MPE.

Las células de Kupffer y metabolitos del alcohol (acetaldehído) activan las CEH, aumentan niveles de citoquinas, quimioquinas y los factores neuroendocrinos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Además, el alcohol inhibe los efectos antifibróticos de las células *natural killer*, las que destruyen las CEH activadas, promoviendo así la fibrosis hepática³⁵.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Al igual que la cirrosis de cualquier otra etiología, la cirrosis hepática alcohólica es un factor importante de riesgo de CHC.

Los mecanismos que contribuyen al desarrollo de CHC en pacientes con cirrosis son complejos e incluyen el acortamiento de los telómeros, alteraciones del micro y macroambiente que promueven supervivencia y proliferación de células tumorales, pérdida de control del ciclo celular y la activación de las vías oncogénicas⁴³.

En el pasado, el alcohol fue considerado más un co-carcinógeno que un carcinógeno directo, pero hoy se ha identificado claramente al alcohol como un carcinógeno hepático *per se*⁴⁴.

Artículo de Revisión

Diagnóstico

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 sociales⁴⁵.

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^{46,47} pero pueden ser útiles para identificar una recaída. Se han utilizado diversos cuestionarios para detectar la dependencia o abuso de alcohol, incluyendo el Cuestionario CAGE (Tabla 1), 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)⁴⁸, los que deberían ser aplicados en la consulta ambulatoria y en hospitalizados cuando hay casos sospechosos⁸. Se aconseja que el paciente esté acompañado en el momento de la evaluación.

Presentación clínica y diagnóstico de hepatitis alcohólica

Presentación clínica de la hepatitis alcohólica

La HA es un síndrome clínico de amplio espectro, se caracteriza por ictericia e insuficiencia hepática que por lo general se produce después de largo tiempo de consumo excesivo de alcohol (aproximadamente 100 g por día)⁴⁵. No es raro que el paciente haya de-

tenido el consumo de alcohol varias semanas antes de la aparición de los síntomas. La edad de presentación es de 40 a 60 años. La incidencia es desconocida, pero la prevalencia fue de aproximadamente 20% en una cohorte de 1.604 pacientes con alcoholismo⁴⁵.

Exámenes de laboratorio

La GOT se encuentra elevada más de 2 veces sobre lo normal (generalmente no se eleva sobre 300 UI/ml). En los casos más graves el volumen corpuscular medio (VCM), bilirrubina sérica e internacional ratio (INR) están elevados.

Un incremento de la creatinina sérica es un signo de mal pronóstico, que puede ser el inicio de la aparición del síndrome hepatorenal y muerte⁴⁹.

No existe ningún parámetro de laboratorio que establezca con certeza el diagnóstico. El 70% de pacientes con esteatosis hepática tendrá exámenes de laboratorio normales.

Cerca de 70% de los pacientes tiene una relación aspartato aminotransferasa (AST) (GOT)/ alanino transferasa (ALT) (GPT) mayor de 2. Un valor de AST/ALT > de 3 es altamente sugerente de EHA. Niveles mayores de 500 UI/L de AST o ALT superior a 200 UI/L deben sugerir otra etiología. La gamma glutamil transpeptidasa (GGT) se encuentra elevada en un gran porcentaje de casos de EHA, siendo muy sensible, pero poco específica, ya que puede ser afectada por múltiples factores como edad, obesidad y diabetes. Los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser normales o estar significativamente alterados (Tabla 2).

Imágenes

La imagenología se ha utilizado para evaluar la presencia de enfermedad hepática y no tiene ningún rol en el establecimiento del alcohol como etiología.

La utilidad principal del estudio con imágenes es excluir otras causas que puedan alterar las pruebas hepáticas en un paciente que consume alcohol en exceso.

La medida de la rigidez hepática por elastografía transitoria es actualmente el método de elección para detectar la fibrosis/cirrosis hepática alcohólica (estado F3/4). La rigidez hepática normal (menor de 6 kilopascales (kPa) excluye fibrosis manifiesta⁵⁰.

Biopsia hepática

La EHA es a menudo de diagnóstico clínico. La biopsia hepática raramente es necesaria para establecer el diagnóstico, pero en ocasiones se requiere para aclarar casos de presentación atípica, definir mejor la contribución del alcohol en pacientes con otros factores de riesgo y para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Las características histológicas inducidas por alcohol varían dependiendo de la etapa y gravedad,

Tabla 1. Screening para problemas con el alcohol⁴⁶

Cuestionario Cage ⁴⁶
C: ¿Ha sentido alguna vez que debe beber menos? Have you felt you should Cut down on your drinking?
A: ¿Le ha molestado que la gente lo critique por su forma de beber? Have people Annoyed you by criticizing your drinking?
G: ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su forma de beber? Have you ever felt bad or Guilty about your drinking?
E: ¿Alguna vez ha necesitado beber por la mañana para calmar los nervios o eliminar molestias por haber bebido la noche anterior? Have you ever had a drink first thing in the morning (Eye opener) to steady your nerves or get rid of a hangover?
Dos o más respuestas positivas hacen un resultado positivo del test Two or more positive responses make up a positive test result

Tabla 2. Componentes de los sistemas de *score* utilizados para evaluar gravedad en hepatitis alcohólica¹⁰

Sistema <i>score</i>	Componentes						
	Bilirrubina	Tiempo de protrombina o INR	Creatinina	Edad	Recuento de leucocitos	Nitrógeno ureico	Albúmina
Función discriminante de Maddrey	Sí	Sí	No	No	No	No	No
MELD <i>Score</i>	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No
Glasgow <i>Score</i>	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No
Lille <i>Score</i>	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí

observándose esteatosis, inflamación lobular, fibrosis periportal, cuerpos de Mallory, vacuolización nuclear, proliferación de ductos biliares y, finalmente, fibrosis y cirrosis⁹. Estas pueden coexistir en la misma biopsia, sin embargo, no son individualmente patognomónicas de EHA.

Evaluación de gravedad y pronóstico de hepatitis alcohólica

Valoración de la gravedad de la enfermedad

Las decisiones sobre el tratamiento dependerán de la capacidad para estimar el pronóstico en un paciente. Algunas características individuales y de laboratorio, además de las histológicas, han sido probadas como medidas de pronóstico de la enfermedad.

Varios sistemas de puntuación se han desarrollado con el objetivo de determinar qué pacientes son de alto riesgo de morbi-mortalidad. Todos los sistemas de puntuación actuales para la evaluación de la gravedad de HA tienen limitaciones. La función discriminante de Maddrey (FDM) ha sido la más ampliamente usada⁵¹. La inclusión del tiempo de protrombina (TP) expresado en segundos es un inconveniente para el cálculo de la puntuación de FDM, porque el tiempo de protrombina puede variar mucho⁵².

La fórmula inicial deriva de varios trabajos clínicos y luego fue modificada (FDMm). Se calcula con la siguiente fórmula: $[4,6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{tiempo de protrombina control}) + \text{bilirrubina total (mg/dl)}]^{51,53}$. Los pacientes con puntaje ≥ 32 tienen alto riesgo de morbilidad, con una mortalidad estimada a un mes de 30-50%⁵³.

Se han propuesto otros sistemas de puntuación (Tabla 3)⁵⁴, como el modelo índice de la Universidad de Toronto^{42,55}, el modelo de ABIC⁵⁶, el MELD⁵⁷, la escala de Glasgow⁵⁸ y Beclere⁵⁴. Se ha recomendado un MELD mayor de 21 para iniciar terapia con esteroides⁵⁷.

Las puntuaciones Glasgow para HA y ABIC están

Tabla 3. *Score* histológico de hepatitis alcohólica (*alcoholic hepatitis histologic score-AHHS*) para estratificación pronóstica de HA⁶²

	Puntos
Estadio de fibrosis	
- Sin fibrosis o fibrosis portal	0
- Extensa fibrosis	0
- Fibrosis en puente o cirrosis	+3
Bilirrubinostasis	
- No	0
- Sólo hepatocelular	0
- Canalicular o ductular	+1
- Canalicular o ductular más hepatocelular	+2
Infiltración de polimorfonucleares	
- No/leve	+2
- Sí/grave	0
Megamitocondrias	
- No megamitocondria	+2
- Megamitocondrias	0

Nota: Las categorías de *AHHS* son las siguientes. Leve: 0 a 3; Intermedia: 4 a 5; Grave: 6 a 9.

limitadas por la falta de validación internacional, pero pueden ser utilizadas para estratificar mejor a los pacientes en riesgo⁵⁹.

Un *score* de Lille en el día 7 $> 0,45$ después de una semana de esteroides es asociado con una mortalidad de 75% a los 6 meses⁶⁰.

Además del descenso en los niveles de bilirrubina a la semana de tratamiento, el puntaje de Lille⁶⁰ ha sido ampliamente utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento, predecir la sobrevida y suspensión de esteroides.

Un cambio ≥ 2 puntos en el MELD en la primera semana es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria⁵⁷.

Cuando se asocia pacientes con HA y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) tienen mayor mortalidad que los pacientes con sólo HA⁶¹. Ninguno

Artículo de Revisión

de los modelos de supervivencia actuales incorporan al VHC como una variable. Además, el consumo de alcohol > 120 g/día, la infección y la hemorragia digestiva también se asocian con un mal pronóstico.

Altamirano y cols, analizaron datos de 121 pacientes, identificando características histológicas asociadas con gravedad y se creó un sistema de puntuación histológico para predecir mortalidad a 90 días, mediante regresión logística. El período analizado fue de enero de 2000 a enero de 2008 en pacientes con características de HA. Así, se desarrolló un sistema de puntuación histológica para determinar riesgo de muerte mediante regresión logística⁶² (Tabla 3).

El grado de fibrosis, el grado de infiltración de neutrófilos, tipo de bilirrubinoestasis, y la presencia de megamitocondrias se asociaron de forma independiente con la mortalidad a 90 días. Se utilizaron estos 4 parámetros para catalogar a los pacientes con bajo, moderado o alto riesgo de muerte en un plazo de 3 meses. Curiosamente, el tipo de bilirrubinoestasis predijo el desarrollo de infecciones bacterianas⁶².

Tratamiento de enfermedad hepática por alcohol

El tratamiento de la EHA se basa en la etapa de la enfermedad y en objetivos de tratamiento específicos.

Abstinencia

Es la intervención terapéutica más importante. La abstinencia mejora el pronóstico y las características histológicas del daño hepático, disminuye la esteatosis, la presión portal y la progresión a cirrosis. Además, mejora la sobrevida en todos los estadios de la EHA¹⁰, lo que es menos frecuente en mujeres^{22,23}.

Continuar con el consumo de alcohol aumenta el riesgo de sangrado por hipertensión portal, con peor sobrevida¹⁰. La recaída al año se estima entre 60-80%⁸.

Varios estudios reportan la eficacia y seguridad en mantener abstinencia de pacientes con dependencia al alcohol y hepatitis alcohólica con y sin cirrosis, mejorando las condiciones clínicas de pacientes con EHA⁶³. Se ha informado que pacientes que recibieron baclofeno en dosis de 10 mg tres veces al día y 20 mg tres veces al día, tuvieron una reducción de entre 53 a 68% en la ingesta diaria de alcohol comparada con placebo^{63,64}.

Tratamiento de la hepatitis alcohólica

Tratamiento de soporte

- **Abstinencia.** La piedra angular en la terapia de la HA es la abstinencia.
- **Soporte nutricional.**

Terapia nutricional y suplementación

La desnutrición calórico-proteica es un hallazgo frecuente en pacientes alcohólicos con enfermedad hepática avanzada, además la presencia de deficiencia de vitamina A, D, E, K, tiamina, folatos (no visto en Chile), piridoxina y zinc⁶⁵, encontrándose una relación entre la gravedad de la malnutrición, de la enfermedad hepática y el pronóstico⁶⁶, en particular con niveles bajos de zinc⁶⁵.

En adultos se recomienda suplementos que contengan un mínimo de tiamina 100 mg al día^{67,68}, vitamina B6 2 mg al día y ácido fólico 400 mcg a 1 mg al día⁶⁷. Se recomienda una ingesta proteica de 1,2-1,5 g/kg y 35-40 kcal/kg/día⁶⁵. En caso de mala tolerancia oral, se puede usar una sonda de nutrición enteral.

Farmacoterapia

Corticosteroides

El tratamiento más estudiado en pacientes con HA grave son los corticosteroides. Varios trabajos clínicos evalúan su uso, pero la mayoría son pequeños. Siendo la terapia más ampliamente aceptada. Se sugiere el uso de prednisolona en pacientes con FDMm $\geq$ 32 y/o que tengan encefalopatía y/o un MELD mayor de 21. 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 muerte⁶⁹. La dosis es de 40 mg de prednisona oral/día o 32 mg de metilprednisolona parenteral/día (para pacientes que no pueden recibir por vía oral). Se recomienda la interrupción de los esteroides en pacientes que no responden después de una semana de terapia⁵⁴. Si hay respuesta la terapia puede ser hasta las 4 semanas.

Un aumento continuo de los niveles de bilirrubina en los 5-10 días antes de iniciar el tratamiento con esteroides y una puntuación de Lille > 0,45 después de 1 semana de tratamiento se asocia a un peor pronóstico⁶⁰. Alrededor de 25% de pacientes con HA grave estaban infectados al momento de su presentación. Con tratamiento adecuado con antibióticos, estos pacientes tienen una supervivencia de 71% con esteroides, similar a los pacientes no infectados⁵⁴.

En un muy reciente 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 año⁶⁷.

Pentoxifilina

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 días⁶⁷. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó cinco estudios clínicos evaluó el efecto de la PTX frente al placebo, pero no mostró respuesta favorable⁶⁹.

Debido a que hay una reducción de los niveles de FNT existirían efectos beneficiosos en prevención de síndrome hepatorenal (SHR)^{68,70}.

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 corticosteroides al séptimo día de terapia⁷¹.

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^{69,71}.

Sin embargo, debemos añadir que en un reciente meta análisis 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 corticosteroides 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. La adición de NAC, pero no pentoxifilina a corticosteroides puede ser superior a corticosteroides solos para reducir mortalidad a corto plazo. Es decir en pacientes con HA grave, PXT y corticosteroides (solos y en combinación con PTX o NAC) pueden reducir mortalidad a corto plazo. Ningún tratamiento disminuye el riesgo de mortalidad a mediano plazo⁷².

Inhibidores del FNT- α

Debido a que se cree que el FNT- α juega un rol importante en la patogénesis de la HA, dos agentes anti- FNT- α : infliximab y etanercept, fueron evaluados para el tratamiento de la HA, pero no mostraron beneficio^{73,74}. El estudio de evaluación de etanercept tuvo que ser suspendido porque aumentó el número de muertes en el grupo de tratamiento, en su mayoría sobreinfecciones⁷⁴.

N-Acetil Cisteína (NAC) y agentes antioxidantes

El alcohol aumenta los niveles de especies reactivas del oxígeno y de estrés oxidativo. En un estudio randomizado aleatorizado reciente sobre 174 pacientes el uso de NAC en combinación con corticosteroides fue asociado con una mejor supervivencia de los pacientes en 1 y 2 meses en comparación con los esteroides solos⁷⁵.

Otras estrategias y medicamentos diversos

La **granulocitoféresis**, técnica que elimina hasta 60% de los granulocitos y monocitos activados desde circulación de la sangre, fue bien tolerada en una serie de 6 pacientes con HA grave (5 de ellos no respondieron a esteroides)⁷⁶.

La **oxandrolona** es un esteroide anabólico, que mejora la fuerza muscular y el estado nutricional. En un estudio controlado randomizado, fue beneficiosa para mejorar a largo plazo, pero no a corto plazo, la supervivencia en pacientes con HA moderada⁷⁷.

Vishal Garg y cols, evalúa el uso de Factor estimulante de colonias de Granulocitos (G-CSF) en pacientes con daño hepático agudo sobre crónico (la causa predominante fue HA con 65% en grupo tratado y 50% grupo placebo). Se formaron 2 grupos, en uno se usó en 12 dosis de 5 μ g/k vía subcutánea, y en el otro se usó placebo. Después de una semana de tratamiento el grupo tratado tuvo una supervivencia de 70% sobre 29% del grupo placebo, además se pudo prevenir el desarrollo de sepsis, SHR y encefalopatía hepática. Esta terapia durante este “período de oro” puede reducir el desarrollo de sepsis y falla multiorgánica y mejorar la supervivencia⁷⁸. En cuanto al mecanismo de acción de G-CSF, un reciente estudio experimental mostró que el uso de factor estimulante de colonias 1 provee macrófagos derivados de la médula ósea, los cuales se injertan en el hígado, ayudando a reducir la fibrosis hepática y apoyando la regeneración hepática⁷⁹.

Trasplante hepático en hepatitis alcohólica

Existe controversia tanto médica como ética sobre la realización de un trasplante hepático (TH) en HA⁸⁰. Sobre la base de que HA puede mejorar con el tratamiento médico y que la duración de la abstinencia puede predecir la abstinencia después del trasplante, muchos centros de trasplante requieren un período de 6 meses de no consumo de alcohol, antes de considerar trasplante en pacientes con HA⁸¹. En un análisis combinado de 32 estudios, la abstinencia de 6 meses antes del trasplante no emergió como un predictor de reincidencia, y en cambio otros factores, como

Artículo de Revisión

la evaluación de cada paciente, el apoyo social y los trastornos psiquiátricos comórbidos, sí fueron predictores. Aunque la reincidencia después del trasplante se produce en aproximadamente 60-70% de los casos perjudiciales⁸⁰.

Se evaluó un estudio prospectivo de casos y controles de 26 pacientes con HA grave que no respondieron a la terapia médica, los pacientes fueron seleccionados después de una muy minuciosa evaluación completa⁸³. Comparados con 52 pacientes, los que recibieron trasplante tuvieron mejor supervivencia a 1 mes (96 vs 85%) y en 1 año (73 vs 26%, $p < 0,05$). En un estudio no hubo pérdida del injerto relacionados con la ingesta de alcohol⁸³, 55 pacientes trasplantados por HA en comparación con 165 pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tenían similares tasas de supervivencia a 5 años (85 vs 87%, $p = 0,21$) y de supervivencia del paciente (91 vs 89%, $p = 0,35$).

Futuro de la terapia

Ashwani KS y cols., de la Clínica Mayo⁸⁴, publicaron una excelente revisión sobre las direcciones futuras de la terapia en HA.

Existen tres vías potencialmente importantes en la patogénesis:

1. La permeabilidad intestinal a microorganismos intestinales se incrementa en pacientes con HA. La descontaminación intestinal selectiva con antibióticos no absorbibles y sistémicos tales como rifaximina y norfloxacin respectivamente, disminuye los niveles de endotoxina en plasma y mejora los resultados clínicos en pacientes con cirrosis hepática alcohólica^{85,86}.

Probióticos tales como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* restauran la flora intestinal y mejoran la actividad fagocítica de los neutrófilos, así como el nivel de enzimas hepáticas y los parámetros pronósticos entre los pacientes cirróticos alcohólicos⁸⁶.

La restauración de la función de la barrera del intestino y atenuación de los efectos de la endotoxina representan importantes orientaciones futuras terapias para HA.

2. Activación de la respuesta inmune innata, especialmente en las células de Kupffer, es clave en el proceso de la lesión hepática inducida por alcohol⁸⁴. El macrófago desempeña un papel clave en la amplificación de la lesión hepática inducida por LPS, que activa las células de Kupffer, lo que aumenta la producción de interleukina (IL)-1b, que a su vez recluta a otras células inflamatorias. Uno de los compuestos probado en ensayos es Anakinra, que es un antagonista de los receptores de IL-1, ha mostrado beneficios de este agente en modelos preclínicos de HA. Este compuesto se pondrá a prueba en combinación con pentoxifilina y zinc en pacientes con HA grave.

3. Atenuación de lesión hepatocelular inducida por etanol es un objetivo en el manejo de HA. De hecho, los estudios recientes del genoma tienen identificados varios genes diana reguladores⁸⁴. Se han centrado sobre todo en el FNT- α ⁸⁵. Los estudios de vías de lesión celular alternativas, se han centrado en una nueva clase de fármacos que inhiben las caspasas.

Las caspasas son moléculas de inducción de muerte que se sitúan después del FNT- α en la lesión de los hepatocitos en la cascada de señalización.

El inhibidor de caspasas propuesto es Emricasan, que será comparado con placebo en pacientes con HA grave tienen contraindicaciones para tratamiento con corticosteroides. Otro compuesto de ensayo se centró en esta vía es el ácido obeticólico (agonista FXR). La activación de FXR (*Farnesoid X receptor R*) (ha demostrado ser potencialmente beneficiosa en un número de enfermedades del hígado⁸⁴.

Se ha propuesto IL-22 en tratamiento de HA; es hepatoprotectora y ejerce potente acción antioxidante, anti-apoptótica y efectos anti-esteatósicos en modelos preclínicos de enfermedades hepáticas⁸⁸.

Terapia génica

Un grupo de investigadores encabezado por el Dr. Yedy Israel ha trabajado en el tema de la terapia génica^{89,90} en el tratamiento y prevención del alcoholismo.

El etanol se metaboliza en acetaldehído principalmente por la acción de alcoholdehidrogenasa en el hígado, mientras que, principalmente por la acción de la catalasa en el cerebro en pequeña cantidad. La aldehído deshidrogenasa-2 metaboliza el acetaldehído en acetato en ambos órganos. La terapia génica muestra que un aumento en la generación de hígado de acetaldehído (por transducción de la codificación para una alta actividad de la alcoholdehidrogenasa) conduce a un aumento de los niveles de acetaldehído en la sangre y la aversión a etanol en animales. Así el acetaldehído generado en el cerebro es el que produce el efecto hedonista y reforzante del etanol, mientras que el acetaldehído en la periferia es aversivo. En ratas "naive" el disulfiram actúa inhibiendo el consumo; no así en ratas ya alcohólicas que han aprendido que el acetaldehído cerebral es reforzante, por ello es que cuando se administra disulfiram contra un placebo, este medicamento no funciona^{89,90}.

La situación es diametralmente diferente cuando se genera acetaldehído en el cerebro. Cuando aumenta el área ventral tegmentaria cerebral, aumenta la capacidad para generar acetaldehído (por transfección) y hay efectos sobre el etanol. Mientras que una inhibición altamente específica de la síntesis de la catalasa por transducción de la ARN anticatalasa

(mRNA) es virtualmente abolida allí en forzar efectos del etanol; como se ve en la suspensión total de etanol en ratas criadas por generaciones como grandes bebedoras de etanol. Los datos muestran dos efectos divergentes de los aumentos en la generación de acetaldehído^{89,90}.

El disulfiram es un medicamento eficaz cuando su ingesta es supervisada por una tercera persona. Sin embargo, su eficacia terapéutica varía ampliamente, en parte debido al hecho de que el disulfiram es una pro-droga que requiere su transformación en una forma activa y porque muestra una amplia gama de efectos secundarios que a menudo impiden el uso de dosis asegure la eficacia terapéutica completa. En un estudio en ratas se observa desarrollo de tolerancia a disulfiram en la ingestión crónica de etanol^{89,90}.

Recientemente Kanahanian, Israel y cols.⁹⁰ realizaron un estudio que tenía como objetivo evaluar el efecto de fenofibrato en la ingesta voluntaria de etanol en ratas. Pudieron determinar que los animales que tenían permitido acceso al etanol en forma crónica

y fueron tratados posteriormente con fenofibrato: a) incrementaban la actividad de catalasa hepática y, b) aumentaban los niveles de acetaldehído en la sangre.

En suma, en las ratas que tienen permitida la ingesta voluntaria de etanol por vía oral, fenofibrato aumenta la actividad de la catalasa hepática y reduce la ingesta voluntaria de etanol.

La administración de 1 g de etanol/k vía oral a estos animales aumenta los niveles de acetaldehído en sangre los animales tratados con fenofibrato, basado en esto se sugiere que es posible que produzca una reducción en la ingesta voluntaria de alcohol⁹¹.

Agradecimientos

Al Dr. Yedy Israel por sus consejos y apoyo.

A la Dra. Sandra Hirsch por su revisión del área nutricional.

A los Dres. Martin Tagle y Alejandro Busalleu por su invaluable apoyo en el estudio de esta patología.

Referencias

- 1.- Patrick CH. Alcohol, Culture, and Society. Durham, NC: Duke University Press; 1952.
- 2.- Vaillant GE. The natural history of alcoholism revisited. Boston: Harvard University Press; 1995.
- 3.- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol use disorders. *Lancet* 2009; 373: 2223-33.
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol-attributable deaths and years of potencial life lost- United States, 2001. *MMWR* 2004; 53: 866-70.
- 5.- Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004; 291: 1238-45 (Erratum, *JAMA* 2005; 293: 293-4).
- 6.- Zapata R, Pérez-Ayuso RM, Contreras J, Fuster F, Márquez S, Becerra M, et al. Etiología de la cirrosis hepática en Chile. Estudio multicéntrico. *TL 59. Rev Gastroenterol Latinoam* 2007; 18: 442.
- 7.- The World Health Report 2002-Reducing risks promoting healthy life. World Health Organisation. Disponible en: [http://www.who.int/whr/2002/en/\(2002\)](http://www.who.int/whr/2002/en/(2002)). [Consultado el 30 de julio de 2015].
- 8.- Guai A. Abuse or dependence? Assessing 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.- 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.
- 11.- Jou J, Diehl A. Chapter 6: Alcoholic liver disease. En: Friedman LS, Keefe EB, editores. Handbook of liver disease. 3rd Edition. Philadelphia: Saunders; 2012. pp. 95-105.
- 12.- Nakano M, Worner TM, Lieber CS. Perivascular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982; 83: 777-85.
- 13.- MacSween RN, Scott AR. Hepatic cirrhosis: a clinico-pathological review of 520 cases. *J Clin Pathol* 1973; 26: 936-42.
- 14.- Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001; 96: S19-S33.
- 15.- Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 217-32.
- 16.- Becker U, Gronback M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology* 2002; 35: 868-75.
- 17.- Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2423-6.
- 18.- Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. *J Stud Alcohol* 1998; 59: 122-4.
- 19.- Weber SN, Lammert F. Genetics of liver injury and fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 800-3.
- 20.- Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 238-43.

Artículo de Revisión

- 21.- 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.
- 22.- Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 40S-45S.
- 23.- Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Barona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Eng J Med* 1990; 322: 95-9.
- 24.- Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2236-9.
- 25.- Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1181-7.
- 26.- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two veterans administration cooperative studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 635-41.
- 27.- Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 901-5.
- 28.- Leevy CM, Moroiaru SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 67-81.
- 29.- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997; 25: 108-11.
- 30.- Iturriaga H, Bunout B, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 235-8.
- 31.- Bunout D, Petermann M, Bravo M, Kelly M, Hirsch S, Ugarte G, et al. Glucose turnover rate and peripheral insulin sensitivity in alcoholic patients without liver damage. *Ann Nutr Metab* 1989; 33: 31-8.
- 32.- 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.
- 33.- Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134: 120-4.
- 34.- Holman G, Alhmoud A, Mougey A, Shuhong G, Al-Sadi R, Gannavarapu B, et al. Mechanism of alcoholic hepatitis: relationship between leaky gut, endotoxemia, and pro-inflammatory cytokines. *Gastroenterology* 2014; 146 (5), Suppl 1: S11.
- 35.- Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35: 297-306.
- 36.- Yuan GJ, Zhou XR, Gong ZJ, Zhang P, Sun XM, Zheng SH. Expression and activity of inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase correlate with ethanol-induced liver injury. *World J Gastroent* 2006; 12: 2375-81.
- 37.- Niemela O, Parkkila S, Yla-Herttuala, Hasted C, Witztum JL, Lanca A, et al. Covalent protein adducts in the liver as a result of ethanol metabolism and lipid peroxidation. *Lab Invest* 1994; 70: 537-46.
- 38.- Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 846-54.
- 39.- Nanji AA, Zakim D. Alcoholic liver disease. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology: a textbook of liver disease*. Ed 3. Philadelphia: Saunders 1996: 891-961.
- 40.- Nanji AA, Zakim D, Rahemtulla A, Daly T, Miao L, Zhao S, et al. Dietary saturated fatty acids down-regulate cyclooxygenase-2 and tumor necrosis factor alfa and reverse fibrosis in alcohol-induced liver disease in the rat. *Hepatology* 1997; 26: 1538-45.
- 41.- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461-5.
- 42.- Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010; 42: 21-3.
- 43.- El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
- 44.- Decaens T. Hepatocellular carcinoma: is it different in patients with alcoholic liver disease? En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 131-5.
- 45.- Lucey MR. Management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 267-75.
- 46.- Ewing JA. "Detecting Alcoholism: The CAGE Questionnaire" *JAMA* 252: 1905-1907, 1984. Steinweg DL and Worth H; "Alcoholism: The Keys to the CAGE" *Am J Med* 94: 520-523 1993 May.
- 47.- Levine J. The relative value of consultation, questionnaires and laboratory investigation in the identification of excessive alcohol consumption. *Alcohol Alcohol* 1990; 25: 539-53.
- 48.- U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping patients who drink too much: a clinician's guide. NIH Publications 07-3769; 2008 update. Disponible en: www.niaaa.nih.gov/guide. [Consultado el 30 de julio de 2015].
- 49.- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
- 50.- Mueller S. Noninvasive tools in the diagnosis of ALD. En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Post Graduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 59-75.
- 51.- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 75: 193-9.
- 52.- Lazarte R, Pavez C, Poniachik J. Enfermedad hepática por alcohol. En: Tagle M y Bussalleu A, editores, *Avances en Hepatología* 2012.

- Lima: ALEH, APEH, UPOCH; 2012. p. 142-62.
- 53.- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480-7.
 - 54.- Singal A, Kamath P, Gores G, Shah V. Alcoholic hepatitis: current challenges and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 555-64.
 - 55.- 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.
 - 56.- Domínguez M, Rincón D, Abalde JG, Miguel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-56.
 - 57.- Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
 - 58.- Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743-6.
 - 59.- EASL-ALEH. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237-64.
 - 60.- Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Díaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-54.
 - 61.- Singal AK, Sagi S, Kuo YF, Weinman S. Impact of hepatitis C virus infection on the course and outcome of patients with acute alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 204-9.
 - 62.- Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, Abalde JG, Duarte-Rojo A, Louvet A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1231-9.
 - 63.- 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 Alcohol* 2014; 49: 453-6.
 - 64.- 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 Alcohol* 2011; 46: 312-7.
 - 65.- Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 289-304.
 - 66.- Kang YL, Zhou Z. Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26: 391-404.
 - 67.- Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015; 372: 17: 1619-28.
 - 68.- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-48.
 - 69.- Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010. A clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4905-12.
 - 70.- Lebrec 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.
 - 71.- Hadengue A. Alcoholic Steatohepatitis (ASH). En: EASL. The International Liver Congress 2012. EASL Postgraduate Course. Alcoholic Liver Disease. Barcelona; 2012. p. 103-11.
 - 72.- 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.
 - 73.- Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 1390-7.
 - 74.- Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Agel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-60.
 - 75.- Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liv Int* 2011; 31: 1432-48.
 - 76.- Morris JM, Dickson S, Neilson M, Hosgins P, Forrest EH. Granulocytapheresis in the treatment of severe alcoholic hepatitis: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 457-60.
 - 77.- Mendenhall CL, Anderson S, García-Pont P, Goldberg S, Kieman T, Seeff LB, et al. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984; 311: 1464-70.
 - 78.- Garg V, Garg H, Khan H, Trehanpati N, Kumar A, Shama BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute- on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012; 142: 505-12.
 - 79.- Thomas JA, Pope C, Wojtacha D, Robson AJ, Gordon-Walker TT, Hartland S, et al. Macrophage therapy for murine liver fibrosis recruits host effector cells improving fibrosis, regeneration, and function. *Hepatology* 2011; 53: 2003-15.
 - 80.- Singal AK, Duchini A. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: current status and future development. *World J Hepatol* 2011; 3: 215-8.
 - 81.- Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 153-61.

Artículo de Revisión

- 82.- Di Martini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liv Transpl* 2006; 12: 813-20.
- 83.- Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1790-800.
- 84.- Singal AK, Shah VH. Alcoholic hepatitis: prognostic models and treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40: 611-39.
- 85.- Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 992-9.
- 86.- Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-5.
- 87.- Tirnitz-Parker JE, Viebahn CS, Jakubowski A, Kloppe BR, Olynyk JK, Yeoh GC, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells. *Hepatology* 2010; 52: 291-302.
- 88.- Gao B. Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (Suppl 2): 89-93.
- 89.- Israel Y, Rivera-Meza M, Karahanian E, Quintanilla ME, Tampier L, Morales P, et al. Gene specific modifications unravel ethanol and acetaldehyde actions. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 80.
- 90.- Tampier L, Quintanilla ME, Israel Y. Tolerance to disulfiram induced by chronic alcohol intake in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 937-41.
- 91.- Karahanian E, Quintanilla ME, Fernández K, Israel Y. Fenofibrate-a lipid-lowering drug-reduces voluntary alcohol drinking in rats. *Alcohol* 2014; 48: 665-70.