

# Hepatopatía Alcohólica \*

Dr. Simón Beker G. \*\*

Las investigaciones clínicas y experimentales han demostrado la hepatotoxicidad del etanol.

En el alcohólico se pueden observar 3 tipos de lesiones hepáticas: Hígado graso, hepatitis y cirrosis. Existe el consenso de que la hepatitis puede ser considerada como precursora de cirrosis, sin embargo la relación entre el hígado graso y cirrosis ha sido objeto de controversia. Se ha logrado establecer que la ingestión sustancial de alcohol se asocia con esteatosis hepática, aun en ausencia de deficiencias nutricionales. El hígado graso en el alcohólico es generalmente una lesión benigna y reversible, la hepatitis es severa, y la cirrosis irreversible. El hígado graso puede ser una etapa precursora de la hepatitis alcohólica, aunque la acumulación de grasa no tiene efecto nocivo. Sin embargo, la acumulación de grasa en el hígado refleja una alteración metabólica severa, especialmente en el caso de exceso alcohólico.

La absorción del etanol se realiza en el intestino delgado y se metaboliza fundamentalmente en el hígado, y, solo del 2 al 10% es eliminado directamente por el riñón y pulmones.

Para un individuo normal se ha estimado que el consumo de 180 cc de etanol produce un nivel etílico sérico de aproximadamente 100 mg%. Los bebedores sociales alcanzan niveles de 50 a 75 mg%, produciendo un estado subjetivo de tranquilidad placentera y sedación moderada.

Signos de intoxicación se observan en bebedores sociales cuando alcanzan niveles séricos entre 100-200 mg%. Intoxicaciones severas ocurren con niveles superiores a 200 mg%. Niveles superiores de 400 mg% producen estupor y/o coma y concentraciones mayores de 500 mg% son frecuentemente fatales.

Se ha demostrado que una ingesta diaria entre 80 a 160 gm de etanol puede llegar a producir en un año una cirrosis hepática. Es por ello que el tipo de bebida alcohólica, la cantidad ingerida diariamente y su duración tienen importancia para evaluar las posibles lesiones hepáticas que puedan producirse.

---

\* Conferencia dictada en el Curso de Actualización organizado por la Sociedad Venezolana de Medicina Interna y la Sociedad Venezolana de Gastroenterología, 26-27 Sept. 1978.

\*\* Profesor Titular. Facultad de Medicina, U.C.V. Coordinador Docente, Jefe del Departamento de Medicina y del Servicio de Gastroenterología, Hospital General del Oeste, "Dr. José Gregorio Hernández", M.S.A.S., Caracas, Venezuela.

TIPO DE BEBIDA	Gm% de ETANOL	CANTIDAD EQUIVALENTE A 160 gm. de ETANOL
CERVEZA	4,4	3,636 lt.
VINO	7,5	2,133 lt.
CHAMPAÑA	12,0	1,333 lt.
WHISKY	42,2	0,379 lt.
BRANDY	43,0	0,372 lt.
RON	43,9	0,364 lt.
GINEBRA	47,0	0,340 lt.

Figura No. 1

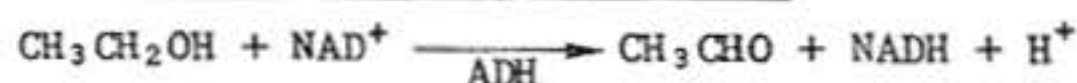
Para evaluar las diferentes manifestaciones y la patogenia de una hepatopatía alcohólica, se debe en primer lugar discutir el metabolismo del etanol en el hígado y entonces estudiar las interrelaciones entre las alteraciones morfológicas, bioquímicas y funcionales observadas en dicha hepatopatía.

### I Metabolismo hepático del etanol.

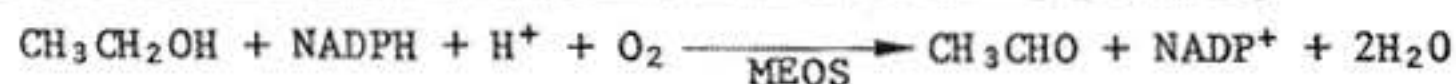
El hígado es el sitio primario en el metabolismo del etanol ( $\pm 90\%$ ). Aunque otros órganos como el riñón y el intestino son capaces de metabolizar el etanol, la oxidación extrahepática del mismo es de poca importancia en la eliminación del etanol del organismo. Este metabolismo extrahepático, sin embargo, puede posiblemente tener efectos locales importantes, como por ej., en el cerebro, donde los catabolitos del metabolismo etílico puede tener un papel importante en el desarrollo de privación (abstinencia) y tolerancia al alcohol.

En el hígado, el etanol se oxida y se convierte en acetaldehído, el cual luego es convertido en acetato. Este acetato es generalmente oxidado extrahepáticamente en los tejidos periféricos ya que a nivel hepático es prácticamente inhibido por el mismo etanol a nivel del ciclo del ácido cítrico. Después de la ingesta etílica la oxidación de esta sustancia monopoliza casi exclusivamente el proceso oxidativo del hígado. Tres sistemas enzimáticos han sido empleados en el metabolismo del etanol: dehidrogenasa alcohólica, el sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS) y la catalasa.

A - DEHIDROGENASA ALCOHOLICA (ADH)

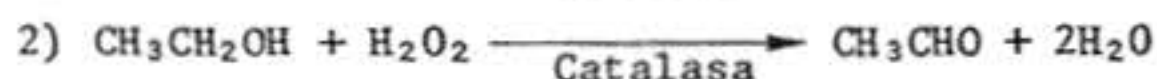
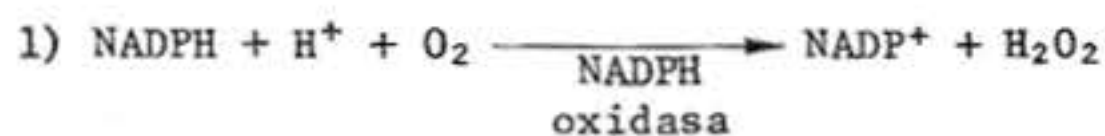


B - SISTEMA MICROSOMAL OXIDATIVO DEL ETANOL (MEOS)



C - CATALASA

NADPH - oxidasa + catalasa



NAD<sup>+</sup> = NICOTINAMIDA-ADENINA-DINUCLEOTIDO

NADH = ACIDO DE NICOTINAMIDA-ADENINA-DINUCLEOTIDO

NADPH = ACIDO DE DIFOSFOPIRIDIN-DINUCLEOTIDO

ADH = DEHIDROGENASA ALCOHOLICA

Figura No. 2

Para resumir, se sabe que la dehidrogenasa alcohólica enzima de la fracción soluble de la célula (citosal), es el mecanismo principal del metabolismo etílico, con la contribución posible del sistema microsomal oxidativo del etanol de aproximadamente un 25% del total del metabolismo del mismo, especialmente cuando la ingestión alcohólica es prolongada, mientras que la catalasa no parece jugar un papel fisiológico relevante. Es posible que la catalasa pueda ser de mayor importancia en el metabolismo del etanol después de la estimulación con varias drogas. Esta es un área muy controversial en estado continuo de revisión y se requiere más experiencias concluyentes en este sentido.

## II Fisiopatología de la hepatotoxicidad etílica.

### A. Hígado graso.

Una de las alteraciones morfológicas iniciales de la hepatopatía alcohólica es la acumulación de grasa y clínicamente se puede manifestar únicamente por una hepatomegalia. En vista de que esta anomalía es fácilmente inducible experimentalmente tanto en pacientes como en animales, posiblemente es el aspecto mejor estudiado de la hepatopatía alcohólica. A pesar de esto existen grandes controversias.

#### 1. Mecanismo del hígado graso.

Se define como hígado graso, cuando bioquímicamente el contenido lipídico es mayor que el 5% del peso e histológicamente por la presencia de grasa fácilmente coloreable. Este aumento de lípidos es primariamente en la forma de triglicéridos. La figura No. 3 resume los efectos del alcohol en el metabolismo lipídico del hígado.

## EFFECTOS DEL ETANOL SOBRE METABOLISMO LIPIDO DEL HIGADO

- ① AUMENTO
  - a SINTESIS DE ACIDOS GRASOS
  - b ESTERIFICACION DE ACIDOS GRASOS A TRIGLICERIDOS
  - c PEROXIDACION DE LIPIDOS? (DILUZIO) → daño de la membrana mitocondrial
  
- ② DISMINUCION:
  - a OXIDACION DE ACIDOS GRASOS (por mitocondrias)
  - b LIBERACION DE LIPOPROTEINAS (solo en conc. ↑ de etanol)
  
- ③ EFFECTOS EXTRAHEPATICOS:
  - a AUMENTO DE LA MOVILIZACION DE ACIDOS GRASOS - TEJIDO ADIPOSEO (conc. ↑ de etanol)
  - b AUMENTO DE NIVELES PLASMATICOS DE TRIGLICERIDOS

Figura No. 3

### 2. Nutrición vs. alcohol.

Por muchos años ha habido discusiones en relación del papel relativo de la mala nutrición, que generalmente acompaña al alcoholismo, versus el etanol per se en la producción del hígado graso. En niños, la desnutrición protéica solamente puede causar hígado graso como una manifestación de kwashiorkor. En el adulto, sin embargo, una relación entre la deficiencia dietética y el desarrollo de un hígado graso no ha sido observada en forma evidente. Estudios clínicos de poblaciones diversas han indicado que el hígado graso no es generalmente la consecuencia de desnutrición del adulto. Por lo tanto, el papel significativo de la desnutrición como factor primario en la hepatopatía alcohólica (el cual por cierto es una enfermedad de adultos) parece improbable. Sin embargo, acompañando a una dieta adecuada o a una dieta hiperprotéica ingiriendo cantidades modestas de alcohol puede regularmente y en forma reproducible inducir hígado graso. Por esto, el efecto tóxico propiamente del alcohol parece ser el factor crítico en la producción del hígado graso. Sin embargo, la dieta todavía ejerce una influencia modificadora. Tanto experimentalmente como en el hombre el grado de esteatosis hepática está influida por la cantidad de grasa en la dieta. Si la dieta contiene más del 25% de grasa se produce acumulación de grasa en el hígado.

### 3. Significación del hígado graso.

Como se dijo al comienzo, no existen evidencias en el humano de que el hígado graso per se se conduzca a la hepatitis alcohólica o cirrosis. Aunque esto no se ha comprobado en el hombre, deberá tomarse en cuenta las alteraciones ultraestructurales que se desarrollan en el hígado graso alcohólico y que tienen importancia en su evolución. Los cambios observados se especifican en la Fig. No. 4.

Figura No. 4

#### **CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES EN HIGADO GRASO ALCOHOLICO**

- 1 AUMENTO DE TAMAÑO DE MITOCONDRIAS → MEGAMITOCONDRIAS
  - a) Alteración del metabolismo energético
  - b) ↑ Permeabilidad y fragilidad
- 2 CAMBIOS ADAPTATIVOS EN EL RETICULO ENDOPLASMATICO LISO (REL)
- 3 CAMBIOS ESTRUCTURALES EN EL RETICULO ENDOPLASMATICO RUGOSO (RER)
- 4 DILATACION DE CISTERNAS EN EL AP. DE GOLGI
- 5 CUERPOS VACUOLADOS
- 6 VACUOLAS AUTOFAGICAS QUE CONTIENEN ORGANELAS FRAGMENTADAS Y MICROCUERPOS ANORMALES

Aunque existen evidencias de daño ultraestructurales en el hígado graso no está claro todavía de que el hígado alcohólico evoluciona hacia las formas más severas de enfermedad hepática.

#### **B. Hepatitis alcohólica.**

La hepatitis alcohólica se define morfológicamente por la existencia de degeneración y necrosis de hepatocitos, generalmente bajo la forma de los cuerpos de Mallory o hialinos y de fenómenos inflamatorios asociados. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor en cuadrante superior derecho, ictericia, fiebre, leucocitosis y algunas veces ascitis y encefalopatía hepática.

##### **1. Cambios patológicos.**

###### **a. Cuerpos de Mallory o degeneración hialina alcohólica.**

Esta degeneración hialina es característica pero no es un rasgo esencial en la hepatitis alcohólica. Por microscopía de luz consiste de un material intracitoplasmático eosinofílico, irregular que se localiza típicamente en la zona perinuclear. Se cree que es de naturaleza fosfolipídica. Se debe tomar en cuenta que esta alteración no es específica de la hepatitis alcohólica. Estos cuerpos de Mallory han sido reportados asociados con otras enfermedades hepáticas, inclu-

yendo: hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, hepatoma, cirrosis infantil (India), intoxicación fosforada, enfermedad de Wilson y en shunt yeyunoileal.

**b. Esclerosis hialina centrolobulillar.**

Un signo de mal pronóstico es el proceso necrótico en y alrededor de las venas centrolobulillares, el cual produce una fibrosis, y obstrucción de las mismas. Eventualmente, el área centrolobulillar se conecta con los espacios porta por tejido fibroso. Este proceso escleroso puede desarrollar hipertensión portal aun en ausencia de cirrosis.

**2. Mecanismo de la hepatitis alcohólica.**

Todavía no es claro el mecanismo preciso para la producción de la degeneración hialina alcohólica o necrosis en el hígado por el alcohol. El alcohol per se, sin embargo se ha señalado como tóxico en la médula ósea, corazón, músculo esquelético y parece muy razonable que sea un tóxico hepatocelular.

Al contrario de lo que sucede con el hígado graso, el cual se observa en forma casi constante después de ingestión alcohólica prolongada, la hepatitis alcohólica aparece solamente en una minoría de alcohólicos. Las razones por la cual se desarrolla una hepatitis en esta población seleccionada aun se desconoce. Sin embargo, con lo anteriormente expuesto, el riesgo para desarrollar una hepatitis alcohólica aumenta cuando el consumo diario de alcohol oscila entre 80 y 160 gr. por día. Esto indica que existe una relación dosis-dependiente y es compatible con el concepto de que el alcohol es una toxina directa más que por un efecto de hipersensibilidad. Sin embargo, recientemente se ha reportado un aumento de la transformación linfocitaria asociada con hepatitis alcohólica y no con hígado graso o cirrosis inactiva; estos resultados sugieren la presencia de una inmunidad celular alterada. Experimentalmente se ha demostrado sin lugar a dudas de que la hepatitis alcohólica y la cirrosis pueden ser producidas en monos (mandriles) mantenidos con alcohol y una buena nutrición en períodos de 9 meses a 4 años.

**3. Significación de la hepatitis alcohólica.**

Puede tener implicaciones a corto y largo plazo. A corto plazo, está asociado con un cuadro clínico que puede variar de la forma leve a la forma severa. La mortalidad dependiendo de los criterios oscila entre 4 y 50%. A largo plazo, la hepatitis alcohólica es la lesión crítica para el desarrollo subsiguiente de la cirrosis, y se ha demostrado en estudios recientes que ella, independientemente de la infiltración grasa aparece en un 50% de casos diagnosticados previamente de hepatitis alcohólica.

**C. Cirrosis.**

Está caracterizada por fibrosis, regeneración nodular del parénquima y circulación intrahepática alterada. Clásicamente la cirrosis alcohólica es micronodular, sin embargo un porcentaje significativo de pacientes tienen una forma macronodular.

Entre los mecanismos de producción de la cirrosis, la fibrogénesis ocupa un lugar preponderante, y se ha estimado que ésta depende fundamentalmente de varios factores:

1. El aumento de la relación NADH/NAD secundario al metabolismo del alcohol produce también aumento de la relación lactato/piruvato conduciendo a una hiperlactacidemia. Esta hiperlactacidemia produce una acidosis reduciendo la capacidad renal para excretar ácido úrico conllevando una hiperuricemia.
2. Esta hiperlactacidemia estimula la producción de colágeno ya que está en relación con un aumento de la actividad de la hidroxilasa prolin-colágeno. La actividad fibroblástica puede estar estimulada por factores bioquímicos o por reacción necrótica o inflamatoria.

El cuadro clínico de la cirrosis es bien conocido y no amérita ser discutido en este momento.

### **III Efectos dependientes del alcohol.**

Además de lo expuesto anteriormente la ingestión alcohólica produce una serie de alteraciones estructurales y funcionales importantes.

#### **A. Metabolismo de drogas.**

La interacción del alcohol con otras drogas puede explicar clínicamente en parte el porqué en alcohólicos existe un aumento de la sensibilidad a varias drogas (sedantes) mientras continúe ingiriendo alcohol, y, la tolerancia aumentada a los mismos productos inmediatamente después de detener la ingestión alcohólica. En el primer caso, el alcohol disminuye el metabolismo de varias sustancias porque se une a hemoproteínas microsomales, posiblemente a nivel de citocromo P-450, interfiriendo o compitiendo la unión de ésta a dichas sustancias; asimismo el etanol induce la producción de mayor cantidad de citocromo P-450 para su metabolismo.

En el segundo caso, una vez que el alcohol se descontinua las enzimas inducidas en mayor cantidad que lo normal metabolizan las sustancias y por ello hay una tolerancia aumentada, es decir, se necesita mayor dosis de drogas para producir el mismo efecto.

#### **B. Actividad de la sintetasa del ácido delta amino levulínico (SAAL).**

La administración aguda o crónica de alcohol produce un aumento de la actividad SAAL. Este aumento de la SAAL puede explicar en parte la elevación de la coproporfirina intermitente aguda en individuos susceptibles a la ingesta alcohólica.

#### **C. Hipoglicemia.**

La ingestión alcohólica por 2 ó 3 días sin alimentación puede producir una hipoglicemia severa que puede llegar a un coma. Es debido a una disminución de la utilización periférica de glucosa por la ingesta alcohólica, disminución de la producción hepática de glucosa como resultado de una depleción de glicógeno y de una depresión de la gluconeogenesis.

### Pruebas hepáticas funcionales.

Es importante considerar los efectos estructurales de la hepatopatía alcohólica que pueden traducirse en alteraciones de las pruebas hepáticas funcionales. Desde este punto de vista, se han observado una serie de alteraciones. En términos generales, el hígado graso alcohólico produce pocas alteraciones bioquímicas, más discretas que la hepatitis alcohólica con o sin cirrosis. Los efectos de la hepatopatía alcohólica sobre las pruebas funcionales hepáticas se revisan a continuación.

#### HEPATOPATIA ALCOHOLICA

	HIGADO GRASO	HEPATITIS ALCOHOLICA	CIRROSIS HEPATICA
BILIRRUBINA	N o ↑	↑ o ↑↑	↑ a ↑↑↑
AMINOTRANSFERASAS	N o ↑	↑	↑
T. PROTROMBINA	N	A	A
FOSF. ALCALINA	N	↑	↑
ALBUMINA	N	↓	↓ a ↓↓↓
GLOBULINA	N	↑	↑ a ↑↑↑
BSF	↑	↑	↑ a ↑↑↑

N: Normal  
A: Alargado

Figura No. 5

#### 1. Albumina.

El retículo endoplasmático rugoso es el sitio fundamental de la síntesis protéica y el efecto funcional del daño ocasionado por el alcohol se manifiesta en menor o mayor grado en la producción de proteínas. Los diversos estudios han llevado a las siguientes conclusiones: 1) El alcohol inhibe la síntesis de la albúmina hepática. 2) Este efecto aumenta con el ayuno. 3) La abstinencia y la administración de triptofano y esteroides mejora este problema. 4) El hígado cirrótico en ausencia de ingestión etílica puede sintetizar normalmente albumina.

#### 2. Gamma-globulina.

En cirrosis alcohólica generalmente está elevada. Como en las otras formas de cirrosis esta alteración se debe en parte a una respuesta de todo el sistema

reticuloendotelial. El hígado participa en su formación o síntesis a nivel de las células mesénquimales; la presencia de células plasmáticas es compatible con este concepto.

### 3. **Aminotransferasas, Transaminasas glutámico-oxalacética.**

Existe bajo dos formas electroforéticas e inmunoquímicas en la célula: citoplasmática (soluble, aniónica) y mitocondrial (unida a la membrana, catiónica). La contribución relativa de estas formas observadas en valores elevados, depende de la naturaleza del daño. En daño hepatocelular los niveles séricos de ambos tipos se encuentran elevados, pero los valores del tipo aniónico o solubles exceden a los del tipo catiónico. En el hígado alcohólico se observan elevaciones moderadas de las transaminasas y puede ser debido a: 1) La existencia de zonas aisladas de necrosis comparadas con la observada en hepatitis viral o tóxica. 2) La posible deficiencia nutricional de piridoxina, como factor de transaminación.

### 4. **Bilirrubina y Bromosulfaleína.**

La BRB y la BSF son excretadas por la célula hepática como resultado de 3 fases: captación, conjugación y secreción. Se cree que el mecanismo secretorio es fundamental en la capacidad de limitar el transporte de todas las sustancias que pasan por el hígado.

El aumento de BRB y la retención de BSF se debe al grado de daño hepatocelular. En el caso de la BSF, la deficiencia proteica produce una disminución del glutatión hepático, factor de conjugación fundamental. Por otro lado la deficiencia de albumina disminuye su capacidad de transporte.

### 5. **Fosfatasa alcalina.**

Se observa elevada en hígado graso y en daño hepatocelular y no por colestasis.

### 6. **Tiempo de protrombina.**

El tiempo de protrombina es determinado por la existencia de factores **II, VII, IX y X** que son sintetizados por los hepatocitos. El alargamiento del tiempo de protrombina es el reflejo del daño hepático en el alcohólico.

Para resumir la hepatopatía alcohólica representa una lesión tóxica que produce en primer lugar un hígado graso. El paso de esta lesión a hepatitis alcohólica es todavía controversial. Sin embargo una vez que la hepatitis alcohólica aparece existen grandes posibilidades de que progrese hacia una cirrosis. El hígado graso es una lesión reversible. La hepatitis alcohólica es poco reversible y la cirrosis es irreversible.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 GEROK W., SICKINGER K. y HENNEKEUSER H. H. Alcohol and the liver International Symposium. F. K. Schecttauer. Verlag. Stuttgart New York. 1971.
- 2 GRASES P. J. y BEKER S. Guía práctica de Biopsia Hepática en el adulto. Ed. Labor. Barcelona. España. 1974 Pág. 34-37.
- 3 JATEMM J. J., GRASES P. J. MONTES DE OCA I. Hepatopatía Alcohólica. Estudio clinicopatológico. En: Hepatología 74. S. Beker y P. J. Grases Editores, Caracas Ed. Arte. 1975 pág. 271.
- 4 LEEVY C. M. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and a review of the literature. Medicine Vol. 41, pág. 249. 1962.
- 5 RUBIN E. y LIEBER C. S. Etanol metabolism in the liver. En: Progress in liver diseases. H. Popper y F. Schaffner Editores. Vol. IV Pág. 54 Grune and Stratton Ed. New York 19779.
- 6 RUBIN E. y LIEBER C. S. Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. New. Eng. J. Med. 290, pág. 128, 1974.
- 7 RUBIN E. Alcohol and the liver. En: Hepatología 74. S. Beker y P. J. Grases Editores. Caracas Ed. Arte. 1975, Pág. 134.