

HIGADO Y ALCOHOL. UNA VISITA PANORAMICA

Jorge Patiño Masís *

INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas inducidas por el alcohol, especialmente la cirrosis, han ido en aumento en todos los países occidentales y la mayoría de los orientales. Costa Rica no escapa a esta corriente. Según la Organización Mundial de la Salud, un 10% de la población del orbe son alcohólicos consuetudinarios, y un 10% de ellos, desarrolla en algún momento lesión hepática. Otro 20%, que generalmente no daña al hígado, beben intermitentemente, en forma tan importante, que tienen trastornos en su comportamiento social. En los Estados Unidos, la cirrosis alcohólica representa la cuarta causa de muerte en la población masculina. En los últimos 10 años, las enfermedades hepáticas por alcohol en la mujer ha ido aumentando rápidamente, incluyendo en Costa Rica, en donde observamos actualmente y en forma casi constante a mujeres internadas en nuestros hospitales, por este problema. Además, los estudios de seguimiento demuestran que el hígado de las mujeres es más susceptible al daño por alcohol y las pacientes desarrollan más tardíamente sintomatología de insuficiencia hepática y delirium tremens, por lo que la enfermedad hepática se reconoce más tardíamente. El alcohol tiene varios efectos en el sistema hepatobiliar, de tal manera que la cirrosis se desarrolla pasando a través de una serie de eventos fisiopatológicos e histológicos que significan un daño progresivo, y se requieren en general unos 15 años para progresar de un hígado sano a una cirrosis por alcohol. Además, parece evidente que existe alguna relación entre el alcoholismo, cirrosis alcohólica y cáncer de hígado. Por otro lado, no hay duda que el alcohol puede inducir una pancreatitis crónica, que es una entidad ampliamente conocida. Finalmente, el alcohol es un importante inductor enzimático hepático, de tal manera que juega un rol importante en el metabolismo de algunas drogas que eventualmente pueden estar tomando los pacientes etilistas. Resulta

interesante observar que un 80 a 90% de los consumidores crónicos de alcohol pasan años enteros sin desarrollar evidencia de enfermedad hepática y es frecuente observación clínica que el paciente solicite ayuda médica porque se nota icterico, inicie un sangrado por ruptura de várices esofágicas o presente síntomas de encefalopatía. Está bien establecido que una ingesta etílica en el hombre, superior a 60 grs. de etanol diariamente y de 40 grs. en la mujer, son suficientes para producir daño hepático y muy probablemente cirrosis en un período no inferior a los 15 años en la mayoría pero no en todas las personas expuestas a la noxa. Simultáneamente, también parece seguro que el bebedor consuetudinario, es decir, el que bebe todos los días, aunque sea en menor cantidad, está más expuesto a hacer un daño hepático que el que bebe en forma intermitente, como lo hace el que conocemos en nuestro medio como "tandero", en tanto que a los primeros, los llamamos "chicheros".

DAÑO HEPATICO POR ALCOHOL: RELACION CON LA CANTIDAD CONSUMIDA
(CIFRAS DADAS EN % CON DAÑO SERVO)



Finalmente, quizá lo más importante de todo, es que numerosos consumidores crónicos severos de alcohol, nunca llegan a desarrollar daños hepáticos y este hecho, obviamente abre un interesante camino de investigación. De hecho, hay hígados buenos y malos para el alcohol y esto al parecer viene determinado genéticamente. Como un epifenómeno, dado el criterio

* Jefe Clínica de Gastroenterología
Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia
San José, Costa Rica.

morfológico que predomina en la mayoría de los estudios realizados, los investigadores se han inclinado a considerar la cirrosis como el estado final del daño hepático alcohólico; sin embargo, grupos importantes de investigadores creen que el último paso de la enfermedad alcohólica hepática es la muerte, dada por complicaciones resultantes de la hipertensión portal o la insuficiencia hepática. La expresión "anormalidades funcionales" en la enfermedad alcohólica hepática tiene una mala correlación con la categorización morfológica clásica de la enfermedad. Cuando la correlación analiza poblaciones, se encuentra enfermedad alcohólica hepática severa en grupos con cirrosis clínica; es bien sabido que la cirrosis puede ser subclínica y el individuo está asintomático. La muerte y la enfermedad hepática severa pueden ocurrir en individuos con hígados grasos y hepatitis alcohólica, sin la presencia de cirrosis. La consecuencia de estas observaciones es que la cirrosis clínica no necesariamente se acompaña de disfunción hepática y que los otros factores que usualmente acompañan a los cirróticos, cuentan para las manifestaciones clínicas que conducen a la muerte. Se puede concluir entonces, que existen otros factores fundamentales, importante y parcialmente desconocidos, que determinan el grado de disfunción hepática en la enfermedad alcohólica del hígado.

FISIOPATOLOGIA

El metabolismo del alcohol ocurre casi exclusivamente en el hígado. Recientemente se ha logrado demostrar la existencia de un alcohol deshidrogenasa en la mucosa gástrica, que metaboliza de un 2 al 3% del etanol y que puede ser bloqueada por los bloqueadores H-2 tipo cimetidina y ranitidina, no así por la famotidina, pero al parecer esto tiene poca importancia clínica. El segundo paso metabólico, luego de la absorción del etanol, está mediado por una enzima que se encuentra en el citoplasma del hepatocito, conocida como deshidrogenasa alcohólica (ADH). La conversión del alcohol en acetaldehído por esta enzima requiere NAD como un cofactor y mediante una acetaldehído deshidrogenasa se produce acetato, que es metabolizado en el ciclo del ácido cítrico hasta CO_2 y NADH, con producción de ATP, e inmediatamente oxidados por una cadena respiratoria de oxidación hasta H_2O y otro ATP. Este sistema metaboliza más o menos el 90% del etanol. Existe otra vía metabólica que está localizada a nivel

del retículo endoplásmico de superficie lisa y que se conoce como MEOS (microsomal Ethanol Oxidizing System), que contiene citocromo P-450. En vivo, este sistema de oxidación representa sólo un 10% del total de la capacidad oxidativa del alcohol por el hígado. Estudios ya clásicos parecen demostrar que cuando la ingesta etílica es superior a la capacidad metabólica de ambos sistemas, esto provoca un exceso de producción de hidrogeniones que "embotan" las cadenas respiratorias celulares, lo que bloquea algunas otras vías enzimáticas que requieren los mismos mecanismos respiratorios, con el consecuencia daño celular. (Figura 2).

OXIDACION DEL ALCOHOL:
RESUMEN

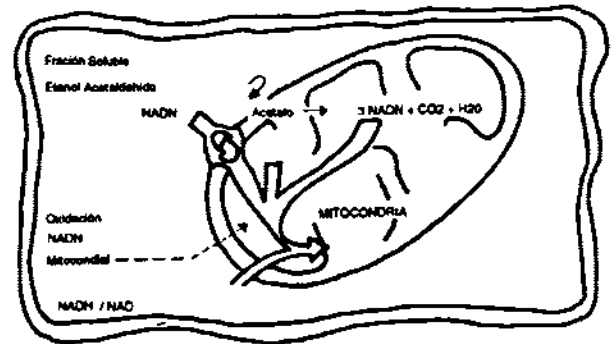


FIGURA 2

ALTERACIONES MORFOLOGICAS

En la mayoría de los casos, el daño hepático por alcohol, antes de llegar a la cirrosis, pasa por etapas intermedias, conocidas como esteatosis, hepatitis alcohólica, fibrosis y finalmente cirrosis, con manifestaciones clínicas variables y no siempre presentes en cada etapa anotada. A pesar de esta observación, en la mayoría de los casos, la evolución histológica que sigue el paciente etilista crónico, comienza con una simple esteatosis hepática, que es absolutamente regresiva si el paciente deja de beber; si continúa bebiendo, pasa a una segunda etapa, conocida como hepatitis alcohólica, que puede ser de diferentes grados de severidad y regresiva al suspender la ingesta etílica, pero en muchos casos, a pesar de esto, progresa lenta o rápidamente hacia la tercera fase, la cirrosis hepática. Las investigaciones recientes demuestran que el daño provocado por el alcohol a la membrana celular del hepatocito, el efecto antigénico de la proteína de Mallory y las megamitocondrias, desencadenan, en sujetos

genéticamente predispuestos, una reacción autoinmune que mantiene la progresión de la lesión hepática. (Figura 3).

TRES FACTORES QUE CONDICIONAN AL DAÑO HEPATICO POR ALCOHOL:



FIGURA 3

El primer contacto que el médico tiene con el paciente alcohólico es generalmente cuando apenas tiene una esteatosis hepática y si logramos inducir que suspenda la ingesta etílica, tiene casi asegurada la recuperación. Si continúa bebiendo, ningún tratamiento es suficiente para evitar la progresión de la enfermedad. La esteatosis o hígado graso, consiste en la acumulación intracelular de triglicéridos; ocurre comúnmente en los bebedores fuertes que ingieren cantidades superiores a las 5 onzas diarias, que es totalmente reversible, como anotamos y no específico del alcohólico, pues se puede observar también en otras patologías, como la obesidad, la diabetes mellitus mal controlada, la desnutrición y la ingesta de algunas drogas. La acumulación de triglicéridos en el

hepatocito es por la incapacidad del hígado en metabolizar los ácidos grasos no esterificados provenientes de los depósitos orgánicos y transformados en triglicéridos, los que además, ya sintetizados en el hígado, tampoco pueden ser secretados hacia la circulación por el déficit del hepatocito en sintetizar proteínas que puedan unirse a los triglicéridos para salir a la circulación. (Figuras 4-5).

METABOLISMO NORMAL DE LOS LÍPIDOS

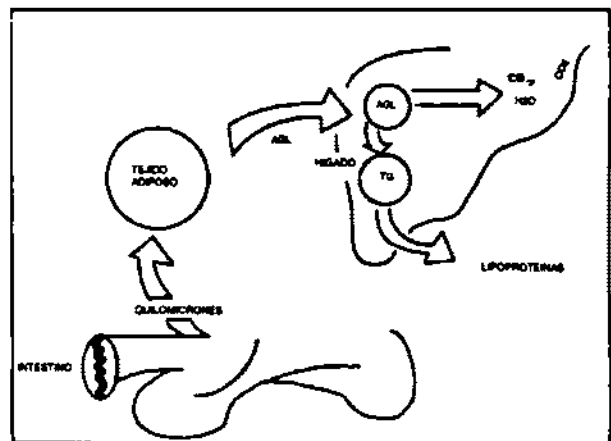


FIGURA 4

HIGADO GRASO - MECANISMOS POSIBLES

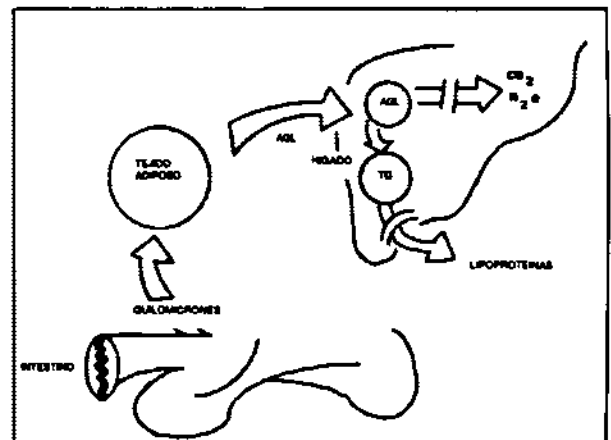
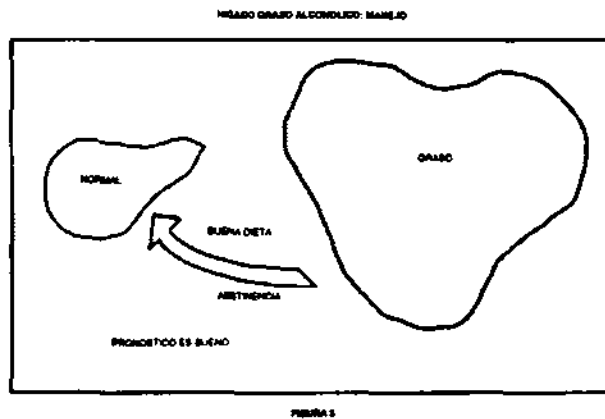


FIGURA 5

Es interesante anotar que la esteatosis no tiene manifestaciones clínicas ni de laboratorio, excepto por la existencia frecuente de una hepatomegalia grande y lisa y a veces ligeros aumentos en la gammaglutamiltranspeptidasa. Suspendida la ingesta etílica, la lesión histológica regresa en semanas, al

reinstalarse los mecanismos metabólicos normales en el hepatocito. (Figura 6).



La segunda etapa evolutiva del daño hepático por el alcohol es la hepatitis alcohólica, que es una lesión degenerativa e inflamatoria, aguda o crónica, del hígado; es potencialmente progresiva o reversible, que no necesariamente se acompaña de esteatosis o fibrosis. Hay al parecer por lo menos 3 factores importantes en la patogénesis de la hepatitis alcohólica: el huésped, el agente nocivo del etanol y factores ambientales. Una de las hipótesis más aceptables de la fisiopatología de la hepatitis alcohólicas es que el licor produce un "hipermetabolismo" que lleva a una hipoxia del hepatocito al aumentar el consumo de O_2 sin simultáneamente aumentar el flujo sanguíneo del parénquima hepático, lo que provoca el daño celular y muerte del hepatocito. Por este u otro mecanismo, se produce primariamente un edema de la célula hepática por la retención de grasa y proteínas, que producen una acción oncótica que retiene líquido intracelular, lo que aumenta el tamaño de la célula, que al dilatarse estrecha los sinusoides hepáticos y aumenta la presión intrasinusoidal, con la consecuente fibrosis del espacio de Dissé, que es la primera manifestación de la hipertensión portal del hepatóata alcohólico. El daño celular produce una necrosis hialina de las células de la zona 3 (área central del lobulillo), con desnaturalización de las proteínas citoplásmicas, que producen el "hialino de Mallory", que junto con el daño de la pared celular, actúan como agentes antigénicos, que desencadenan alteraciones inmunológicas celulares y humorales que agravan y mantienen la agresión producida por el etanol (Figura 7).

HEPATITIS ALCOHOLICA PATOGENESIS MULTIFACTORIAL

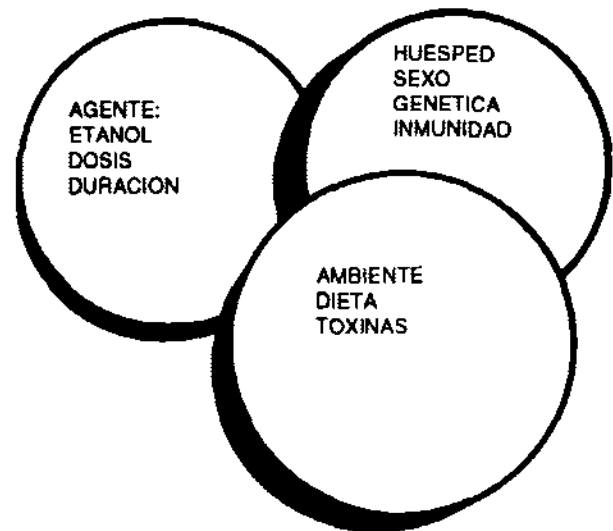


FIGURA 7

La hepatitis alcohólica puede ser una lesión reversible al suspender la ingesta del tóxico, pero esto no siempre se produce, pues a pesar de desaparecer la noxa con la abstinencia, la enfermedad se automantiene en algunos casos por los fenómenos inmunológicos descritos, derivados de las alteraciones proteicas hepatocitarias. Clínicamente la hepatitis etílica puede ser totalmente asintomática, pero en la mayoría de las ocasiones el paciente refiere febrícula, astenia, ataque al estado general, coluria, adolorimiento en hipocondrio derecho y síntomas dispépticos altos variables y poco categorizados. Suele existir una hepatomegalia de grado medio, lisa y levemente aumentada de consistencia y algo sensible. Los exámenes de laboratorio son bastante inespecíficos, con leves aumentos en las transaminasas, generalmente inferiores a las 250 U.I., aumento en la gammaglutamiltranspeptidasa, ictericia en grado variable, a veces severa, con colestasis muy pruriginosa y con niveles de bilirrubinas de hasta 30 mgs; normalmente no hay inversión A/G a pesar de la ligera hiperglobulinemia sin hipoalbuminemia y además existe prolongación del tiempo de protrombina en grado variable, tanto mayor cuanto peor pronóstico tenga el paciente. (Figura 8-9).

HEPATITIS ALCOHOLICA: CARACTERISTICAS CLINICAS

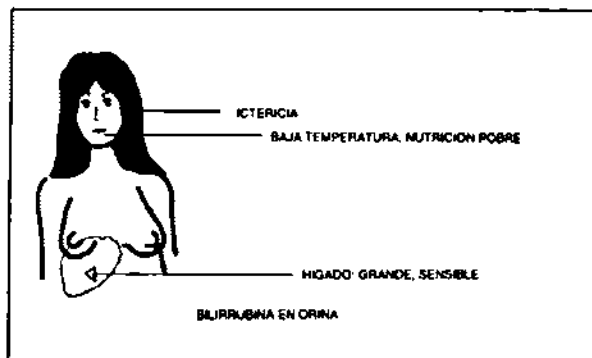


FIGURA 8

HEPATITIS ALCOHOLICA EN CONTRASTE CON HEPATITIS VIRAL

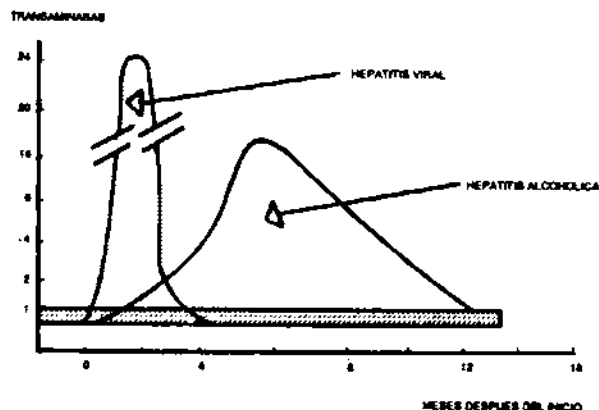
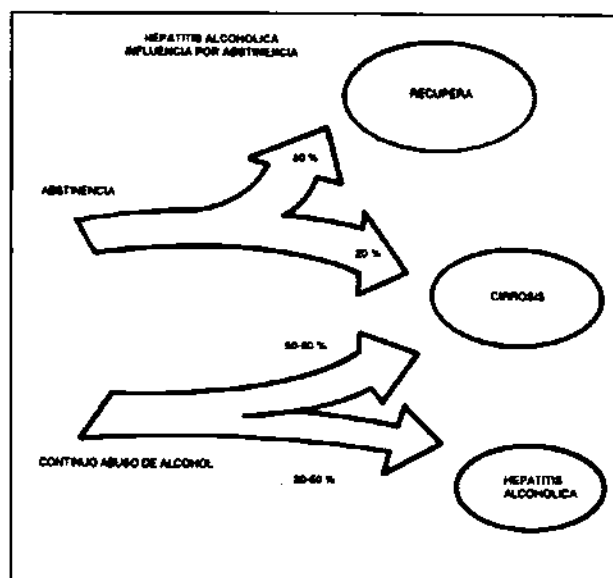


FIGURA 9

Como anotamos en la esteatosis hepática, para esta patología no hay tratamiento específico excepto la abstinencia alcohólica y una dieta bien balanceada. Se han intentado múltiples tratamientos, incluyendo esteroides, con resultados no satisfactorios y por circunstancias no bien conocidas, en muchos casos el paciente evoluciona muy bien con el sólo internamiento, el reposo, la buena dieta y la abstinencia, pero en otros, a pesar de estos hechos, el paciente evoluciona muy mal, indefectiblemente hacia la insuficiencia hepática y la muerte, a pesar de los múltiples intentos terapéuticos por parte del médico. (Figura 10-11).



HEPATITIS ALCOHOLICA SIMTOMATICA CURSO CLINICO Y PROGNOSTICO

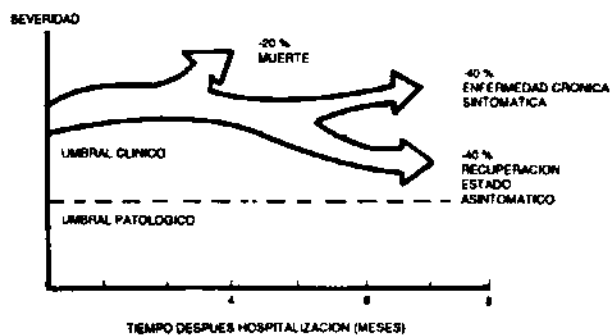


FIGURA 10

Finalmente, en el seguimiento cronológico de la enfermedad hepática etílica, en el período final antes de la muerte, aunque para llegar a ella no necesariamente hay que pasar por él, está la cirrosis hepática, con todas las consecuencias clínicas, bioquímicas e histológicas, harto conocidas, que produce dos grandes síndromes clínicos: el de la insuficiencia hepática y el de hipertensión portal, que merecen un capítulo aparte de análisis y que representa un alto índice ocupacional de camas en los servicios de gastroenterología y a un costo económico muy elevado y un gran esfuerzo profesional del personal hospitalario.

BIBLIOGRAFIA.

1. 5. Diehl AM, Chacon MA, Wagner p. The effect of chronic ethanol feeding on ornithine decarboxylase activity and liver regeneration. *Hepatology* 1988; 8:2237-242.
2. 6. Diehl AM, Wells M, Thorgeirsson SS, Steer C. The effect of acute and chronic ethanol consumption on polyamine biosynthesis during liver regeneration (abstr.). *Hepatology* 1988; 8:1252.
3. 3. Dugay L, Couter D, Hetu C, Joly JG. Inhibition of liver regeneration by chronic alcohol administration. *Gut* 1982; 23:8-13.
4. Lad PJ, Shier WT, Skelly H, deHemptinne B. Adult rat hepatocytes in primary culture. vii. Proliferative and functional properties of cells from ethanol intoxicated animals: evidence for a reversible albumin production defect. *Alcoholism* 1982; 6:72-79.
5. Leevy CM. In vitro studies of hepatic DNA synthesis in percutaneous liver biopsy specimens. *J. Lab. Clin. Med.* 1963; 61:761-779.
6. 7. Rodrigo C, Antezana C, Baraona E. Fat and nitrogen balance in rats with alcohol-induced fatty liver. *J. Nutr* 1971; 101:1307-1310.