

ENFERMEDAD ALCOHOLICA DEL HIGADO

Jorge Patiño Masís*

En Costa Rica, como en la mayoría de los países del mundo, desarrollados o subdesarrollados, el alcoholismo ha llegado a ser una verdadera calamidad social y de salud. Es de todos ustedes bien conocidas las cifras dadas a conocer por el Instituto Nacional sobre Alcoholismo (INSA) y algunas otras entidades científicas y de bien social sobre el consumo "per capita" de alcohol en nuestro país, así como la frecuencia de enfermedad hepática por alcoholismo y sus trágicas consecuencias para la sociedad y las instituciones encargadas de procurar la salud del pueblo. Para los que ejercemos la práctica clínica de la Medicina y sobre todo la Gastroenterología, la presencia de pacientes alcohólicos en nuestros servicios de internamiento hospitalario y en la consulta externa, es la regla, y estamos seguros que un buen número de camas en nuestros salones son ocupados por pacientes que ingresan con una intoxicación alcohólica o una lesión hepática por alcoholismo, como una hepatitis alcohólica, una esteatosis o fibroesteatosis o bien, una cirrosis con cualquiera de sus complicaciones (descompensación hidrópica, sangrado digestivo alto, encefalopatía hepática, ascitis de difícil manejo, etc. La literatura médica reciente es rica en publicaciones que hacen referencia a este grave problema y los trabajos de investigación sobre el tema han permitido avanzar importantemente en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de producción del daño hepático, no sólo desde el punto de vista orgánico sino también del psiquiátrico. Es más, hoy día conocemos a nivel de organelos intracelulares los mecanismos de producción de las anormalidades morfológicas concomitantes a la ingesta etílica y comprendemos que tales cambios no se producen en todos los pacientes alcohólicos y que algunas manifestaciones de enfermedad hepática no siempre corresponden a determinada alteración morfológica.

ALCOHOL, ALCOHOLISMO Y ENFERMEDAD HEPATICA

Como anotábamos anteriormente, el problema del alcoholismo ha sido en los últimos años sometido a un análisis crítico epidemiológico en nuestro medio, como en otros países del orbe. Es un hecho que la mortalidad por cirrosis en las diferentes regiones del mundo están íntimamente relacionados con la cantidad de alcohol que se consume, independientemente del tipo de bebida preferi-

da por el tomador. Desde los estudios de Leibach⁽¹⁾ (11), conocemos que una ingesta diaria de 210 grs. de etanol (de medio a tres cuartos de litro de la mayoría de las bebidas destiladas a la venta en el mercado), por un período de 22 años, produce cirrosis en el 50% de los sujetos y que esta cifra aumenta hasta el 80% si dicha ingesta diaria se prolonga por 33 años. Estos datos sugieren que prácticamente todo alcohólico llegaría a desarrollar cirrosis, tarde o temprano, dependiendo de la cantidad de licor ingerido diariamente y el número de años de dicha ingesta. Las excepciones (de sujetos grandes tomadores y por muchos años de ingesta, sin daño hepático) sólo servirían para confirmar la regla.⁷ Cada día nos convenimos más de que un alto porcentaje de los cirróticos que estudiamos en nuestros servicios hospitalarios tienen cirrosis mixtas, es decir, alcohólica y post-hepatítica, siendo este un grupo de alto riesgo de desarrollar cirrosis hepática a edades tempranas, aún sin una gran ingesta etílica, por la concurrencia de dos noxas hepáticas. Actualmente desarrollamos un trabajo de investigación en nuestro hospital, que nos permita conocer las cifras exactas de ocurrencia de estas cirrosis mixtas, en forma más o menos segura, utilizando marcadores bioquímicos e histoquímicos para la detección de los diferentes tipos de virus de hepatitis. Desde un punto de vista biológico, es difícil entender que un simple proceso de daño a un órgano requiera un tiempo de 10 o más años para desarrollar alteraciones constantes e irreversibles de un órgano. Las investigaciones recientes parecen indicar que la ingesta etílica sostenida desarrolla una reacción en cadena⁸, que comprende diferentes fenómenos y cada uno de ellos tiene una vida media determinada y que el daño hepático se produce por una combinación simultánea de efecto tóxico primario del alcohol sobre el hígado, seguido de una serie de efectos secundarios, desencadenados por dicha ingesta, pero que una vez iniciados, no requieren la persistencia del tóxico para su mantenimiento y progresión. Aparentemente, la esteatosis hepática y el aumento de tamaño mitocondrial, son los primeros cambios que pueden iniciar la reacción en cadena⁽⁹⁾ (12). Finalmente, quizá lo más interesante y como anotábamos arriba, no existe una correlación exacta entre las anormalidades en el funcionamiento hepático y el daño morfológico que observamos en una biopsia hepática. Igual podemos encontrar en coma hepático a un paciente que tiene tan sólo una hepatitis alcohólica, un hígado graso o una cirrosis muy evolucionada. Por otro lado, en alrededor de un 10 a 20% de los pacientes con cirrosis demostrada histológicamente no existe ninguna manifestación hepática y los cambios morfológicos subyacentes¹⁶.

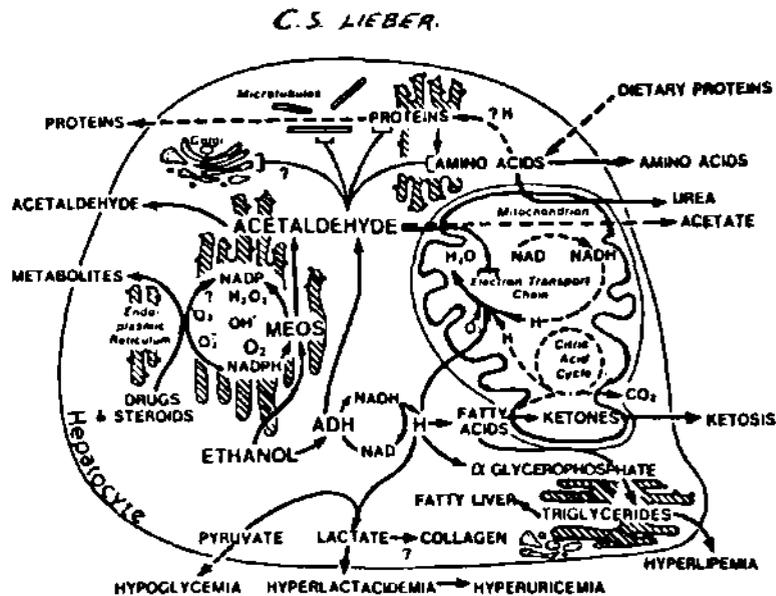
* Jefe de Clínica de Gastroenterología
Hospital Dr. H.A. Cadherón Guardia

FISIOPATOLOGIA DE LOS CAMBIOS MORFOLOGICOS

METABOLISMO DEL ETANOL

Publicaciones de años recientes nos han enseñado que el alcohol ingerido, que como otros nutrientes llega

al hígado por el sistema porta, es oxidado por dos mecanismos o vías metabólicas diferentes en el hepatocito, tal como observamos en el siguiente cuadro de C.S. Lieber¹³.



El 60 al 90% del etanol es metabolizado por la alcohol deshidrogenase, que actúa a nivel mitocondrial, y que como muchos otros mecanismos de oxidación hepática, necesita de la presencia de NAD y más aun, el grado o capacidad metabólica es determinada por la cantidad de este transportador de electrones de que se disponga en un momento dado y la velocidad del ciclo metabólico depende de la velocidad de afluencia del mismo. Cuando la velocidad de producción de hidrogeniones supera la capacidad de captación de los mismos por parte del ciclo NAD-NADH, se produce un acúmulo de hidrogeniones excedentes, capaces de provocar daño hepático por diferentes mecanismos²⁰. En este caso, el alcohol actúa como un estimulante metabólico, que acelera el ritmo de oxidación hasta un nivel dado, al parecer propio del hígado de cada sujeto y que por lo tanto no es igual en todas las personas. Este estímulo metabólico provoca un aumento de tamaño de las mitocondrias, que es una de las características morfológicas iniciales de daño hepático por el etanol. Las consecuencias y vías metabólicas de este ciclo oxidativo pueden observarse en la mitad derecha del cuadro anterior¹³. La segunda vía del catabolismo hepático del etanol se encuentra localizado en el retículo endoplásmico y depende de un sistema enzimático conocido como MEOS, por sus siglas en inglés de "sistema microsomal de oxidación enzimática". Este también requiere de un sistema de transporte de electrones, cuya función respiratoria celular está mediado por el ciclo del NADP-NADPH, cuyo catabolito final es el acetaldehído, sustancia de importancia trascen-

dental para el futuro vital de la enfermedad hepática, como veremos posteriormente. Quizá lo más interesante de todo esto, es la teoría metabólica del Dr. Hector Orrego¹⁵, según la cual, este gran estímulo del metabolismo de la célula hepática producida por el etanol, requiere de la presencia y acción biológica de las hormonas tiroideas, de tal manera que en la intoxicación alcohólica se produce algo así como un hipertiroidismo específico de la célula hepática, lo cual ha abierto todo un nuevo panorama terapéutico de esta patología, mediante el uso de anti-tiroideos como el propiltiuracilo. Esta teoría no ha sido universalmente aceptada y requiere para el futuro nuevas pruebas clínicas y de laboratorio, pero indudablemente es muy interesante y no obliga a seguir con atención las publicaciones científicas al respecto.

CAMBIOS MORFOLOGICOS CONCOMITANTES

Las primeras y más importantes alteraciones morfológicas se producen sobre todo a nivel de las mitocondrias (20) (8), que se encuentran aumentadas de tamaño, con deformación de sus crestas y que contienen abundantes inclusiones cristalinas y paracristalinas. El significado funcional de tales cambios, sin embargo, no está del todo claro, pues el estudio *in vitro* de mitocondrias aisladas no demuestra cambios funcionales trascendentes en los períodos iniciales de la intoxicación alcohólica, pero al parecer sí es seguro, que si la dicha del paciente es pobre en proteínas y rica en grasas provoca al-

teraciones respiratorias mitocondriales importantes, consistentes en una exacerbación de la actividad respiratoria celular¹². Es importante hacer notar que los cambios morfológicos mitocondriales no son privativos de la intoxicación por etanol y se pueden observar en otras circunstancias, tales como en la intoxicación por halotane² enfermedad de Wilson¹⁸, esclerosis sistémica, enfermedad de Gilbert, hiperlipoproteinemia, congestión pasiva crónica del hígado y el hipertiroidismo¹⁰, como hemos demostrado personalmente en artículo próximo a su publicación. Otro cambio morfológico trascendental es el Hialino Mallory^{5 (6) (7)}, que consiste en un acúmulo proteico homogéneo a nivel del protoplasma hepatocitario y que aparentemente es el causal o uno de los causales de la activación de los linfocitos T y B. y es por lo tanto el trasfondo de la hiperactividad inmunológica de la enfermedad alcohólica del hígado. Los cuerpos de Mallory in vitro estimulan la transformación de los linfocitos, la producción del factor inhibitorio de la migración y el factor fibrogénico. Recientemente se ha logrado detectar la presencia en el cuerpo de los pacientes alcohólicos, al inicio de su enfermedad, de un hialino de Mallory, que simultáneamente provoca la producción de un anticuerpo que permanece en la circulación algún tiempo después de la desaparición de los cuerpos de Mallory en la célula hepática. Dichos anticuerpos son inmunoglobulinas del tipo IgC e IgA, que pueden jugar un importante papel en la perpetuación de la enfermedad hepática aún después de la suspensión de la ingesta etílica y el inicio de la reacción en cadena a que nos referimos anteriormente. (1,5,9,22). Finalmente, los sucesos relacionados con el acetaldehído, que es uno de los metabolitos finales del sistema MEOS, son de importancia trascendental, pues dicha sustancia al parecer despierta una actividad antigénica en la membrana celular del hepatocito, activa a los linfocitos citotóxicos y quizá lo más importante es que interfiere con la excreción o secreción de proteínas por el hepatocito³. Al parecer, esta sustancia compite metabólicamente con las proteínas a nivel de los microtúbulos de excreción de las células hepáticas, los cuales son finalmente dañados, observándose en microscopía electrónica acortados y desfigurados. En resumen, el acetaldehído puede reaccionar con los aminoácidos de las proteínas y los fosfolípidos, lo que altera la síntesis y el transporte proteico, con las consecuentes alteraciones mitocondriales, además de que se puede unir a las proteínas de la membrana celular y crear así sustancias antigénicas que desencadenan una respuesta inmunológica, que como el hialino de Mallory, es uno de los responsables del automantenimiento de la enfermedad. La anterior, es otra de las fuentes iniciales del mecanismo de reacción en cadena de la enfermedad hepática. Investigaciones recientes han demostrado que la acumulación de las proteínas sintetizadas por la célula hepática en el citoplasma, por el defecto de excreción arriba explicado, provoca por efecto osmótico, un gran aumento del contenido de agua en el hepatocito, aumento que significa el 80 al 90% del crecimiento en volumen del órgano o hepatomegalia. En conjunto, se produce un importante aumento de tamaño de los hepatocitos, sobre todo los

cercanos a la vena centrolobulillar, sitio en que los niveles de oxígeno en la sangre sinusoidal son más bajos y por lo tanto las células tienen un hipoxia relativa, que se agrava al aumentar la demanda de oxígeno, indispensable para las cadenas respiratorias de citocromos para poder unirlos al H⁺ que se produce en exceso por el hipermetabolismo hepático secundario al etanol. Dicho aumento de volumen de los hepatocitos centrolobulillares provoca una compresión de los sinusoides en esta zona (zona 3) y es la causa de la fase inicial de la hipertensión portal en el paciente alcohólico. Si dicha hipertensión se mantiene en el tiempo, provoca el depósito de tejido fibroso a nivel del espacio de Disse, es decir, en el espacio que queda entre la célula endotelial del sinusoides y la membrana hepatocitaria y se inicia así la fibrosis centrolobulillar, que si la anoxia etílica se mantiene, puede ir extendiéndose hacia las zonas 2 y 1 y progresar hasta la zona perisinusoidal alrededor del espacio porta. Si a todo lo anterior le agregamos los efectos de la necrosis hepatocitaria que se produce en diferentes zonas del parénquima, con la aparición de nódulos de regeneración y de fibrosis circunvecina, se provoca entonces una pérdida de la arquitectura normal del parénquima hepática, con alteración y compresión del trayecto sinusoidal, dificultad en el drenaje sanguíneo entre la vena porta y la vena centrolobulillar, aparición de shunts portocentrales y del arteria hepática a los sinusoides que finalmente desencadenan la hipertensión portal sostenida del paciente crónico alcohólico.

TRATAMIENTO

Para terminar, consideramos conveniente hacer referencia a "lo nuevo y lo viejo" que hay a este respecto. Indudablemente que lo más importante es lograr la suspensión de la ingesta etílica por parte del paciente, hecho de por sí bastante difícil. Aunque no tenemos estadísticas personales al respecto, tenemos la sensación subjetiva que esto se logra difícilmente en el 10% de los casos y que como en otras partes del mundo, nuestros alcohólicos "mienten de oficio" sobre su ingesta y en la mayoría de las veces solo conseguimos una suspensión o una reducción temporal del volumen de ingesta diaria. La ayuda psiquiátrica y de grupos de terapia algo influye en esta cifra, pero no tanto como deseáramos los clínicos. La insistencia en la consulta diaria con el paciente en la necesidad de dejar de beber, es indispensable y el médico nunca debe cansarse de exigir del paciente "su buen comportamiento". Durante la fase inicial del manejo del caso, es decir, cuando recién conocemos al paciente, es conveniente internarlo para desintoxicarlo y tener seguridad de que no va a ingerir bebidas espirituosas, además de proporcionarle una dieta adecuada, rica en proteínas cuando no hay evidencia de encefalopatía hepática, o pobre o nula en las mismas cuando hay manifestaciones de coma o precoma hepático. Simultáneamente se puede tratar su síndrome de abstinencia, a veces de muy difícil manejo, prácticamente imposible de llevar a domicilio. El alcohólico por definición, tiene carencias vitamínicas, especialmente de folatos, vitaminas

B12 y B-1, así como de algunos aminoácidos esenciales, por lo que conviene además de mantenerles una dieta equilibrada administrarles complementos vitamínicos parenterales. Si por el estado mental del paciente es imposible administrarle una dieta balanceada, se puede mantener los primeros días con soluciones parenterales, incluyendo hiperalimentación parenteral total, siempre teniendo mucho cuidado en el manejo de los electrolitos, sobre todo si ya existe una hepatopatía evolucionada. Algunas escuelas promocionan el uso de anabólicos hormonales del tipo de la testosterona en inyecciones de depósito a dosis altas, lo que al parecer mejora un poco los mecanismos enzimáticos de síntesis y excreción celular, con lo que cambia favorablemente el pronóstico inmediato del caso, pero algunos investigadores han demostrado en grupos de pacientes así tratados, que en ellos los nódulos de regeneración son más grandes y numerosos y por lo tanto tienen hipertensión portal más precoz y más severa. En nuestro Hospital hemos utilizado este tratamiento hormonal en forma frecuente desde hace unos 8 años y ya estamos en capacidad de comparar este grupo con el que no recibe los anabólicos y establecer diferencias. El uso de Fenobarbital en estos pacientes ha sido muy discutido. Como sedante para el manejo del síndrome de abstinencia, no ofrece ventajas sino desventajas en relación con otros psicofármacos del tipo de las Benzodiazepinas. Sin embargo, por su efecto estimulante metabólico del sistema de los citocromos, podría ayudar a mejorar los mecanismos de respiración celular, de por sí tan afectados en el hígado del alcohólico. Subjetivamente valorado por el suscrito, nuestra experiencia ha sido satisfactoria con el uso del Fenobarbital, pero no tiene una influencia pronóstica significativa. Finalmente, el uso del propitiuracilo¹⁵, a la dosis recomendada por el Dr. Orrego de 300 mg. diarios por periodos no inferiores a 4 semanas, parece abrir un panorama terapéutico interesante para el futuro, pero debemos esperar a la aparición de nuevas publicaciones que en forma segura demuestren la bonanza del medicamento o bien, iniciar un estudio doble ciego y prospectivo que nos permita sacar nuestras propias conclusiones. Una vez resuelto el problema de la intoxicación aguda y su manejo intrahospitalario, el control mensual de la clínica y la bioquímica del funcionamiento hepático es indispensable, así como la psicoterapia individual y de grupo para evitar la recaída en la ingesta etílica. También queremos dejar anotado que la mayoría de los investigadores no consideran justificado el uso de esteroides en las hepatitis alcohólicas y menos en la esteatosis, salvo circunstancias o enfermedades concomitantes que así lo ameriten.

Y algunos consejos para el lector:

1. Si usted no debe beber (leerse degustar) bebidas espirituosas sino que tiene el problema de que cuando bebe llega hasta la embriaguez porque no tiene capacidad de controlar la ingesta, es mejor que se olvide del licor, pues corre alto riesgo de tener varios problemas futuros por la adicción o por el daño hepático consecutivo.
2. Si usted gusta de ingerir licor socialmente y el control de su ingesta no representa un problema para usted, es mejor que tome una regular cantidad una o dos veces por semana, que tomar una pequeña cantidad todos los días, pues el peligro del daño hepático está en relación directa con la continuidad "diaria", de la ingesta y no con la ingesta intermitente⁽¹⁴⁾⁽¹¹⁾.
3. Está bien demostrado que el comer "bocas" durante el periodo de la ingesta no protege al hepatocito sino que es mejor antes y no durante la misma. Hoy sabemos que el licor provoca un daño transitorio en la mucosa intestinal durante el periodo en que se toma, lo que interfiere con la absorción (siempre en forma transitoria) de algunas sustancias esenciales, como las vitaminas y los aminoácidos¹³.
4. Si usted tiene antecedentes familiares de alcoholismo, es mejor abatenerse de dicha ingesta pues hoy se sabe que hay ciertos tipos de alcoholismo que tiene una preponderancia familiar significativa y usted puede tener el mismo camino que su antecesor¹.
5. La mujer está más expuesta al daño hepático cuando ingiere licor, por mecanismos aún no bien conocidos¹⁸.
6. Si bebe, no fume, pues con esta última adicción desarrolla simultáneamente hipoxemia, y ya sabemos la importancia de una buena oxigenación tisular para contrarrestar el efecto dañino de etanol.

Esta pequeña exposición sobre el hígado y el alcohol ha sido muy resumida, acorde a las restricciones de tiempo y espacio y tenemos conciencia de sus limitaciones, pues el tema no se agotado ni mucho menos, pero estamos seguros que servirá al lector para estimular su entusiasmo en el conocimiento y estudio del tema (no de la ingesta etílica), para que en forma individual pueda ampliar sus conocimientos en algunos de los temas que le interesa, para lo cual anotamos la siguiente bibliografía.

Nota: Agradezco a los Drs. José A. Ramírez Corrales y Pedro Goyenaga Hernández por su valiosa cooperación de material fotográfico.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey RJ, Krasner N, Eddleston ALFW et al. Histocompatibility antigens, autoantibodies and immunoglobulins in alcoholic liver disease. Br. Med J 1976; 2:727-729;
2. Barahona E, Matsuda Y, Salaspuro M, et al. Acetaldehyde mediates the ethanol-induced decrease in liver microtubules. Gastroenterology 1977; 73:1212.

3. Barahona E, Pikkarainen F, Salaspuro M, et al. Acute effects of ethanol on hepatic protein synthesis and secretion in the rat. *Gastroenterology* 1980; 79:104-11.
 4. Brunt FW, Kew MC, Shæuar PJ, et al. Studies in alcoholic liver disease in Britain: 1.- Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut* 1974; 15:52-58.
 5. Denk H, Franke WW, Dragosics B et al. Pathology of cytoskeleton of liver cells: demonstration of Mallory bodies (alcoholic hyalin) in murine and human hepatocytes by immunofluorescence microscopy using antibodies to cytokeratin polypeptides from hepatocytes. *Hepatology* 1981; 1:76-83.
 6. French SW. The Mallory body: structure, composition, and pathogenesis. *Hepatology* 1981; 1:9-20.
 7. Iseri OA, Gottlieb LS. Alcoholic hyalin and megamitochondrias as separate and distinct entities in liver disease associated with alcoholism. *Gastroenterology* 1971; 60:1027
 8. Jenkins WJ, Peters TJ. Mitochondrial enzyme activities in liver biopsies from patients with alcoholic liver disease. *Gut* 1978; 19:341-344.
 9. Klatskin G. Alcohol and its relation to liver damage. *Gastroenterology* 1961; 41:443-451.
 10. Klion FM, Segal H, Schaffner F. The effect of altered thyroid function on the ultrastructure of the human liver. *Am J Med* 1971; 50:317-324.
 11. Leibach WK. Organic pathology related to volume and pattern of alcohol use. In: Gibbins RJ, Israel Y, Kalant H et al., eds. *Research advances in alcohol damage drug problems*, New York: John Wiley and sons, 1974:93-198.
 12. Lieber CS, Rubin E. Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet. *Am J Med* 1968; 44:200-206.
 13. Lieber CS. Alcohol, protein metabolism, and liver injury. *Gastroenterology* 1980; 79:373-390.
 14. Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br. M J* 1977; 1:939-941.
 15. Orrego H, Israel Y., Beindis L. Alcoholic liver disease: information in search of aknowledge?. *Hepatology* 1-3:267-283. 1981.
 16. Ricketts WE, Kirener JB. "Latent" portal cirrhosis. *Gastroenterology* 1951; 17:184.
 17. Rubin E, Lieber DS. Alcohol-induced hepatic injury in non-alcoholic volunteers. *N Eng J Med* 1968; 44:200-206.
 18. Spain DM. Portal cirrhosis of the liver. A review of 250 necropsies with reference to sex differences. *Am J Clin Path* 1945; 15:215-218.
 19. Sternlieb I. Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease. *Gastroenterology* 1968;55:354-367.
 20. Videla L, Bernstein J, Israel Y. Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol administration, increased oxidation capacity. *Biochem J* 1973; 134:507-514.
 21. Uznalimoglu B, Yardley JH, Boitnott JK. The liver in mild halothane hepatitis. *Am J Pathol* 1970; 61:457-478.
 22. Zetterman RK, Luisada-Opper A, Laevy CM. Alcoholic hepatitis: cellmediated immunological response to alcoholic hyalin. *Gastroenterology* 1976; 70:382-384.
-