



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS ALCOHÓLICA GRAVE:  
CORTICOIDES FRENTE A NUTRICIÓN ENTERAL.  
EFECTOS A CORTO Y LARGO PLAZO**

**Pilar Rodríguez Iglesias**

**Septiembre 2000**

Esta Tesis Doctoral ha sido codirigida por el  
**Dr. Miquel Àngel Gassull i Duró,**  
Profesor Asociado de Patología Médica de la  
Universitat Autònoma de Barcelona y  
Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, y por el  
**Dr. Ramón Planas i Vilà,**  
Profesor Asociado de Patología Médica de la  
Universitat Autònoma de Barcelona y  
Jefe Clínico del Servicio de Aparato Digestivo del  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

Memoria que para optar al grado de  
Doctor en Medicina  
presenta **Pilar Rodríguez Iglesias**  
en el Departamento de Medicina  
de la Universitat Autònoma de Barcelona

Septiembre 2000

*No te quedes inmóvil  
al borde del camino  
no te llenes de calma  
no dejes caer los párpados  
pesados como juicios  
no te quedes sin labios  
no te juzgues sin tiempo  
pero si  
pese a todo  
no puedes evitarlo  
entonces  
no te quedes conmigo*

Mario Benedetti

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Miquel Ángel Gassull y al Dr. Ramón Planas por haber dirigido esta Tesis Doctoral y por haber hecho posible este estudio, así como a todos los investigadores de los hospitales participantes y, en especial a Xavier Álvarez, sin cuya colaboración no habría sido factible realizar este ensayo clínico.

Al mismo tiempo, deseo expresar mi profundo agradecimiento al Dr. Ramón Planas por su dedicación a lo largo de todos estos años en mi formación clínica e investigadora, así como por su constante apoyo y confianza para poder culminarla con la presentación de esta Tesis.

Asimismo, quiero agradecer a la Dra. María Villagrassa, al Dr. Jaume Boix y al Dr. Pere Humbert por sus enseñanzas en la difícil profesión de médico, tanto en los aspectos docentes como personales, y al Dr. Eduard Cabré por su inestimable ayuda.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a todas las personas que me han acompañado a lo largo de todo este proceso:

A mis compañeros de residencia Albert Pardo, Rosa Morillas, Magda Guilera, Juan Carlos Quer, Josep Maria Llovet, Eugeni Domènech, Xavier Bertran, Marga Menacho, Justiniano Santos, Roser Vega, Xavier Aldeguer, Vicente Moreno y Manoli Hombrados, por haberme ayudado a llegar hasta aquí y por su apoyo personal no sólo en los momentos más difíciles, sino también por su amistad durante los últimos diez años.

A las personas que con su excelente profesionalidad y dedicación diaria han hecho posible la consecución de este trabajo: Isabel Vilaboy, Pepi Vega, Carmen Canela y Ángeles Amor.

A todo el personal del Hospital de Palamós y, especialmente, a Lola Nadal, Xurxo Romaní, Teresa Marc, Montse Oller y Dolors del Hoyo, por su aprecio y amistad, sin la cual no hubiera sido posible la realización de esta Tesis.

También deseo hacer una mención especial a mi madre, sin cuyo esfuerzo no hubiera sido posible mi licenciatura, y por su compresión y apoyo para continuar mi formación profesional lejos de casa. Ella ha sido la artífice de todo lo que ahora soy, aunque no de manera aislada, ya que el recuerdo de mi padre siempre nos ha acompañado.

Durante la redacción de esta Tesis Doctoral mis manos y mi mente se movían gracias a una persona sin cuyo tesón y ayuda constantes tan sólo hubiera sido una ilusión. A ti, Manolo, te debo y te agradeceré siempre el poder llegar a ser Doctora.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	vii
<b>ÍNDICE</b>	xi
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	17
<b>1 INTRODUCCIÓN</b>	21
<b>    1.1 Epidemiología del alcoholismo</b>	23
1.1.1 Definiciones de alcoholismo	24
1.1.2 Prevalencia del consumo de alcohol	28
1.1.3 Mortalidad y consumo de alcohol	30
<b>    1.2 Etiopatogenia de la hepatopatía alcohólica</b>	30
1.2.1 Efectos patológicos del metabolismo del etanol	32
1.2.1.1 Sistema de la alcohol deshidrogenasa	34
1.2.1.1.a <i>Efectos patológicos del metabolismo por ADH del etanol</i>	35
1.2.1.2 Sistema microsomal de oxidación del etanol	36
1.2.1.2.a <i>Efectos patológicos del metabolismo MEOS del etanol</i>	37
1.2.1.3 Otras vías metabólicas independientes de la ADH	38
1.2.1.4 Metabolismo gástrico del alcohol	38
1.2.1.5 Metabolismo del acetaldehído	40
1.2.1.5.a <i>Efectos tóxicos del acetaldehído</i>	40
1.2.2 Mecanismos inmunológicos de la hepatopatía alcohólica	43
1.2.3 Factores genéticos en la hepatopatía alcohólica	46
1.2.4 Aspectos nutricionales en la hepatopatía alcohólica	48
1.2.4.1 Valoración del estado nutricional	49
1.2.4.2 Malnutrición energético-proteica en la hepatopatía alcohólica	51
1.2.4.2.a <i>Causas de malnutrición energético-proteica</i>	52
1.2.4.2.b <i>Efectos de la malnutrición sobre la hepatopatía alcohólica</i>	56
<b>    1.3 Hepatitis alcohólica</b>	57
1.3.1 Características histológicas de la hepatitis alcohólica	58
1.3.2 Características clínicas de la hepatitis alcohólica	60
1.3.3 Factores pronósticos en la hepatitis alcohólica	61

<b>1.4 Tratamiento de la hepatitis alcohólica</b>	64
1.4.1 Corticoterapia en la hepatitis alcohólica	65
1.4.2 Tratamiento nutricional de la hepatitis alcohólica	73
1.4.2.1 Suplementos dietéticos por vía oral	74
1.4.2.2 Nutrición enteral	75
1.4.2.3 Nutrición parenteral	79
1.4.3 Otros tratamientos de la hepatitis alcohólica	82
1.4.3.1 Propiltiouracilo	82
1.4.3.2 Insulina/glucagón	83
1.4.3.3 S-adenosil-metionina y N-acetilcisteína	83
1.4.3.4 Fosfatidilcolina	84
1.4.3.5 IGF-1	84
1.4.3.6 Terapia anti-TNF	85
1.4.3.7 Tratamiento del estrés oxidativo	86
1.4.3.8 Trasplante hepático	87
<b>2 JUSTIFICACIÓN</b>	89
<b>3 OBJETIVOS</b>	95
<b>3.1 Objetivos principales</b>	97
<b>3.2 Objetivos secundarios</b>	97
<b>4 MATERIALES Y MÉTODOS</b>	99
<b>4.1 Selección de pacientes</b>	101
4.1.1 Criterios de inclusión	101
4.1.2 Criterios de exclusión	102
4.1.3 Aleatorización	102
4.1.4 Grupos terapéuticos	103
4.1.5 Medicación concomitante	103

---

4.1.6 Controles clínicos y exploraciones complementarias	105
4.1.6.1 Controles basales	105
4.1.6.2 Periodo terapéutico	106
4.1.6.3 Periodo de seguimiento	107
4.1.7 Tamaño de la muestra y análisis estadístico	107
4.1.8 Aspectos éticos	108
<b>5 RESULTADOS</b>	109
<b>5.1 Seguridad y aplicabilidad de los tratamientos del estudio</b>	111
<b>5.2 Evolución a corto plazo (periodo de tratamiento)</b>	114
5.2.1 Supervivencia	114
5.2.2 Infecciones	116
5.2.3 Evolución del estado nutricional y de la función hepática	116
<b>5.3 Evolución a largo plazo (periodo de seguimiento)</b>	116
5.3.1 Supervivencia	116
5.3.2 Ingresos hospitalarios	118
<b>5.4 Probabilidad de supervivencia al año y factores predictivos de mortalidad</b>	120
<b>6 DISCUSIÓN</b>	121
<b>7 CONCLUSIONES</b>	131
<b>8 BIBLIOGRAFÍA</b>	135

## **RESUMEN/ABSTRACT**

**Antecedentes:** El espectro clínico de la hepatitis alcohólica es muy variable, desde formas leves, que se recuperan fácilmente con la abstinencia enólica, hasta formas graves, en las que la tasa de mortalidad puede llegar hasta el 40%. En las últimas tres décadas se han ensayado numerosas estrategias terapéuticas, y los corticosteroides se han investigado ampliamente. A pesar de que algunos estudios no observan un efecto beneficioso, los corticoides continúan siendo el único tratamiento recomendado en la actualidad para los pacientes con hepatitis alcohólica grave. En estos pacientes malnutridos y anorécticos, el tratamiento nutricional también se ha mostrado eficaz. Sin embargo, no existen estudios que comparen la eficacia de ambos tratamientos en la hepatitis alcohólica grave. Por este motivo, hemos realizado este estudio aleatorizado sobre los efectos a corto y largo plazo del tratamiento con nutrición enteral o con corticoides en este grupo de pacientes.

**Métodos:** Se aleatorizaron 71 pacientes (índice de Maddrey >32 y/o encefalopatía) para recibir 40 mg/día de prednisolona ( $n = 36$ ) o nutrición enteral continua por sonda de alimentación (2000 Kcal/día) durante 28 días ( $n = 35$ ), tras lo cual se siguieron durante un año o hasta su fallecimiento.

**Resultados:** Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento fueron similares en ambos grupos (5 en el grupo corticoides y 10 en el grupo enteral, NS). Ocho pacientes del grupo nutrición se retiraron del ensayo de forma prematura. La mortalidad durante el periodo de tratamiento de 28 días fue similar en ambos grupos (9/36 frente a 11/35, según la intención de tratar), pero, en los pacientes tratados con nutrición enteral, se produjo de forma más precoz (7 días de media frente a 23 días;  $p = 0,025$ ). Las causas de muerte en ambos grupos durante este periodo se debieron a insuficiencia hepática grave e infecciones. Sin embargo, la mortalidad durante el periodo de seguimiento fue superior en los pacientes tratados con esteroides (10/27 frente a 2/24, según la intención de tratar;  $p = 0,04$ ). Siete pacientes del grupo esteroides murieron en el primer mes y medio de seguimiento y, a diferencia del grupo enteral, las infecciones explicaron la muerte en 9/10 casos de este grupo.

**Conclusión:** La nutrición enteral es similar a los corticoides en el tratamiento a corto plazo de la hepatitis alcohólica grave, aunque las muertes se producen de forma más precoz. Sin embargo, el tratamiento con corticoides se asocia con una mayor tasa de mortalidad en las primeras semanas después de finalizado el tratamiento, principalmente debido a infecciones. Por tanto, debería investigarse un posible efecto sinergístico de ambos tratamientos.

**Background/Aim:** The outcome of alcohol-induced hepatitis (AH) varies with its severity. Whereas patients with mild cases easily recover by stopping alcohol intake, the course of patients with severe disease is much poorer despite becoming abstinent, with a short-term mortality rate higher than 40%. A number of pharmacological approaches to the treatment of severe AH have been attempted in the last 3 decades, most of them with disappointing results. Despite several trials do not showed a beneficial effect of steroids, they are still the only recommended treatment for severe AH. Artificial nutritional has also been assayed for the treatment of AH, and some data suggest that could also be effective. We conducted a randomized trial comparing the short- and long-term effects of total enteral nutrition or steroids in these patients.

**Methods:** A total of 71 patients (Maddrey index >32 and/or encephalopathy) were randomized to receive 40 mg/day prednisolone (n=36) or enteral tube feeding (2,000 Kcal/day) for 28 days (n=35), and were followed for one year or until death.

**Results:** Side effects of treatment occurred in 5 patients on steroids and 10 on enteral nutrition (not significant). Eight enterally fed patients were prematurely withdrawn from the trial. Mortality during treatment was similar in both groups (9 of 36 vs. 11 of 35, intention-to-treat), but occurred earlier with enteral feeding (median 7 vs. 23 days;  $P = 0.025$ ). Severe hepatic failure and infections were the main causes of death in both groups. Mortality during follow-up was higher with steroids (10 of 27 vs. 2 of 24 intention-to-treat;  $P = 0.04$ ). Seven steroid patients died within the first 1.5 months of follow-up. In contrast to total enteral nutrition (TEN), infections accounted for 9 of 10 follow-up deaths in the steroid group.

**Conclusions:** Enteral feeding does not seem to be worse than steroids in the short-term treatment of severe alcohol-induced hepatitis, although death occurs earlier with enteral nutrition. However, steroid therapy is associated with a higher mortality rate in the immediate weeks after treatment, mainly because of infections. A possible synergistic effect of both treatments should be investigated.

# **1 INTRODUCCIÓN**

El consumo de bebidas alcohólicas es un hecho socialmente aceptado en el que se encuentra implicada, en mayor o menor medida, la gran mayoría de la población occidental. El alcohol es una de las sustancias tóxicas más perjudiciales tanto para el propio individuo como para la sociedad que lo rodea. Por todo ello, el consumo excesivo de alcohol es uno de los principales problemas de salud pública en todos los países del mundo y una de las principales causas de disminución de la esperanza de vida, lo que genera un coste económico y social extraordinario (Gili *et al.*, 1989). La extensión y gravedad de los problemas asociados con el alcohol están directamente relacionadas con la cantidad de alcohol consumido por el conjunto de la población. Además, en las encuestas epidemiológicas realizadas España en los últimos años se observa un aumento muy significativo del porcentaje de bebedores de riesgo (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992 y 1993). Por todos estos motivos, la reducción del consumo global es uno de los objetivos fundamentales de los planes sanitarios nacionales e internacionales.

## 1.1 Epidemiología del alcoholismo

En 1984 la Organización Mundial de la Salud reconoció el alcoholismo como una enfermedad, por lo que se incluyó en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Desde 1950 a 1980 se observó un incremento del consumo de alcohol en los países europeos, aunque en las últimas dos décadas el consumo se ha estabilizado. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo existe un claro aumento del consumo de alcohol y de los problemas asociados con el mismo.

Los datos epidemiológicos demuestran que aproximadamente el 5% de los pacientes de asistencia primaria y entre el 15 y el 20% de los enfermos hospitalizados son alcohólicos (Álvarez *et al.*, 1993). La mortalidad global atribuida al alcohol en Cataluña es del 4% (Pla de Salut de Catalunya, 1993), mientras que en España se ha estimado en alrededor del 6,1% del total de muertes en 1986 (Yáñez *et al.*, 1993). Asimismo, en los últimos años también se ha observado un incremento de la mortalidad prematura, lo que se traduce en un aumento de los años potenciales de vida perdidos, debido sobretodo a la influencia de los accidentes de tráfico. Por otra parte, los costes sociales del alcoholismo son considerables. Así, del 40 al 50% de los accidentes de circulación y del 15 al 25% de los accidentes laborales se atribuyen al alcohol. Además, es una causa importante de absentismo laboral e influye claramente en la disminución de la productividad. Por último, es necesario destacar la asociación entre el consumo de

alcohol y las conductas delictivas, ya que alrededor del 60% de los autores y el 50% de las víctimas de homicidios se encuentran bajo los efectos del alcohol en el momento del acto homicida.

### 1.1.1 Definiciones de alcoholismo

A lo largo del siglo XVIII existen numerosas referencias médicas a los problemas producidos por el abuso de bebidas alcohólicas. En esa época, el pensamiento científico opinaba que el hecho de beber era una elección voluntaria del individuo, totalmente controlable y que podía abandonarse con igual facilidad. Sin embargo, ya se empezaba a describir la existencia de “bebedores crónicos”, refiriéndose a sujetos que habían perdido la capacidad de beber con moderación.

A principios del siglo XIX, un autor inglés, Thomas Trotter, publicó en 1804 un ensayo sobre los aspectos médicos, bioquímicos y filosóficos de los consumidores de alcohol, estableciendo que el alcoholismo podría ser considerado como una enfermedad mental. Posteriormente, Carl von Brühl-Cramer describió la necesidad irresistible de consumir alcohol por parte de los bebedores crónicos, lo que denominó “dipsomanía”, según el concepto de las monomanías establecido por Esquirol.

Ya en pleno siglo XIX, Magnus Huss formuló el concepto de alcoholismo crónico tras la observación de las graves complicaciones producidas en la población sueca por el alcohol destilado. Más tarde, Morel incorporó el alcoholismo a su teoría de la degeneración hereditaria.

Simultáneamente a estas primeras descripciones médicas aparecieron movimientos de carácter social, cultural, religioso y político cuyo objetivo más importante fue conseguir la abstinencia y mantener un estado de sobriedad a través de un control del consumo excesivo de alcohol. Estos movimientos sociales condujeron al establecimiento de presiones legislativas para prevenir y prohibir el consumo de alcohol. Su importancia fue mayor en países de influencia protestante, como Inglaterra y Estados Unidos, lo que conduciría en este último a la conocida “Ley Seca” de principios del siglo XX.

Ambos movimientos, el médico y el sociopolítico, confluyeron a principios del siglo XX y se estableció la psicoterapia como un tratamiento psicológico eficaz del alcoholismo, abriendo la posibilidad de realizar un tratamiento ambulatorio sin necesidad de recurrir a hospitalizaciones involuntarias.

Ya en el siglo XX, las organizaciones médicas internacionales, como la OMS, incorporaron ambas corrientes de pensamiento, incluyendo dentro del concepto de alcoholismo tanto aspectos médico-biológicos como psicológicos y sociales. A lo largo de este siglo se han establecido diversos conceptos de la enfermedad para intentar, por un lado, diferenciar las distintas formas de consumo de las conductas realmente adictivas, y por otro lado, sentar criterios objetivos que permitan obtener un diagnóstico de la forma más fácil posible. En este sentido existen dos ámbitos de referencia importantes: el establecido por la OMS en sus diversas publicaciones y los criterios diagnósticos de la Asociación de Psiquiatría Americana (APA) a través de las distintas versiones del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (Valbuena, 1996).

A partir de los años 50, la OMS ha desarrollado diversos comités de expertos con el objetivo de clarificar el concepto de esta enfermedad. En 1952 se elaboró la primera definición de alcoholismo en los siguientes términos: “cuando la dependencia del alcohol llega a tal grado que se observa claramente un trastorno mental o alguna consecuencia sobre la salud mental, la salud física, las relaciones interpersonales o la adaptación social y económica, así como también cuando se detectan los signos que preceden a estas consecuencias”. Sin embargo, no se incluían los aspectos sobre la dependencia, lo que dio lugar a definiciones posteriores. En 1955 se especificó que el alcoholismo era una enfermedad crónica producida por un trastorno principal del sistema nervioso central, que se manifiesta por la conducta y por un estado de dependencia física. Estos conceptos pasaron a formar parte de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-8), en la que se incluían diversas formas de alcoholismo, tales como: episodios de consumo excesivo de alcohol, consumo normalmente excesivo de alcohol y adicción alcohólica (dipsomanía, alcoholismo crónico, etilismo crónico).

En 1975 se publicó la siguiente edición de la clasificación de enfermedades (ICD-9), en la que se abandonó el término alcoholismo y se instauró el de síndrome de dependencia alcohólica, como un conglomerado de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos.

Por último, en la clasificación más reciente de la OMS (ICD-10), publicada en 1992, se diferencia entre intoxicación aguda (como cuadro transitorio y ocasional), consumo perjudicial (cuando existe una afectación física o mental debida al consumo) y síndrome de dependencia, definido como: “conjunto de manifestaciones fisiológicas, de comportamiento y cognitivas en las que el consumo de una droga adquiere la máxima prioridad para el individuo”.

Paralelamente a estas descripciones, la APA ha realizado en los últimos años numerosos esfuerzos para definir y clarificar los criterios diagnósticos del alcoholismo. En las primeras ediciones del *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM) se incluía el abuso de alcohol y de otras drogas dentro de los trastornos de la personalidad, según las ideas de los años 50 y 60. Esto significa que se asumía la preexistencia de un trastorno grave de la personalidad como paso previo al desarrollo del uso o abuso de alcohol.

En 1980 se publicó la tercera revisión del DSM (DSM-III) en la que ya se diferenciaban los trastornos de la personalidad de las drogodependencias, y es en la versión modificada (DSM-III-R) donde se estableció el nuevo concepto de dependencia de sustancias psicoactivas y se definió el síndrome de dependencia alcohólica. Posteriormente, en 1994 se publicó la última clasificación, el DSM-IV, que es bastante similar a la anterior y que considera nuevamente los conceptos de abuso y dependencia del alcohol (Tabla 1).

Tras la publicación de las últimas clasificaciones diagnósticas de alcoholismo se han realizado diversos estudios institucionales para validar y verificar los criterios de ambos sistemas (ICD-10 y DSM-IV), así como para evaluar la prevalencia del alcoholismo según dichos criterios, en comparación con la clasificación previa (DSM-III-R). Uno de estos estudios fue realizado por la OMS (Ustun *et al.*, 1997) en diversos centros de diez países, y concluyó que la concordancia diagnóstica entre los tres sistemas fue muy buena para los trastornos de dependencia, mientras que para las categorías de abuso y uso perjudicial del alcohol fue discretamente inferior. Estos resultados son muy importantes de cara a la integración de los hallazgos obtenidos con posterioridad en uno u otro sistema y a la interpretación de los estudios basados en versiones anteriores del DSM.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de alcoholismo del DSM-IV**

<b>Intoxicación alcohólica</b>	
A.	Ingesta reciente de alcohol.
B.	Comportamiento patológico o trastornos psicológicos durante o inmediatamente después de la ingestión de alcohol.
C.	Uno o más de los siguientes signos, durante o inmediatamente después del consumo de alcohol:
1)	Habla farfullante.
2)	Descoordinación.
3)	Marcha inestable.
4)	Nistagmus.
5)	Trastorno de memoria o de la atención.
6)	Estupor o coma.
D.	Ausencia de otras enfermedades sistémicas o mentales que expliquen los síntomas.
<b>Síndrome de abstinencia alcohólica</b>	
A.	Interrupción o disminución del consumo importante y prolongado de alcohol.
B.	Aparición de dos o más de los siguientes síntomas a las pocas horas o días tras el criterio A:
1)	Hiperactividad autónoma (sudoración o frecuencia cardíaca >100 ppm).
2)	Aumento del temblor de manos.
3)	Insomnio.
4)	Náuseas o vómitos.
5)	Alucinaciones o ilusiones visuales, tátiles o auditivas transitorias.
6)	Agitación psicomotora.
7)	Ansiedad.
8)	Crisis epiléptica generalizada.
C.	Trastorno clínico o deterioro social, laboral y personal significativos producidos por la aparición de los síntomas descritos.
D.	Ausencia de otras enfermedades sistémicas o mentales que expliquen los síntomas.
<b>Criterios de dependencia del alcohol</b>	
Patrón patológico del consumo de alcohol que conduce a un trastorno o deterioro clínico significativo, manifestado por tres o más de los siguientes síntomas en un periodo de 12 meses:	
1.	Tolerancia: necesidad de aumentar notablemente la cantidad de alcohol para conseguir el efecto deseado o la intoxicación y/o disminución marcada de los efectos con el uso continuado de la misma cantidad.
2.	Abstinencia: síntomas típicos del síndrome de abstinencia y/o consumo frecuente de alcohol para evitar o aliviar el síndrome de abstinencia.
3.	El consumo de alcohol se hace más frecuente y en mayor cantidad o por un periodo de tiempo más largo de lo deseado por el sujeto.
4.	Deseo persistente o uno o más intentos infructuosos para suprimir o controlar el consumo de alcohol.
5.	Empleo de gran parte del tiempo en actividades para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
6.	Reducción considerable o abandono de las actividades sociales, laborales o recreativas a causa del consumo de alcohol.
7.	Uso continuado a pesar de ser consciente de tener un problema social, psicológico o físico, persistente o recurrente, que está provocado o estimulado por el consumo de alcohol.
<b>Criterios de abuso del alcohol</b>	
A.	Patrón patológico del consumo de alcohol que conduce a un trastorno o deterioro clínico significativo, manifestado por uno o más de los siguientes síntomas:
1)	Deterioro de las actividades sociales o laborales debido al consumo de alcohol.
2)	Consumo repetido de alcohol en situaciones físicamente arriesgadas (p. ej. conducción de vehículos o de maquinaria industrial).
3)	Problemas legales recurrentes relacionados con el consumo de alcohol.
4)	Uso continuado a pesar de ser consciente de tener problemas sociales o personales, persistentes o recurrentes, causados o exacerbados por el consumo de alcohol.
B.	Ausencia de criterios de dependencia del alcohol.

### 1.1.2 Prevalencia del consumo de alcohol

El consumo de alcohol en España ha ido incrementándose progresivamente hasta 1976, llegando hasta los 16 litros de alcohol puro por habitante y año, para disminuir posteriormente. Sin embargo, a pesar de que en los últimos años el consumo se ha estabilizado, en 1991 España ocupaba el séptimo lugar en el mundo en consumo de alcohol, con 10,4 litros de alcohol puro *per cápita* (NTC Publications, 1993).

En Cataluña, los datos sobre consumo de alcohol se han obtenido a partir de tres encuestas efectuadas por el Departament de Sanitat i Seguretat Social en los años 1982, 1986 y 1990 (Tabla 2). Estas encuestas han permitido obtener las siguientes conclusiones:

1. Un elevado porcentaje de jóvenes consume una cantidad de alcohol considerada de riesgo: el 9,7% de los sujetos de entre 15 y 29 años consume más de 75 ml de alcohol puro al día (93 g/día).
2. En la población general de Cataluña (de entre 15 y 64 años) este porcentaje es inferior y se sitúa en el 7,1%.
3. Se ha observado un incremento muy significativo del porcentaje de bebedores de riesgo (consumo continuado durante años de >80 g de alcohol puro/día, en varones, y >40 g/día, en mujeres) en 1991, en comparación con años anteriores.
4. El consumo medio de alcohol en los jóvenes es superior al de la población general (171 y 143 ml de alcohol puro/semana, respectivamente).
5. Existe un predominio claro de la ingestión de alcohol en varones (232 ml de alcohol/semana) con respecto a las mujeres (67 ml). Asimismo, un 12,5% de los hombres beben más de 525 ml/semana, mientras que en las mujeres esta cifra es del 2,5%. Estas diferencias entre sexos se repiten en la población joven de 15 a 29 años.
6. Existe un descenso importante del consumo de vino que, por primera vez, deja de ser la principal bebida consumida.
7. Se aprecia un incremento significativo de la ingestión de cerveza y destilados (licores, whisky, combinados). En la población general, la cerveza se convierte en la principal bebida consumida, mientras que los jóvenes consumen principalmente destilados y cerveza.

8. El 22,7% de la población bebe a diario, el 25,2% bebe de una a tres veces por semana y el 35,4% se confiesa abstemio.
9. El 49,4% de la población general está de acuerdo en prohibir toda la publicidad relacionada con el alcohol, mientras que el 21% está en contra.

**Tabla 2. Consumo de alcohol en la población catalana**

<b>Consumo</b>	<b>1982 (%)</b>	<b>1986 (%)</b>	<b>1990 (%)</b>
<i>Todos o casi todos los días</i>	40,9	36,2	22,7
<i>2-3 veces/semana</i>	9,3	10,0	12,8
<i>1 vez/semana</i>	11,5	12,3	12,4
<i>Algunas veces al mes</i>	5,5	2,7	5,8
<i>Algunas veces al año</i>	12	20,5	10,8
<i>Abstemios</i>	20,8	18,3	35,4

Estos datos permiten concluir que el patrón de consumo de alcohol que se observa en la población catalana es muy diferente del que existe en otros países. Así, el consumo medio de alcohol en la población alemana es alrededor de 30 g/día en varones y de 13 g/día en mujeres. Sin embargo, en algunos países europeos se observa una mayor prevalencia de bebedoras importantes en las mujeres de 30 a 39 años en comparación con otros grupos de edad (Neve *et al.*, 1996; Bloomfield *et al.*, 1997). Por el contrario, en Estados Unidos, el 52% de los sujetos adultos se clasificaron como bebedores habituales y casi un 9% cumplía criterios (DSM-IV) de abuso o dependencia del alcohol, según datos del Instituto Nacional norteamericano sobre Alcoholismo. Asimismo, el porcentaje de varones y sujetos de raza blanca con dichos criterios era superior al de mujeres o sujetos de raza no blanca (Grant, 1995).

### 1.1.3 Mortalidad y consumo de alcohol

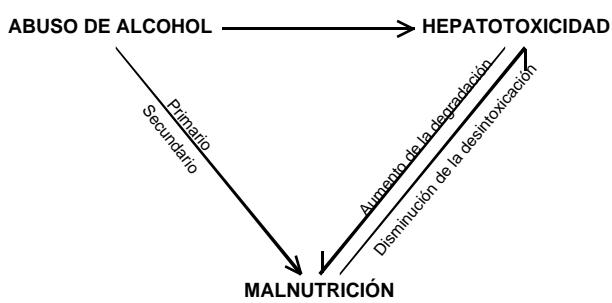
La asociación entre consumo de alcohol y cirrosis es bien conocida. Desde comienzos de siglo el alcohol se ha considerado como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de cirrosis, ya que, en estudios necrópsicos, se observó que hasta un 80% de los casos de cirrosis se producía en sujetos alcohólicos (Jolliffe *et al.*, 1941). Posteriormente, se cuestionó la idea de que el alcohol era directamente responsable de la lesión hepática y se atribuyó exclusivamente a la malnutrición asociada con el alcoholismo (Best *et al.*, 1949; Klatskin, 1958). Sin embargo, los estudios realizados en primates y en voluntarios humanos en las últimas dos décadas han demostrado que tanto la lesión hepática inicial (esteatosis) como las fases de hepatitis y cirrosis están producidas por el alcohol (Lieber *et al.*, 1965; Rubin y Lieber, 1974).

El verdadero impacto del consumo de alcohol sobre la mortalidad es difícil de establecer y, en muchos casos, está infravalorado, ya que, por lo general, no se considera la contribución indirecta del consumo de alcohol sobre la causa última de muerte. En Cataluña, se estima que el alcohol es responsable del 4% de todas las muertes, según los últimos datos epidemiológicos publicados, siendo del 6,3% en un estudio realizado en España en 1986. Más del 75% de las muertes producidas por el alcoholismo pueden atribuirse a la existencia de cirrosis. En 1994, la cirrosis produjo el 2,5% de todas las muertes de Cataluña, con una clara diferencia entre hombres y mujeres. Así, entre 1989 y 1993, fue responsable del 5,3% de todas las defunciones en mujeres de 45 a 54 años, constituyendo la segunda causa de muerte en este grupo y de aproximadamente el 7% de todas las muertes en varones de 45 a 64 años, la tercera causa de muerte en este grupo de edad. Si se tiene en cuenta que, en nuestro medio, la etiología enólica representa más del 60% de todas las causas de cirrosis, el alcoholismo es uno de los factores principales que contribuyen a la mortalidad de la población.

## 1.2 Etiopatogenia de la hepatopatía alcohólica

A principios de 1950 se puso en duda la idea de que el alcohol era el responsable directo de la lesión hepática, que se atribuyó, exclusivamente, a la presencia de malnutrición asociada con el alcoholismo (Best *et al.*, 1949; Klatskin, 1958). Posteriormente, diversos estudios experimentales y en humanos demostraron que tanto la lesión hepática inicial (esteatosis) como el último estadio de cirrosis eran debidos al alcohol (Lieber *et al.*, 1965; Lieber y DeCarli 1974; Rubin y Lieber, 1974; Lelbach, 1975; Pequignot *et al.*, 1978).

Por este motivo, durante este periodo, el objetivo terapéutico de la hepatopatía alcohólica se desplazó desde la corrección de las deficiencias nutricionales hacia el control del consumo de alcohol, aunque, en la actualidad, la estrategia terapéutica de la lesión hepática alcohólica es más equilibrada y se acepta que, en términos de biología celular, existe una interrelación entre los efectos tóxicos del etanol y los factores nutricionales (Figura 1).



**Figura 1. Interrelación entre los efectos nutricionales y tóxicos del etanol en el hígado.** La hepatotoxicidad puede producir un aumento de la degradación de nutrientes o disminuir la activación de los mismos, exacerbando la malnutrición. Por el contrario, las deficiencias nutricionales pueden alterar la detoxificación de los agentes nocivos.  
(Adaptado de Lieber, 1993).

Sin embargo, todavía se desconoce por qué sólo del 20 al 30% de los sujetos alcohólicos desarrollan enfermedad hepática grave. Además, los estudios controlados y experimentales realizados en la década de los 80 no observaron ninguna relación lineal entre la ingestión de alcohol y el desarrollo de cirrosis (Popper *et al.*, 1980; Sørensen *et al.*, 1984), por lo que se investigaron otros mecanismos patogénicos para explicar la lesión hepática alcohólica. Así, en los últimos 20 años se ha observado que el abuso de alcohol establece las condiciones que predisponen al desarrollo de cirrosis, y que son necesarios otros factores adicionales, además de la ingestión enólica. Entre los diversos factores propuestos (Tabla 3) destacan los aspectos genéticos y medioambientales, las alteraciones inmunológicas y los trastornos nutricionales. El establecimiento de la función de cada uno de estos factores es la clave para conseguir la prevención y el tratamiento específico de esta patología.

En la Figura 2 se esquematizan los principales mecanismos patogénicos celulares implicados en la lesión de hepatitis alcohólica. A continuación se describirán, en primer lugar, los efectos y la etiopatogenia de la toxicidad hepática producida por el etanol, y posteriormente se tratarán los aspectos inmunológicos, genéticos y nutricionales.

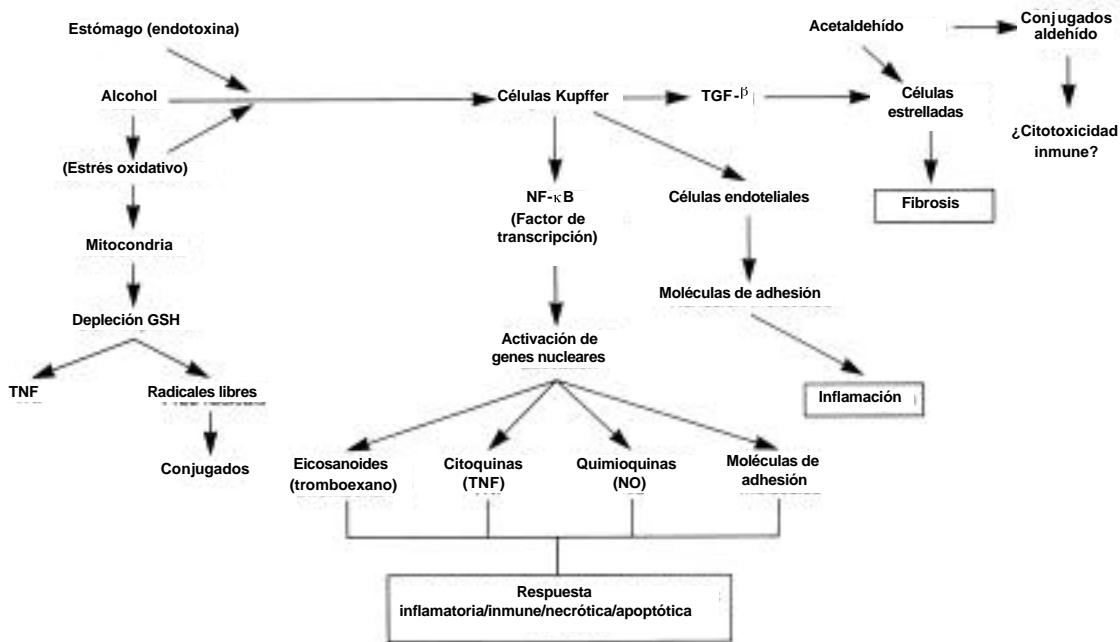
**Tabla 3. Factores primarios y secundarios de la patogénesis de la hepatopatía alcohólica**

<i>Factores primarios</i>	<i>Factores secundarios</i>
<b>Alcohol</b> Cantidad Duración	<b>Genéticos</b> Polimorfismos ADH y ALDH Sexo Estrógenos (?) Sistema enzimático hepático
<b>Acetaldehído</b> Ésteres etil de ácidos grasos	<b>Hepatitis C</b>
<b>Nutrición</b> Malnutrición energético proteica Defensas metabólicas hepáticas Respuesta inmunitaria Regeneración hepática Ácidos grasos poliinsaturados Estrés oxidativo Eicosanoides Antioxidantes Vitamina E S-adenosilmetionina Vitaminas Vitaminas A, B1, B6, Folatos	<b>Aumento del hierro</b> Estrés oxidativo
<b>Inmunológicos</b> Flora intestinal Endotoxina Respuesta inmune Reclutamiento inflamatorio Citocinas Factores de transcripción NF- B Activación de genes Eicosanoides	

#### 1.2.1 Efectos patológicos del metabolismo del etanol

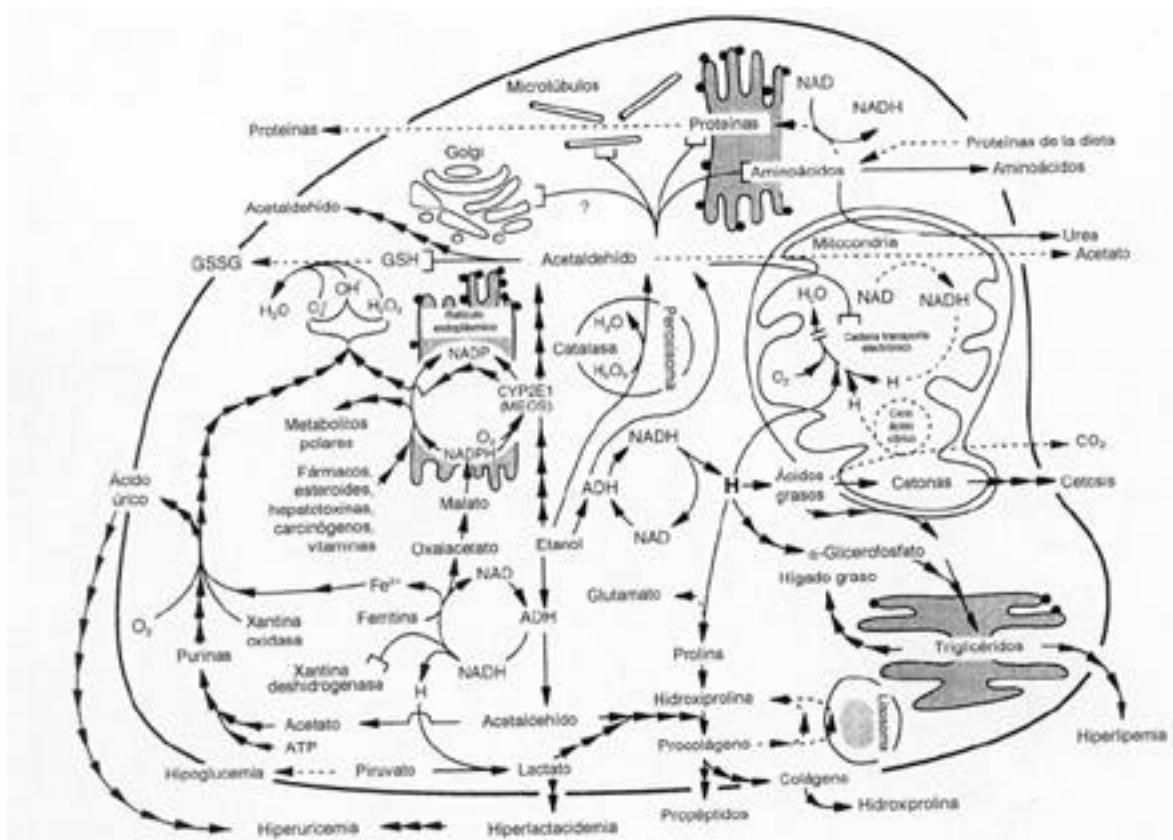
La mayoría de los efectos tóxicos y metabólicos que el alcohol produce en el hígado se deben a su metabolismo hepático. El alcohol presenta una absorción muy rápida a través del tracto gastrointestinal. Su eliminación principal se realiza mediante oxidación hepática, y sólo entre un 2 y un 10% se elimina por riñones y pulmones. El metabolismo extrahepático del etanol es escaso, excepto en el estómago. Esta relativa organoespecificidad asociada a un elevado valor calórico (7,1 Kcal/g de etanol) y a la

ausencia de un mecanismo regulador de su metabolismo hepático son los responsables de la sustitución del 90% de los sustratos metabólicos normales del hígado y, probablemente, explica el enorme desequilibrio metabólico que el etanol origina en el hígado.



**Figura 2. Factores celulares, bioquímicos y tisulares implicados en la patogenia de la lesión hepática alcohólica.** (Adaptado de Kaplowitz, 1997).

El hepatocito contiene tres sistemas enzimáticos principales para metabolizar el etanol, que se localizan en diferentes compartimentos celulares: 1) el sistema de la alcohol deshidrogenasa (ADH), localizado en el citosol o en la fracción soluble celular; 2) el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), localizado en el retículo endoplásmico, y 3) la catalasa, que se localiza en los peroxisomas (Lieber, 1991). Cada uno de estos sistemas produce una alteración metabólica y tóxica específica, y los tres originan acetaldehído, que posteriormente se transforma en acetato. El acetato alcanza el torrente sanguíneo y, en parte, se incorpora al ciclo de Krebs en forma de acetilcoenzima A y, el resto, se metaboliza a  $\text{CO}_2$  y agua. En la Figura 3 se representa un esquema del complejo metabolismo del alcohol.



**Figura 3. Oxidación del etanol en el hepatocito.** Numerosos trastornos del metabolismo intermedio y diversos efectos tóxicos del etanol pueden relacionarse con: a) generación de NADH mediada por ADH; b) inducción de la actividad de enzimas microsómicas, especialmente del MEOS incluyendo al citocromo P450 2E1 (CYP2E1); y c) acetaldehído, el producto de la oxidación del etanol. GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidado; ----, vías inhibidas por etanol; —, estimulación o activación; ], interferencia o unión. (Adaptado de Lieber, 1995).

#### 1.2.1.1 Sistema de la alcohol deshidrogenasa

La alcohol deshidrogenasa (ADH) es la principal enzima de la oxidación del etanol. La ADH del hígado se encuentra en múltiples formas moleculares determinadas genéticamente. Algunos tejidos extrahepáticos también contienen isoenzimas de ADH, pero con una afinidad mucho menor por el etanol que las isoenzimas hepáticas. Por este motivo, a las concentraciones de etanol alcanzadas en sangre, estas enzimas son inactivas, por lo que el metabolismo extrahepático del etanol es mínimo, a excepción del que se produce en el estómago.

### 1.2.1.1.a Efectos patológicos del metabolismo por ADH del etanol

La ADH utiliza como cofactor el nicotina-adenina-dinucleótido (NAD). En la oxidación del etanol mediada por la ADH se transfiere un hidrogenión desde el etanol hasta el cofactor, el cual se reduce (NADH), y se forma acetaldehído. El acetaldehído producido pierde otro hidrogenión y se convierte en acetato, que se libera hacia el torrente sanguíneo. Como resultado, la oxidación del etanol genera un exceso de equivalentes reducidos en el hígado, principalmente NADH, que lesionan la capacidad del hepatocito para mantener la homeostasis redox y originan un gran número de trastornos metabólicos.

Una de las primeras manifestaciones patológicas del abuso de alcohol es la acumulación excesiva de grasa en el hígado. Dicho acúmulo es secundario al aumento de la relación NADH/NAD originada por el metabolismo del etanol, el cual estimula la lipogénesis y disminuye la oxidación de ácidos grasos, conduciendo al depósito hepático de la grasa ingerida (Lieber y Pignon, 1989). La lesión hepática alcohólica característica consiste en esteatosis y en la afectación de la región perivenular (centrolobulillar) o zona 3 del acino hepático. Se han postulado diversos mecanismos para explicar esta selectividad lesional del etanol. En primer lugar, la hipoxia existente en la zona perivenular aumentaría los efectos redox producidos por el etanol (Jauhonen *et al.*, 1982). En segundo lugar, el incremento de NADH producido por la hipoxia conduciría al metabolismo de los compuestos purínicos derivados del acetato que, a su vez, estimularían la producción de radicales oxígeno y la peroxidación lipídica, contribuyendo a los efectos tóxicos del etanol en el hígado (Kato *et al.*, 1990). Por otra parte, la distribución regional de algunas enzimas, como la ADH, también podría influir en la toxicidad selectiva, mediante la proliferación del retículo endoplásmico liso en la zona perivenular tras el consumo crónico de etanol. Todo ello originaría un incremento del metabolismo del etanol en la zona perivenular, que induciría la producción de acetaldehído y contribuiría a la hepatotoxicidad del etanol.

Otros de los efectos metabólicos secundarios a la generación de NADH incluyen hiperlactacidemia por alteración de la relación lactato-piruvato, que, asimismo, produce acidosis e hiperuricemia al disminuir la capacidad excretora renal de uratos (Faller y Fox, 1982). También se ha observado que la adición de etanol a diversas preparaciones *in vitro* produce una inhibición de la síntesis proteica, aunque sus efectos agudos *in vivo* son menos permanentes (Rothschild *et al.*, 1971). Otra de las consecuencias del aumento de

la relación NADH/NAD es el bloqueo de la gluconeogénesis, que puede conducir a una hipoglucemia grave en sujetos malnutridos y con pocas reservas de glucógeno. Sin embargo, en otras situaciones, el metabolismo del etanol puede acelerar la gluconeogénesis y producir hiperglucemia, debido a una menor utilización periférica de la glucosa. Por último, el aumento de NADH también interfiere con el metabolismo de la galactosa, la serotonina y de otras aminas, y afecta al metabolismo hepático de los esteroides.

### **1.2.1.2 Sistema microsomal de oxidación del etanol**

Diversos estudios experimentales en ratas y humanos (Lane y Lieber, 1966) han mostrado que el consumo crónico de etanol induce la proliferación de las membranas microsómicas hepáticas, lo cual hizo pensar en la posibilidad de que en los microsomas hepáticos se localizara un nuevo sistema adaptativo de oxidación del etanol. La existencia de dicho sistema ha sido demostrada *in vitro* por Lieber y DeCarli (1968) y se ha denominado sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS). Este sistema se confirmó al aislar una fracción del citocromo P-450 a partir de microsomas hepáticos y comprobar que podía oxidar el etanol y otros alcoholes alifáticos (como butanol) en ausencia de actividad ADH o catalasa (Teschke *et al.*, 1974). Además, al añadir diversas sustancias obtenidas de ratas tratadas o no con fenobarbital (como la NADPH-citocromo P-450 reductasa, fosfolípidos o purificados de citocromo P-450), la capacidad de oxidación del etanol se recuperaba (Ohnishi y Lieber, 1977).

En 1987, Lasker *et al.* aislaron y purificaron el citocromo P-450 (que posteriormente se denominó P450 2E1 y en la actualidad se denomina CYP2E1) en humanos. Existen otras sustancias diferentes del etanol (como la acetona) que también pueden inducir la síntesis de CYP2E1, lo que planteó dudas acerca de la especificidad del etanol sobre su inducción. Sin embargo, se ha demostrado que la ingestión aguda de etanol y de escasa cuantía es capaz de estimular la actividad del CYP2E1 en ausencia de acetonemia o esteatosis hepática. La  $K_m$  del MEOS para el etanol es relativamente alta en comparación con la de la ADH (8-10 mM frente a 0,2-2 mM), por lo que la mayor parte de la oxidación del etanol, sobretodo a concentraciones bajas de alcohol en sangre, se debe al sistema ADH. Sin embargo, cuando existen concentraciones elevadas de alcohol en sangre, especialmente durante consumos prolongados, el sistema MEOS puede desempeñar un papel importante, debido a su inducibilidad (Lieber y DeCarli, 1968; Lieber y DeCarli, 1970a).

### 1.2.1.2.a Efectos patológicos del metabolismo MEOS del etanol

Una de las principales consecuencias de la existencia de este sistema oxidativo es que, en algunos casos, los metabolitos producidos en los microsomas son más tóxicos que sus precursores, por lo que la inducción producida por el alcohol aumenta la toxicidad de numerosas sustancias. La mayoría de los efectos patológicos del sistema MEOS y del CYP2E1 inducible por etanol se debe no sólo a la oxidación del etanol, sino también a la capacidad poco habitual de dicho citocromo para convertir numerosos compuestos xenobióticos en metabolitos tóxicos. Es lo que ocurre, por ejemplo, con el tetracloruro de carbono y con otros muchos compuestos orgánicos, tales como disolventes industriales y anestésicos, que originan una toxicidad hepática selectiva en sujetos alcohólicos. Dicha inducción metabólica afecta, asimismo, a una gran variedad de fármacos prescritos. Un ejemplo de este mecanismo es la mayor hepatotoxicidad de la isoniazida, de la fenilbutazona y del paracetamol en pacientes alcohólicos. Este último puede producir lesión hepática incluso a dosis bajas (2,5-4 g/día).

Además, diversos estudios han demostrado que el consumo crónico de alcohol incrementa el metabolismo de numerosos fármacos, entre los que se incluyen warfarina, fenitoína, propranolol y rifampicina (Pritchard y Schneck, 1977). Asimismo, se sabe que esta tolerancia farmacológica persiste durante varios días a semanas después del abuso de alcohol, y su recuperación varía según el fármaco. Por otra parte, y en contraposición a los efectos inductores del consumo prolongado de alcohol, la ingestión breve de alcohol produce una inhibición de dicho metabolismo. Así, por ejemplo, el consumo crónico de alcohol incrementa el metabolismo microsomal hepático de la metadona, por lo que su concentración hepática y cerebral disminuye, mientras que la ingestión aguda produce el efecto contrario, es decir, inhibe la desmetilación microsomal de la metadona y aumenta su concentración en hígado y cerebro (Borowsky y Lieber, 1978). Asimismo, la combinación de alcohol con tranquilizantes y barbitúricos también incrementa las concentraciones sanguíneas de dichos fármacos, en ocasiones hasta niveles tóxicos. Uno de los mecanismos propuestos para dichas interacciones es la competición directa por el mismo proceso metabólico en el que participa el CYP2E1.

La inducción del CYP2E1 también se ha relacionado con un aumento de la carcinogénesis y de la mutagenicidad producida por los productos derivados del tabaco, lo que, además del efecto sinergístico entre el consumo de alcohol y de tabaco, explicaría la mayor incidencia de cánceres de pulmón y del tracto digestivo superior en pacientes alcohólicos (Lieber *et al.*, 1986 y Seitz *et al.*, 1985).

Por último, el etanol también afecta al metabolismo microsomal de los esteroides, tanto exógenos como endógenos, y de los compuestos derivados de la vitamina D, y contribuye a deplecionar las reservas de vitamina A y a incrementar su toxicidad.

#### **1.2.1.3     *Otras vías metabólicas independientes de la ADH***

Se ha comprobado que los hepatocitos contienen catalasa en los peroxisomas y en las mitocondrias. Sin embargo, y a pesar de que la catalasa es capaz de oxidar *in vitro* el etanol en presencia de un sistema que genere peróxido de hidrógeno (Keilin y Hartree, 1945), en condiciones fisiológicas, esta vía metabólica no desempeña un papel importante en la oxidación del etanol, por lo que no afecta cuantitativamente a su metabolismo.

Finalmente, otra reacción metabólica no oxidativa del etanol es la formación de etilésteres de ácidos grasos en diversos lugares del organismo, tales como corazón, páncreas, hígado y tejido adiposo (Laposata y Lange, 1986). Sin embargo, no se conoce la importancia de este mecanismo en la patogenia de la hepatopatía alcohólica.

#### **1.2.1.4     *Metabolismo gástrico del alcohol***

Aunque la mayor parte del etanol se metaboliza en el hígado, se ha demostrado que el tracto gastrointestinal también contribuye a su metabolismo (Seitz y Poschl, 1997). Se han caracterizado diversos sistemas enzimáticos en las células de la mucosa gastrointestinal, entre los que se incluyen las isoenzimas de la alcohol deshidrogenasa, el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y la catalasa.

Se ha observado que una proporción significativa del alcohol ingerido no alcanza la circulación sistémica ni se elimina con las heces, sino que es metabolizado en el tracto gastrointestinal, lo que se conoce como *metabolismo de primer paso* (Julkunen *et al.*, 1985). Este metabolismo disminuye la biodisponibilidad del etanol y constituye una barrera protectora contra sus efectos sistémicos, especialmente cuando el alcohol se consume en cantidades moderadas. Uno de los factores que afectan a dicho metabolismo es la actividad de la ADH gástrica. En el estómago humano existen, al menos, tres formas diferentes (isoenzimas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) de ADH, con una  $K_m$  elevada o baja (Hernández-Muñoz *et al.*, 1990). Debido a la elevada concentración que alcanza el etanol después de su ingestión, incluso la isoenzima de alta  $K_m$  consigue un importante metabolismo de

primer paso del etanol. La actividad de la ADH gástrica puede estar modulada por múltiples factores. En primer lugar, existe una amplia variabilidad étnica en la actividad de las isoenzimas, habiéndose observado una disminución en la actividad de la isoenzima -ADH en la población japonesa de hasta un 80%, lo que se asocia con un metabolismo menor (Dohmen *et al.*, 1996). Otro factor que afecta al metabolismo de primer paso del etanol es la concentración de alcohol de las bebidas, ya que, como se ha mencionado anteriormente, alguna de las isoenzimas requiere una elevada concentración de etanol para que su actividad sea óptima (Roine *et al.*, 1991). Por otra parte, se ha sugerido que la actividad de la ADH gástrica es menor en las mujeres (Frezza *et al.*, 1990), especialmente por debajo de los 50 años de edad (Seitz *et al.*, 1993), lo que originaría una concentración sanguínea de etanol más elevada y podría contribuir a una mayor susceptibilidad al alcohol en mujeres que en hombres. Sin embargo, otros estudios no han observado diferencias entre ambos sexos (Moreno *et al.*, 1994), aunque la diversidad de los métodos utilizados hace difícil la comparación de los resultados (Thomasson *et al.*, 1991).

Otro de los factores importantes que afectan al metabolismo de primer paso del etanol es la velocidad de vaciamiento gástrico (Pedrosa *et al.*, 1996). Además, algunos fármacos también modifican la farmacocinética del alcohol al alterar el vaciamiento gástrico e inhibir la ADH gástrica (Fraser, 1997). Entre éstos destacan el ácido acetilsalicílico (Roine *et al.*, 1990) y los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, como cimetidina y ranitidina (Caballería *et al.*, 1991; Di Padova *et al.*, 1992) que inhiben la actividad *in vitro* de la ADH gástrica, dando lugar a una concentración sérica de etanol más elevada, especialmente cuando se ingiere una dosis pequeña de alcohol. A dosis superiores, los efectos no son tan claros. Por último, en los sujetos gastrectomizados también desaparece esta barrera gástrica protectora (Caballería *et al.*, 1989), que disminuye considerablemente en los alcohólicos crónicos (Di Padova *et al.*, 1987), debido al descenso de la actividad de la ADH gástrica.

Los alcohólicos crónicos presentan con frecuencia infección por *Helicobacter pylori* y gastritis crónica que también pueden afectar al metabolismo gástrico del etanol (Roine *et al.*, 1995). Diversos estudios han observado que esta bacteria posee una marcada actividad ADH, que favorecería la producción de acetaldehído, el cual podría inhibir la regeneración de la mucosa, contribuyendo así a la lesión gástrica. Además, también se ha comprobado que la actividad enzimática de las células del antro en pacientes infectados con gastritis moderada o intensa es menor (Salmela *et al.*, 1994; Thuluvath *et al.*, 1994). Por tanto, es posible que en los pacientes infectados la biodisponibilidad de etanol sea mayor, aunque esta hipótesis deberá confirmarse en posteriores estudios.

### **1.2.1.5 Metabolismo del acetaldehído**

El acetaldehído es el principal producto “específico” obtenido a partir de la oxidación del etanol por las tres vías metabólicas descritas anteriormente. Más del 90% del acetaldehído producido se oxida en el hígado mediante la enzima acetaldehído deshidrogenasa (ALDH). Diversos estudios han demostrado la existencia de un polimorfismo enzimático que afecta a la población asiática. La mitad de estos sujetos poseen un defecto genético que origina elevados niveles de acetaldehído en sangre tras la ingestión de alcohol, debido a la ausencia de actividad enzimática ALDH, lo que produce crisis de enrojecimiento facial e intolerancia al alcohol (Yoshida *et al.*, 1984).

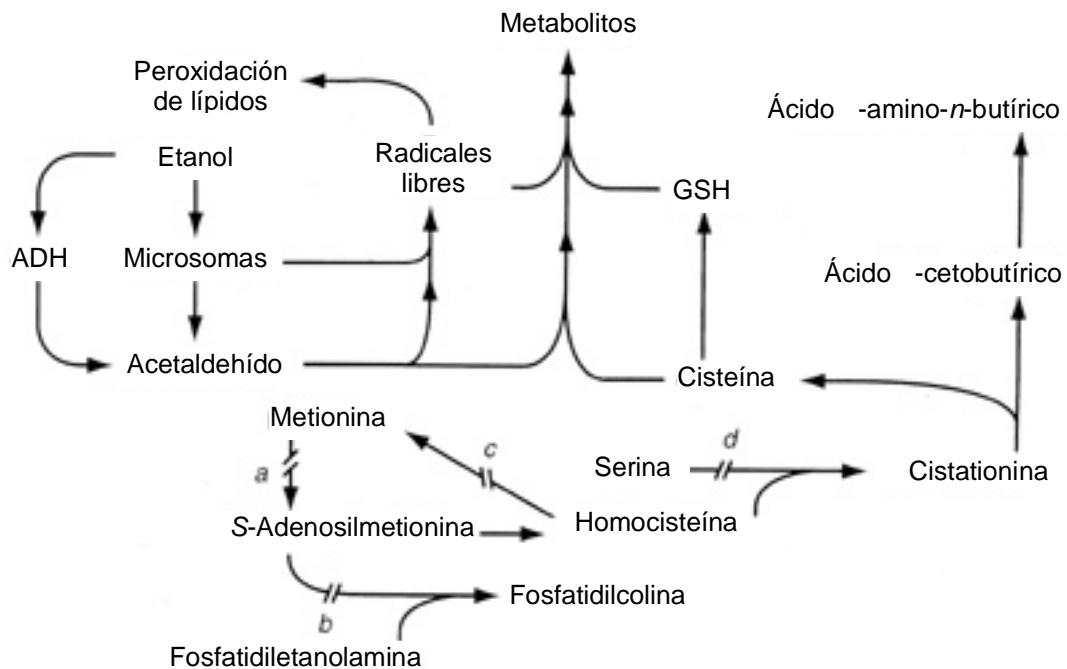
#### *1.2.1.5.a Efectos tóxicos del acetaldehído*

El consumo crónico de alcohol produce una disminución significativa de la capacidad mitocondrial para oxidar acetaldehído, lo que, asociado a una tasa de oxidación del etanol constante o, incluso, aumentada (que conlleva una mayor producción de acetaldehído), puede alterar el equilibrio entre la síntesis y la eliminación de acetaldehído. Por tanto, después de una ingestión enólica aguda, este mecanismo produciría una concentración de acetaldehído elevada. El acetaldehído (o metabolito activo del etanol) es una sustancia altamente tóxica causante de muchos de los efectos nocivos del alcohol. Esta molécula es extremadamente reactiva y posee una capacidad especial para formar uniones covalentes con las proteínas de los microsomas hepáticos, así como con otras macromoléculas hepáticas y proteínas circulantes (como albúmina sérica y hemoglobina) y del citoesqueleto (como tubulina), dando lugar a la formación de complejos que actuarían como neoantígenos y generaría una respuesta inmune (Niemela *et al.*, 1987). Así, estos mismos autores encontraron anticuerpos anti-complejos de acetaldehído en pacientes con hepatitis alcohólica que contribuirían a agravar la lesión hepática producida por el alcohol. Por el contrario, otros autores (Hoerner *et al.*, 1988) han detectado dichos complejos en la mayoría de los sujetos alcohólicos, incluso en pacientes que sólo presentaban esteatosis o fibrosis hepática leve o en hepatópatas de etiología no alcohólica. A pesar de ello, se considera que la formación de estos complejos es uno de los mecanismos inmunológicos implicados en la patogenia de la hepatopatía enólica.

El acetaldehído también es capaz de inducir la peroxidación lipídica, tal y como han demostrado Müller y Sies (1982) en hígado de rata perfundido. La peroxidación

lipídica en las membranas de varias organelas subcelulares es la característica distintiva del estrés oxidativo, un importante mecanismo implicado en la fisiopatología de la lesión hepática alcohólica. Además, los compuestos lipídicos derivados de este proceso (como el 4-hidroxinonenal) pueden unirse a varias enzimas (como la citocromo oxidasa) y alterar su actividad. Estos complejos, así como los de acetaldehído descritos anteriormente, servirían como neoantígenos para desencadenar una respuesta inmune. Por otra parte, el estrés oxidativo también puede deberse a la depleción del glutatión (GSH), en la que se encuentra implicado el acetaldehído (Hirano *et al.*, 1992). Así, la unión del acetaldehído con cisteína o glutatión contribuye a la depleción del GSH hepático, que constituye uno de los mecanismos de eliminación de radicales libres tóxicos (Figura 4). Es bien conocido que el etanol altera el transporte del GSH desde el citoplasma hacia la mitocondria (Fernández-Checa *et al.*, 1991), haciendo que las mitocondrias expuestas a etanol sean más sensibles a la acción del TNF, y provocando estrés oxidativo (Fernández Checa *et al.*, 1997). Además de las alteraciones del GSH, los sujetos alcohólicos presentan otros trastornos de los mecanismos defensivos antioxidantes, incluyendo cambios en la concentración de ácido ascórbico, selenio y vitamina E. Estos sistemas de defensa están relacionados entre sí, protegiendo, en último término, contra la peroxidación lipídica de las membranas. Sin embargo, estos cambios pueden ser producidos tanto por los efectos directos del etanol como por la malnutrición asociada con el alcoholismo.

Otro de los efectos tóxicos del acetaldehído es la alteración del sistema de microtúbulos hepáticos, cuya función principal es el transporte y secreción de proteínas hacia el plasma. Este trastorno provoca un acúmulo intracelular de proteínas y aminoácidos que da lugar a la congestión y balonización de los hepatocitos, originando una importante desestructuración celular y la progresión de la lesión hepática hasta necrosis y fibrosis (Baraona *et al.*, 1975; Baraona *et al.*, 1981). Asimismo, este proceso también conlleva una disminución del espacio intercelular lo que contribuye a la formación de hipertensión portal (Orrego *et al.*, 1981; Miyakawa *et al.*, 1985).



**Figura 4.** Aumento de la generación de radicales libres y de la producción de acetaldehído por el sistema microsomal inducido por etanol, dando lugar a un aumento de la peroxidación lipídica. Se representa el bloqueo metabólico causado por hepatopatía alcohólica (a, b), deficiencia de folatos (c) o de vitamina B<sub>12</sub>, originando depleción de S-adenosilmetionina, fosfatidilcolina y glutatión (GSH). (Adaptado de Lieber, 1999).

La exposición a una concentración elevada de acetaldehído puede producir alteraciones estructurales y funcionales en las membranas plasmáticas y en las mitocondrias hepatocitarias. Así, la presencia de megamitocondrias en la hepatopatía alcohólica refleja dicho efecto lesivo del acetaldehído (Arai *et al.*, 1984). Paradójicamente, la existencia de megamitocondrias en pacientes con hepatitis alcohólica se ha asociado con una mejor evolución clínica, probablemente debido a que su aparición es precoz y, por tanto, puede corresponder a una fase menos avanzada de la enfermedad (Chedid *et al.*, 1986). Por otra parte, las alteraciones de la membrana plasmática hepatocitaria observadas tras una ingestión prolongada de alcohol dan lugar a un aumento de la concentración plasmática de diversas enzimas de membrana, tales como fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa (Yamada *et al.*, 1985), por lo que estas sustancias se han utilizado como marcadores de alcoholismo.

Por último, también se ha podido comprobar que el acetaldehído desempeña un papel en la fibrogénesis. Así, se ha observado que el acetaldehído aumenta la síntesis de colágeno y de su ARN mensajero tanto *in vivo* como en cultivos de miofibroblastos y lipocitos (Savolainen *et al.*, 1984).

### 1.2.2 Mecanismos inmunológicos de la hepatopatía alcohólica

Los mecanismos subyacentes que conducen al desarrollo de la lesión hepática alcohólica no se conocen en su totalidad. Las primeras investigaciones se centraron en el estudio de diversos factores causales, tales como trastornos nutricionales, toxicidad directa del alcohol o de sus metabolitos, situación hipermetabólica hepática, peroxidación lipídica o factores genéticos. Sin embargo, en los últimos años se observa un interés creciente en el papel que desempeñan los mecanismos inmunológicos en la patogénesis y perpetuación de la hepatopatía enólica. Muchas características clínicas de esta enfermedad indican que los procesos inmunológicos contribuyen a la lesión hepática (Zetterman y Sorrell, 1981). Así, el hecho de que tan sólo entre el 10 y el 20% de los alcohólicos desarrollen una hepatopatía crónica sugiere que existen factores del huésped implicados en la respuesta a los efectos tóxicos del etanol. Por otra parte, la lesión hepática persiste durante algún tiempo a pesar de la abstinencia enólica, y, en muchos casos, la recidiva de la ingestión enólica tras un periodo de abstinencia con recuperación histológica completa conduce al desarrollo rápido de una hepatitis alcohólica, lo que indica una sensibilización previa. Además, la respuesta al tratamiento con corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave sugiere, indirectamente, la implicación de los mecanismos inmunológicos. Por último, el desarrollo rápido de cirrosis alcohólica a los 2 años del trasplante hepático en pacientes con recidiva de la ingestión enólica y hepatitis alcohólica también sugiere la persistencia en el huésped de mecanismos inmunológicos causantes de la hepatitis alcohólica, aunque esta hipótesis deberá ser confirmada en nuevos estudios (Van Thiel *et al.*, 1995).

Los efectos del alcohol sobre la inmunidad humoral y celular son múltiples. El alcohol, por sí mismo, modula las respuestas inmunitarias existentes frente a antígenos externos y a autoantígenos. Además, el alcohol puede modificar la membrana celular de los hepatocitos, induciendo la creación de nuevas estructuras antigénicas sobre las proteínas nativas (los denominados neoantígenos), que pueden iniciar respuestas inmunitarias (Israel *et al.*, 1986). Sorrell y Leevy (1972) describieron por primera vez que el acetaldehído, principal metabolito del etanol, podría inducir una respuesta

inmunitaria contra el hígado en pacientes con hepatopatía alcohólica. Así, se ha demostrado que el acetaldehído se une covalentemente a las proteínas, formando conjugados que se localizan en la región perivenular del hígado (Niemela *et al.*, 1987). Estos conjugados son reconocidos como inmunógenos e inducen una respuesta inmunológica tanto humoral (anticuerpos) como celular (linfocitos T citotóxicos) contra neoantígenos específicos presentes en el hígado, contribuyendo así a la lesión hepática (Tuma y Klassen, 1992). Además de la existencia de anticuerpos anti-conjugados de acetaldehído, recientemente se ha demostrado que los hepatocitos de animales que recibieron etanol generan conjugados formados por radicales hidroxietilo en la superficie exterior de la membrana plasmática (Clot *et al.*, 1997). Estos conjugados son reconocidos por anticuerpos anti-radicales hidroxietilo presentes en el suero de pacientes cirróticos, los cuales, en presencia de monocitos, desencadenan una reacción citotóxica que mata a los hepatocitos y constituye un nuevo mecanismo de lesión hepática alcohólica.

Otros factores implicados en la patogénesis inmunológica de la lesión hepática alcohólica son las citocinas. Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan más de forma paracrina o autocrina que endocrina. Son producidas por leucocitos y plaquetas, así como por una gran variedad de células, entre las que se incluyen células de Kupffer, hepatocitos, células endoteliales, células musculares lisas, fibroblastos, células estrelladas y queratinocitos. En la hepatopatía enólica, la atención se ha centrado principalmente en el TNF- $\alpha$ , las interleucinas (IL) 1, 6 y 8 y, más recientemente, en el factor de transformación  $\gamma$  (TGF- $\gamma$ ). Estas citocinas son responsables de algunas de las manifestaciones clínicas observadas en la hepatopatía alcohólica, tales como leucocitosis, malestar general, anorexia, hipotensión y pérdida muscular (McClain *et al.*, 1993). Diversos estudios han observado un aumento significativo de la actividad plasmática del TNF- $\alpha$  en la mayoría de los pacientes con hepatitis alcohólica (McClain y Cohen, 1989). Además, en pacientes con hepatitis alcohólica grave, la concentración plasmática de TNF- $\alpha$  mostró un valor pronóstico significativo para identificar a aquellos pacientes con mala supervivencia a corto plazo (Felver *et al.*, 1990; Bird *et al.*, 1990). Por otra parte, el alcohol puede activar la formación y los efectos del TNF en el hígado mediante el aumento de la síntesis de endotoxina, estrés oxidativo, disminución del GSH mitocondrial o por inhibición de un factor protector de la transcripción, el NF- B (McClain *et al.*, 1998).

En los pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica también se ha observado un aumento de la concentración de IL-6, que era superior en los pacientes que

fallecían y se normalizaba de forma paralela a la recuperación clínica (Sheron *et al.*, 1991). La IL-6 desempeña un papel importante en la priorización de la función metabólica hepática tras estrés o traumatismos, y es responsable de la mayoría de la respuesta hepática de fase aguda. Con respecto a la IL-1, los resultados son más contradictorios. Así, algunos investigadores han encontrado un aumento de IL-1 en la hepatitis alcohólica (McClain *et al.*, 1986b), mientras que otros no (Sheron *et al.*, 1991), lo cual se debe, probablemente, a la detección de diferentes tipos de IL-1. Otra interleucina que se encuentra aumentada en pacientes con hepatitis alcohólica grave y que se relaciona con la infiltración neutrofílica hepática y periférica es la IL-8 (Sheron *et al.*, 1993). Además, se ha observado que la IL-8 se correlaciona estrechamente con la lesión hepática y refleja el estadio y gravedad de la hepatopatía alcohólica, por lo que esta IL puede utilizarse como un factor predictivo de la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica (Huang *et al.*, 1996). Por último, en biopsias hepáticas quirúrgicas de pacientes con hepatitis alcohólica y cirrosis activa, se ha observado un incremento del 120% en el ARNm del TGF- $\beta$  en comparación con biopsias control (Annoni *et al.*, 1992). Además, mediante inmunohistoquímica, se ha podido detectar TGF- $\beta$  en la matriz extracelular y se ha correlacionado con una reacción inflamatoria grave, lo que indica que esta citocina es un factor contribuyente importante del aumento de la síntesis de colágeno y de la fibrogénesis en la hepatopatía alcohólica, mediante la estimulación de las células estrelladas hepáticas (Nagy y DeSilva, 1992).

Existen considerables evidencias de estudios animales y clínicos que demuestran un papel fundamental de las citocinas inducidas por endotoxina en la fisiopatología de la lesión hepática alcohólica (McClain y Cohen, 1989; Nanji, 1993; Schenker y Bay, 1995; Thurman *et al.*, 1998; Järveläinen *et al.*, 1999). La endotoxina (lipopolisacárido [LPS]) deriva de la pared celular de las bacterias Gram-negativas, incluyendo la flora bacteriana intestinal. Normalmente, penetra en pequeñas cantidades a través de la barrera intestinal y es transportada hacia el hígado unida a una proteína de unión a LPS, la LPB, en donde se eliminan fundamentalmente por las células de Kupffer. La captación y fagocitosis de endotoxina por las células de Kupffer desencadena la síntesis y secreción de una batería de citocinas y otros agonistas, incluyendo las citocinas proinflamatorias, el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , y de prostaglandinas tales como PGE<sub>2</sub> y PGD. Los productos generados por las células de Kupffer, así como los liberados por otras células, son los que inducirán la infiltración leucocitaria y, en último término, conducirán a la insuficiencia hepática.

En sujetos alcohólicos se ha detectado una elevada concentración de endotoxina y citocinas proinflamatorias. La principal causa de esta elevación es un incremento de la

permeabilidad de la barrera intestinal a endotoxina, así como un aumento de la flora bacteriana y una reducción de la capacidad para eliminar las endotoxinas, secundarios al consumo crónico de alcohol. Así, el incremento de la concentración de endotoxina y mediadores citotóxicos, especialmente TNF- $\alpha$  y prostaglandina E<sub>2</sub>, por las células de Kupffer son los acontecimientos fundamentales implicados en el daño del parénquima hepático. Esta lesión podría agravarse todavía más debido a la generación de radicales libres por las células de Kupffer, células inflamatorias o por los propios hepatocitos, y por factores tales como la mayor susceptibilidad a la hipoxia de algunas zonas hepáticas, comentada en el apartado anterior, de los sujetos alcohólicos (Thurman *et al.*, 1998). Asimismo, los efectos de estas y otras situaciones que generan radicales libres podría magnificarse debido a la alteración de los mecanismos de defensa celular, como por ejemplo, el glutatión. Así, la disminución de la concentración de glutatión, especialmente mitocondrial, observada durante el alcoholismo crónico, puede condicionar una susceptibilidad a una mayor permeabilidad transitoria y a fenómenos que conduzcan a la liberación de factores proapoptóticos, así como también a la muerte celular por mecanismos necróticos (Kroemer *et al.*, 1998).

Por tanto, de acuerdo con este modelo fisiopatológico, la lesión hepática alcohólica deriva de la exposición continua a endotoxina, lo que desencadenaría una cascada de acontecimientos que generan un patrón de señales lesivas autoperpetuadoras características, cuyos efectos se acumularían a lo largo del tiempo.

### 1.2.3 Factores genéticos en la hepatopatía alcohólica

La variación interindividual en la susceptibilidad para desarrollar hepatopatía alcohólica es un hecho bien establecido y en el que los factores genéticos desempeñan un importante papel. Los patrones de adicción al alcohol son hereditarios, pero hasta la actualidad no se ha identificado ningún marcador genético aislado relacionado con una mayor susceptibilidad a la lesión hepática alcohólica (Lumeng y Crabb, 1994). Sin embargo, los estudios realizados en gemelos muestran que existe una mayor concordancia de la prevalencia de alcoholismo y cirrosis entre los gemelos monocigotos que entre los gemelos dicigotos (Hrubec y Omenn, 1981).

Uno de los factores genéticos involucrados en el desarrollo de hepatitis alcohólica es el sexo. Así, los primeros estudios clínicos realizados en las décadas de los 70 y 80 observaron que las mujeres desarrollaban lesiones hepáticas más graves con una ingestión enólica inferior y menos prolongada que los varones (Saunders *et al.*, 1981; Parés *et al.*,

1986). Entre los mecanismos propuestos destacan: 1) diferencias en la composición corporal, especialmente una menor masa corporal magra y una mayor proporción de tejido graso, lo que originaría una mayor concentración sanguínea de alcohol y una lesión hepática más grave; 2) diferencias en el metabolismo enzimático del etanol, con un menor metabolismo gástrico y concentraciones de acetaldehído mayores que en hombres, lo que aumentaría el riesgo de estrés oxidativo; 3) una mayor propensión de las mujeres a desarrollar trastornos autoinmunes, con una mayor estimulación de la respuesta inmunitaria frente a los componentes celulares hepáticos normales y a los neoantígenos inducidos por el alcohol; y 4) una mayor concentración de endotoxina circulante tras la ingestión de alcohol que induciría una cascada de señalización a través de diferentes mecanismos proinflamatorios que conducirían a una lesión hepática más grave en mujeres (Kono *et al.*, 2000).

Otro de los factores genéticos implicados en la hepatopatía alcohólica es la asociación entre algunos antígenos de histocompatibilidad (HLA) y la patogenia alcohólica. Algunos autores han descrito que en pacientes con HLA B8 la respuesta inmunitaria al alcohol estaba incrementada, favoreciendo el desarrollo de hepatitis alcohólica y la progresión a la cirrosis, así como una mayor prevalencia de los antígenos B5, B13 o B40 en la cirrosis alcohólica (Saunders *et al.*, 1982; Dick *et al.*, 1982). Sin embargo, otros estudios no han podido identificar ningún antígeno HLA como marcador de lesión hepática en sujetos alcohólicos. Asimismo, en 1994 se publicó un metaanálisis de los 28 estudios realizados hasta la fecha sobre la prevalencia de HLA en sujetos alcohólicos, en el que se concluyó que no existe una asociación clara entre ninguno de los antígenos estudiados y la hepatopatía alcohólica (List y Gluud, 1994).

El tercer factor genético implicado en la patogenia de la hepatopatía alcohólica es el efecto de los polimorfismos de la ADH y ALDH sobre el metabolismo del etanol. En los últimos 10 años se han producido avances importantes sobre la relación entre el genotipo ADH y ALDH y la tasa de eliminación del alcohol, el alcoholismo y la hepatopatía enólica, habiéndose demostrado que los alelos *ALDH2\*2* y *ADH2\*2* influyen en la conducta enólica y en el alcoholismo, así como en la tasa de eliminación de alcohol (el *ALDH2\*2*) (Thomasson *et al.*, 1991) y en la susceptibilidad a la enfermedad hepática (el *ADH2\*2*) (Parés *et al.*, 1994). Recientemente, se ha analizado el genotipo ADH de 876 sujetos europeos, de los que 251 eran españoles, y se ha observado que el alelo *ADH2\*2* disminuye el riesgo de alcoholismo, y que los alelos *ADH2\*2* y *ADH3\*1* se encuentran asociados en la población general (Borrás *et al.*, 2000). Por otra parte, todos los estudios coinciden en destacar la importancia de la concentración de acetaldehído

como un factor limitante en la tasa de eliminación del etanol y como un factor etiológico de la lesión hepática y de cirrosis.

Por tanto, todas estas investigaciones indican que el alcoholismo y la hepatopatía alcohólica son trastornos poligénicos, es decir, en los que la susceptibilidad para desarrollar estas patologías no se debe a un defecto genético aislado, sino a la interacción evolutiva de diversos genes y factores medioambientales.

#### **1.2.4 Aspectos nutricionales en la hepatopatía alcohólica**

La interacción entre deficiencia nutricional y hepatopatía alcohólica es un hecho bien conocido desde hace 50 años. En esa época, la cirrosis de Laennec también se denominaba cirrosis nutricional del alcohólico, reflejando la frecuente observación clínica de malnutrición en este grupo de pacientes. Inicialmente se propuso que la malnutrición era la principal causa de lesión hepática en sujetos alcohólicos, en función de los estudios realizados en roedores con hígado graso y cirrosis inducidos por deficiencia de colina (Best *et al.*, 1949). Posteriormente, en los años 60 y 70, el grupo de Lieber demostró que la causa de la lesión hepática alcohólica era el etanol, más que la malnutrición (Lieber, 1975). A finales de los 70, los aspectos nutricionales pasaron a un segundo plano como factores etiopatogénicos de la hepatopatía alcohólica, hasta que en 1980 Nasrallah y Galambos publicaron que la nutrición por vía endovenosa mejoraba la supervivencia en pacientes con hepatitis alcohólica. Desde entonces y hasta la actualidad se han realizado numerosos estudios sobre los aspectos nutricionales en sujetos alcohólicos, habiéndose demostrado que los efectos de la malnutrición sobre la hepatopatía alcohólica continúan siendo fundamentales, no sólo para explicar su patogenia, sino también para planificar el tratamiento y conocer su pronóstico.

En la actualidad existen numerosas evidencias clínicas y experimentales sobre los efectos de los trastornos nutricionales en la hepatopatía alcohólica: 1) Diversos estudios han demostrado que el aumento de la ingestión de grasas, en combinación con el consumo de alcohol, facilita el depósito hepático de triglicéridos y, por tanto, la esteatosis, la lesión hepática inicial de la hepatopatía alcohólica (Lieber y DeCarli, 1970b). 2) Se ha observado que las grasas poliinsaturadas, como el ácido linoleico, son especialmente hepatotóxicas, produciendo necrosis hepatocitaria y fibrosis en los animales expuestos a alcohol (Tsukamoto *et al.*, 1990). Los mecanismos propuestos son el estrés oxidativo derivado de la disponibilidad de grasas poliinsaturadas como sustrato y la inducción postranscripcional del CYP2E1 por dichas grasas. La inducción de este citocromo

estimularía, a su vez, el metabolismo del etanol y del ácido araquidónico, generando radicales libres y eicosanoides, implicados en la respuesta inflamatoria de la hepatitis alcohólica (Nanji *et al.*, 1994). 3) Otro factor patogénico importante es la malnutrición; aunque no es la principal causa de la lesión hepática alcohólica, está presente en el 100% de los pacientes hospitalizados por hepatitis alcohólica. Y, lo que es más importante, en este grupo de pacientes, la gravedad de la malnutrición se correlaciona con la gravedad clínica y el pronóstico de la hepatitis alcohólica (Mendenhall *et al.*, 1984b). 4) Por último, recientemente se ha observado que los pacientes con hepatopatía alcohólica pueden presentar deficiencias nutricionales específicas, concretamente de polienilfosfatidilcolina y S-adenosilmetionina, sustancias necesarias para disminuir el estrés oxidativo y aumentar la actividad colagenasa (Li *et al.*, 1992). En resumen, existen importantes evidencias que indican que los aspectos nutricionales son claves para obtener un beneficio terapéutico, especialmente en pacientes con hepatitis alcohólica grave.

#### **1.2.4.1 *Valoración del estado nutricional***

Desde el punto de vista nutricional, el organismo puede dividirse en dos grandes bloques: la masa grasa y la masa magra. En esta última, los compartimientos susceptibles de variación son el compartimento muscular y las vísceras, compuestos principalmente por proteínas. Por tanto, los compartimentos corporales nutricionalmente relevantes son: 1) la grasa corporal (reserva energética), 2) la proteína muscular y 3) la proteína visceral (Blackburn *et al.*, 1977).

Una evaluación nutricional correcta requiere el empleo de parámetros objetivos. El objetivo de la valoración nutricional es identificar el tipo y el grado de malnutrición para planificar la actitud terapéutica a seguir. Desde el punto de vista clínico debe realizarse una historia dietética para valorar el grado de apetito, la ingestión calórica y los cambios recientes en el peso corporal. Algunas características clínicas tales como náuseas, epigastralgia, diarrea o esteatorrea proporcionan información adicional. Los signos clínicos de déficit vitamínico como glositis, queilitis y anemia son tan frecuentemente evidentes como infravalorados. La evaluación del estado hídrico mediante los parámetros habituales (presión arterial, diuresis, turgencia cutánea, natremia y creatinina) no suele ser de utilidad en estos pacientes, ya que presentan una disminución del volumen de líquido intravascular funcional, a pesar de una retención hidrosalina. Asimismo, el peso corporal no es un parámetro adecuado para valorar el estado nutricional, debido a la existencia frecuente de ascitis y edemas.

Existe una gran cantidad de técnicas que pueden emplearse para la valoración del estado nutricional, entre las que se incluyen la determinación de los parámetros antropométricos (peso/altura, pliegue cutáneo del tríceps y perímetro muscular del brazo) (Heymsfield *et al.*, 1982), la medición de la excreción urinaria de creatinina para valorar la masa muscular esquelética, el análisis de la bioimpedancia eléctrica para valorar la composición corporal y la determinación del gasto energético. Algunas de ellas no pueden utilizarse en la práctica clínica diaria debido a su complejidad. En cualquier caso, una evaluación nutricional completa debe incluir la determinación de parámetros representativos de los tres compartimentos nutricionales mencionados anteriormente. En este sentido, se ha demostrado que la antropometría del brazo es relativamente independiente de la retención de líquidos, lo que constituye una valoración nutricional útil para los pacientes hepatopáticos.

El pliegue cutáneo del tríceps es el parámetro utilizado para estimar las reservas de grasa corporal, ya que en estudios realizados con absorciometría de energía dual en cirróticos con y sin ascitis se ha correlacionado significativamente con la grasa corporal. La proteína muscular se evalúa también mediante parámetros antropométricos, como el perímetro muscular del brazo, o por dinamometría. Para la valoración de la proteína visceral se emplean las proteínas plasmáticas, como la albúmina, la transferrina, la prealbúmina o la proteína transportadora del retinol. Es importante disponer de medidas estándares de todos estos parámetros en la población sana para la comparación de los pacientes a evaluar. Por otra parte, debe destacarse que en los pacientes con hepatopatía crónica la utilización de las proteínas plasmáticas y, en especial, de la albúmina como indicadores de malnutrición proteica (kwashiorkor) ha sido cuestionada, ya que tradicionalmente se ha considerado un parámetro de función hepática. La concentración sérica de albúmina depende de su índice de síntesis, su volumen de distribución y su índice de catabolismo (Doweiko y Nompleggi, 1989). Algunos estudios han mostrado que la síntesis de albúmina disminuye en la hepatopatía avanzada. Sin embargo, en otra serie de pacientes cirróticos, la albúmina sérica se correlacionó con el perímetro muscular del brazo, pero no con el factor V de la coagulación (Franco *et al.*, 1981). Esto sugiere que la concentración de albúmina puede ser el resultado de una deficiencia nutricional, más que de la disminución de la síntesis hepática.

#### **1.2.4.2 *Malnutrición energético-proteica en la hepatopatía alcohólica***

En los sujetos alcohólicos sin hepatopatía, la presencia de malnutrición está relacionada con el grado de marginación social. La pérdida de peso es un hallazgo prácticamente constante en los alcohólicos indigentes que ingresan en los hospitales (Simko *et al.*, 1982). Sin embargo, en los alcohólicos de clase media sin hepatopatía, la evidencia de malnutrición es más sutil, observándose únicamente disminución del perímetro muscular del brazo y de la concentración sérica de selenio y carotenos, sin deficiencias en la albúmina, prealbúmina, hierro o retinol, en comparación con sujetos control (Rissanen *et al.*, 1987). Las diferencias en el estado nutricional de estos dos grupos de alcohólicos se debieron principalmente a la ingestión dietética. Por el contrario, en pacientes con hepatopatía alcohólica, la prevalencia de malnutrición es muy frecuente, especialmente la de tipo energético-proteica (MEP). Así, en una serie prospectiva de 284 pacientes con hepatitis alcohólica, todos presentaban algún grado de malnutrición (Mendenhall *et al.*, 1984b). El 86% presentaba un patrón de marasmo (disminución de la masa corporal magra estimada a partir del índice creatinina-altura, una disminución del peso corporal ideal y ausencia de respuesta al menos a tres o cuatro pruebas cutáneas). Asimismo, todos los pacientes mostraron signos de kwashiorkor (disminución de las concentraciones de albúmina y transferrina, linfopenia y ausencia de respuesta a las pruebas cutáneas). Sin embargo, en otro grupo de 55 pacientes alcohólicos ambulatorios con hepatopatía, la tasa de malnutrición estimada fue tan sólo del 29% (Morgan, 1981). Estas diferencias se deben, en parte, a la diversa gravedad de la hepatopatía en ambos grupos. Además, en los pacientes ingresados, la gravedad de la MEP se correlacionó perfectamente con la gravedad clínica de la hepatitis alcohólica. Así, en la hepatitis alcohólica grave, la incidencia de MEP grave fue del 66%, en comparación con sólo el 3% en los pacientes con un grado leve de hepatitis alcohólica (Mendenhall *et al.*, 1986) (Tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de la MEP según la gravedad clínica de la hepatitis alcohólica**

Gravedad clínica de la HA	Estado de malnutrición energético proteica (%)		
	Leve (n = 110)	Moderado (n = 209)	Grave (n = 33)
Leve (n = 112)	66	18	3
Moderada (n = 121)	24	40	33
Grave (n = 119)	10	42	64

HA: hepatitis alcohólica

Adaptado de Mendenhall *et al.*, 1986.

#### 1.2.4.2.a Causas de malnutrición energético-proteica

La consideración de las causas de malnutrición en los pacientes con hepatopatía alcohólica no sólo se debe a un interés descriptivo, sino que también es importante a la hora de planificar el tratamiento nutricional en esta patología. Está claro que el problema posee un origen multifactorial. Así, las tres principales causas de malnutrición en la hepatopatía alcohólica son: 1) anorexia e ingestión alimentaria inadecuada, 2) malabsorción intestinal de los componentes dietéticos, 3) disminución de las reservas hepáticas de numerosos nutrientes y 4) alteración de su procesamiento.

Tal y como se observa en la Tabla 5, en diversos estudios con series grandes de pacientes se ha demostrado que los alcohólicos crónicos consumen un mayor número de calorías totales. Sin embargo, el 50% de dichas calorías procede del alcohol (“calorías vacías”) (Patek *et al.*, 1975), mientras que sólo el 8% del total se obtiene a partir de proteínas (Mezey, 1991). El término “calorías vacías” se refiere a que el alcohol, a pesar de aportar 7,1 Kcal/g, no es utilizado adecuadamente por el organismo como nutriente. Esto se debe a que el metabolismo del etanol por el sistema MEOS no se sigue de una producción concomitante de energía y a que el aumento del metabolismo simpático consume más energía (en forma de ATP) durante la degradación del alcohol. Por otra parte, otros estudios realizados en países en los que el consumo de alcohol forma parte de la vida diaria y se asocia con una dieta saludable, como es el caso de nuestro país, la ingestión de calorías no alcohólicas sólo mostró un descenso moderado en comparación

con la dieta de los sujetos abstemios (Gloria *et al.*, 1997). En este caso, la gravedad de la malnutrición en los alcohólicos se correlacionaba con la cantidad de alcohol consumida. Por el contrario, los pacientes alcohólicos que desarrollan hepatopatía crónica presentan una ingestión de calorías no alcohólicas y de proteínas significativamente menor (la mitad o un tercio) que la de los sujetos control, así como una disminución del consumo de folatos, tiamina y zinc (Nielsen *et al.*, 1993). En un estudio de 21 pacientes hospitalizados con hepatitis alcohólica grave, la ingestión calórica diaria media fue tan sólo de 1300 Kcal, y un subgrupo de pacientes con malnutrición más grave consumía menos de la mitad de las calorías y proteínas que un subgrupo de pacientes mejor nutridos (Soberon *et al.*, 1987).

**Tabla 5. Ingestión alimentaria en la hepatitis alcohólica y cirrosis**

Pacientes (n)	Calorías			Proteínas	
	Totales	Alcohol	No alcohólicas	g/día	Kcal
195	3394	1864 (55%)	1530	50	200 (6%)
26	>2210 <sup>†</sup>	>1400 <sup>†</sup> (>63%)	810	56	224 (<10%)
30	2452	1275 (52%)	1177	58	234 (9,5%)
352 <sup>§</sup>	3409	1595 (47%)	1814	64	256 (7,5%)
69 <sup>§</sup>	2510	1291 (51%)	1219	50	200 (8%)
184	3435	770 (22%)	2666	81	324 (9,4%)

<sup>†</sup>Todos los pacientes refirieron una ingesta enólica >200 g/día. Las calorías procedentes del alcohol se calcularon utilizando la ingesta enólica mínima de 200 g/día.

<sup>§</sup>Pacientes con hepatitis alcohólica de varios grados de gravedad.

Adaptado de Mezey, 1991.

Las causas de la anorexia en la hepatopatía alcohólica no se conocen en su totalidad, pero probablemente incluyen la derregulación de diversos factores mediadores del apetito. Uno de estos inhibidores del apetito es el TNF-, cuya concentración plasmática se encuentra aumentada en los pacientes con hepatitis alcohólica y constituye un factor predictivo significativo de supervivencia a largo plazo (Felver *et al.*, 1990). Otras teorías propuestas son que el aumento posprandial de la respuesta de insulina a los carbohidratos potenciaría el efecto de saciedad de la colecistoquinina (Richardson *et al.*, 1999), y que la depleción hepática de retinoides que se produce durante el desarrollo de la hepatopatía alcohólica se asociaría con una estimulación (desrepresión) de la secreción de

leptina, un potente mediador de la anorexia, por las células estrelladas (McCullough *et al.*, 1998a).

El segundo factor que contribuye a la malnutrición en estos pacientes es la presencia concomitante de maldigestión y malabsorción de diversos nutrientes. Esto se debe a malabsorción intestinal (causada por la asociación de alcohol y malnutrición), colestasis con disminución de la liberación duodenal de sales biliares emulsificantes o por disfunción pancreática con disminución de la secreción de lipasa. Así, diversos estudios metabólicos en cirróticos alcohólicos han mostrado una incidencia del 50% de esteatorrea secundaria a la insuficiencia pancreática (Roggin *et al.*, 1972) y, en pacientes con hepatitis alcohólica, se ha observado una disminución de la tasa de absorción global de las calorías totales ingeridas, grasa y proteínas al 65%, 75% y 76%, respectivamente, de los valores normales (Soberon *et al.*, 1987). Los mecanismos específicos de la malabsorción intestinal han sido bien estudiados, demostrándose la existencia de una deficiencia reversible de lactasa (Perlow *et al.*, 1977), un mayor edema de la mucosa digestiva (secundario en parte a la hipoalbuminemia) y un aumento de la permeabilidad intestinal a las proteínas, debido probablemente a una alteración del drenaje linfático causada por la hipertensión portal (Stanley *et al.*, 1996).

Por último, el tercer factor que conduce a la malnutrición es la disminución de las reservas hepáticas de nutrientes, entre los que se encuentran las vitaminas y el glucógeno, mientras que las cantidades de grasa y colágeno aumentan. Además, el procesamiento de estos combustibles metabólicos también es menor. El alcohol, por sí mismo, altera el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, el cual, a su vez, también puede verse afectado por el estado nutricional y la presencia de enfermedad hepática. Así, la disminución de las reservas hepáticas de glucógeno y la inhibición de la gluconeogénesis por el etanol pueden conducir a la hipoglucemia. Por otro lado, la hipoglucemia estimula el metabolismo de las grasas para producir energía y la utilización del nitrógeno muscular para la gluconeogénesis. Este último aspecto, junto con una escasa ingestión proteica, es probablemente la causa principal de la pérdida de masa muscular en los cirróticos alcohólicos (Owen *et al.*, 1983).

El metabolismo hepático del etanol disminuye la oxidación de ácidos grasos, los cuales se esterifican, incrementando su acumulación en forma de triglicéridos hepáticos (esteatosis). Este efecto del etanol se incrementa con el consumo de una dieta rica en grasas. Asimismo, una dieta con alto contenido en grasas también estimula la fibrogénesis inducida por alcohol, al incrementar la síntesis de colágeno en las células estrelladas o de Ito, y puede contribuir a la necrosis hepática alcohólica (Tsukamoto *et al.*, 1990). Este

proceso ilustra claramente las complejas interrelaciones que existen entre nutrición, etanol y enfermedad hepática.

La homeostasis de aminoácidos también puede verse alterada tanto por el etanol como por la presencia de hepatopatía. Existen considerables evidencias de que el etanol, *per se*, inhibe la síntesis proteica en varios tejidos e interfiere con la secreción de proteínas por el hígado, originando un acúmulo proteico que, unido a la retención de grasa y agua, da lugar a congestión hepatocitaria y a hepatomegalia (Chapman *et al.*, 1979). El balance nitrogenado en cirróticos alcohólicos ha sido objeto de controversia, aunque las técnicas más sofisticadas sugieren que existe un aumento del catabolismo nitrogenado en estos pacientes, especialmente en los que presentan enfermedad más grave (Prijatmoko *et al.*, 1993).

Finalmente, el alcohol también altera el proceso de importantes vitaminas y oligoelementos. Así, el etanol inhibe la circulación enterohepática del folato, contribuyendo a una concentración sérica de folatos baja, y, mediante la generación de acetaldehído, estimula la degradación del 5-fosfato de piridoxal por la fosfatasa alcalina (Lumeng, 1978). El consumo de alcohol también puede favorecer la conversión de la vitamina A en sus metabolitos más tóxicos, especialmente disminuyendo la concentración sérica y hepática del precursor de la vitamina, lo que implica que existe un margen terapéutico estrecho para la administración de vitamina A en sujetos alcohólicos. En estos pacientes también se ha descrito un déficit de zinc secundario a una menor ingestión, a la malabsorción y al incremento de las pérdidas urinarias, y se ha relacionado con la presencia de trastorno de la visión nocturna, acrodermatitis, hipogonadismo, alteración de la función inmunitaria, cambios del estado mental y diarrea (McClain *et al.*, 1986a).

### 1.2.4.2.b *Efectos de la malnutrición sobre la hepatopatía alcohólica*

Existen diversos mecanismos por los que la nutrición puede afectar o modificar la lesión hepática alcohólica. En primer lugar, la deficiencia energético-proteica podría aumentar la toxicidad hepática producida por el alcohol. Uno de los principales aspectos en el metabolismo del etanol es el mantenimiento de una homeostasis energética, lo que implica la detoxificación de los derivados peróxidos del oxígeno, la integridad de la membrana plasmática y la formación y eliminación de acetaldehído. Los nutrientes, principalmente determinados aminoácidos, son esenciales para el mantenimiento de estos procesos, en especial cuando estos últimos están “estresados” por la presencia de alcohol. Así, la disponibilidad de glutatión y su transferencia a las mitocondrias son fundamentales para proteger a dichas organelas del estrés oxidativo (Fernández Checa *et al.*, 1991). A su vez, el glutatión depende del suministro de aminoácidos precursores, en este caso de la cisteína. Por tanto, el aporte de aminoácidos mediante una nutrición adecuada es muy importante para preservar la concentración hepática de glutatión tras la exposición crónica al etanol. Asimismo, la glicina ha mostrado unos importantes efectos protectores en algunos tipos de lesión hepática (Dickson *et al.*, 1992), y los estudios experimentales han destacado el papel clave de otro antioxidante, la vitamina E, sobre las mitocondrias de animales expuestos a alcohol (Bjorneboe *et al.*, 1987). Además, la integridad de la membrana plasmática depende del aporte de fosfolípidos, los cuales se obtienen también a partir de aminoácidos (en concreto, de la S-adenosilmetionina). Finalmente, la síntesis y eliminación de acetaldehído dependen del potencial redox, el cual también está influenciado por el flujo de aminoácidos clave entre el citoplasma y las mitocondrias.

En segundo lugar, la deficiencia nutricional contribuye a aumentar la incidencia de infecciones y sepsis, uno de los principales problemas de los pacientes con hepatopatía alcohólica y, en especial, en la hepatitis alcohólica, ya que la malnutrición es la principal causa de inmunodeficiencia secundaria. Los sujetos malnutridos presentan linfopenia, especialmente de los linfocitos CD4<sup>+</sup>, alteración de la respuesta a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada y disminución de la producción de anticuerpos (Chandra, 1983; Bistrian *et al.*, 1975; Law *et al.*, 1973; Cunningham-Rundles, 1982). Además, la función fagocítica, la actividad opsónica del plasma y la activación del complemento también se encuentran disminuidos en la malnutrición (Chandra *et al.*, 1976). En este sentido, se ha demostrado que la capacidad opsónica del líquido ascítico, que se correlaciona con la concentración de proteínas en el líquido ascítico y, por tanto, con el estado nutricional, afecta significativamente a la incidencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Así, la incidencia de un primer episodio de PBE en cirróticos con una concentración baja de proteínas en líquido ascítico (1g/dl) oscila

entre el 20 y el 40% al año, según los diferentes estudios (Llach *et al.*, 1992; Guarner *et al.*, 1999). En pacientes cirróticos también se ha descrito la presencia de neutropenia, anergia cutánea, trastornos de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos, disminución de los factores del complemento y depresión de la actividad fagocítica de los macrófagos (Bereny *et al.*, 1974; Rimola *et al.*, 1984; O'Keefe *et al.*, 1980).

Por otra parte, la alteración morfológica más evidente en los individuos malnutridos es la presencia de una atrofia vellositaria subtotal, así como cambios citológicos en los enterocitos. Las consecuencias funcionales de estos cambios morfológicos incluyen la alteración de la absorción de nutrientes, que autoperpetuaría la malnutrición, y de la función de la barrera intestinal, que explicaría el aumento de la susceptibilidad de los cirróticos a las infecciones de origen entérico (PBE, bacteriemia) al facilitar la translocación bacteriana de dichos microorganismos (Walker, 1980; Llovet *et al.*, 1998)

En tercer lugar, la regeneración hepática depende de una serie de reacciones que requieren numerosos nutrientes (p. ej. aminoácidos, zinc, 5-fosfato de piridoxal) para la síntesis de proteínas. Por tanto, en situaciones de deprivación proteica, con disminución de las reservas proteicas hepáticas, dicho proceso de regeneración puede verse alterado.

Finalmente, la morbilidad de diversos procedimientos quirúrgicos, entre los que se incluye el trasplante hepático, es mayor en los pacientes con hepatopatía alcohólica que presentan malnutrición, debido a una peor curación de las heridas y a sepsis (Shaw *et al.*, 1985).

### 1.3 Hepatitis alcohólica

La hepatopatía alcohólica se define por el desarrollo de tres tipos de lesiones hepáticas tras el consumo crónico de cantidades importantes de alcohol: esteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica. En un mismo paciente es posible encontrar de forma simultánea estas tres lesiones histológicas. El espectro clínico de la lesión hepática alcohólica es muy amplio, y varía desde tan sólo una hepatomegalia asintomática hasta la presencia de insuficiencia hepatocelular grave con hipertensión portal. Aunque el cuadro clínico tiende a ser más florido en los individuos con una hepatopatía más avanzada, la correlación entre las características clínicas, los análisis de laboratorio y la histología hepática es escasa. Por este motivo, la realización de la biopsia hepática es fundamental

para obtener un diagnóstico definitivo de la enfermedad hepática, al igual que parea conocer su actividad y cronicidad (Morgan *et. al.*, 1991).

Existe una relación clara entre la cantidad de alcohol consumido y el desarrollo de lesiones hepáticas. Así, la cantidad y duración de la ingestión enólica son los principales factores para el desarrollo de hepatitis alcohólica y cirrosis. En diversos estudios se ha observado que el daño hepático aparece cuando el consumo de alcohol es superior a 80 g/día de forma prolongada (Lelbach, 1975), mientras que otros autores sugieren el desarrollo de cirrosis con un consumo diario incluso menor, de 40 g/día de alcohol (Pequignot *et al.*, 1978). Asimismo, también deben considerarse los factores individuales de susceptibilidad, que explicarían el hecho de que sólo el 20% de los alcohólicos crónicos desarrolla cirrosis, así como la mayor probabilidad de las mujeres de desarrollar lesión hepática alcohólica y, en especial, hepatitis alcohólica, con una menor cantidad de alcohol consumido que los varones (Parés *et al.*, 1986). En este grupo de pacientes, una ingestión de alcohol de tan sólo 20 g/día resulta en un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis.

La correlación entre las manifestaciones clínicas de la hepatopatía alcohólica y los datos histológicos indicativos de la extensión de la lesión hepática es escasa. Esta ausencia de correlación es especialmente aparente en los pacientes con hepatitis alcohólica. La hepatitis alcohólica se considera una lesión fundamental que, al menos en parte, es parcialmente reversible. Sin embargo, se desconoce si es necesaria una fase de hepatitis alcohólica para el desarrollo de cirrosis. De hecho, en experimentos en mandriles que recibieron alcohol de forma prolongada, varios animales desarrollaron cirrosis sin haber presentado evidencias histológicas de hepatitis alcohólica (Popper y Lieber, 1980). Estos mismos resultados también se observaron en grandes series de cirróticos alcohólicos (Takada *et al.*, 1982; Ohnishi y Okuda, 1985).

### 1.3.1 Características histológicas de la hepatitis alcohólica

El patrón histológico de la hepatitis alcohólica se caracteriza por áreas de necrosis celular hepática e inflamación. La necrosis hepatocitaria puede ser focal o difusa, y se desconoce su causa específica. En muchos pacientes también se observa infiltración grasa, pero ésta no se considera un criterio diagnóstico. El infiltrado inflamatorio está formado por leucocitos polimorfonucleares y mononucleares, localizados en los sinusoides y, preferentemente, alrededor de los hepatocitos dañados (Maddrey, 1988).

Una característica frecuente de la hepatitis alcohólica es la presencia de cuerpos de Mallory. Los cuerpos de Mallory son inclusiones perinucleares eosinofílicas compuestas por una mezcla compleja de polipéptidos, hidratos de carbono y glucoproteínas, y que poseen una estrecha relación antigénica con los componentes del citoesqueleto de los hepatocitos normales. Algunos de estos pacientes presentan anticuerpos frente a la hialina de Mallory; se ha sugerido que estos anticuerpos podrían estar implicados en la patogenia de la hepatitis alcohólica. Sin embargo, no existen resultados definitivos al respecto, y es posible que sea un hallazgo circunstancial (French, 1981). Asimismo, tampoco son específicos de la hepatitis alcohólica, ya que pueden encontrarse en muchos otros trastornos, incluyendo cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson, obesidad mórbida y derivación yeyunoileal, así como durante el tratamiento con griseofulvina y amiodarona.

Otra característica morfológica de la hepatitis alcohólica es el aumento del tamaño de los hepatocitos, denominado abalonamiento. La patogenia de esta lesión es múltiple. Por un lado, se considera secundaria al fallo de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente de ATP, lo que produce una incapacidad para eliminar el agua intracelular; por otra parte, se debe a una disfunción del sistema de microtúbulos que impide el transporte hepatocitario de las proteínas secretoras (Tuma *et al.*, 1981). Una de las principales consecuencias de esta alteración es la compresión de los sinusoides hepáticos, lo que explicaría, en parte, la presencia de hipertensión portal en pacientes con hepatitis alcohólica, que puede ser reversible en aquellos sujetos sin cirrosis y que mantienen la abstinencia enólica (Orrego *et al.*, 1981; Krogsgaard *et al.*, 1984).

Las manifestaciones histológicas de la hepatitis alcohólica son más evidentes en la región centrolobulillar perivenular (zona 3) del acino hepático, la zona más alejada del aporte sanguíneomedioante la arteria hepática y la vena porta (Jauhonen *et al.*, 1982). Se cree que en los alcohólicos esta zona es especialmente vulnerable, debido tanto al hipermetabolismo característico de estos pacientes, que origina un aumento del estado hipóxico habitual, como a la frecuente presencia de anemia (French *et al.*, 1984). La necrosis centrolobulillar da lugar a un proceso obliterativo de la vena central denominado “necrosis hialina esclerosante”, que contribuye al desarrollo de la hipertensión portal en estos pacientes (Edmondson *et al.*, 1963). Asimismo, otro factor fundamental para el desarrollo de hipertensión portal es la presencia de fibrosis perivenular y perisinusoidal, así como el depósito de colágeno en el espacio de Disse, originando una mayor resistencia sinusoidal y, por tanto, un aumento de la presión intrasinusoidal. En este sentido, se ha observado que en los pacientes alcohólicos las células estrelladas, también denominadas de Ito o lipocitos, de los sinusoides hepáticos se transforman en miofibroblastos (Mak *et al.*,

1984). Además, en estos pacientes también se ha comprobado un aumento del número de miofibroblastos tan sólo en el área perivenular (zona 3), los cuales sintetizan colágeno (tipos I, III y IV) y otras proteínas de la matriz extracelular (laminina y proteoglicanos), originando la aparición de fibrosis y el desarrollo de cirrosis. Es importante destacar que los tres agentes principales activadores de los lipocitos y, por tanto, de la fibrogénesis, son: el acetaldehído, el factor de transformación (TGF- $\beta$ ) y los productos de la lipoperoxidación mediada por acetaldehído (Kawase *et al.*, 1989; Matsuoka y Tsukamoto, 1990).

Por tanto, si no existe cirrosis, el diagnóstico histológico de hepatitis alcohólica se obtiene a partir de la presencia de daño hepatocelular, infiltrado inflamatorio con predominio de polimorfonucleares y fibrosis pericelular de distribución centrolobulillar. Los cambios inflamatorios son muy importantes para el desarrollo de hepatitis alcohólica grave y se han considerado como un indicador pronóstico en estos pacientes. Así, en un estudio de seguimiento de 217 pacientes con hepatopatía alcohólica, la mortalidad al año y a los 5 años de un grupo de 98 cirróticos con hepatitis fue significativamente superior (26,6 y 47%, respectivamente) a la de un grupo de 42 cirróticos sin lesiones histológicas de hepatitis (7,1 y 31%, respectivamente;  $p < 0,02$ ) (Orrego *et al.*, 1987b). Además, la presencia de hepatitis tenía un mayor valor pronóstico que la existencia de nódulos parenquimatosos y septos fibrosos. Estos hallazgos apoyan una estrategia terapéutica para la hepatitis alcohólica orientada a reducir la inflamación hepática.

### **1.3.2 Características clínicas de la hepatitis alcohólica**

Las características clínicas que se observan en los pacientes con un diagnóstico histológico de hepatitis alcohólica tienen un espectro muy amplio. Así, estos pacientes pueden presentar sólo unos cuantos síntomas o incluso permanecer asintomáticos, obteniéndose el diagnóstico de hepatitis alcohólica a partir de una biopsia hepática realizada en el contexto de una hipertransaminasemia persistente o de hepatomegalia. Otros pacientes presentan un cuadro clínico común, caracterizado por malestar general, dolor abdominal de predominio en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre, coincidiendo con la intensificación de la ingestión enólica habitual. Es muy frecuente la presencia de estigmas de hepatopatía crónica, especialmente arañas vasculares, y hepatomegalia dolorosa, así como signos de malnutrición energético-proteica. También puede obtenerse un diagnóstico de hepatitis alcohólica durante la evaluación de un episodio de

descompensación secundario a hipertensión portal (ascitis, hemorragia por varices esofágicas) en un paciente con hepatopatía crónica conocida.

En el otro lado del espectro clínico, el curso de la hepatitis alcohólica se manifiesta con signos y síntomas de insuficiencia hepatocelular grave, con hiperbilirrubinemia importante, coagulopatía y descompensación ascítica o encefalopatía. En un 10% a 20% de los pacientes el cuadro clínico predominante es una hepatitis colestásica, con dolor en hipocondrio derecho y aumento significativo de la concentración de fosfatasas alcalinas y de bilirrubina total (Ballard *et al.*, 1961). Estas formas graves de hepatitis alcohólica presentan un mal pronóstico, tanto a corto como a largo plazo. Así, según los diferentes estudios que incluyen este tipo de pacientes, la mortalidad hospitalaria varía entre el 20 y el 60% (Maddrey *et al.*, 1978; Ramond *et al.*, 1992).

Por último, existen algunas formas clínicas de hepatitis alcohólica mucho menos frecuentes, como son la hepatitis pseudotumoral y el síndrome de Zieve. La forma pseudotumoral se caracteriza por un aspecto multinodular del hígado en las pruebas de imagen, y puede asociarse con aumento de la concentración de alfa-fetoproteína, secundarias a una intensa hiperplasia regenerativa focal del parénquima hepático, lo que obliga a realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma hepatocelular (Bruguera *et al.*, 1973). El síndrome de Zieve consiste en la presencia de esteatosis masiva, hemólisis e hipertrigliceridemia transitoria (Terés *et al.*, 1973).

### 1.3.3 Factores pronósticos en la hepatitis alcohólica

El pronóstico de la hepatopatía alcohólica es muy variable y depende de múltiples factores, entre los que destaca como más importante el tipo de lesión hepática. Así, la hepatitis alcohólica y la cirrosis son las lesiones que comportan un peor pronóstico (Galambos *et al.*, 1972). Además, también influyen otros factores, como la persistencia de la ingestión alcohólica, el estado nutricional, y factores de tipo inmunológico y genético.

En los numerosos estudios clínicos publicados, la mortalidad a corto plazo de la hepatitis alcohólica es muy variable y oscila entre el 0 y el 60% (Maddrey, 1988). Esta variabilidad se debe a la inclusión de pacientes con una gravedad de la hepatitis alcohólica muy diversa, desde formas leves con una mínima mortalidad hasta formas más graves, con una mortalidad hospitalaria al mes de hasta el 55%. Esta diferenciación es fundamental a la hora de decidir y planificar la conducta terapéutica a seguir, ya que si es

possible seleccionar al subgrupo de pacientes que presenta las formas más graves de hepatitis alcohólica y, por tanto, una mayor mortalidad, podemos identificar a los pacientes que más se beneficiarían de un tratamiento específico. En este sentido, los estudios realizados por Maddrey *et al.* en la década de los 80 han sido fundamentales para definir los factores pronósticos independientes de mortalidad en la hepatitis alcohólica. Entre los factores que se asociaron con la mortalidad a las 4 semanas desde la inclusión en el estudio (entre los días 7 y 12 desde el ingreso hospitalario) destacan la presencia de encefalopatía clínica y de parámetros analíticos de insuficiencia hepatocelular (prolongación del tiempo de protrombina, hiperbilirrubinemia total, hipoalbuminemia) y renal. Asimismo, en el análisis discriminante, las variables que se asociaron de forma significativa e independiente con la mortalidad fueron la presencia de encefalopatía, el deterioro progresivo de la función renal, la prolongación del tiempo de protrombina y una concentración de bilirrubina sérica al inicio del estudio >10 mg/dl. A partir de estos resultados se calculó la fórmula de la función discriminante (FD) que mejor predecía la supervivencia:

$$FD = 4,6 \times \text{tiempo de protrombina (seg)} + \text{bilirrubina sérica (mg/dl)}$$

Al considerar el tratamiento con corticoides como una variable en el análisis discriminante, se observó que sus efectos sobre la mortalidad eran significativos ( $p < 0,05$ ). Así, todas las muertes que se produjeron eran en pacientes cuya FD inicial era >93 (75% [6/8] de mortalidad en el grupo placebo, comparada con el 12% [1/8] en el grupo tratado con corticoides).

Estos resultados se confirmaron posteriormente en un ensayo multicéntrico que incluyó exclusivamente a pacientes con hepatitis alcohólica grave (según la FD o la presencia de encefalopatía) (Maddrey *et al.*, 1986). Para reducir la variabilidad entre los diferentes centros se realizó una modificación de la FD original:

$$FD = 4,6 \times (\text{tiempo de protrombina del paciente} - \text{tiempo control}) + \text{bilirrubina (mg/dl)}$$

Un valor de la FD igual o superior a 32 indica la presencia de enfermedad grave.

Otros factores que también se asocian con un peor pronóstico a corto plazo incluyen la presencia de ascitis, la coexistencia de infecciones sistémicas o el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea, y la hipoalbuminemia.

Uno de los factores pronósticos que merece especial consideración es la presencia de malnutrición energético-proteica (MEP). En primer lugar, tal y como se ha descrito

previamente, ésta se observa en el 100% de los pacientes con hepatitis alcohólica grave (Tabla 4) y se correlaciona significativamente con la mortalidad, la gravedad clínica de la hepatopatía y la disfunción bioquímica hepática (Mendenhall *et al.*, 1984b). Además, y lo que es más importante, en este grupo de pacientes la gravedad de la malnutrición se correlaciona con la gravedad clínica y con el pronóstico tanto a corto como a largo plazo de la hepatitis alcohólica (Mendenhall *et al.*, 1986). Así, en los pacientes que presentaban una MEP moderada (con valores entre el 60 y el 79% de la normalidad) se observó un índice de mortalidad al mes y a los 6 meses del 20 y 29%, respectivamente, en comparación con el 32% y 45%, respectivamente, en los pacientes con malnutrición grave (puntuación de MEP <60% de los valores normales) ( $p = 0,0012$ ; según el análisis logístico de rango, *log rank test*) (Mendenhall *et al.*, 1995). Otros factores pronósticos significativos identificados en este estudio fueron el índice creatinina/altura, la función muscular (medida mediante un dinamómetro de presión) y el recuento total de linfocitos en sangre periférica.

A largo plazo, el pronóstico de la hepatitis alcohólica depende fundamentalmente del grado de irreversibilidad de la lesión hepática, es decir, de la presencia de cirrosis, y de la persistencia de la abstinencia alcohólica. La hepatitis alcohólica se considera una lesión precirrótica, aunque son muy pocos los estudios que hayan evaluado de forma secuencial la evolución histológica de la hepatitis alcohólica y su relación con la abstinencia enólica. En una serie de 61 pacientes con hepatitis alcohólica, el 38% desarrolló cirrosis en un promedio de 34 meses, en el 52% persistieron las lesiones histológicas de hepatitis alcohólica y en el 10% mejoraron. En este último grupo, el 80% permaneció abstinent, aunque la mayoría presentó lesiones histológicas de hepatitis tras más de 6 meses de supresión de la ingestión enólica (Galambos, 1972). Asimismo, en otro estudio realizado en nuestro país (Parés *et al.*, 1986) en 26 pacientes con hepatitis alcohólica, sólo el 50% permaneció abstinent, y el 38% de los pacientes que continuó bebiendo había progresado a cirrosis al cabo de 1 a 3 años. De los pacientes abstinentes, el 30% también desarrolló cirrosis. Hay que destacar que, en este último grupo, todos los pacientes eran mujeres. Finalmente, en una serie amplia de pacientes ( $n = 217$ ) con hepatitis alcohólica moderada (FD original = 63), la supervivencia media de los pacientes que presentaban cirrosis (50% del total) fue menor (29,3 meses de media) que la de los pacientes con hepatitis alcohólica aislada (55,7 meses) (Chedid *et al.*, 1991). En este estudio, la supervivencia se correlacionó con diversos parámetros clínicos y analíticos, pero la persistencia de la ingestión enólica se correlacionó negativamente con la supervivencia de forma significativa sólo en el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica.

Por último, entre los factores histológicos que se asocian con un peor pronóstico se encuentran la presencia de puentes de fibrosis, megamitocondrias (correlación negativa con la mortalidad), erosión de la placa limitante, signos de colestasis e infiltración polimorfonuclear (PMN) (Chedid *et al.*, 1991). Este último factor, así como el recuento de polimorfonucleares en sangre periférica, se correlacionó significativamente con la supervivencia a largo plazo (1 año) en un grupo de 183 pacientes con hepatitis alcohólica grave. Así, los pacientes tratados con corticoides que presentaban un recuento de PMN  $>5.500/\text{mm}^3$  tenían una mejor supervivencia al año (77%) que el resto de los pacientes (40%) (Mathurin *et al.*, 1996).

## 1.4 Tratamiento de la hepatitis alcohólica

Los aspectos fundamentales del tratamiento de la hepatitis alcohólica son la abstinencia y el aporte de una dieta nutricionalmente adecuada para estos pacientes malnutridos, así como la corrección de las deficiencias vitamínicas y el control de las complicaciones (encefalopatía, ascitis, hemorragia por varices esofágicas e infecciones, especialmente peritonitis bacteriana espontánea). Sin embargo, el tratamiento dependerá de la fase evolutiva de la lesión hepática alcohólica en el momento del diagnóstico. Así, en las formas leves de hepatitis alcohólica, la abstinencia por sí sola puede conducir a la recuperación completa de las lesiones hepáticas a largo plazo (tras un periodo de incluso 6 o 10 años) hasta en dos tercios de los pacientes y, por lo general, este grupo no requiere ingreso hospitalario. Por el contrario, los pacientes con las formas graves de la enfermedad pueden presentar un deterioro de la lesión hepática en las 2-3 semanas siguientes a pesar del cese de la ingestión enólica. Además, y lo que es más importante, este grupo de pacientes posee una mortalidad y morbilidad muy elevadas, tanto a corto como a largo plazo.

Desde que Helman y Porter realizaron los primeros estudios terapéuticos con corticoides en 1971 hasta la actualidad se han ensayado numerosos agentes farmacológicos y nutricionales, pero ninguno de ellos ha conseguido mejorar significativamente la supervivencia a largo plazo de la hepatitis alcohólica grave. Esta falta de progreso en casi 30 años de investigación refleja, probablemente, el desconocimiento de los mecanismos patogénicos concretos de la lesión hepática alcohólica contra los que debe dirigirse el tratamiento. Sin embargo, es de esperar que los recientes avances conseguidos en este campo comportarán mejores resultados terapéuticos futuros.

A continuación se describirán las diversas estrategias terapéuticas utilizadas en la hepatitis alcohólica, las cuales pueden dividirse, básicamente, en dos aspectos fundamentales: el tratamiento con glucocorticoides y la terapia nutricional. Posteriormente, se considerarán otras posibles alternativas terapéuticas que, en su mayoría, se encuentran actualmente en fase experimental.

#### **1.4.1 Corticoterapia en la hepatitis alcohólica**

Se han realizado más ensayos terapéuticos aleatorizados y controlados evaluando el tratamiento con corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica que con cualquier otro fármaco. Existen múltiples razones por las que los corticoides pueden ser útiles en esta patología (Tabla 6). Entre los posibles mecanismos destacan la inhibición de la necrosis e inflamación hepáticas, la disminución de la síntesis de colágeno, la interferencia con las citocinas inductoras de lesión hepática y la atenuación de las respuestas inmunológicas secundarias que perpetúan el daño hepático. Los efectos antiinflamatorios de los corticoides en la hepatitis alcohólica podrían explicarse por: 1) disminución de la producción de neutrófilos quimiotácticos, citocinas (tales como IL-8 y TNF- ) y de citocinas con efectos deletéreos sobre la morfología celular hepática (como IL-6 o TNF- ); y 2) inhibición de la adhesión de neutrófilos a células endoteliales (Peters *et al.*, 1983). También se ha observado que estos fármacos estimulan la producción de albúmina por un efecto sobre el gen de la albúmina que da lugar a un incremento del ARNm de la albúmina, y disminuyen la síntesis de procolágeno tipo I al inhibir el gen del colágeno tipo I. Dicha inhibición de la síntesis

**Tabla 6. Efectos de los corticosteroides en la hepatitis alcohólica**

	<b>Consecuencias</b>	<b>Mecanismos de acción</b>
<b>Efectos anti-inflamatorios</b>	<p>Disminución de la producción de neutrófilos quimiotácticos</p> <p>Bloqueo de la liberación de citocinas (IL-6, IL-8, TNF- )</p> <p>Inhibición de la adhesión de neutrófilos a células endoteliales</p> <p>Inhibición de la diferenciación y acumulación de monocitos-macrófagos en la zona inflamatoria</p> <p>Afectación de la activación y función endotelial, con inhibición de la permeabilidad capilar</p> <p>Disminución de la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias</p>	<p>Inhibición de factores de transcripción: NF- B, AP-1</p> <p>Aumento de la transcripción génica para I B</p> <p>Inhibición de factores de transcripción: NF- B, AP-1</p> <p>Inhibición de la expresión de antígenos de clase II y de moléculas de adhesión (ELAM-1)</p> <p>Activación de inhibidores de la fosfolipasa A2 o disminución de su síntesis</p> <p>Inhibición de la ciclooxygenasa tipo 2</p>
<b>Efectos anti-inmunológicos</b>	<p>Disminución de la síntesis de neoantígenos (conjugados proteicos) inducidos por alcohol</p> <p>Inhibición de la cascada inmune en todos los niveles:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibición de la presentación macrofágica del antígeno al linfocito, proliferación y diferenciación linfocitarias en las células efectoras (<i>helper</i>, citotóxicas, <i>natural killer</i> y linfocitos B formadores de anticuerpos)</li> <li>- Linfopenia</li> <li>- Alteración del inicio y evolución del ciclo de los linfocitos T</li> <li>- Disminución de inmunoglobulinas séricas</li> </ul>	<p>Inhibición de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- , IFN- ) y de mediadores proinflamatorios derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos)</p> <p>Redistribución de linfocitos circulantes a otros compartimentos (médula ósea)</p> <p>Inhibición de la producción de IL-2</p> <p>Aumento del catabolismo y disminución de la síntesis de inmunoglobulinas</p>
<b>Efectos antifibróticos</b>	<p>Disminución de la síntesis de colágeno</p> <p>Inhibición de la proliferación de fibroblastos</p>	<p>Inhibición del gen del procolágeno I</p> <p>Inhibición de la transcripción del gen de la fibronectina</p>
<b>Otros</b>	<p>Estimulación de la síntesis de albúmina</p> <p>Efectos sobre la encefalopatía hepática</p> <p>Acciones sobre el metabolismo intermedio (gluconeogénesis, catabolismo proteico, inhibición de los ácidos nucleicos, movilización de ácidos grasos)</p> <p>Mantenimiento del tono vascular (vasoconstricción o vasodilatación, según el lecho vascular)</p>	<p>Aumento del ARNm de la albúmina</p> <p>Disminución de la concentración de amonio</p> <p>Inhibición de la secreción de insulina y la captación periférica de glucosa.</p> <p>Activación de la lipasa celular</p> <p>Efectos directos sobre los vasos sanguíneos y sinergismo con las catecolaminas</p>

de colágeno puede contrarrestar, en parte, el aumento del procolágeno I inducido por acetaldehído y la transcripción del gen de la fibronectina, lo cual explicaría sus efectos antifibrogénicos (Weiner *et al.*, 1987). Finalmente, en modelos experimentales de insuficiencia hepática, los corticoides disminuyeron la concentración de amonio mediante la mejoría de la función hepática, por lo que estos agentes podrían, indirectamente, disminuir la encefalopatía hepática (Lieber *et al.*, 1958).

En la Tabla 7 se resumen los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados hasta la actualidad en la hepatitis alcohólica. Todos los estudios, excepto uno, han utilizado prednisolona, debido a que el metabolismo hepático de la prednisona a su forma biológicamente activa puede ser incompleto en pacientes con hepatopatía. Las dosis utilizadas fueron 40 mg/día de prednisolona o 32 mg/día de metilprednisolona, durante 28 días, seguidas por una pauta descendente de 2 semanas, a excepción del estudio de 1982 de Theodossi *et al.* (1 g de metilprednisolona durante 3 días). Como puede observarse, los efectos del tratamiento corticoide sobre la mortalidad a corto plazo son extremadamente variables, oscilando desde un marcado efecto beneficioso hasta efectos perjudiciales.

El primer ensayo aleatorizado, controlado y a doble ciego se realizó en Carolina del Norte en 1971 (Helman *et al.*). El diagnóstico de hepatitis alcohólica se basó en criterios histológicos en los 37 pacientes incluidos. De los 15 pacientes con hepatitis alcohólica grave y evidencia de encefalopatía hepática, todos los que recibieron placebo ( $n = 6$ ) murieron (100%), en comparación con uno de los nueve que fueron tratados con corticoides (11%). A pesar de esta diferencia tan marcada en la supervivencia, no se observó ningún efecto beneficioso de la prednisolona sobre la evolución de la función hepática ni sobre la lesión histológica (evaluadas al mes y a los 4 meses). En cambio, sí se evidenció un efecto beneficioso de este fármaco sobre la ingestión calórica media en los grupos con hepatitis alcohólica (HA) moderada y grave ( $n = 25$ ), que fue significativamente superior en comparación con placebo (1600 frente a 725 Kcal/día, en el grupo con HA grave). Sin embargo, ninguno de los ocho pacientes del grupo con HA grave que sobrevivieron mejoró lo suficiente como para recibir el alta hospitalaria tras completar 1 mes de tratamiento, por lo que permanecieron ingresados en el hospital o en un centro de asistencia sociosanitaria.

Estos resultados iniciales estimularon la realización de nuevos estudios controlados sobre el tratamiento corticoideo en diversas ciudades norteamericanas, como Seattle (Porter *et al.*, 1971), Los Ángeles (Campra *et al.*, 1973), West Haven (Blitzer *et al.*, 1977) y Boston (Shumaker *et al.*, 1978), todos ellos con resultados negativos. En total se

aleatorizaron 120 pacientes con HA grave, con una mortalidad del 45% (25/55) en el grupo con corticoides y del 43% (28/65) en el grupo control.

En 1978, un grupo de investigadores de Carolina del Norte (Lesesne *et al.*) publicó los resultados de un estudio de seguimiento diseñado para comparar el tratamiento corticoide con el aporte de suplementos calóricos con carbohidratos hasta un total de, al menos, 1600 Kcal/día. Todos los pacientes incluidos (n = 14) presentaban HA grave con encefalopatía. De nuevo, los resultados sobre la supervivencia fueron espectaculares: mortalidad en el grupo corticoide, 29% (2/7), frente al 100% (7/7) en el grupo control. Hay que destacar que en el estudio no informa sobre la ingestión calórica ni se realizó una valoración del estado nutricional de ambos grupos. Sin embargo, refiere que los pacientes del grupo prednisolona que sobrevivieron habían ingerido desde el inicio un total de 1500 Kcal/día durante los 44 días de su estancia hospitalaria media. Asimismo, en condiciones basales, los pacientes tratados con placebo presentaban una edad media más alta y unas pruebas de función hepática más alteradas que los pacientes del grupo esteroides, lo que podría haber contribuido a un sesgo en la evolución, explicando las diferencias obtenidas en la mortalidad con respecto a otros trabajos.

A raíz de este estudio, en el que se sugería que el tratamiento con corticoides podía ser eficaz sólo en el grupo de pacientes con HA grave manifestada por la presencia de encefalopatía hepática, un grupo de Los Ángeles (EE.UU.) (Depew *et al.*, 1980) realizó un estudio en el que se incluyeron 28 pacientes con HA grave y encefalopatía, aleatorizados para recibir tratamiento con prednisolona o placebo. Las tasas de mortalidad fueron prácticamente idénticas en ambos grupos: 53,5% (8/15) en el grupo con esteroides y 53,8% (7/13) en el grupo placebo. Es importante comentar que, aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a sus características basales, el grupo esteroides incluía una mayor proporción de varones, y que los parámetros analíticos basales (recuento leucocitario, AST, protrombina y creatinina sérica) indicaban una mayor gravedad en el grupo placebo. Otro dato significativo es que la estancia hospitalaria media de los pacientes que sobrevivieron fue extremadamente larga: 65 y 56 días en los grupos esteroides y placebo, respectivamente, lo que refleja la extrema gravedad de los pacientes incluidos en este estudio.

**Tabla 7. Estudios controlados y aleatorizados que evalúan el tratamiento con corticoides en la hepatitis alcohólica**

Autor y año	Grupo <sup>†</sup>	Fármaco <sup>‡</sup>	Duración tto.	Pacientes (n)	Mortalidad (%) <sup>§</sup>	Seguimiento.	Log RR <sup>¶</sup> (IC 95%)	Peso <sup>#</sup> estad.
Helman <i>et al.</i> , 1971	T	PL 40 mg/día	6 semanas	20	5	3 meses	-1,99 (-3,96, -0,03)	0,99
	C			17	35			
Porter <i>et al.</i> , 1971	T	MP 40 mg/día	45 días	11	55	50 días	-0,93 (-2,85, 0,99)	1,04
	C			9	78			
Campra <i>et al.</i> , 1973	T	P 35 mg/día	6 semanas	20	35	6 semanas	-0,04 (-1,26, 1,19)	2,56
	C			25	36			
Blitzer <i>et al.</i> , 1977	T	PL 40 mg/día	26 días	12	50	60 días	0,74 (-0,80, 2,28)	1,62
	C			16	31			
Maddrey <i>et al.</i> , 1978	T	PL 40 mg/día	30 días	24	13	2,5 meses	-0,45 (-1,90, 1,00)	1,83
	C			31	19			
Lesesne <i>et al.</i> , 1978	T	PL 40 mg/día	30 días	7	29	2 meses	-3,50 (-6,95, -0,04)	0,32
	C			7	100			
Shumaker <i>et al.</i> , 1978	T	MP 80 mg/día	4 semanas	12	50	1 mes (?)	0,13 (-1,39, 1,64)	1,66
	C			15	47			
Depew <i>et al.</i> , 1980	T	PL 40 mg/día	6 semanas	15	53	2 meses	-0,02 (-1,51, 1,47)	1,73
	C			13	54			
Theodossi <i>et al.</i> , 1982	T	MP 1000 mg/d	3 días	27	63	> 1 mes	0,23 (-0,85, 1,31)	3,29
	C			28	57			
Mendenhall <i>et al.</i> , 1984a	T	PL <sup>§</sup> 60 mg/día	30 días	90	30	2,9 años	-0,08 (-0,72, 0,55)	9,53
	C			88	32			
Bories <i>et al.</i> , 1987	T	PL 40 mg/día	1 mes	24	17	3 meses	-0,42 (-1,85, 1,02)	1,86
	C			21	24			
Carithers <i>et al.</i> , 1989	T	MP 32 mg/día	4 semanas	35	6	4 semanas	-2,02 (-3,51, -0,52)	1,72
	C			31	35			
Ramond <i>et al.</i> , 1992	T	PL 40 mg/día	4 semanas	32	12	2 meses	-2,05 (-3,29, -0,80)	2,47
	C			29	55			
Mathurin <i>et al.</i> , 1996*	T	PL 40 mg/día	1 mes	93	20	2 años	-	-
	C			29	30			

<sup>†</sup> T = Tratamiento. C = Control.<sup>‡</sup> PL = Prednisolona. MP = Metilprednisolona. P = Prednisona.<sup>§</sup> La mortalidad expresada se evaluó durante un periodo de hasta 2,5 meses después de la inclusión (lo que corresponde aproximadamente con la máxima duración de la estancia hospitalaria de estos pacientes).<sup>¶</sup> Logaritmo del riesgo relativo: Indica la magnitud del efecto terapéutico en cada estudio (también denominado *log odds ratio*) y se calculó mediante la diferencia en el log del riesgo de muerte entre los grupos tratamiento y control. Cuanto menor sea el log del riesgo de muerte, menor será la mortalidad. Así, un log del riesgo de muerte de 0 corresponde a una mortalidad del 50%, los valores positivos corresponden a una mortalidad > 50% y los valores negativos, a una mortalidad < 50%.<sup>#</sup> El peso estadístico del log RR es el inverso de la suma de las varianzas de los log de los riesgos de muerte para los grupos tratamiento y control.<sup>§</sup> En este estudio se incluyó un tercer grupo que recibió un esteroide anabolizante (oxandrolona).<sup>\*</sup> Este estudio se publicó en 1996, por lo que no se incluyó en el presente metaanálisis. El número de pacientes incluido en el grupo T corresponde a la suma de la cohorte aleatorizada y abierta tratada con corticoides. El grupo C corresponde a la cohorte aleatorizada que recibió placebo.*Abreviaturas:* Peso estad = peso estadístico. Seguimiento = Seguimiento. Tto = tratamiento.

Adaptado de Christensen y Gluud, 1995.

Después de este estudio se publicaron dos nuevos trabajos europeos, en Londres (Theodossi *et al.*, 1982) y Montpellier (Bories *et al.*, 1987), que tampoco mostraron diferencias significativas del tratamiento esteroide con respecto al placebo. Sin embargo, la pauta de esteroides utilizada en el primer estudio no es comparable con la de otros estudios (1 g de metilprednisolona endovenosa durante 3 días), y en el estudio francés los criterios diagnósticos de la HA eran exclusivamente histológicos, por lo que todos los casos incluidos presentaban un cuadro moderado (bilirrubina sérica  $9 \pm 2,5$  mg/dl, protrombina  $70 \pm 16\%$ , y sólo un 17% de los casos con encefalopatía). Además, el tratamiento con prednisolona se inició  $19 \pm 3$  días después del ingreso.

El ensayo controlado y aleatorizado de mayor tamaño en pacientes con HA grave es un estudio multicéntrico realizado en los hospitales norteamericanos de la Administración de Veteranos en 1984 (Mendenhall *et al.*, 1984a). Se incluyeron 132 pacientes con HA moderada y 131 con HA grave, clasificados según la bilirrubina y el tiempo de protrombina, aleatorizados en tres grupos: prednisolona (n = 90), oxandrolona (un esteroide anabolizante) (n = 85) y placebo (n = 88). Todos los grupos eran homogéneos en cuanto a las características basales. La mortalidad a los 30 días fue similar en todos los grupos terapéuticos, aunque fue significativamente mayor en los pacientes con HA grave (29%) que en los que presentaban HA moderada (13%) ( $p < 0,0001$ ). Asimismo, las curvas de supervivencia global durante todo el periodo del estudio (4,4 años) no difirieron significativamente entre los diversos grupos. Con respecto a la mortalidad aguda, ésta fue significativamente superior en los pacientes que presentaban encefalopatía (29 frente al 10%), así como malnutrición grave (50 frente al 11% con malnutrición leve).

Los resultados de este gran estudio disminuyeron el entusiasmo por el tratamiento corticoide hasta que, en 1989, Carithers *et al.* publicaron un nuevo ensayo controlado. Los criterios de inclusión se basaron en el estudio realizado por Maddrey *et al.* en 1978, a partir del que se obtuvo una función discriminante (FD) con valor pronóstico de gravedad de la hepatitis alcohólica. En este estudio se incluyeron 55 pacientes con HA grave, tratados con corticoides o placebo durante 28 días, cuya mortalidad hospitalaria fue del 13 y del 19%, respectivamente. En el nuevo ensayo multicéntrico realizado en 1989 se incluyeron, de forma aleatorizada y a doble ciego, 66 pacientes sólo con HA grave (FD  $32$  y/o encefalopatía hepática espontánea), observándose diferencias significativas entre los grupos tratados con corticoides y placebo (mortalidad: 6 frente al 35%, respectivamente). El grupo que recibió metilprednisolona incluía un mayor número de

mujeres y de pacientes con ascitis, así como menos pacientes con encefalopatía, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Desde entonces y hasta el momento actual se han realizado otros dos estudios controlados con los mismos criterios de inclusión y gravedad de la HA descritos anteriormente, y también con un resultado favorable del tratamiento con corticoides. En el primero estudio, publicado en 1992 (Ramond *et al.*), las tasas de supervivencia al mes y a los 2 meses fueron significativamente superiores en el grupo tratado con prednisolona (88% para ambos periodos), en comparación con el grupo control (62 y 45%). Asimismo, la supervivencia actuarial a los 6 meses también alcanzó significación estadística (84 frente al 45%, esteroides frente a placebo). Estas diferencias continuaron siendo significativas incluso después de la estratificación según la presencia de encefalopatía y tras el ajuste para los factores pronósticos en un modelo de riesgo proporcional que incluía la modificación de los factores pronósticos entre el ingreso y la aleatorización. Hay que destacar que de los 124 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, finalmente sólo se analizaron 61 pacientes: ocho de ellos murieron antes de su inclusión (es significativo el largo periodo desde el ingreso hasta la aleatorización, de 15 días de media), seis rechazaron la biopsia hepática, 18 fueron excluidos por criterios histológicos y los restantes 31 pacientes por contraindicaciones para la corticoterapia u otras causas. Por otra parte, todas las muertes en el grupo con corticoides se produjeron en los primeros 10 días desde el comienzo del estudio, lo que indica la extremada gravedad de algunos pacientes para poder beneficiarse del tratamiento. Asimismo, en el grupo placebo, el 25% de las muertes se debieron a pancreatitis o síndrome de distrés respiratorio, enfermedades en las que los corticoides son ineficaces.

El último estudio publicado es el de Mathurin *et al.* (1996), realizado con un modelo pronóstico para confirmar la eficacia de los corticoides en un grupo de pacientes no aleatorizados. Se incluyó un total de 183 pacientes con HA grave (FD 32 o encefalopatía hepática espontánea), divididos en cuatro grupos: 61 pacientes habían sido aleatorizados en un ensayo previo, de los cuales 32 recibieron corticoides (grupo I) y 29 no (grupo II); 61 pacientes se trataron prospectivamente tras finalizar este ensayo (grupo III), y otros 61 pacientes se obtuvieron mediante simulación según el modelo pronóstico (grupo IV). El objetivo de este estudio era analizar la supervivencia a largo plazo, que fue significativamente superior en los grupos tratados con corticoides (I y III). Así, al año, la supervivencia en los grupos I y III fue del 69 y 71%, respectivamente, en comparación con el 41% en el grupo II y el 50% en el grupo IV. Sin embargo, la supervivencia a los 2 años fue similar en todos los grupos (alrededor del 45%). La presencia de neutrofilia ( $>5.500 \text{ PMN/mm}^3$ ) y de un marcado infiltrado polimorfonuclear

hepático se correlacionó independientemente con la supervivencia al año, identificando a un subgrupo de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento con corticoides.

Además de estos 14 estudios controlados se han realizado cinco metaanálisis, también con resultados divergentes. Los cuatro primeros metaanálisis realizados sugieren un efecto beneficioso de los corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave, especialmente en el subgrupo de pacientes con encefalopatía (Reynolds *et al.*, 1989; Imperiale *et al.*, 1990; Daures *et al.*, 1991; Poynard *et al.*, 1991). Sin embargo, los resultados del último metaanálisis realizado por Christensen y Gluud (1995), mediante el ajuste para las variables pronósticas y su posible interacción con el tratamiento, no apoyan el uso de corticoides en estos pacientes, incluyendo el subgrupo con encefalopatía. Una de las posibles causas de estas diferencias es que los resultados obtenidos en los cuatro primeros metaanálisis no son válidos, ya que los resultados de los ensayos analizados no son homogéneos, tal y como requieren los métodos aplicados. Por tanto, la heterogeneidad entre los diferentes ensayos conllevaría el riesgo de un desequilibrio entre los grupos tratamiento y control con respecto a las características de los pacientes, lo que influiría en su evolución. Este riesgo es especialmente considerable en los ensayos con escaso número de pacientes, que son la mayoría de ellos. Así, Christensen y Gluud, utilizando un análisis de regresión logística ponderada (que relaciona el peso estadístico con la potencia estadística del ensayo, en función del número de pacientes y de su evolución), demostraron que el efecto terapéutico de los corticoides se limitaba a los ensayos con menor peso estadístico, y que los ensayos con mayor peso estadístico eran todos claramente negativos. Estos hallazgos también apoyarían la existencia de un sesgo de publicación, es decir, los ensayos con resultados sobre corticoterapia positivos se publican más frecuentemente que los negativos. Asimismo, estos autores también destacan las notables diferencias existentes entre los 13 ensayos evaluados con respecto a numerosas variables descriptivas y, en algunos casos, con un desequilibrio sustancial entre importantes variables pronósticas, como la presencia de encefalopatía, ascitis y bilirrubina, entre los grupos corticoides y control. Sin embargo, tras el ajuste para dicho desequilibrio, el efecto terapéutico global estaba muy lejos de la significación estadística. Tampoco observaron ninguna interacción entre la presencia de encefalopatía y el tratamiento. Esto coincide con el resultado negativo en el subgrupo de pacientes encefalopáticos de los tres ensayos de mayor tamaño y con mayor peso estadístico (de mayor a menor peso estadístico, Mendenhall *et al.*, 1984a; Theodossi *et al.*, 1982; Campra *et al.*, 1973).

Por tanto, la eficacia del tratamiento con corticoides en la hepatitis alcohólica continúa siendo un aspecto muy controvertido. Probablemente los beneficios de este

tratamiento se limiten a un subgrupo de pacientes con hepatitis alcohólica grave, caracterizada por hiperbilirrubinemia importante, coagulopatía grave y desarrollo de encefalopatía espontánea. Sin embargo, para resolver todas estas cuestiones pendientes son necesarios nuevos estudios aleatorizados con muestras homogéneas de un gran número de pacientes.

#### **1.4.2 Tratamiento nutricional de la hepatitis alcohólica**

A pesar de todos los estudios realizados hasta la actualidad, el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave continúa siendo un tema muy controvertido. Uno de los tratamientos utilizados en este grupo de pacientes es la terapia nutricional (Morgan y Mendenhall, 1992). Tal y como se ha comentado anteriormente, la presencia de malnutrición moderada o grave es un hallazgo constante en los pacientes con hepatitis alcohólica. Además, diversos estudios han mostrado una correlación positiva significativa entre la gravedad de la malnutrición y el pronóstico de estos pacientes, por lo que no existen dudas de que los sujetos con hepatitis alcohólica requieren un soporte nutricional. Los estudios realizados en pacientes tanto con hepatitis alcohólica como con cirrosis de otras etiologías han demostrado claramente que el aporte de suplementos nutricionales consigue no sólo una mejora del estado nutricional, sino también de la función hepática de estos pacientes. Así, en un análisis retrospectivo de 536 pacientes varones con hepatitis alcohólica moderada a grave incluidos en varios ensayos terapéuticos multicéntricos se observó una relación clara entre el deterioro de los parámetros nutricionales y la mortalidad a los 6 meses en este grupo de pacientes (Mendenhall *et al.*, 1995). Los pacientes se dividieron en tres categorías de MEP (leve, moderada o grave) y se evaluó la mortalidad a 1, 6 y 12 meses. Los sujetos que a los 30 días del ingreso diferían en un peor o mejor grado de MEP presentaban la misma diferencia de mortalidad a los 6 meses. Es decir, los pacientes con mejora del estado nutricional presentaban una menor mortalidad que los que no habían mejorado. Por otra parte, estos autores observaron que la mortalidad de un grupo de 263 pacientes con HA moderada y grave se correlacionaba con la ingestión calórica, siendo significativamente superior en los sujetos con una ingestión calórica inadecuada (51%), en comparación con los que habían recibido más de 2500 Kcal/día (19%) (Mendenhall *et al.*, 1993).

Con estos resultados se han realizado numerosos ensayos clínicos sobre los efectos terapéuticos de diversos regímenes nutricionales en pacientes con hepatitis alcohólica.

#### 1.4.2.1 Suplementos dietéticos por vía oral

Diversos estudios han permitido evaluar la capacidad de los suplementos dietéticos orales para mejorar el estado nutricional de los pacientes con hepatopatía alcohólica, así como en la hepatitis alcohólica. Con respecto al primer grupo de pacientes alcohólicos con insuficiencia hepática de moderada a grave, la alimentación oral con dietas de hasta 40 Kcal/Kg de peso/día y 1,8 g proteínas/Kg/día durante aproximadamente 1 mes fue bien tolerada y corrigió muchas de las alteraciones metabólicas de estos pacientes. Así, se observó un balance nitrogenado positivo y una mejora significativa de la masa corporal grasa con normalización del metabolismo de diversos sustratos, incluyendo un aumento de la oxidación de los hidratos de carbono, un descenso de la oxidación lipídica y un incremento de las reservas corporales de grasa. Sin embargo, los efectos del aporte dietético sobre la mejora de la función hepática fueron más contradictorios (Nielsen *et al.*, 1995; Campillo *et al.*, 1997).

En el grupo de pacientes con hepatitis alcohólica grave se han realizado dos estudios comparando el aporte nutricional oral solo o asociado con un esteroide anabolizante, la oxandrolona (Mendenhall *et al.*, 1984a; Mendenhall *et al.*, 1993). El primer estudio, que incluyó 263 pacientes varones con HA (131 con HA grave y 132 con HA moderada) divididos en tres grupos, mostró que el grupo tratado con 80 mg/día de oxandrolona durante 1 mes y una dieta hospitalaria *ad libitum* presentó una supervivencia a los 6 meses superior, en comparación con los grupos tratados con prednisolona o placebo. Sin embargo, estas diferencias sólo se observaron en el grupo de pacientes con HA moderada, y todos ellos presentaron algún grado de malnutrición energético-proteica. Un análisis retrospectivo de estos datos mostró que la supervivencia en el grupo oxandrolona dependía de una ingestión alimentaria *ad libitum* superior a 2500 Kcal/día. Así, en los pacientes con MEP moderada y una ingestión calórica adecuada (>2500 Kcal/día), el tratamiento con oxandrolona disminuyó la mortalidad a los 6 meses (4 frente al 28% con placebo), mientras que en los que no alcanzaban dicha ingestión calórica no se observó ningún efecto sobre la mortalidad (30 frente al 33%). Sin embargo, en el grupo con MEP grave, la oxandrolona no mostró ningún efecto sobre la supervivencia. Estos mismos resultados se obtuvieron en el segundo estudio de seguimiento con 273 pacientes con HA (60% moderada y 40% grave, según la FD). La mitad de los pacientes recibieron tratamiento activo con oxandrolona (80 mg/día) asociado a una dieta hiperproteica e hipercalórica con aminoácidos de cadena ramificada, que aportaba 60 g de proteínas y 1600 Kcal/día, durante 1 mes, tras lo cual se disminuyó la dosis de oxandrolona a 40 mg/día y los suplementos dietéticos a 1200 Kcal/día, durante 2 meses más. La otra mitad de los pacientes recibió placebo acompañado de suplementos

nutricionales hipocalóricos e hipoproteicos (6,8 g/día de proteínas y 264 Kcal/día, durante el primer mes, seguido por 5,1 g/día y 198 Kcal/día, durante los 2 meses siguientes). Todos los pacientes consumieron, además, una dieta *ad libitum*. Al igual que en el estudio previo, la mortalidad al mes y a los 6 meses fue significativamente diferente en los pacientes que presentaban MEP moderada y que recibieron tratamiento activo (9,4 y 20,9%, respectivamente), en comparación con el grupo placebo (20,3 y 37,3%, respectivamente). En este grupo con MEP moderada, el tratamiento activo también se asoció con una mejora de la función hepática y del grado de malnutrición (FD e índice de MEP estables o mejores que al ingreso en el 72% de los casos, en comparación con el 52% en el grupo placebo). Sin embargo, en los pacientes con MEP grave no se observó ninguna mejora entre ambos grupos.

En resumen, el beneficio de los suplementos nutricionales orales en los pacientes con hepatitis alcohólica grave depende, fundamentalmente, de una ingestión calórica y proteica adecuada. Sin embargo, muchos de estos pacientes están anoréxicos, por lo que dichos suplementos orales únicamente serían útiles en los pacientes que presentan un apetito adecuado, los cuales, a su vez, tienen una mayor probabilidad de poseer una HA moderada o leve.

#### **1.4.2.2 Nutrición enteral**

La administración enteral de dietas líquidas mediante sonda nasogástrica se considera uno de los soportes nutricionales artificiales más fisiológicos, y es especialmente adecuado en los pacientes con hepatitis alcohólica grave, ya que asegura el aporte de una determinada cantidad de nutrientes a estos pacientes anoréxicos. Además, también permite ajustar la ingestión calórica a los requerimientos nutricionales que, debido al estado hipermetabólico en el que se encuentran estos pacientes, suelen ser elevados.

En los últimos 20 años se han publicado numerosos estudios sobre nutrición enteral en pacientes con insuficiencia hepática con o sin hepatitis alcohólica asociada (Tabla 8). Dentro de este último grupo destaca el estudio realizado por Cabré *et al.* (1990) en 35 pacientes cirróticos que se distribuyeron al azar para recibir nutrición enteral (una fórmula con 2115 Kcal/día, incluyendo 71 g de proteínas, enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada y triglicéridos de cadena media) como único soporte nutricional o una dieta hospitalaria hiposódica estándar, durante 3 semanas. En los pacientes que recibieron nutrición enteral se observó una mejora significativa en los parámetros de función hepática (albúmina sérica e índice de Child), así como en la mortalidad hospitalaria con

respecto a los controles (12 frente al 47%). Sin embargo, la evolución de los parámetros antropométricos fue similar en ambos grupos. Una posible explicación de estos resultados es que la nutrición enteral podría inducir cambios metabólicos y nutricionales no detectables con los parámetros nutricionales utilizados en este estudio. Asimismo, se ha observado que la nutrición enteral ejerce un efecto trófico sobre la mucosa intestinal, contribuyendo a aumentar la integridad de la misma y a disminuir el paso de endotoxina y la translocación bacteriana a través de la pared intestinal, lo que ocasionaría una menor incidencia de complicaciones sépticas en estos pacientes.

Se obtuvieron resultados similares en otros dos estudios en pacientes con hepatitis alcohólica (Soberon *et al.*, 1987; Kearns *et al.*, 1992). El primero de ellos evaluó los efectos de la nutrición enteral sobre la malabsorción intestinal y el metabolismo en 14 pacientes con hepatitis alcohólica moderada y grave divididos en dos subgrupos, uno tratado con una dieta hospitalaria convencional y el otro con una fórmula enteral hiposódica de alta densidad (2 Kcal/ml, de las cuales el 40% fueron hidratos de carbono, el 45% grasas [12% en forma de triglicéridos de cadena media] y el 15% proteínas), que proporcionó 35 Kcal y 1,25 g de proteínas por Kg de peso corporal. A pesar de la escasa duración del tratamiento nutricional (10 días) todos los pacientes que recibieron nutrición enteral presentaron una mejora significativa, con respecto a sus valores basales, de la ingestión energética y proteica, así como de la digestibilidad de calorías, grasas y proteínas totales, además de un aumento del balance nitrogenado, sin afectar al grado de encefalopatía o de ascitis. Sin embargo, no se observaron diferencias en el estado nutricional ni en los cambios de la función hepática entre ambos grupos, probablemente

**Tabla 8. Estudios que evalúan la nutrición enteral en la hepatopatía alcohólica**

Autor y año	Pac. (n)	Durac. tto. (días)	Grupo tratamiento	Grupo control	Mortalidad
Galambos <i>et al.</i> , 1979	16	16-42	Dieta estándar + NE o hiperalimentación IV	Ninguno	0
Smith <i>et al.</i> , 1982	10	10-60	2000-3716 kcal/día; 76-143 g prot/día	Dieta hospitalaria estándar	0
Keohane <i>et al.</i> , 1983	10	3-23	Hepatic-aid®; hasta 80 g prot/día*	Dieta hospitalaria estándar	2
McGhee <i>et al.</i> , 1983	4	11	20 g prot (caseína) + 30 g Hepatic-aid®/día*	50 g/día de prot (caseína)	0
Simko, 1983	15	90	Dieta ambulatoria suplementada con Hepatic-aid®*	Dieta ambulatoria suplementada con placebo	0
Mendenhall <i>et al.</i> , 1985	57	30	Dieta hospitalaria estándar (2500 kcal/día) + Hepatic-aid® (2200 kcal/día)	Dieta hospitalaria estándar	3/18 T 7/34 C (NS)
Christie <i>et al.</i> , 1985	8	12	Travasorb hepatic® (50% de prot como AACR)†	Dieta estándar + dosis progresivas de caseína (Ensure®) (18% de prot como AACR)	1
Calvey <i>et al.</i> , 1985	64	21	Dieta estándar (2000 kcal/día; 80 g prot/día) + 65 g/día de dieta estándar o AACR	Dieta estándar	16/42 T 7/22 C (NS)
Okita <i>et al.</i> , 1985	10	4	40 g prot suplementados con 40 g NE enriquecida con AACR/día	2100 kcal/día; 80 g prot/d	0
Soberon <i>et al.</i> , 1987	14	6	Isocal-HCN (35 kcal/kg/día; 45% grasa; 15% prot; 40% HC)	Dieta estándar (35 kcal/kg; 1,25 g prot/kg), 3 días	3/8 T 0/6 C
Yoshida <i>et al.</i> , 1989	224	7-62 meses	Dieta control + 16 g de AACR/día	80 g prot/día	NS a 1 y 5 años; sign. a 2-4 años en T
Cabré <i>et al.</i> , 1990	35	23-25	2115 kcal/día, 71 g proteínas enriquecidos con AACR	Dieta hospitalaria hiposódica	2/16 T 9/19 C (p = 0,02)
Marchesini <i>et al.</i> , 1991	64	90	Dieta estándar + 0,24 g/kg de AACR	Dieta estándar con suplementos de caseína (0,175 g/kg)	0
Kearns <i>et al.</i> , 1992	31	28	Dieta estándar suplementada con caseína (40 kcal/kg/día; 1,5 g/kg prot)	Dieta estándar	NS (10/31) (13 semanas seguimiento)
Mendenhall <i>et al.</i> , 1993	273	90	Dieta estándar + Hepatic-aid® con 1200-1600 kcal/día y 45-60 g prot/día (46% AACR) + oxandrolona	Dieta estándar + suplementos (5,1-6,8 g prot/día y 198-264 kcal/día) + placebo	6/64 T vs. 14/67 C‡ (MEP mod)

Las zonas sombreadas corresponden a los estudios realizados en pacientes con hepatitis alcohólica. El resto de los estudios incluyeron pacientes cirróticos y con hepatopatía alcohólica.

\* Hepatic-aid® es una fórmula con 1,2 kcal/ml, 172 g/l de hidratos de carbono, 37 g/l de grasas y 45 g/l de proteínas (con un alto contenido en AACR [46%] y escasa cantidad de aminoácidos aromáticos).

† Travasorb Hepatic® es una fórmula hiperproteica enriquecida en AACR, con 1,1 kcal/ml, 366 g/l de hidratos de carbono, 46 g/l de grasas y 46 g/l de proteínas.

‡ A los 6 meses sí se observaron diferencias significativas en la mortalidad (13/64 en el grupo T vs. 25/67 en el grupo C; p <0,037). Sin embargo, el diseño del estudio no permite diferenciar entre el efecto del tratamiento nutricional y el de la oxandrolona.

**Abreviaturas:** AACR = aminoácidos de cadena ramificada. C = grupo control. Durac. Tto = Duración del tratamiento. HC = hidratos de carbono. IV = intravenosa. MEP mod = malnutrición energético proteica moderada. NE = nutrición enteral. NS = no significativo, estadísticamente. Pac = pacientes. Prot = proteínas. Sign = significativo estadísticamente. T = tratamiento nutricional.

Adaptado de Nompleggi *et al.*, 1994.

debido a la corta duración del tratamiento. En cuanto a la supervivencia, el análisis de la mortalidad a corto plazo indica que los pacientes incluidos en el grupo con nutrición presentaron un peor pronóstico, lo que explica que, en este grupo, se produjeran tres muertes en las 2 primeras semanas del estudio, frente a ninguno en el grupo control.

En un estudio controlado realizado por Kearns *et al.* (1992) en 31 pacientes con hepatitis alcohólica se utilizó una fórmula enteral y un protocolo similares, con la excepción de un mayor periodo de tratamiento (1 mes). Los 16 pacientes tratados con nutrición enteral presentaron una mejora del grado de encefalopatía, en comparación con el grupo control, a pesar de diferencias significativas en la ingestión proteica y de unos requerimientos similares de lactulosa en ambos grupos. Asimismo, en el grupo tratado con nutrición se observó una mejora significativamente más rápida de la función hepática (mejora del aclaramiento de antipirina y de bilirrubina). No se observaron diferencias en la evolución de los parámetros antropométricos, con excepción del peso, que experimentó una disminución significativamente más marcada en el grupo control. Con respecto a la supervivencia, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque sí una tendencia a una mejor supervivencia a las 2 y 5 semanas en los pacientes que recibieron nutrición, aunque es muy probable que esto se deba a un error estadístico de tipo II, ya que se necesitaría una cohorte de 120 pacientes para obtener diferencias estadísticas.

Estos estudios contrastan con los resultados obtenidos en 52 pacientes con hepatitis alcohólica moderada a grave por Mendenhall *et al.* (1985). Treinta y cuatro de estos pacientes (controles) recibieron durante 1 mes una dieta hospitalaria de 2500 Kcal *ad libitum*, mientras que 18 fueron tratados además con una fórmula enteral enriquecida con aminoácidos de cadena ramificada (AACR) que proporcionaba 3200 Kcal/día y 1,5 g de proteínas/Kg de peso. La mortalidad hospitalaria al mes fue similar en ambos grupos (16,7% en el grupo tratado frente al 20,6% en los controles). Con respecto al estado nutricional, los pacientes tratados con nutrición enteral mostraron a los 30 días una mejora significativa en seis de nueve parámetros nutricionales (albúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol, recuento linfocitario, perímetro muscular del brazo y pruebas de hipersensibilidad cutánea), comparada con una mejora de tan sólo dos parámetros nutricionales (albúmina y linfocitos totales) y un deterioro en tres parámetros (porcentaje de peso ideal, perímetro muscular del brazo y pliegue cutáneo del tríceps) en el grupo control. En el análisis comparativo entre ambos grupos sólo se observaron diferencias significativas en dos de estos parámetros: el porcentaje del peso ideal y el perímetro muscular del brazo, asociados con la deprivación calórica (marasmo). Con respecto a los parámetros clínicos y bioquímicos de función hepática, se observó una

mejora significativa con respecto a los valores basales, pero sin apreciarse diferencias entre ambos grupos.

Por último, otros estudios han utilizado fórmulas especializadas enriquecidas en AACR tanto en pacientes cirróticos (Keohane *et al.*, 1983; McGhee *et al.*, 1983; Simko, 1983; Christie *et al.*, 1985; Okita *et al.*, 1985; Yoshida *et al.*, 1989; Marchesini *et al.*, 1991) como con hepatitis alcohólica (Calvey *et al.*, 1985), con resultados divergentes. En general, en los estudios que evaluaron dicho parámetro, se observó un balance nitrogenado positivo, y en dos de ellos (Keohane *et al.*, 1983; Marchesini *et al.*, 1991) se observó una clara mejora de la encefalopatía hepática. Con respecto a la supervivencia, sólo uno de los múltiples estudios realizados (Yoshida *et al.*, 1989) mostró diferencias significativas con respecto al grupo control. Incluso en este estudio, en el que algunos pacientes recibieron AACR durante al menos 6 meses, la disminución de la mortalidad se observó desde los 2 a los 4 años, pero no al año ni a los 5 años.

#### **1.4.2.3 Nutrición parenteral**

La gran mayoría de los estudios en los que se ha evaluado el soporte nutricional parenteral se realizaron en pacientes malnutridos con hepatitis alcohólica (Tabla 9). Todos los ensayos terapéuticos realizados hasta la actualidad se han centrado en la administración de suplementos nutricionales a través de una vena central o periférica, de forma aislada o asociados a una ingestión oral *ad libitum* (de 30 Kcal/Kg/día y 1 g/Kg/día de proteínas), y en ninguno se han evaluado los efectos de la nutrición parenteral total.

Los estudios iniciales realizados por el grupo de Galambos proporcionaron las primeras evidencias de que la administración de soluciones hiperosmolares por vía intravenosa con 80 g de proteínas en forma de aminoácidos durante períodos de hasta 1 mes no aumentaba el riesgo de encefalopatía (Galambos *et al.*, 1979) y, además, mejoraba significativamente la concentración de bilirrubina (desde  $9,9 \pm 2$  mg/dl al ingreso hasta  $2,9 \pm 0,4$  mg/dl tras 1 mes de tratamiento nutricional, en comparación con  $9,7 \pm 3,2$  a  $8,6 \pm 2,8$  mg/dl, respectivamente, en el grupo control) y albúmina (de  $28 \pm 1$  a  $33 \pm 2$  g/L en el grupo tratado frente a  $29 \pm 2$  a  $28 \pm 2$  g/L, respectivamente, en el grupo control), así como la mortalidad con respecto al grupo control (4/18 controles murieron

**Tabla 9. Estudios sobre nutrición parenteral en la hepatitis alcohólica**

Autor y año	Pacientes (n)	Duración tto. (días)	Grupo tratamiento*	Grupo control	Mortalidad
Nasrallah y Galambos, 1980	34	28	Dieta estándar (3000 kcal, 100 g prot/día), 70-85 g/día de AA estándar	Dieta estándar. Ingesta real: 1400 kcal/día	0/17 T 4/18 C (p = 0,06)
Diehl <i>et al.</i> , 1985 <sup>†</sup>	15	30	Dieta estándar, 52 g AA estándar, 130 g de glucosa/día	Dieta estándar. Ingesta real: 3000 kcal, 98-139 g prot/día	0/5 T 0/10 C
Naveau <i>et al.</i> , 1986 <sup>‡</sup>	40	28	Dieta estándar (2800 kcal/día), 88 g/día de AA estándar	Dieta estándar (2800 kcal, 80 g prot/día), Ingesta real: 2100 kcal, 67 g prot/día	1/20 T 1/20 C
Achord, 1987	28	21	Dieta estándar (2800 kcal, 100 g prot/día), 42,5 g/día de AA estándar	Dieta estándar. Ingesta real: >1200 kcal/día	1/14 T 3/14 C
Simon y Galambos, 1988	34	28	Dieta estándar + Ensure <sup>®</sup> (3200 kcal, 132 g prot/día), 70 g de AA estándar, 100 g de glucosa, 50 g de lípidos/día	Dieta estándar y Ensure <sup>®</sup> (un envase en cada comida)	4/10 T 3/12 C <sup>§</sup>
Bonkovsk y <i>et al.</i> , 1991 <sup>¶</sup>	39	21	Dieta estándar (2100 kcal, 70 g prot/día), 70 g de AA estándar, 100 g de glucosa/día	Dieta estándar. Ingesta real: 1500-1800 kcal, 55-60 g prot/día	0/19 T 0/20 C
Mezey <i>et al.</i> , 1991	54	30	Dieta estándar, 52 g AA estándar, 130 g glucosa/día	Dieta estándar y 130 g de glucosa IV. Ingesta real: 1400 kcal, 56 g prot/día.	6/28 T 5/26 C

\* Todos los suplementos nutricionales se administraron en una vena periférica, excepto en el estudio de Naveau *et al.*, que se utilizó una vena central.

<sup>†</sup> Pacientes con hepatitis alcohólica no grave diagnosticada por biopsia.

<sup>‡</sup> Sólo 4/20 del grupo T y 5/20 del grupo C tenían hepatitis alcohólica.

<sup>§</sup> Todos los pacientes se estratificaron según la gravedad de la hepatitis alcohólica en moderada o grave, observándose un beneficio terapéutico sólo en los que presentaban HA grave.

<sup>¶</sup> La mitad de los pacientes de cada grupo recibieron, además, oxandrolona.

Abreviaturas: AA = aminoácidos. C = control. Prot = proteínas. T = tratamiento. Tto = tratamiento.

Adaptado de Nompelli *et al.*, 1994.

frente a 0/17 muertes en el grupo nutricional) (Nasrallah y Galambos, 1980). Asimismo, en otro estudio posterior realizado por Simon y Galambos (1988), la estratificación de los pacientes en HA moderada (n = 12) y grave (n = 22) tratados con nutrición parenteral (seis y 10 en cada grupo, respectivamente) mostró una mejora más rápida de las pruebas de función hepática (bioquímicas, capacidad de eliminación y aclaramiento hepático de galactosa) en el grupo con HA grave, sin observarse ningún efecto sobre la mortalidad precoz en este grupo (siete muertes, cuatro en el grupo nutrición parenteral y tres en el grupo con dieta estándar). Otros autores también observaron un efecto significativo de la nutrición parenteral sobre la disminución de la bilirrubina sérica y una mejora de los parámetros nutricionales y de las proteínas viscerales (Naveau *et al.*, 1986). Dos estudios en pacientes con hepatitis alcohólica leve a moderada evaluados mediante biopsia hepática mostraron una mejora histopatológica tras la infusión de soluciones ricas en aminoácidos durante 1 mes: en uno de ellos disminuyó la esteatosis

(Diehl *et al.*, 1985) y en el otro, el número de cuerpos hialinos de Mallory (Achord, 1987).

Estos resultados coinciden con otro estudio realizado posteriormente por Bonkovsky *et al.* (1991, a y b) en 39 pacientes con hepatitis alcohólica grave, en el que se comparaba la administración de una solución con 70 g de aminoácidos y 100 g de glucosa a través de una vena periférica, asociada o no con oxandrolona oral (20 mg/6 horas), con una dieta hospitalaria estándar. La nutrición parenteral mejoró significativamente la concentración de proteínas viscerales, el balance nitrogenado, el perfil de aminoácidos plasmáticos y la función hepática (capacidad de eliminación de galactosa), mientras que la suplementación con oxandrolona no mostró ningún beneficio adicional. Todos los pacientes incluidos completaron el periodo de estudio (35 días).

En otro amplio ensayo publicado en esta misma época (Mezey *et al.*, 1991) sobre el soporte nutricional en pacientes con HA grave (FD clásica  $>85$ ) se obtuvieron resultados similares. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: durante 1 mes, 28 sujetos recibieron nutrición parenteral con 50 g de aminoácidos y 130 g de glucosa, que aportaba 700 Kcal adicionales a una dieta oral *ad libitum* de 1350 Kcal/día, y 26 pacientes recibieron sólo los suplementos de glucosa, con una dieta oral similar. En el grupo tratado con nutrición parenteral, en comparación con el grupo control, se observó una mejora significativa del balance nitrogenado y de la concentración de proteínas viscerales, así como de la función hepática evaluada mediante la función discriminante y el aclaramiento de aminopirina. Con respecto a los parámetros antropométricos, el peso corporal y el perímetro muscular del brazo no variaron, aunque el pliegue cutáneo del tríceps mejoró de forma similar en ambos grupos. Finalmente, y coincidiendo con el resto de los estudios realizados hasta la actualidad, las tasas de mortalidad al mes (20%) y a los 2 años (40%) fueron similares en ambos grupos. La ausencia de diferencias en la mortalidad coincide con la obtención de un balance nitrogenado positivo en ambos grupos, considerado un factor clave determinante de la supervivencia hospitalaria en pacientes con hepatitis alcohólica (Calvey *et al.*, 1985).

En resumen, la presencia de malnutrición es constante en todos los pacientes con hepatitis alcohólica grave, y el soporte nutricional constituye una de las herramientas terapéuticas fundamentales en estos sujetos. La prescripción nutricional debe incluir un aporte de calorías totales de, al menos, 1,2 veces el gasto energético basal, lo que supone 30 Kcal/Kg de peso/día. La ingestión proteica debe ser, como mínimo, de 1 g/Kg de peso/día, con el 30-35% de las calorías totales en forma de grasa y el resto (50-55%) en hidratos de carbono. La vía de administración preferida es la vía oral, aunque, tal y como

se ha comentado anteriormente, la mayoría de estos pacientes presentan una ingestión energético-proteica inadecuada, por lo que la nutrición enteral total se convierte en la vía de elección. Si ésta no es posible, puede utilizarse la vía intravenosa periférica, evitando en lo posible la nutrición parenteral a través de una vía central, debido al alto riesgo de complicaciones sépticas en estos pacientes. El tratamiento nutricional es bien tolerado y se ha demostrado que no exacerba ni precipita la aparición de encefalopatía hepática o retención de líquidos. Por otra parte, el soporte nutricional revierte el estado catabólico que presentan estos pacientes y produce una mejora más rápida de los parámetros nutricionales, así como de las pruebas analíticas y clínicas de función hepática. Es muy probable que estos beneficios conlleven una mejora de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con hepatitis alcohólica, aunque son necesarias nuevas investigaciones para responder a esta última cuestión.

### 1.4.3 Otros tratamientos de la hepatitis alcohólica

#### 1.4.3.1 *Propiltiouracilo*

Diversos estudios experimentales han demostrado que la exposición crónica al alcohol aumenta el consumo de oxígeno hepático, dando lugar al desarrollo precoz de lesiones hepáticas centrolobulillares, donde la oxigenación tisular es menor (Israel *et al.*, 1975). El propiltiouracilo (PTU), al menos en teoría, puede reducir las demandas de oxígeno al disminuir el estado hipermetabólico de estos animales. Además, recientemente se han investigado los efectos de este fármaco sobre los neutrófilos, sugiriéndose que el efecto beneficioso del PTU se debe a su actividad antiinflamatoria, al inhibir la mieloperoxidasa de los neutrófilos (Ross *et al.*, 1998). Sin embargo, los estudios realizados en humanos no son tan claros. Hasta la fecha se han realizado tres estudios clínicos, de los cuales sólo uno incluyó pacientes con hepatitis alcohólica grave (Hallé *et al.*, 1982). En este estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego, los resultados con PTU a corto plazo fueron negativos tanto sobre la morbimortalidad como sobre la función hepática, aunque la muestra estudiada era pequeña ( $n = 67$ ), y podría existir un error estadístico de tipo II. Los otros dos estudios mostraron un mejoramiento a corto plazo en los parámetros clínicos y de función hepática (Orrego *et al.*, 1979) y una reducción del 60% en la mortalidad a los 2 años secundaria a hepatopatía alcohólica (Orrego *et al.*, 1987a). En los pacientes con hepatitis alcohólica incluidos en el último estudio (70 con placebo y 90 con PTU), la tasa acumulada de mortalidad a los 2 años disminuyó desde el 30% en el grupo placebo hasta el 13% en el grupo PTU ( $p = 0,05$ ).

#### **1.4.3.2 Insulina/glucagón**

En 1981, Baker *et al.* publicaron los resultados de un estudio aleatorizado, controlado y a doble ciego en 50 pacientes con hepatitis alcohólica tratados con infusiones diarias de insulina y glucagón o dextrosa, en el que se observó una mejora significativa de la supervivencia a corto plazo en el grupo con tratamiento hormonal. El posible mecanismo responsable de este hecho era una estimulación de la regeneración hepática en estos pacientes. Sin embargo, 10 años después, otros dos estudios aleatorizados y controlados que incluyeron un total de 158 pacientes con HA grave demostraron que la infusión de insulina y glucagón no solo no ejercía ningún efecto beneficioso en estos pacientes sino que además podía inducir efectos secundarios graves e, incluso, mortales (Bird *et al.*, 1991; Trinchet *et al.*, 1992).

#### **1.4.3.3 S-adenosil-metionina y N-acetilcisteína**

La S-adenosil-L-metionina (SAM) es la forma activada de la metionina y desempeña un papel clave en la transaminación y trans-sulfuración, así como en el metabolismo de los fosfolípidos de membrana. El consumo prolongado de alcohol se asocia con una depleción hepática de la SAM en primates, y se ha observado que esta sustancia restaura el GSH mitocondrial y ejerce una función protectora sobre el hígado en ratas expuestas a alcohol. Se han realizado dos estudios clínicos en pacientes con hepatopatía alcohólica, de los cuales el primero (Vendemiale *et al.*, 1989) mostró evidencias de repleción de la concentración de GSH hepática, inicialmente disminuida, y en el segundo (Mato *et al.*, 1999) se observó una disminución de la mortalidad a los 2 años en el subgrupo de pacientes con una mejor función hepática (Child A y B).

Por otra parte, algunos estudios experimentales han mostrado que la SAM y la N-acetilcisteína (NAC) disminuyen la síntesis *in vitro* de TNF y del factor nuclear B (NF B) en los monocitos de pacientes con HA, lo cual podría representar un efecto beneficioso adicional de estas sustancias en el tratamiento de la HA (Daniell *et al.*, 1999). En este sentido, existe un estudio realizado en 31 pacientes con HA diagnosticados mediante biopsia (19 de ellos con HA grave, según la FD de Maddrey) y tratados con NAC (600-1200 mg/día) durante 6-12 meses, tras lo cual, se observó una mejora

significativa de los parámetros de función hepática y una reducción de la estancia hospitalaria (Kordecki y Niedzielin, 1997).

#### **1.4.3.4 Fosfatidilcolina**

Los estudios efectuados en membranas celulares hepáticas de animales expuestos a un consumo crónico de alcohol han mostrado que se producen cambios en los fosfolípidos y en la actividad metiltransferasa de la fosfatidiletanolamina hepática. Debido a estos hallazgos, se iniciaron estudios en primates con lesión hepática inducida por alcohol a los que se les administró una dieta líquida suplementada con fosfolípidos poliinsaturados y fosfatidilcolina (PPC) purificada (Lieber *et al.*, 1990). Los efectos beneficiosos de la PPC parecen ser multifactoriales, aumentando la reabsorción de tejido fibroso mediante la estimulación de la actividad colagenasa (Li *et al.*, 1992) y disminuyendo el estrés oxidativo (Lieber *et al.*, 1997). En la actualidad, este fármaco se está investigando en un ensayo clínico multicéntrico (Estudio de la Administración de Veteranos) en EE.UU.

#### **1.4.3.5 IGF-1**

Las últimas investigaciones sugieren que la disminución de la producción hepática del factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF-1) podría intervenir en gran parte de los cambios metabólicos y nutricionales observados en la hepatopatía alcohólica. Así, la disminución del IGF-1 estimula la síntesis hipofisaria de GH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. Las consecuencias metabólicas del aumento de GH incluyen resistencia a la insulina y disminución de la utilización de glucosa, mientras que la disminución de la secreción hepática de IGF-1 conduciría al desgaste muscular (Blomsma *et al.*, 1997).

Diversos estudios realizados en cirróticos alcohólicos han sugerido una relación entre la gravedad de la hepatopatía, las concentraciones de IGF-1 y el pronóstico de estos pacientes, debido a los efectos deletéreos de la disminución del IGF-1 sobre el estado nutricional (Caufriez *et al.*, 1991; Moller *et al.*, 1996). Así, al analizar los resultados de un subgrupo de 94 varones con hepatitis alcohólica, procedentes de un amplio estudio

multicéntrico, se observaron excelentes correlaciones entre las concentraciones de IGF-1 y la MEP, así como con el índice creatinina/altura y el perímetro muscular del brazo. Además, el IGF-1 también se correlacionó inversamente con la gravedad de la insuficiencia hepática, valorada mediante la función discriminante de Maddrey; la correlación del IGF-1 con el estado de MEP se mantuvo tras el ajuste para la variable función hepática (Mendenhall *et al.*, 1989).

Los últimos estudios experimentales realizados en ratas alcohólicas malnutridas han mostrado una recuperación más rápida y una ingestión calórica adecuada con la administración de IGF-1 (Mendenhall *et al.*, 1997).

En resumen, todas estas evidencias clínicas y experimentales deberán comprobarse mediante la realización de ensayos clínicos futuros que evalúen la eficacia de la administración de IGF-1 recombinante asociada a un soporte nutricional adecuado en pacientes con hepatitis alcohólica.

#### **1.4.3.6 Terapia anti-TNF**

En los últimos años se han investigado múltiples intervenciones terapéuticas basadas en los diversos mecanismos patogénicos de la hepatitis alcohólica. Una de estas estrategias está orientada a controlar la inflamación y la lesión celular hepática, dos procesos claves en el desarrollo de hepatitis alcohólica.

Se han propuesto varios mecanismos de lesión hepática alcohólica, entre los que destaca la aparición de endotoxina procedente del intestino, la cual actuaría sobre las células de Kupffer estimulando la liberación de citocinas. Por este motivo, se han realizado diversos estudios experimentales para inhibir los efectos del alcohol sobre las células de Kupffer. Estos efectos incluyen la activación de macrófagos mediante gadolinio (Adachi *et al.*, 1994), así como estrategias más selectivas con inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (naproxeno), inhibidores de los canales del calcio y bloqueadores de los canales aniónicos de las células de Kupffer para disminuir la producción de TNF-. Con respecto a los antagonistas del calcio, los resultados obtenidos en animales de experimentación y en pacientes con HA (n = 62), utilizando nimodipino y amlodipino,

respectivamente, muestran que estos agentes inhiben la activación de las células de Kupffer mediada por endotoxina en ratas (Iimuro *et al.*, 1996), pero no se ha observado ningún efecto terapéutico significativo en los pacientes con HA con respecto al placebo (Bird *et al.*, 1998).

Otro de los fármacos ensayados con el objetivo de disminuir la síntesis de TNF y citocinas es la pentoxifilina. Los dos estudios realizados en 118 pacientes con HA grave muestran que la administración oral de pentoxifilina, en comparación con placebo, mejora la supervivencia a corto plazo en relación a un descenso significativo en el desarrollo de síndrome hepatorrenal (McHutchison *et al.*, 1991; Akriviadis *et al.*, 1997).

Diversos estudios experimentales han mostrado que los ácidos biliares poseen una acción hepatoprotectora frente a diversos tipos de lesiones. Por este motivo, se han investigado los efectos del ácido taouroursodesoxicólico en ratas alimentadas con alcohol, observándose que esta sustancia ejerce un efecto protector frente a la citotoxicidad hepática inducida por TNF, mediante la restauración de las reservas de GSH mitocondrial deplecionadas por la ingestión crónica de alcohol (Colell *et al.*, 1999).

Otra estrategia terapéutica utilizada recientemente en otras patologías, como la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide, es la administración de anticuerpos anti-TNF. Su utilización en animales de experimentación ha mostrado un efecto protector frente a la lesión hepática alcohólica (Iimuro *et al.*, 1997). Otras posibilidades son el empleo de oligonucleótidos antisentido dirigidos contra el ARN de transcripción del TNF-, inhibiendo así su síntesis, y de receptores solubles de TNF. Finalmente, también se ha investigado el posible valor de otros factores protectores contra la lesión hepática inducida por TNF, tales como interleucina-1 y óxido nítrico (Bohlinger *et al.*, 1995).

#### **1.4.3.7 Tratamiento del estrés oxidativo**

Otro de los mecanismos patogénicos importantes en la hepatitis alcohólica es el estrés oxidativo. El tratamiento de dicho proceso puede orientarse hacia la disminución de los productos reactivos del oxígeno, con la utilización de inhibidores del citocromo P450 2E1 (Morimoto *et al.*, 1995), o bien estimulando la capacidad antioxidante y protectora

de la membrana mediante la restauración del GSH mitocondrial o la estabilización de los lípidos de membrana. Con respecto a este último mecanismo se han ensayado numerosas sustancias con propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras en animales de experimentación, tales como silimarina, (+)-cianidanol-3, ácido tióctico, vitamina E y selenio, pero sin resultados convincentes en el tratamiento de los pacientes con hepatopatía alcohólica.

#### **1.4.3.8 *Trasplante hepático***

En 1983, la conferencia de consenso de los National Institutes of Health estadounidenses acordó que era apropiado considerar a los pacientes abstinentes con hepatopatía alcohólica en fase terminal candidatos para el trasplante hepático. En 1988, Starzl *et al.* publicaron los primeros resultados de una cohorte de 42 pacientes alcohólicos transplantados y, posteriormente, otros centros publicaron resultados similares. La conclusión de todos estos estudios es que el trasplante hepático en estos pacientes presenta resultados similares o, incluso, mejores que en pacientes con otras causas de cirrosis. Así, la supervivencia postransplante es casi del 80% al año y del 70% a los 5 años (Poynard *et al.*, 1999). Por este motivo, podría ser un tratamiento eficaz en aquellos pacientes que sobreviven a un episodio de hepatitis alcohólica grave y que presentan una insuficiencia hepatocelular grave a pesar de la abstinencia alcohólica. Shakil *et al.* (1997) han evaluado retrospectivamente la evolución de nueve pacientes transplantados con HA grave (FD de Maddrey >32), de los cuales ocho presentaban una cirrosis subyacente. La supervivencia a largo plazo fue similar a la de otros pacientes alcohólicos transplantados, a pesar incluso de la recidiva de la ingestión enólica. Este último aspecto es uno de los muchos argumentos en contra para trasplantar a estos pacientes, consideraciones que se discutieron en la conferencia de consenso realizada en París en 1993, concluyéndose que las indicaciones del trasplante hepático en la cirrosis alcohólica se limitaban a “pacientes cuya enfermedad hepática permanecía siendo grave a pesar de la abstinencia alcohólica, sin ningún consenso sobre el periodo ideal de abstinencia: 3 a 6 meses o más”. En este sentido, los resultados de un estudio sobre la recidiva del alcoholismo en 53 pacientes transplantados indican que, incluso en los pacientes con recidiva de la ingestión enólica (cuya tasa en este estudio fue del 32%), la

supervivencia y las complicaciones relacionadas con la terapia inmunosupresora después del trasplante fueron similares a las de los pacientes no alcohólicos y a las de los pacientes abstinentes (Pageaux *et al.*, 1999).

## **2 JUSTIFICACIÓN**

La hepatitis alcohólica (HA) es un síndrome clínicopatológico secundario a una ingestión excesiva y prolongada de alcohol, que se caracteriza por sus hallazgos anatomopatológicos con necrosis hepatocelular e infiltrado inflamatorio polimorfonuclear. La evolución de la HA depende de la gravedad de la enfermedad, con un espectro clínico muy amplio. Así, mientras las formas leves se solucionan fácilmente con el cese de la ingestión enólica, el curso clínico de los pacientes con HA grave es mucho más desfavorable, con un índice de mortalidad a corto plazo superior al 40% (Carithers *et al.*, 1989; Ramond *et al.*, 1992 y Mathurin *et al.*, 1996).

Desde principios de los años 70 se han realizado numerosos estudios encaminados a establecer una estrategia terapéutica específica que permitiese mejorar la supervivencia de estos pacientes con HA grave. Sin embargo, existen diversos aspectos que dificultan considerablemente el estudio de esta enfermedad. En primer lugar, su variabilidad clínica tan amplia con respecto a la gravedad obstaculiza la obtención de una muestra homogénea de pacientes, aunque los estudios realizados por Maddrey y cols. (1978), confirmados posteriormente por otros autores, han permitido identificar a un subgrupo de pacientes cuya gravedad clínica (con respecto a la función discriminante o a la presencia de encefalopatía hepática espontánea) conlleva una elevada mortalidad (Lesesne *et al.* 1978; Depew *et al.*, 1980; Theodossi *et al.*, 1982; Mathurin *et al.*, 1996).

En segundo lugar, el escaso número de pacientes afectos de HA grave que ingresan en centros hospitalarios dificulta la obtención de una muestra lo suficientemente amplia en un periodo de tiempo razonable como para evitar errores de tipo II en los ensayos terapéuticos (Reynolds *et al.*, 1989). Por este motivo, los estudios realizados en los últimos años son de carácter multicéntrico, lo que permite la inclusión de un mayor número de pacientes en un menor periodo de tiempo.

En tercer lugar, el relativo desconocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la HA ha conducido a la realización de múltiples estudios con diversos tipos de fármacos, la mayoría de ellos con resultados negativos (Hallé *et al.*, 1982; Mendenhall *et al.*, 1989; Trinchet *et al.*, 1992; Kordecki y Niedzielin, 1997; Akriviadis *et al.*, 1997; Bird *et al.*, 1998). De todas las estrategias terapéuticas estudiadas, únicamente la administración de corticosteroides y los aportes nutricionales han demostrado ser eficaces en la hepatitis alcohólica.

El uso de corticoides en la HA se basa en su efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Numerosos estudios han evaluado los efectos del tratamiento corticosteroide sobre la mortalidad a corto y largo plazo, pero los resultados obtenidos

han sido considerablemente diferentes, desde un marcado efecto beneficioso hasta incluso lo contrario (Tabla 7). Tal y como se ha comentado previamente, la falta de homogeneidad entre las series de pacientes estudiados, las diversas pautas de corticoides utilizadas y el escaso número de pacientes incluidos en algunos de estos estudios dificultan la interpretación global de los resultados obtenidos. Sin embargo, posteriormente se han realizado diversos metaanálisis que han confirmado la utilidad de los corticoides. Dos de los tres metaanálisis publicados sobre los ensayos aleatorizados controlados mostraron un efecto beneficioso (Reynolds *et al.*, 1989; Imperiale *et al.*, 1990), mientras que el tercero no observó diferencias (Christensen y Gluud, 1995). Sin embargo, este último metaanálisis, más que desestimar un efecto terapéutico de los corticoides, destaca los defectos de los estudios publicados con respecto a la definición de los pacientes con la forma grave de la enfermedad que pueden responder a dicha terapia. De hecho, los últimos ensayos, en los que se incluían pacientes graves seleccionados según la función discriminante de Maddrey o la presencia de encefalopatía espontánea, mostraron un efecto beneficioso de los corticosteroideos (Carithers *et al.*, 1989; Ramond *et al.*, 1992; Mathurin *et al.*, 1996). Por tanto, los corticoides continúan siendo el único tratamiento recomendado para los pacientes con HA grave (McCullough y O'Connor, 1998). Sin embargo, los esteroides no son inocuos y, a pesar de este tratamiento, la mortalidad de la HA grave continúa siendo elevada (Theodossi *et al.*, 1982; Mendenhall *et al.*, 1984a), lo que indica la necesidad de investigar nuevas alternativas terapéuticas.

La presencia prácticamente constante de malnutrición energético-proteica (MEP) en mayor o menor grado (Mendenhall *et al.*, 1984b) en los pacientes con hepatitis alcohólica y su posible implicación en la fisiopatología de la enfermedad (Mezey, 1991) han propiciado la realización de diversos estudios para evaluar el efecto del tratamiento nutricional en estos pacientes. Asimismo, el hecho de que la MEP se haya correlacionado con el pronóstico de la HA (Mendenhall *et al.*, 1984; Mendenhall *et al.*, 1986), la reducida ingestión calórica y la marcada anorexia que presentan estos pacientes (Mendenhall *et al.*, 1993) indican la necesidad de la terapia nutricional, ya sea por vía parenteral o enteral. Aunque la nutrición parenteral ha demostrado ser útil en estos pacientes (Nasrallah y Galambos, 1980; Diehl *et al.*, 1985; Naveau *et al.*, 1986; Achord, 1987; Simon y Galambos, 1988; Bonkovsky *et al.*, 1991a, b; Mezey *et al.*, 1991), continúa implicando un alto riesgo de infección grave en enfermos cuya inmunidad se halla deprimida. La nutrición enteral total, en cambio, además de haberse demostrado eficaz en cuanto a la mejora del estado nutricional del paciente, está exenta de efectos adversos importantes, su administración es bien tolerada y ejerce un efecto trófico sobre la mucosa intestinal (Cabré *et al.*, 1990). Asimismo, también se ha podido constatar que

la terapia nutricional es beneficiosa en la HA grave, dado que además induce una mejora más rápida de la función hepática (Mendenhall *et al.*, 1985; Calvey *et al.*, 1985; Soberon *et al.* 1987; Simon y Galambos, 1988; Mezey *et al.*, 1991; Kearns *et al.*, 1992; Mendenhall *et al.*, 1993). Desafortunadamente, el escaso número de pacientes incluidos en cada uno de estos estudios no ha permitido observar diferencias en la supervivencia.

Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios con corticoides y tratamiento nutricional realizados en la hepatitis alcohólica, llama la atención que aún no se haya comparado la eficacia de ambos tratamientos.

### **3    OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivos principales**

Estudiar y comparar de forma controlada en pacientes con hepatitis alcohólica grave, los efectos del tratamiento con nutrición enteral total o corticoides en términos de:

1. Ausencia de fracaso terapéutico, definido por la muerte a corto plazo del paciente (durante el periodo de tratamiento) o por la necesidad de interrumpir el tratamiento (aparición de hemorragia digestiva, infección intercurrente grave o psicosis esteroidea, en los pacientes tratados con corticoides, y hemorragia digestiva, vómitos o diarreas refractarios al tratamiento médico habitual o intolerancia psicológica a la NET, en los pacientes tratados con NET).
2. Tolerabilidad de ambos tratamientos, así como la incidencia de complicaciones y efectos secundarios atribuibles al tratamiento.

### **3.2 Objetivos secundarios**

1. Comparar los efectos de los corticoides y de la nutrición enteral total sobre el estado nutricional y la función hepática de estos pacientes, tanto a largo como a corto plazo.
2. Evaluar la supervivencia hospitalaria (1 mes) y durante el seguimiento (1 año).
3. Identificar aquellas variables indicativas de mal pronóstico en pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con nutrición enteral total o esteroides.
4. Investigar el efecto de ambos tratamientos sobre el grado de hipertensión portal (siempre que sea posible efectuar un estudio hemodinámico).

## **4 MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio se ha realizado con un diseño prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, llevado a cabo en ocho hospitales españoles (Tabla 10), en pacientes con hepatitis alcohólica grave diagnosticada por criterios clínicos y biológicos y confirmada histológicamente siempre que fue posible.

**Tabla 10. Hospitales participantes**

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona
Hospital Clínic i Provincial. Barcelona
Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona
Hospital Central de Asturias. Oviedo
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
Hospital Reina Sofía. Córdoba
Hospital Dr. Josep Trueta. Girona
Hospital Universitari del Mar. Barcelona

## 4.1 Selección de pacientes

### 4.1.1 Criterios de inclusión

Sólo se incluyeron los pacientes con una hepatitis alcohólica grave, definida por la presencia de, al menos, uno de los siguientes criterios:

1. Función discriminante de Maddrey >32, valorada después de 48 horas de administrar vitamina K endovenosa (10 mg/día) y definida por la siguiente fórmula:

$$FD = 4,6 \times [TP \text{ del paciente} - TP \text{ control (en segundos)}] + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$$

(TP = tiempo de protrombina)

2. Encefalopatía hepática espontánea, definida por el desarrollo de encefalopatía clínica en ausencia de factores desencadenantes, tales como infección, hemorragia digestiva, trastornos electrolíticos, consumo de sedantes o estreñimiento.

#### **4.1.2 Criterios de exclusión**

1. Edad inferior a 18 años.
2. Hemorragia digestiva activa que no se controla en las primeras 48 horas.
3. Infección grave.
4. Diabetes mellitus dependiente de insulina.
5. Úlcera péptica aguda.
6. Pancreatitis aguda.
7. Enfermedades subyacentes graves, tales como, cáncer, insuficiencia respiratoria o cardiaca refractaria al tratamiento habitual, insuficiencia renal orgánica.
8. Infección actual por el virus de la hepatitis B (HbsAg+) o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
9. Adicción a drogas por vía parenteral.
10. Tratamiento con corticoides sistémicos en el mes previo a la inclusión.
11. Embarazo o lactancia materna.

#### **4.1.3 Aleatorización**

Con el objetivo de conseguir que los dos grupos a estudiar fueran lo más homogéneos posible, todos los pacientes candidatos se aleatorizaron en cuatro estratos diferentes, según el sexo y la presencia de encefalopatía hepática, para recibir nutrición enteral total (NET) o corticoides durante 28 días. La aleatorización se realizó mediante listas aleatorias generadas por ordenador e independientes para cada hospital participante.

#### 4.1.4 Grupos terapéuticos

Los pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron al azar en dos grupos terapéuticos. En todos los casos, el tratamiento asignado se inició en la primera semana tras el ingreso del paciente:

1. Nutrición enteral total: los pacientes del grupo NET recibieron una dieta enteral polimérica (Hepatical , Scientific Hospital Supplies, Liverpool, Reino Unido) de 2000 Kcal/día, como único aporte nutricional durante 28 días. Esta dieta es una fórmula hiposódica, de alta densidad calórica (1,3 Kcal/ml), enriquecida en aminoácidos de cadena ramificada y con un contenido bajo en grasas (Tabla 11). La nutrición enteral se administró en infusión continua a través de una sonda nasogástrica tipo Silk, mediante una bomba de perfusión peristáltica y de forma progresiva suministrando durante el primer día el 80% de la dosis total (400 g de nutrición diluidos hasta 1500 ml en infusión continua durante 20 horas a lo largo del día) y a partir del segundo día la dosis completa (500 g de nutrición diluidos hasta 1500 ml, también en un periodo de 20 horas).
2. Corticoterapia: los pacientes del grupo esteroides recibieron 40 mg/día de prednisolona por vía oral (o endovenosa, en caso de no ser posible la vía oral) en dosis única matutina durante 28 días. Despues de este periodo se efectuó una pauta descendente hasta su retirada completa en 2 semanas. Además, los pacientes de este grupo fueron estimulados por dietistas entrenados para ingerir una dieta hospitalaria estándar de 2000 Kcal/día, hiposódica y con 1 g de proteínas/Kg de peso corporal. La ingestión calórica se consideró como “inferior al 50%”, “entre el 50% y el 80%” o “más del 80%” en función de la valoración semicuantitativa a partir de la inspección de la bandeja después de cada comida.

#### 4.1.5 Medicación concomitante

Todos los pacientes recibieron ranitidina (150 mg/12 horas por vía oral o 50 mg/8 horas por vía endovenosa si no era posible la vía oral) como gastroprotección en los sujetos tratados con corticoides y como profilaxis del reflujo gastroesofágico en los pacientes con sonda de nutrición enteral, y suplementos vitamínicos de vitamina B<sub>1</sub> (750 mg/día), vitamina B<sub>6</sub> (750 mg/día), vitamina B<sub>12</sub> (1500 µg/día) y ácido fólico (15 mg/día) por vía oral, durante el periodo de tratamiento de 28 días.

**Tabla 11. Composición de la nutrición enteral\***

Información nutricional	Composición por 2000 Kcal	Comentarios
Proteínas	72 g	Proteínas lácteas enteras con adición de aminoácidos (31% AACR) <sup>‡</sup>
Hidratos de carbono	345 g	En forma de maltodextrina
Grasas	36 g	35% TCM, 45% oleico, 15% ácidos grasos esenciales <sup>§</sup>
Agua	1000 ml	
Densidad calórica	1,3 Kcal/ml	
Vitaminas y oligoelementos	RDA <sup>†</sup> x 2	
<b>Aminoácidos</b>	<b>g/2000 Kcal</b>	<b>Vitaminas</b>
L-alanina	3,05	Vitamina A (μg)
L-arginina	4,65	Vitamina D <sub>3</sub> (μg)
L-ácido aspártico	6,61	Vitamina E (mg)
L-cisteína	2,12	Vitamina C (mg)
L-ácido glutámico	12,66	Vitamina K <sub>1</sub> (μg)
L-fenilalanina	3,05	Tiamina (mg)
Glicina	1,08	Riboflavina (mg)
L-histidina	1,03	Nicotinamida (mg)
L-isoleucina	5,22	Piridoxina (mg)
L-leucina	13,08	Ácido fólico (μg)
L-lisina	5,53	Vitamina B <sub>12</sub> (μg)
L-metionina	2,06	Biotina (μg)
L-prolina	4,80	Ácido pantoténico (mg)
L-serina	3,36	Inositol (mg)
L-treonina	4,54	Colina (mg)
L-triptófano	1,50	
L-tirosina	2,84	
L-valina	8,11	
<b>Ácidos grasos (AG)</b>	<b>g/100 g AG</b>	<b>Minerales</b>
Caproico (C <sub>6</sub> )	<1%	Sodio, mg (mmol)
Caprílico (C <sub>8</sub> )	20,58%	Potasio, mg (mmol)
Cáprico (C <sub>10</sub> )	14,18%	Cloro, mg (mmol)
Láurico (C <sub>12</sub> )	<1%	Calcio, mg
Mirístico (C <sub>14</sub> )	<1%	Fósforo, mg
Palmítico (C <sub>16</sub> )	3,14%	Magnesio, mg
Palmitoleico (C <sub>16:1</sub> )	<1%	
Esteárico (C <sub>18</sub> )	1,23%	<b>Oligoelementos</b>
Oleico (C <sub>18:1</sub> )	44,57%	Hierro, mg
Linoleico (C <sub>18:2</sub> )	11,39%	Cobre, mg
Linolénico (C <sub>18:3</sub> )	2,89%	Zinc, mg
Araquídico (C <sub>20</sub> )	<1%	Yodo, μg

\* Hepatical<sup>®</sup> es una marca registrada de Scientific Hospital Supplies.

<sup>†</sup> Requerimientos nutricionales diarios.

<sup>‡</sup> Aminoácidos de cadena ramificada.

<sup>§</sup> TCM = triglicéridos de cadena media. Los ácidos grasos esenciales incluyen linoleico y -linolénico.

Asimismo, durante la primera semana de tratamiento se efectuaron controles de glucemia en sangre capilar cada 8 horas, con el fin de detectar hiperglucemias secundarias a la NET o al tratamiento esteroideo, administrándose insulinoterapia en caso necesario.

Los pacientes con descompensación ascítica se trajeron con dieta hiposódica, restricción hídrica y, siempre que fuera necesario, tratamiento diurético o paracentesis evacuadoras asociadas a la administración de albúmina endovenosa (8 g/L de ascitis evacuada).

Se realizó descontaminación intestinal selectiva (norfloxacino 400 mg/día por vía oral o por SNG) en los pacientes con valores de proteínas en el líquido ascítico inferiores a 1 g/L y como profilaxis secundaria de recidiva de peritonitis bacteriana espontánea.

Los episodios de encefalopatía se trajeron con lactulosa o lactitol por vía oral o rectal, pero sin restricción de la ingestión proteica.

El resto de las complicaciones se trajeron de forma habitual, pero sin ningún tipo de restricción.

Durante el seguimiento, a todos los pacientes se les insitió en que ingirieran una dieta de entre 2000 y 2500 Kcal/día, sin restricción proteica, siendo hiposódica en aquellos pacientes que presentaban ascitis.

#### **4.1.6 Controles clínicos y exploraciones complementarias**

##### **4.1.6.1 *Controles basales***

En situación basal, se efectuó a todos los pacientes una anamnesis y exploración física completa, con radiografía de tórax y análisis de laboratorio, incluyendo hemograma completo, coagulación, función hepática y renal, ionograma y amilasas en suero y orina, glucosa, colesterol, triglicéridos y proteinograma. Asimismo, también se realizó una determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. Todos los pacientes fueron sometidos a una ecografía abdominal para descartar tumoraciones hepáticas. En los pacientes con ascitis se efectuó una paracentesis exploradora con recuento celular y determinación de proteínas en líquido ascítico.

Siempre que fue posible se efectuó una biopsia hepática (por vía transyugular o percutánea) para confirmar el diagnóstico de HA y valorar la presencia de cirrosis

subyacente. En caso de no ser posible la realización de la biopsia o de no obtener material hepático suficiente, el diagnóstico de cirrosis se basó sólo en criterios clínico-biológicos inequívocos. Asimismo, en los centros en los que era factible, también se efectuó un estudio hemodinámico para determinar el gradiente de presión portal.

La valoración del estado nutricional de los pacientes de ambos grupos se realizó mediante la determinación de parámetros analíticos (albúmina, prealbúmina y proteína transportadora de retinol séricas) y de los parámetros antropométricos (pliegue cutáneo del tríceps [PCT] y perímetro muscular del brazo [PMB]). El PCT se determinó con un lipocalibrador tipo Holtain (Crosswell, Crymuch, Reino Unido) aplicado en el pliegue cutáneo de la cara posterior del brazo, en el punto medio de la línea que une el acromion con el olecranon, y aproximadamente 1 cm por debajo de la zona de sujeción del pliegue. Esta operación se repitió tres veces y se calculó la media aritmética de las tres determinaciones. Para el cálculo del PMB se requirió el perímetro del brazo (PB), medido mediante una cinta métrica colocada en el mismo punto en donde se había determinado el PCT, y el PCT, expresado en centímetros, aplicándose a continuación la siguiente fórmula:  $PMB = PB - ( \frac{PCT}{2} )$ .

#### **4.1.6.2 *Periodo terapéutico***

Durante el periodo de tratamiento de 4 semanas se efectuó una exploración clínica diaria, y cada semana se determinaron los parámetros analíticos (hemograma, coagulación y bioquímica sérica completa) y se realizó una valoración del estado nutricional. Los parámetros antropométricos fueron medidos siempre por el mismo observador. Asimismo, se monitorizó cada 8 horas la aparición de efectos adversos mediante la determinación de glucemia capilar, durante la primera semana, y posteriormente con glucosurias y cetonurias, para detectar hiperglucemia secundaria a NET o esteroides. También se registraron minuciosamente otros efectos secundarios atribuidos a los tratamientos del estudio, prestando una especial atención al desarrollo de complicaciones infecciosas durante este periodo.

#### **4.1.6.3 *Periodo de seguimiento***

Los pacientes se controlaron de forma ambulatoria durante un máximo de 12 meses después de su inclusión en el estudio. Durante este periodo, las visitas de seguimiento se

efectuaron a los 1,5, 2, 3, 6, 9 y 12 meses, efectuándose una valoración clínica y de laboratorio completa. La abstinencia enólica se evaluó mediante el interrogatorio del paciente y de sus familiares, y con una prueba rápida de alcohol en orina. Asimismo, también se registraron todos los ingresos hospitalarios (motivo de ingreso, duración, evolución) y los efectos adversos observados durante este periodo.

#### 4.1.7 Tamaño de la muestra y análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó para demostrar que ambos tratamientos del estudio eran equivalentes con respecto a la mortalidad a los 28 días ( $\alpha_2 = \alpha_1$ ). Asumiendo que el índice de mortalidad con el tratamiento esteroideo es del 35% ( $\alpha_1 = 0,35$ ), con unos valores de  $\beta = 0,05$  y  $\gamma = 0,20$ , un 10% de pacientes no evaluables, y considerando una diferencia del 15% entre los grupos como equivalente ( $\delta = \alpha_2 - \alpha_1 = 0,15$ ), el número total de pacientes a incluir sería de 140. Sin embargo, dado que estaba prevista la realización de un análisis preliminar tras la inclusión del 50% de los pacientes. Los resultados de dicho análisis aconsejaron la finalización del estudio en este momento.

Los resultados se expresan como la media  $\pm$  DE de los valores observados o como frecuencias, salvo que se indique lo contrario. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba *t* de Student para datos independientes (o mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Withney). Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba Chi cuadrado, aplicando la corrección de Yates cuando fue necesario. Los cambios en las variables cuantitativas durante el tratamiento dentro de cada grupo se evaluaron mediante la prueba *t* de Student para datos apareados, o mediante la prueba de Wilcoxon cuando fue necesario.

Los índices de mortalidad de ambos grupos durante los periodos de tratamiento y seguimiento se compararon por separado mediante la prueba Chi cuadrado. Asimismo, utilizando el método de Kaplan-Meier, se calculó la probabilidad de supervivencia durante todo el periodo del estudio (tratamiento más seguimiento) para cada uno de los grupos, comparándose a continuación mediante el *long-rank test*. Todos los análisis de supervivencia se realizaron tanto según la intención de tratar como por protocolo.

El valor predictivo de los parámetros basales clínicos, nutricionales y de laboratorio para la supervivencia al año se evaluó de forma univariada comparando, las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier con el *long-rank test*. Para las variables cuantitativas se utilizaron los valores de los cuartiles como puntos de corte. La

identificación de los factores predictivos independientes de supervivencia se realizó a partir de las variables que alcanzaron significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante, las cuales se incluyeron en un modelo de regresión de Cox paso a paso, utilizando el índice de probabilidad parcial máxima estimada con el criterio para seleccionar o rechazar a una variable del modelo ( $p < 0,10$  y  $p > 0,15$ , respectivamente). Por último, se utilizó el test de Wald para ajustar los efectos del tratamiento (NET frente a corticoides) a los efectos de los factores predictivos independientes.

El análisis estadístico se realizó utilizando un paquete informático BMDP (BMDP, Statistical Software Inc, Los Ángeles, California, EE.UU.).

#### **4.1.8 Aspectos éticos**

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes (o de sus familiares cercanos en aquellos sujetos con encefalopatía). Asimismo, el estudio se realizó de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki (1989) sobre investigación en humanos, y el protocolo del estudio fue aprobado por los Comités de Ética de todos los hospitales participantes.

## **5    RESULTADOS**

Desde Octubre de 1994 a Diciembre de 1998 se incluyeron 71 pacientes, 49 hombres y 22 mujeres, con una edad de  $47,8 \pm 9,5$  años. El diagnóstico de hepatitis alcohólica (HA) se confirmó mediante biopsia hepática en 40 pacientes (56%). En 57 casos (80%), la HA se desarrolló sobre una cirrosis subyacente. Se observó la presencia de encefalopatía hepática espontánea en 20 pacientes (28%), y de ascitis en 56 casos (79%). Ningún paciente presentó hemorragia digestiva durante el mes previo a la inclusión en el estudio. Durante el estudio nueve pacientes recibieron descontaminación intestinal selectiva con norfloxacino a dosis de 400 mg/12 horas por vía oral. Tan sólo tres pacientes (4,2%) tenían anticuerpos contra el virus de la hepatitis C.

De los 71 pacientes incluidos en el estudio, a 36 les correspondió tratamiento con corticoides y a 35 con nutrición enteral total (NET). En el momento de la inclusión, ambos grupos eran similares con respecto a los parámetros demográficos, clínicos, nutricionales y de laboratorio (Tabla 12).

### 5.1 Seguridad y aplicabilidad de los tratamientos del estudio

En cinco (14%) de los 36 pacientes tratados con corticoides y en 10 (28%) de los 35 pacientes del grupo NET se produjeron efectos secundarios atribuibles al tratamiento ( $p = 0,22$ ). El efecto adverso más frecuente con ambos tratamientos fue la hiperglucemia que requirió insulinoterapia (cinco casos en cada grupo). Un paciente tratado con esteroides también desarrolló una foliculitis difusa intensa. El resto de los efectos colaterales en el grupo NET fueron diarrea transitoria (tres casos), náuseas y vómitos (dos casos), aspiración bronquial (un caso), hemorragia digestiva por varices esofágicas (un caso) y epistaxis intensa relacionada con la sonda de nutrición que requirió transfusión sanguínea (un caso).

Durante el periodo de tratamiento ningún paciente del grupo corticoides abandonó el estudio. Sin embargo, ocho (23%) pacientes del grupo NET tuvieron que ser retirados del ensayo antes de finalizar el tratamiento. En tres casos las causas de esta retirada fueron alguna de las complicaciones mencionadas previamente: hemorragia por varices esofágicas (un caso al 6º día), epistaxis intensa (un caso al 16º día) y vómitos persistentes (un caso al 14º día). Además, otros cinco pacientes abandonaron el estudio debido a la extracción voluntaria repetida de la sonda de nutrición enteral (cuatro casos, a los días 1, 6, 7 y 10) y a la intolerancia “psicológica” de la misma (un caso al 6º día). Por esta razón, los datos de

**Tabla 12. Características basales de los pacientes incluidos**

	<b>Corticoides (n = 36)</b>	<b>NET (n = 35)</b>	<b>p</b>
<b>Demografía</b>			
Edad (años)	48,8 ± 9,5	46,6 ± 10,1	0,34
Sexo masculino	26 (72%)	23 (65%)	0,55
<b>Hábitos tóxicos</b>			
Ingesta alcohol (g/día)	126,1 ± 32,8	140,8 ± 50,1	0,42
>10 años de enolismo	28 (77%)	28 (80%)	0,85
Tabaquismo activo	18 (50%)	22 (62%)	0,53
<b>Antecedentes</b>			
AF hepatopatía	5 (14%)	4 (11%)	0,75
Hepatopatía conocida	20 (55%)	21 (60%)	0,70
<b>Forma de presentación</b>			
Síndrome de abstinencia	7 (19%)	11 (31%)	0,24
Dolor abdominal	9 (25%)	10 (29%)	0,73
Astenia	28 (78%)	29 (83%)	0,59
Anorexia	26 (72%)	27 (77%)	0,63
Vómitos	7 (19%)	8 (23%)	0,72
<b>Características clínicas</b>			
Biopsia de HA	20 (56%)	17 (46%)	0,55
Cirrosis	28 (78%)	29 (83%)	0,59
Encefalopatía	11 (31%)	9 (26%)	0,65
Ascitis	28 (78%)	28 (80%)	0,82
Edemas	19 (53%)	26 (74%)	0,06
Ictericia	35 (97%)	34 (97%)	0,98
Hepatomegalia	29 (81%)	32 (91%)	0,18
Esplenomegalia	18 (50%)	18 (51%)	0,90
Arañas vasculares	29 (81%)	34 (97%)	0,02
<b>Exploración física</b>			
Talla (cm)	165,4 ± 7,9	165,5 ± 8,5	0,95
Peso (kg)	74,6 ± 17,8	74,5 ± 13,3	0,98
PCT (mm)	10,0 ± 6,0	11,1 ± 5,6	0,47
PMB (cm)	24,4 ± 4,6	23,3 ± 3,8	0,35
TAS (mm Hg)	116,3 ± 16,3	117,4 ± 12,9	0,76
TAD (mm Hg)	68,8 ± 10,3	68,7 ± 9,1	0,94
Pulso (lpm)	83,5 ± 9,7	83,7 ± 11,0	0,94
Temperatura (°C)	36,7 ± 0,4	36,7 ± 0,4	0,85

	Corticoides (n = 36)	NET (n = 35)	p
<b>Laboratorio</b>			
<i>Hemograma</i>			
Leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	10,36 ± 4,98	9,94 ± 6,03	0,75
PMN (%)	71,9 ± 12,4	69,1 ± 12,1	0,35
Hematíes (cél/mm <sup>3</sup> )	2,89 ± 0,42	2,86 ± 0,49	0,80
Hto (%)	31,3 ± 4,3	29,9 ± 5,2	0,24
VCM (fl)	108,0 ± 6,6	106,4 ± 7,4	0,36
VSG (1 <sup>a</sup> h)	56,0 ± 36,2	53,6 ± 34,2	0,80
<i>Coagulación</i>			
Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )	125,7 ± 69,8	114,3 ± 78,2	0,51
Quick (%)	41,5 ± 11,9	38,5 ± 14,8	0,34
Fibrinógeno (mg/dl)	246,6 ± 89,3	231,1 ± 94,8	0,53
<i>Bioquímica</i>			
ALT (U/l)	65,1 ± 95,7	84,7 ± 157,6	0,52
AST (U/l)	114,9 ± 105,8	131,1 ± 110,8	0,53
Fosfatasa alcalina*	1,14 ± 0,65	1,17 ± 0,48	0,84
GGT (U/l)	223,5 ± 257,4	217,7 ± 224,3	0,92
Bilirrubina tot. (mg/dl)	16,3 ± 10,8	17,0 ± 9,3	0,78
Proteínas totales (g/l)	63,1 ± 8,4	62,9 ± 6,7	0,94
Albúmina (g/l)	25,9 ± 4,9	27,3 ± 4,3	0,21
-globulina (g/l)	24,2 ± 7,2	22,2 ± 5,7	0,25
Urea (mg/dl)	28,7 ± 22,9	29,4 ± 21,4	0,90
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,7	0,58
Na (mmol/l)	131,2 ± 5,5	131,0 ± 7,8	0,89
K (mmol/l)	3,7 ± 0,6	3,8 ± 0,8	0,55
Na orina (mmol/l)	38,9 ± 40,3	24,0 ± 25,8	0,13
Glucosa (mg/dl)	104,4 ± 41,8	91,9 ± 41,2	0,21
Colesterol (mg/dl)	113,7 ± 41,9	109,2 ± 51,5	0,68
Triglicéridos (mg/dl)	120,7 ± 52,8	109,3 ± 56,1	0,40
-fetoproteína (ng/ml)	3,5 ± 1,8	7,9 ± 15,1	0,34
<b>Índices</b>			
Puntuación Child-Pugh	10,9 ± 1,4	10,9 ± 1,5	0,93
Índice de Maddrey	50,3 ± 16,0	61,5 ± 32,7	0,16
GPVH (mm Hg)	17,5 ± 6,8	17,9 ± 7,2	0,86
<b>Otros</b>			
Anticuerpos del VHC	1 (3%)	2 (6%)	0,98
DIS	5 (14%)	4 (11%)	0,75

\* Expresado como veces por encima del límite superior de la normalidad, debido a la marcada diferencia entre los laboratorios de los diferentes hospitales.

*Abreviaturas:* AF = antecedentes familiares; HA = hepatitis alcohólica; PCT = pliegue cutáneo del tríceps; PMB = perímetro muscular del brazo; TAS = presión arterial sistólica; TAD = presión arterial diastólica; PMN = polimorfonucleares; GPVH = gradiente de presión venosa portal; VHC = virus de la hepatitis C; DIS = descontaminación intestinal selectiva.

mortalidad se han analizado tanto según la intención de tratar como por el tratamiento recibido.

Todos los pacientes del grupo NET que permanecieron en el estudio recibieron entre el 80% y el 100% de la alimentación prescrita. Asimismo, la ingestión alimentaria en el grupo esteroides se clasificó como “superior al 80%” de la dieta prescrita en todos los pacientes durante al menos 21 de los 28 días de la fase de tratamiento. En ocho de los nueve pacientes de este grupo que fallecieron durante este periodo, la ingestión alimentaria disminuyó notablemente en los 3 a 6 días previos a la muerte.

## 5.2 Evolución a corto plazo (periodo de tratamiento)

### 5.2.1 Supervivencia

Durante los 28 días que duró el periodo de tratamiento, nueve de los 36 pacientes (25%) del grupo corticoides y 11 de los 35 pacientes (31%) del grupo NET fallecieron, utilizando el análisis según la intención de tratar ( $p = 0,54$ ). Esta diferencia permaneció sin ser significativa, según el análisis del tratamiento recibido por protocolo, es decir, después de excluir del análisis a los ocho pacientes del grupo NET retirados del ensayo (9/36 frente a 10/27;  $p = 0,30$ ). Sin embargo, las muertes en el grupo NET fueron significativamente más precoces (media de 7 días; límites de 3-14 días) que en el grupo corticoides (media de 23 días; límites de 17-27 días) ( $p = 0,025$ ).

En la Tabla 13 se muestran las causas de muerte de todos los pacientes. Como puede observarse, la insuficiencia hepática grave (asociada o no a fallo multiorgánico) y las infecciones fueron las principales causas de muerte en ambos grupos.

En el momento de la inclusión ambos grupos eran homogéneos (x frente a y, en los grupos A y B, respectivamente), y sin observarse diferencias significativas con respecto al índice de mortalidad entre ambos tratamientos en el subgrupo de pacientes con encefalopatía hepática (4/11 en el grupo corticoides frente a 5/9 en el grupo NET;  $p = 0,68$ ).

Asimismo, tampoco existieron diferencias en cuanto a la presencia de insuficiencia renal, definida como creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl (3/3 en el grupo esteroides frente a 3/5 en NET;  $p = 0,24$ ), de HA confirmada por biopsia (5/20 con esteroides

**Tabla 13. Causas de mortalidad**

<i>Causas de muerte durante el periodo de tratamiento de 28 días</i>			
<b>Corticoides</b>	<b>n = 9</b>	<b>NET</b>	<b>n = 11*</b>
Insuficiencia hepática grave	3	Insuficiencia hepática grave	5*
Insuficiencia hepática grave + sepsis	1	Insuficiencia hepática grave + síndrome hepatorrenal	1
Insuficiencia hepática grave + PBE + HDA por úlcus gástrico	1	Insuficiencia hepática grave + HDA por varices esofágicas	1
PBE	1	Síndrome hepatorrenal	1
Sepsis	1	Síndrome hepatorrenal + sepsis	1
Neumonía + sepsis	1	Síndrome hepatorrenal + PBE	1
Hematoma gigante EI + shock hipovolémico	1	Fallo multiorgánico + sepsis	1

\* Incluye a un paciente retirado del estudio (análisis según la intención de tratar).

Abreviaturas: PBE = peritonitis bacteriana espontánea. HDA = hemorragia digestiva alta. EI = extremidad inferior.

*Causas de muerte durante el periodo de seguimiento de 12 meses*

<b>Corticoides</b>	<b>n = 10</b>	<b>NET</b>	<b>n = 2*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neumonía + sepsis + fallo multiorgánico</li> <li>Insuficiencia hepática grave + sepsis</li> <li>Neumonía</li> <li>Bronconeumonía + sepsis</li> <li>Endocarditis por MRSA</li> <li>Sepsis</li> <li>Insuficiencia hepática grave + caquexia</li> </ul>	3 2 1 1 1 1 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemorragia digestiva alta masiva por varices esofágicas</li> <li>PBE + fallo multiorgánico</li> </ul>	1 1

\* Análisis según la intención de tratar (incluye a 1 paciente retirado del estudio).

Abreviaturas: MRSA = *S. aureus* resistente a meticilina. PBE = peritonitis bacteriana espontánea.

frente a 6/17 con NET;  $p = 0,49$ ), ni en el número de pacientes que recibieron descontaminación intestinal selectiva (1/5 con corticoides frente a 2/4 con NET;  $p = 0,81$ ). Estos resultados se expresan según la intención de tratar.

### 5.2.2 Infecciones

Catorce pacientes (39%) del grupo corticoides y 15 (43%) del grupo NET presentaron complicaciones infecciosas durante el periodo de tratamiento ( $p = 0,73$ ). En la Tabla 14 se describen las infecciones producidas durante este periodo. En ambos grupos, las infecciones más frecuentes fueron peritonitis bacteriana espontánea, sepsis e infecciones respiratorias y urinarias. En cinco pacientes del grupo esteroides y en tres pacientes del grupo NET, las infecciones estuvieron implicadas en la muerte del paciente (Tabla 14). En el subgrupo de pacientes con descontaminación intestinal selectiva se produjeron tres casos de infección (2/5 en el grupo esteroides frente a 1/4 en el grupo NET;  $p = 0,81$ ).

### 5.2.3 Evolución del estado nutricional y de la función hepática

Los cambios en los parámetros nutricionales, la puntuación en la clasificación de Child-Pugh y el índice de Maddrey al final de la fase de tratamiento se analizaron sólo en los pacientes supervivientes. Los parámetros antropométricos no variaron después del tratamiento en ninguno de los dos grupos.

Sin embargo, en ambos grupos se produjo un aumento significativo de la albúmina sérica, que fue del  $+27,8 \pm 23,4\%$  en el grupo tratado con corticoides y del  $+15,0 \pm 19,8\%$  en el grupo tratado con NET. También se observó una mejora significativa de la puntuación Child-Pugh (corticoides:  $-19,0 \pm 14,3\%$ ; NET:  $-13,6 \pm 17,0\%$ ) y de la función discriminante de Maddrey (corticoides:  $-44,7 \pm 27,4\%$ ; NET:  $-26,0 \pm 34,2\%$ ) después de 28 días de tratamiento. Sin embargo, la magnitud de estos cambios no fue diferente entre ambos grupos.

## 5.3 Evolución a largo plazo (periodo de seguimiento)

### 5.3.1 Supervivencia

De los 51 pacientes que sobrevivieron al periodo de tratamiento, todos menos uno pudieron ser dados de alta a la semana siguiente y sin signos evidentes de infección. Sin embargo, 10 de los 27 supervivientes del grupo esteroides (37%) murieron durante el periodo de

**Tabla 14. Infecciones producidas durante el periodo de tratamiento**

Corticoides (n = 14)			NET (n = 15)		
Paciente	Tipo de infección	Germen causal	Paciente	Tipo de infección	Germen causal
1	PBE	<i>S. viridans</i>	1	PBE	-
2	PBE	-	2	PBE Infección respiratoria	<i>E. coli</i> -
3	PBE + bacteriemia	<i>S. aureus</i>	3	Sepsis	<i>S. viridans</i>
4	PBE Esofagitis	<i>K. oxytoca</i> <i>C. albicans</i>	4	Sepsis Infección urinaria	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>
5	Sepsis	<i>E. coli</i>	5	Infección urinaria	<i>E. coli</i>
6	Sepsis	MRSA	6	Infección urinaria	<i>E. coli</i>
7	Neumonía	-	7	Infección urinaria	<i>E. coli</i>
8	Neumonía	-	8	Neumonía	-
9	Infección urinaria	<i>E. coli</i>	9	Neumonía por aspiración	-
10	Infección urinaria	<i>P. aeruginosa</i>	10	Infección respiratoria	-
11	Infección respiratoria	-	11	Infección respiratoria Absceso perianal	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>
12	Gastroenteritis	Vírica*	12	Bacteriemia	<i>E. faecalis</i>
13	Celulitis en pierna	<i>S. viridans</i>	13	Flemón dental	-
14	Fiebre persistente <sup>†</sup>	-	14	Fiebre persistente <sup>†</sup>	-
			15	Fiebre y escalofríos tras biopsia hepática transyugular	-

\* Los coprocultivos y parásitos en heces fueron negativos.

† Sin foco aparente identificado, con remisión inmediata tras la instauración de tratamiento antibiótico empírico.

Abreviaturas: PBE = peritonitis bacteriana espontánea. MRSA = *S. aureus* resistente a meticilina.

seguimiento. Este índice de mortalidad fue significativamente superior al del grupo tratado con NET, en el que murieron sólo dos pacientes de los 24 supervivientes (8%),

según la intención de tratar ( $p = 0,04$ ), o uno de 17 pacientes (6%), cuando se analizó según el tratamiento recibido por protocolo ( $p = 0,05$ ).

En el grupo tratado con esteroides, siete de las 10 muertes durante el seguimiento se produjeron en el primer mes y medio después del tratamiento. Los tres pacientes restantes murieron a los 7,5, 8 y 9 meses después de la inclusión, respectivamente. En el grupo NET, las dos muertes se produjeron a los 4 y 6,5 meses después de la inclusión. Las complicaciones infecciosas influyeron en nueve de las 10 muertes del grupo esteroides, frente a una de dos muertes en el grupo NET (Tabla 14). Además, este último paciente ya había sido retirado del estudio, y la muerte se produjo por una complicación séptica en el contexto de un nuevo episodio de HA.

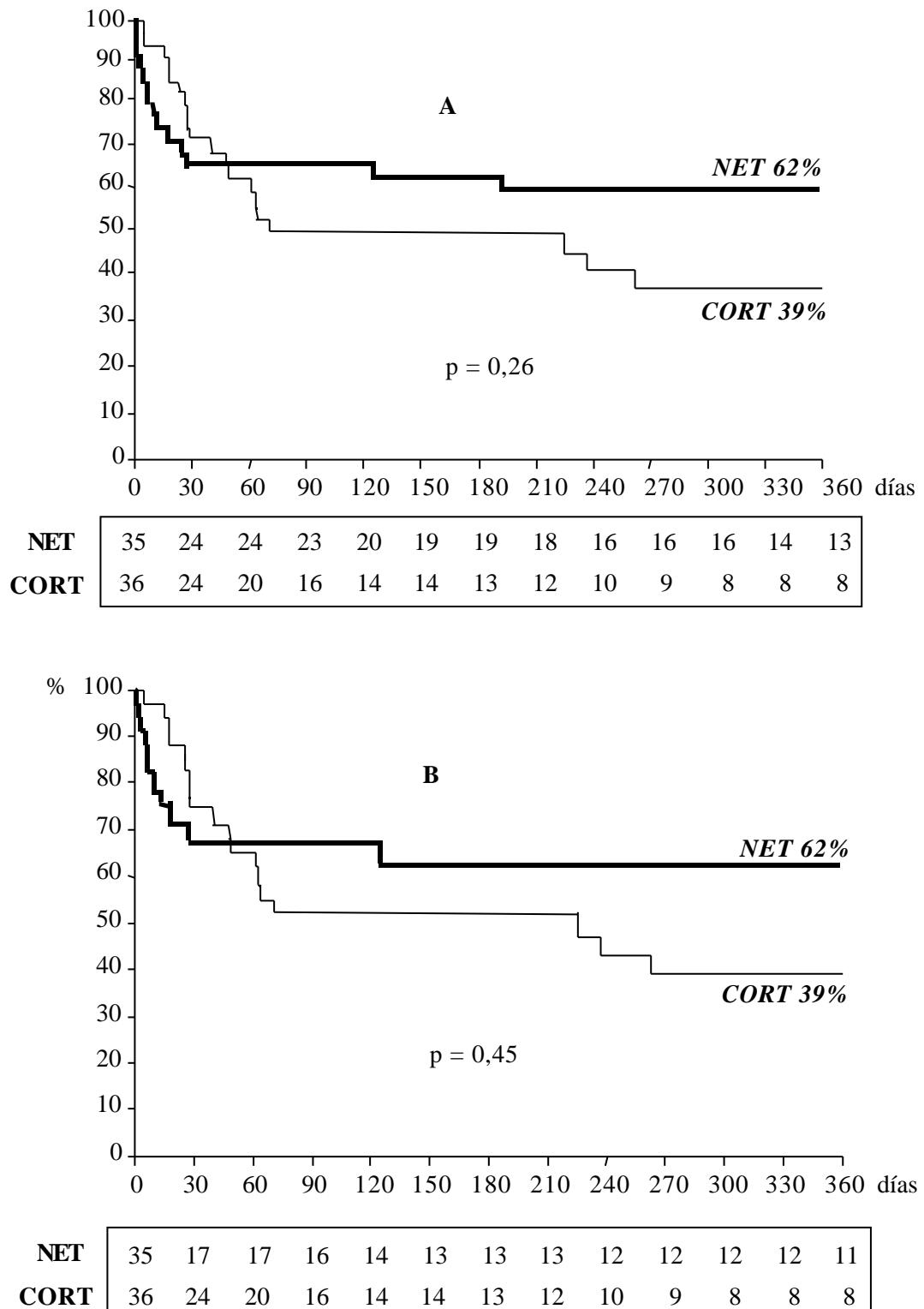
Tres de las 10 muertes del grupo corticoides se produjeron en pacientes sometidos a descontaminación intestinal selectiva. En los pacientes con HA confirmada por biopsia, los índices de mortalidad durante el seguimiento fueron del 40% (6/15) en el grupo corticoides, frente a 0% (0/11) en el grupo NET ( $p = 0,03$ , según la intención de tratar).

Con respecto a la abstinencia alcohólica durante el seguimiento, seis de los 27 pacientes (22%) del grupo corticoides y tres de los 17 pacientes (18%) del grupo NET recidivaron en su hábito alcohólico ( $p = 0,98$ ). Sin embargo, sólo dos de los seis pacientes del grupo esteroides que recidivaron murieron durante este periodo.

### 5.3.2 Ingresos hospitalarios

En el grupo de enfermos tratados con corticoides, el índice elevado de mortalidad durante el periodo de seguimiento se asoció con una tasa de hospitalización más elevada en este grupo, aunque sin alcanzar significación estadística. En efecto, 13 pacientes de este grupo requirieron ingreso (15 hospitalizaciones), frente a tres del grupo NET (siete hospitalizaciones). Esta diferencia ocasionó en el grupo corticoides un mayor número de días de hospitalización por paciente ( $8,6 \pm 13,6$  frente a  $5,3 \pm 12,3$  días;  $p = 0,15$ ), así como un mayor porcentaje del periodo de seguimiento transcurrido en el hospital ( $13,3 \pm 25,8\%$  frente a  $3,7 \pm 8,7\%$ ;  $p = 0,11$ ).

Durante el año de seguimiento, 21 de los 27 pacientes (78%) del grupo esteroides y 14 de los 17 pacientes (82%) del grupo NET permanecieron abstinentes ( $p = 0,98$ ).



**Figura 5. Probabilidad de supervivencia durante todo el periodo del estudio (periodo de tratamiento y seguimiento) en los grupos corticoides (CORT) y nutrición enteral (NET), estimada por el método de Kaplan-Meier y comparada mediante el *long-rank test*.**

**A**, análisis según la intención de tratar. **B**, pacientes tratados por protocolo.

La probabilidad de supervivencia al año (periodo de tratamiento más seguimiento), valorada según el método de Kaplan-Meier, fue del 39% en el grupo corticoides y del 62% en el grupo NET, tanto en el análisis según la intención de tratar ( $p = 0,26$ ) como por protocolo ( $p = 0,45$ ) (Figura 5).

En el análisis univariante se identificaron seis factores basales predictivos de supervivencia (Tabla 15): puntuación de Child-Pugh, FD de Maddrey, ALT, AST, urea y sodio. De éstas, sólo la puntuación de Child-Pugh, el índice de Maddrey y las concentraciones séricas de urea y sodio fueron factores predictivos independientes de supervivencia en el análisis multivariante de Cox.

Una vez realizado el ajuste para estas variables de confusión, no se modificó el nivel de significación estadística del efecto del tratamiento (NET frente a corticoides) sobre la supervivencia ( $p = 0,49$ , según el test de Wald).

**Tabla 15. Factores basales predictivos de supervivencia en el análisis univariante**

<b>Puntuación de Child-Pugh</b>	<b><math>p = 0,002</math></b>
<b>Índice de Maddrey</b>	<b><math>p = 0,05</math></b>
<b>Concentración sérica de ALT</b>	<b><math>p = 0,04</math></b>
<b>Concentración sérica de AST</b>	<b><math>p = 0,05</math></b>
<b>Urea</b>	<b><math>p = 0,006</math></b>
<b>Sodio plasmático</b>	<b><math>p = 0,0009</math></b>

Las filas sombreadas corresponden a los factores predictivos independientes de supervivencia en el análisis multivariante de Cox.

## **6 DISCUSIÓN**

La efectividad del tratamiento con corticoides en la hepatitis alcohólica ha sido un tema muy debatido durante muchos años (Reynolds *et al.*, 1989; Imperiale y McCullough, 1990; Daures *et al.*, 1991; Poynard *et al.*, 1991; Christensen y Gluud, 1995). Sin embargo, y a pesar de no ser completamente satisfactorio, continúa siendo el único tratamiento recomendado para los pacientes con HA grave (McCullough y O'Connor, 1998). Por otra parte, en los últimos años se han propuesto diferentes medidas terapéuticas alternativas, que se encuentran sometidas a investigación. Hasta la actualidad, el presente estudio es el primer ensayo controlado aleatorizado que ha comparado el tratamiento con corticoides y la nutrición enteral total en pacientes con HA grave.

Con respecto al objetivo principal del estudio, la mortalidad durante el periodo de tratamiento de 28 días, no se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron corticoides y los pacientes tratados con NET. El índice de mortalidad observado con el tratamiento esteroideo (25%) es similar al obtenido con corticoides en otros estudios controlados con placebo y de características similares al nuestro (Bories *et al.*, 1987; Mendenhall *et al.*, 1984a; Lesesne *et al.*, 1978; Ramond *et al.*, 1992). En los dos primeros ensayos, la mortalidad del grupo tratado con corticoides fue similar a la del grupo placebo. Sin embargo, en los otros dos estudios la mortalidad fue significativamente inferior en los grupos tratados con prednisolona que en los que recibieron placebo (29 frente a 100% en el estudio de Lesesne y 12 frente a 38% en el de Ramond).

Otros estudios han mostrado una disminución significativa de la mortalidad en los pacientes tratados con corticoides, en comparación con placebo (5 frente al 35%, Helman *et al.*, 1971; 13 frente al 19%, Maddrey *et al.*, 1978; 6 frente al 35%, Carithers *et al.*, 1989). Sin embargo, hay que destacar que, en el primero de estos estudios, el diagnóstico de HA en los 37 pacientes incluidos se basó en criterios histológicos, de los cuales sólo 15 poseían HA grave (nueve tratados con corticoides y seis con placebo) y, en el último estudio, el grupo tratado con esteroides incluyó un número menor de pacientes con encefalopatía que el grupo placebo (40 frente a 61%, respectivamente), aunque sin alcanzar significación estadística.

Desafortunadamente, la comparación entre estos ensayos y el presente estudio no es del todo posible, debido a que no se incluyó un tercer grupo de pacientes tratados con placebo. La razón para ello es que, dados los resultados de todos los estudios y metaanálisis publicados hasta el momento en el que se diseñó el presente estudio, se consideró poco ético incluir un grupo placebo. Nueve meses después del inicio de este ensayo se publicó el último metaanálisis que cuestionaba el efecto terapéutico de los

corticoides en la HA (Christensen y Gluud, 1995). Sin embargo, incluso a pesar de este artículo, los corticoides continúan siendo el tratamiento recomendado para los pacientes con HA grave (McCullough y O'Connor, 1998), por lo que, incluso en el momento actual, la inclusión de un grupo placebo también sería éticamente cuestionable.

A pesar de que ambos tratamientos se mostraron igual de efectivos con respecto a la mortalidad a corto plazo y que la supervivencia al año tampoco alcanzó diferencias estadísticamente significativas (62% en el grupo NET y 39% en el grupo corticoides), las marcadas diferencias entre ambos grupos en la evolución durante el seguimiento, tanto con respecto al número de muertes como al momento en el que se produjeron dichas muertes, así como en sus causas, nos obligaron a interrumpir el ensayo tras haber incluido el 50% de los pacientes previstos. Asimismo, durante el periodo de 28 días de tratamiento también se observaron algunas diferencias en el patrón de mortalidad. Así, todas las muertes del grupo NET se produjeron en las primeras 2 semanas de tratamiento, mientras que en el grupo corticoides ocurrieron durante la tercera y cuarta semanas. Además, y lo que es más importante, el número de muertes entre los pacientes que sobrevivieron a la fase de tratamiento fue significativamente superior en el grupo tratado con corticoides (10/27) que tras el tratamiento con NET (2/24 según intención de tratar;  $p = 0,04$  o 1/17 por protocolo;  $p = 0,05$ ). Otra característica diferencial importante fue que, al contrario de lo observado con la NET en el periodo terapéutico, la mayoría de las muertes en el grupo esteroides (7/10) se produjeron en las primeras 6 semanas después de finalizar la fase de tratamiento, y todas menos una (9/10) se relacionaron con complicaciones infecciosas, mientras que todas las muertes producidas en el grupo que recibió NET tuvieron lugar después de transcurridos 5 meses desde el final del periodo de tratamiento. Tal y como se discute posteriormente, estas discrepancias en el patrón de mortalidad y en las causas de muerte podrían ser secundarias a diferencias en los mecanismos terapéuticos de los corticoides y de la nutrición enteral.

Son pocos los estudios que han evaluado la supervivencia a largo plazo de estos pacientes, y además, debido a la gran heterogeneidad de los ensayos publicados es muy difícil establecer comparaciones sobre la eficacia de los corticoides o de la NET. De los tres estudios controlados sobre corticoides que han evaluado la supervivencia a largo plazo, en dos de ellos se observó una mejor supervivencia a los 6 meses y al año (84 y 70%, respectivamente) en comparación con el placebo (45 y 50%, respectivamente) (Ramond *et al.*, 1992; Mathurin *et. al.*, 1996) mientras que en el tercer estudio la supervivencia al año fue similar en ambos grupos ( 40%) (Mendenhall *et al.*, 1984a). Con respecto a la nutrición enteral, Mendenhall *et al.* (1993) observaron diferencias significativas en la supervivencia a los 6 meses en el grupo de pacientes moderadamente

malnutridos que recibieron NET asociada a oxandrolona en comparación con el grupo placebo (80 frente al 63%). Sin embargo, en el estudio de Kearns *et al.* (1992) no se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con NET frente a los que recibieron dieta estándar, siendo la supervivencia tras 13 semanas de tratamiento (32%) inferior a los otros estudios realizados. Asimismo, en otros estudios que utilizaron nutrición parenteral periférica o central, tampoco se observaron diferencias significativas con respecto a la mortalidad a corto plazo entre los grupos tratado y control (Diehl *et al.*, 1985; Naveau *et al.*, 1986; Achord, 1987; Simon y Galambos, 1988; Bonkovsky *et al.*, 1991a,b; Mezey *et al.*, 1991), y sólo este último evaluó la supervivencia a los 2 años, que fue del 40% en ambos grupos. Entre las razones propuestas para esta falta de mejora en la supervivencia se incluyen una ingestión nutricional subóptima, una duración insuficiente del tratamiento (algunos pacientes recibieron NET sólo durante 1 o 2 semanas) o del seguimiento, la heterogeneidad de los pacientes incluidos, algunos de ellos demasiado graves o sin signos de malnutrición suficientes como para beneficiarse del tratamiento y, por último, pero quizás la causa más probable, el escaso número de pacientes incluidos en cada estudio, lo que da lugar a un importante error de tipo II y un escaso poder estadístico para detectar la existencia de un efecto terapéutico. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones y cuestiones pendientes, la asociación del tratamiento nutricional y los corticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave podría obtener buenos resultados, debido fundamentalmente a un posible efecto sinergístico de ambas terapéuticas.

En este sentido, debe considerarse que la nutrición enteral constituye la única forma de asegurar el aporte de los requerimientos energéticos diarios a estos pacientes anorécticos y gravemente enfermos siendo, además, bien tolerada. Así, los efectos secundarios atribuidos a la NET fueron similares a los descritos en otras situaciones clínicas (Cabré y Gassull, 1993; Kirby *et al.*, 1995), y en realidad no fueron verdaderos efectos secundarios, ya que la mayoría (5 de 8 casos) consistieron en la no aceptación de la sonda enteral por parte del paciente. De hecho, los grupos con una amplia y dilatada experiencia en nutrición enteral han observado la extracción de la sonda por el propio paciente hasta en más del 50% de los casos, especialmente en sujetos agitados o estuporosos (como en algunos de los pacientes incluidos en este estudio), pero también en sujetos cooperadores (Silk *et al.*, 1987).

En la patogenia de la lesión hepática producida por el alcohol intervienen múltiples factores que, junto con la ingestión excesiva de alcohol, contribuyen al desarrollo de hepatitis alcohólica grave en pacientes seleccionados. La lesión hepática alcohólica se inicia y se perpetúa debido a los efectos nocivos del propio etanol o de su metabolito, el

acetaldehído, sobre los procesos bioquímicos de las células hepáticas (Lieber, 1993). Asimismo, el etanol o el acetaldehído también son responsables del aumento de la concentración de endotoxina, secundario a una alteración de la barrera intestinal, que inicia una cascada de acontecimientos, entre los que se incluyen: 1) la activación de los macrófagos hepáticos (células de Kupffer) que producirán citocinas proinflamatorias, 2) la diferenciación de las células estrelladas o de Ito en miofibroblastos productores de colágeno, y 3) la estimulación de las células endoteliales sinusoidales para sintetizar moléculas de adhesión. En los pacientes con el cuadro clínico-patológico de HA, la activación de las células de Kupffer desempeña un papel crucial en la patogenia de esta enfermedad (Decker, 1990; Adachi *et al.*, 1994; Schenker y Bay, 1995; Thurman *et al.*, 1998). El aumento del estrés oxidativo y la endotoxemia, ambos secundarios a la exposición crónica al alcohol, son los principales mecanismos de activación de las células de Kupffer. Al igual que en otras células inmunes, todos estos procesos conducen a la producción de un factor de transcripción nuclear ubicuo, el NF- B (Barnes y Karin, 1997).

Existen evidencias experimentales que sugieren que el alcohol también podría activar directamente al NF- B y a otros factores de transcripción (como la proteína activadora 1 [AP-1] y el factor nuclear de la IL-6) (Zakhari y Szabo, 1996; Zeldin *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 1998). El NF- B regula la expresión de numerosos genes implicados en las respuestas inflamatoria e inmune. Así, el NF- B aumenta la expresión de genes que codifican para citocinas proinflamatorias (principalmente interleucinas 1 y 6 y TNF- ), quimiocinas (citocinas quimiotácticas que atraen a las células inflamatorias hacia las zonas de inflamación, como la IL- 8), enzimas que generan eicosanoides (como la ciclooxigenasa 2, la sintasa del óxido nítrico y la 5-lipoxigenasa), moléculas de adhesión (como la molécula de adhesión intercelular 1 y la E-selectina) y receptores inmunes (como el receptor de células T), que desempeñan una función clave en el reclutamiento leucocitario, así como en los procesos necróticos e, incluso, apoptóticos que tienen lugar en las zonas de inflamación. Por tanto, el aumento en la concentración de endotoxina circulante inducido por el alcohol se considera un paso crítico en el desarrollo de la lesión hepática alcohólica y la liberación por las células de Kupffer de mediadores citotóxicos, especialmente TNF- y prostaglandina E<sub>2</sub>, secundaria a endotoxina, serían los acontecimientos críticos implicados en el desencadenamiento de las reacciones inflamatorias y en la generación del daño hepático característicos de la hepatitis alcohólica.

A esto habría que añadir otros factores contribuyentes de la lesión hepática, como la inducción de radicales libres por las células de Kupffer, por células inflamatorias o por los propios hepatocitos, y de otros factores, como una mayor susceptibilidad a la hipoxia en las zonas pericentrales e intermedias del acino hepático producida por el alcohol. Esta situación de hipoxia transitoria conduciría, a su vez, a una mayor formación de radicales libres, que lesionarían los componentes intracelulares, tales como el ADN, las proteínas y los fosfolípidos. Asimismo, la disminución en los mecanismos de defensa celular que se observa en estos pacientes (como una menor concentración de glutatión mitocondrial y la liberación de factores proapoptóticos y de mecanismos necróticos que conducen a la muerte celular) aumentaría aún más esta situación de estrés oxidativo y, por tanto, el daño hepatocitario (Kroemer *et al.*, 1998).

El mecanismo molecular de acción de los corticosteroides no se conoce en su totalidad, pero su utilización terapéutica en la hepatitis alcohólica se basa 1) en sus efectos antiinmunes, que disminuirían la síntesis de posibles neoantígenos (conjugados proteicos) inducidos por el alcohol (Israel, 1997), 2) en su respuesta antiinflamatoria (anticitocinas y otros mediadores) (Mathurin *et al.*, 1998) y 3) en su comportamiento antifibrótico (Weiner *et al.*, 1987).

La inflamación y la lesión celular hepática son los componentes claves de la hepatitis alcohólica, sobre los que los corticosteroides ejercerían su acción más precoz. Cada vez existen mayores evidencias de que los efectos antiinflamatorios de los corticoides están mediados por la inhibición de factores de transcripción tales como NF- B y AP-1 (Barnes y Adcock, 1993). Así, los glucocorticoides activan, en el núcleo o en el citoplasma, receptores de glucocorticoides que posteriormente se unen al NF- B activado e impiden que se ligue a los sitios B de genes que poseen un papel en los procesos inflamatorios (Ray y Prefontaine, 1994). Los glucocorticoides también incrementan la transcripción del gen para I B , aumentando por tanto la síntesis de esta proteína, que se une al NF- B activado en el núcleo e induce su disociación de los sitios B de los genes diana, haciendo que el NF- B se desplace al citoplasma. Este mecanismo se ha observado en células T y en monocitos (Scheinman *et al.*, 1995). Por todo ello, los glucocorticoides son potentes inhibidores de la activación del NF- B, lo que produce una inmunosupresión rápida e intensa que explicaría la mayoría de sus acciones antiinflamatorias en el hígado.

Si consideramos que los pacientes con hepatitis alcohólica de nuestro estudio posiblemente presentaban un aumento de la concentración de endotoxina circulante, y que la mayoría de ellos eran cirróticos, podemos especular que en el grupo tratado con esteroides se haya producido la secuencia de acontecimientos descrita anteriormente. Sin

embargo, el bloqueo de la activación del NF- B durante periodos prolongados puede ser perjudicial, ya que este factor desempeña una función crítica en la respuesta inmune y en otras respuestas defensivas. Así, en ratones knockout se ha observado que la alteración producida en el componente p65 del NF- B es letal e induce degeneración hepática, debido al desarrollo de anomalías asociadas (Beg *et al.*, 1995), mientras que la ausencia de otro componente (p50) da lugar a deficiencias inmunes y a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones (Sha *et al.*, 1995). Si tenemos en cuenta que la mortalidad del grupo tratado con corticoides se concentró entre la segunda y la octava semana tras el inicio del tratamiento, y que las dos principales causas de muerte fueron la insuficiencia hepática y las infecciones, estos mecanismos moleculares de los efectos de los corticoides podrían estar implicados en tales pacientes.

Continuando con esta hipótesis fisiopatológica, la principal causa responsable de la lesión hepática alcohólica -el aumento de la concentración de endotoxina- se originaría por un aumento en la permeabilidad de la pared intestinal (Bjarnason *et al.*, 1984; Nanji, 1993; Adachi *et al.*, 1994). Además, en modelos de cirrosis experimental y en humanos se ha demostrado la existencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (Lal *et al.*, 1972; Casafont *et al.*, 1997; Guarner *et al.*, 1997) que, asociado con un aumento de la traslocación bacteriana (Llovet *et al.*, 1994; Runyon *et al.*, 1994; Cirera *et al.*, 1997; Llovet *et al.*, 1998), explicaría una mayor susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones, entre las que destaca la peritonitis bacteriana espontánea.

Por otra parte, ambos factores patogénicos constituyen, en asociación con la respuesta desencadenada por el aumento de endotoxina, los principales mecanismos del fracaso multiorgánico, una de las principales causas de muerte en la hepatitis alcohólica grave (Ishii *et al.*, 1993; Nieuwenhuijzen *et al.*, 1996). Hay que destacar que la infusión continua de nutrientes en el intestino ejerce un efecto trófico sobre la mucosa intestinal, contribuyendo así a aumentar la integridad de la misma y, por tanto, la función de la barrera intestinal (Lara *et al.*, 1998), impidiendo tanto el paso de endotoxinas como la traslocación bacteriana, factores implicados en la patogenia y en la susceptibilidad a las infecciones en la HA. Posiblemente, este podría ser el principal mecanismo de la acción terapéutica de la NET en la hepatitis alcohólica grave. Además, también se ha observado que el tratamiento con nutrición enteral en pacientes con cirrosis evolucionada se asocia con una mayor supervivencia hospitalaria (Cabré *et al.*, 1990), y que la administración prolongada de suplementos nutricionales disminuye el índice de infecciones en cirróticos alcohólicos (Hirsch *et al.*, 1993). Esta hipótesis explicaría por qué en el presente estudio, al igual que en los dos estudios anteriores, el efecto de la nutrición enteral sobre la evolución clínica de los pacientes con HA grave es independiente de su efecto nutricional.

y no se asoció con cambios significativos en el estado nutricional, en comparación con los pacientes que recibieron corticoides. Además, el efecto de la NET sobre la barrera intestinal no es inmediato, lo que explicaría la mortalidad precoz durante la fase aguda (en las primeras 2 semanas desde el inicio del tratamiento) observada en los pacientes tratados con NET, en comparación con la mortalidad tardía del grupo corticoides (a partir de la 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semanas). Este hallazgo coincide con los resultados del estudio realizado por Mendenhall *et al.* en 1985, en el que se compararon de forma controlada y aleatorizada los efectos de la NET con los de una dieta hospitalaria convencional administradas durante 30 días, en pacientes con HA moderada (n = 39) y grave (n = 13). A pesar de que la mortalidad a los 30 días fue similar en ambos grupos (16,7% en el grupo NET y 20,6% en el grupo control), todas las muertes producidas en el grupo con nutrición enteral se concentraron en la primera semana de tratamiento, mientras que en el grupo control todas las muertes se produjeron después de este periodo.

Otro factor fundamental en la patogenia de la hepatitis alcohólica es la ingestión de grasas y su infiltración hepática, cuya intensidad se correlaciona con la cantidad de alcohol consumida, dando lugar al desarrollo de radicales de oxígeno reactivos y a peroxidación lipídica (Lieber y Decarli, 1970a; Letteron *et al.*, 1993). Un aspecto condicionante de este proceso es el tipo de grasa ingerida. En estudios experimentales (modelo de administración intragástrica continua de etanol, desarrollado por Tsukamoto-French), se ha demostrado que la ingestión elevada de grasas poliinsaturadas origina un daño hepático de características histológicas similares a la hepatitis alcohólica (esteatosis, necrosis, inflamación y fibrosis), que no se produce cuando los animales se alimentan con grasas saturadas (Tsukamoto *et al.*, 1986). Además, tras la interrupción del etanol, la lesión hepática puede revertirse con la administración de una dieta que contenga grasas saturadas (Nanji *et al.*, 1989). Se ha postulado que un mecanismo fundamental es la inducción del citocromo P450 2E1 por los ácidos grasos poliinsaturados, el cual, durante el metabolismo de varios sustratos, aumenta la formación de radicales de oxígeno y la peroxidación lipídica, causando la lesión de las membranas celulares y estimulando la fibrosis (Takahashi *et al.*, 1992). Al mismo tiempo, el incremento en el metabolismo del ácido araquidónico origina una mayor formación de eicosanoides proinflamatorios (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos) que contribuirían a la lesión hepática (Morimoto *et al.*, 1993). Por tanto, una dieta que contenga ácidos grasos saturados, incluyendo triglicéridos de cadena media, podría reducir la concentración de ácidos grasos poliinsaturados en el hígado y disminuir la disponibilidad de sustrato para la peroxidación lipídica, reduciendo la lesión hepática alcohólica (Nanji *et al.*, 1995). Así, las características de la dieta enteral utilizada en

nuestro estudio, y resumidas en la Tabla 10, podrían ser otro de los mecanismos de su efecto terapéutico. Tal y como se refleja en esta Tabla, se utilizó una dieta con un bajo contenido en grasas (el 15% del aporte calórico) y cuyo aporte lipídico estaba compuesto principalmente por triglicéridos de cadena media y ácido oleico, mientras que la cantidad de grasas poliinsaturadas era muy baja. Por otra parte, se ha observado tanto *in vitro* como *in vivo* que el ácido oleico posee propiedades antiinflamatorias en animales y en humanos (Karsten *et al.*, 1994; Yaqoob *et al.*, 1998).

Por tanto, en el presente estudio, el hecho de que los pacientes que recibieron corticoides presentaban una mortalidad hospitalaria más tardía que los pacientes tratados con NET y que en los que sobrevivían al periodo agudo la causa de muerte eran las complicaciones infecciosas precoces podría deberse a los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el efecto de ambos tratamientos. Es posible que los corticoides ejerzan un efecto antiinflamatorio más precoz, mientras que los efectos de la nutrición enteral sobre la barrera intestinal y la peroxidación lipídica sean más tardíos.

Así, la hipótesis sugerida a raíz de este estudio sería que probablemente ambas terapéuticas podrían ejercer un efecto sinérgico en la hepatitis alcohólica grave, por lo que debería investigarse si la combinación de ambos tratamientos o, incluso, la utilización de una pauta de esteroides más corta asociada a nutrición enteral, conseguirían mejorar la escasa supervivencia de estos pacientes.

## **7 CONCLUSIONES**

1. El tratamiento con nutrición enteral total es igualmente eficaz que los corticoides en la hepatitis alcohólica grave, tanto con respecto a la mortalidad hospitalaria como a la supervivencia durante los 12 meses de seguimiento. Así, la mortalidad durante el periodo de tratamiento de 28 días fue del 25% en los pacientes tratados con esteroides y del 31% en los que recibieron nutrición enteral, según la intención de tratar ( $p = 0,54$ ); y del 25% y 37%, respectivamente, según el tratamiento recibido por protocolo ( $p = 0,30$ ). La probabilidad de supervivencia al año fue del 39% con corticoides y del 62% con nutrición enteral.
2. A pesar de ello, existen diferencias en el patrón de mortalidad entre ambos tratamientos. Así, con la nutrición enteral, las muertes producidas durante el periodo de tratamiento de 28 días fueron más precoces, concentrándose en las 2 primeras semanas, mientras que las producidas con el tratamiento esteroideo ocurrieron entre la tercera y cuarta semanas.
3. Sin embargo, con respecto a la mortalidad a largo plazo después del periodo de tratamiento, este patrón se invirtió, observándose una mortalidad significativamente mayor tras el tratamiento esteroideo que tras la nutrición enteral.
4. La mayoría de las muertes tras el tratamiento con corticoides se produjeron, al contrario que con la nutrición enteral, en las primeras 6 semanas, y se debieron principalmente a complicaciones infecciosas.
5. La supervivencia a corto y largo plazo fue similar en todos los subgrupos de pacientes con hepatitis alcohólica grave, y no se observaron diferencias en cuanto al sexo ni a la presencia o ausencia de encefalopatía hepática o de insuficiencia renal.
6. En el análisis univariante, los factores basales predictivos de supervivencia fueron la puntuación de Child-Pugh, el índice de Maddrey y las concentraciones séricas de ALT, AST, urea y sodio.
7. Los factores independientes predictivos de supervivencia en el análisis multivariante de Cox fueron la puntuación en la escala de Child-Pugh, el índice de Maddrey y las concentraciones sanguíneas de urea y sodio.

8. Los resultados de este estudio sugieren la probabilidad de un efecto sinérgico entre el tratamiento con corticoides y la nutrición enteral, debido a los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el efecto de ambos tratamientos.

## **8 BIBLIOGRAFÍA**

- Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 871-875.
- Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994; 20: 453-460.
- Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Improved short-term survival with pentoxifylline treatment in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 250A.
- Álvarez FJ, del Río MC. Alcohol and alcohol-related problem in Spain: Trends and policies. *Alcoholología* 1993; 5: 21-28.
- American Psichiatic Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1952.
- American Psichiatic Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1968.
- American Psichiatic Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1980: 204.
- American Psichiatic Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition. Washington, 1987: 180.
- American Psichiatic Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. Washington, 1994: 195-196.
- Annoni G, Weiner FR, Zern MA. Increased transforming growth factor-beta 1 gene expression in human liver disease. *J Hepatol* 1992; 14: 259-264.
- Arai M, Leo MA, Nakano M, Gordon ER, Lieber CS. Biochemical and morphological alterations of baboon hepatic mitochondria after chronic ethanol consumption. *Hepatology* 1984; 4: 165-174.
- Baker AL, Jaspan JB, Haines NW, Hatfield GE, Krager PS, Schneider JF and the University of Chicago Medical Housestaff. A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report in 50 patients. *Gastroenterology* 1981; 80: 1410-1414.
- Ballard H, Bernstein M, Farrar JT. Fatty liver presenting as obstructive jaundice. *Am J Med* 1961; 30: 196-201.
- Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science* 1975; 190: 794-795.
- Baraona E, Matsuda Y, Pikkarainen P, Finkelman F, Lieber CS. Effects of ethanol on hepatic protein secretion and microtubules: possible mediation by acetaldehyde. *Curr Alcohol* 1981; 8: 421-434.
- Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.
- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-1071.
- Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF- B. *Nature* 1995; 376: 167-170.

- Bereny MR, Starus B, Cruz D. In vitro and in vivo studies of cellular immunity in alcoholic cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 199-205.
- Best CH, Hartroft WS, Lucas CC, Ridout JH. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. *Br Med J* 1949; 2: 1001-1006.
- Bird GLA, Sheron N, Goka AKJ, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 917-920.
- Bird GLA, Lau JYN, Koskinas J, Wicks C, Williams R. Insulin and glucagon infusion in acute alcoholic hepatitis: a prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1097-1101.
- Bird GLA, Prach AT, McMahon AD, Forrest JA, Mills PR, Danesh BJ. Randomised controlled double-blind trial of the calcium channel antagonist amlodipine in the treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1998; 28: 194-198.
- Bistrian BR, Blackburn GL, Scrimshaw NS, Flatt JP. Cellular immunity in semi-starved states in hospitalized adults. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 1148-1155.
- Bjarnason F, Ward K, Peters TJ: The leaky gut of alcoholism: possible route of entry for toxic compounds. *Lancet* 1984; 1: 179-182.
- Bjorneboe GEA, Bjorneboe A, Hagen BF, Morland J, Drevon CA. Reduced hepatic  $\alpha$ -tocopherol content after long-term administration of ethanol to rats. *Biochem Biophys Acta* 1987; 918: 236-241.
- Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977; 1: 11-22.
- Blitzer BL, Mutchnick MG, Joshi PH, Phillips MM, Fessel JM, Conn HO. Adrenocorticosteroid therapy in alcoholic hepatitis. A prospective, double-blind randomized study. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 477-484.
- Blomsma MC, de Knegt RJ, Dullaart RP, Jansen PL. Insulin-like growth factor-I in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 1133-1138.
- Bloomfield K, Mansmann U. Trends in alcohol consumption and predictors for increased alcohol consumption in former East Germany: analysis of the 1st and 2nd stages of the German Cardiovascular Prevention Study. *Gesundheitswesen* 1997; 59 (4): 283-288.
- Bohlinger I, Leist M, Barsig J, Uhlig S, Tiegs G, Wendel A. Interleukin-1 and nitric oxide protect against tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced liver injury through distinct pathways. *Hepatology* 1995; 22: 1829-1837.
- Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, Slaker DP, Simon D, Galambos JT. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991a; 86: 1200-1208.
- Bonkovsky HL, Singh RH, Jafri IH, Fiellin DA, Smith GS, Simon D, Cotsonis GA, Slaker DP. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. *Am J Gastroenterol* 1991b; 86: 1209-1218.
- Bories P, Guedj JY, Mirouze D, Yo\_fi A, Michel H. Traitement de l'hépatite alcoolique aiguë par la prednisolone. Quarante-cinq malades. *Presse Med* 1987; 16: 769-772.

- Borowsky SA, Lieber CS. Interaction of methadone and ethanol metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 123-129.
- Borrás E, Coutelle C, Rosell A, Fernández-Muixí F, Broch M, Crosas B, Hjelmqvist L, Lorenzo A, Gutiérrez C, Santos M, Szczepanek M, Heilig M, Quattrocchi P, Farés J, Vidal F, Richart C, Mach T, Bogdal J, Jörnvall H, Seitz HK, Couzigou P, Parés X. Genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase in Europeans: The *ADH2\*2* allele decreases the risk for alcoholism and is associated with *ADH3\*1*. *Hepatology* 2000; 31: 984-989.
- Bruguera M, Terés J, Sánchez-Tapias JM, Bordas JM, Arroyo V, Gassull MA, Bosch J, Brancos MA, Clemente C, Bertran A, Viver J, Rodés J. Hepatitis alcohólica aguda pseudotumoral. *Rev Clin Esp* 1973; 131: 41-48.
- Caballería J, Frezza M, Hernández-Muñoz R, DiPadova C, Korsten MA, Baraona E, Lieber CS. The gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in man: effect of gastrectomy. *Gastroenterology* 1989; 97: 1205-1209.
- Caballería J, Baraona E, Deulofeu R, Hernández-Muñoz R, Rodés J, Lieber CS. Effects of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1673-1677.
- Cabré E, González-Huix F, Abad-La Cruz A, Esteve M, Acero D, Fernández Bañares F, Xiol X, Gassull MA. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-720.
- Cabré E, Gassull MA. Complications of enteral feeding. *Nutrition* 1993; 9: 1-9.
- Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation with and without branched-chain amino acid enrichment, in the treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985; 1: 141-151.
- Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13: 613-621.
- Campra JL, Hamlin EM Jr, Kirshbaum RJ, Olivier M, Redeker AG, Reynolds TB. Prednisone therapy of acute alcoholic hepatitis: report of a controlled trial. *Ann Intern Med* 1973; 79: 625-631.
- Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, Maddrey WC. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-690.
- Casafont F, Sánchez E, Martín L, Aguero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997; 25: 1334-1337.
- Caufriez A, Reding P, Urbain D, Golstein J, Copinschi G. Insulin-like growth factor I: a good indicator of functional hepatocellular capacity in alcoholic liver cirrhosis. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 317-321.
- Chandra RK. Serum complement and immunoconglutinin in malnutrition. *Arch Dis Child* 1975; 50: 225-229.
- Chandra RK, Chandra S, Ghai OP. Chemotaxis, random mobility and mobilization of polymorphonuclear leucocytes in malnutrition. *J Clin Pathol* 1976; 29: 224-227.

- Chandra RK. Numerical and functional deficiency in T helper cells in protein-energy malnutrition. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 126-132.
- Chapman S, Ward JC, Cooksley WG. Effect of ethanol and dietary protein concentration on whole body protein synthesis in rats. *Nutr Rep Int* 1979; 20: 329-334.
- Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, Chen T, Rabin L, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, Sorrell M, *et al.* Significance of megamitochondria in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1986; 90: 1858-1864.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, French SW, Chen T, Rabin L, and the VA Cooperative Study Group. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 210-216.
- Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995; 37: 113-118.
- Christie ML, Sack DM, Pomposelli J, Horst D. Enriched branched-chain amino acid formula versus a casein-based supplement in the treatment of cirrhosis. *JPEN* 1985; 9: 671-678.
- Cirera I, Suárez MJ, Navasa M, Vila J, García-Valdecasas JC, Grande L, Taurá P, Rimola A, Rodés J. Traslocación bacteriana en pacientes con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 81A.
- Clot P, Parola M, Bellomo G, Dianzani U, Carini R, Tabone M, Arico S, Ingelman-Sundberg M, Albano M. Plasma membrane hydroxiethyl radical adducts cause antibody-dependent cytotoxicity in rat hepatocytes exposed to alcohol. *Gastroenterology* 1997; 113: 265-276.
- Colell A, Coll O, García Ruiz C, Paris R, Tiribelli C, Kaplowitz N, Fernández Checa JC. Protective effect of tauroursodeoxicolic acid against tumor necrosis factor cytotoxicity in ethanol-fed rat hepatocytes. *Hepatology* 1999; 30: 336A.
- Consensus conference on indications of liver transplantation: June 22-23, 1993. *Hepatology* 1994; 20 (suppl.): 630-635.
- Consensus conference on liver transplantation. *JAMA* 1983; 250: 2961-2964.
- Cunningham-Rundles S. Effect of nutritional status on immunological function. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1202-1210.
- Daniell BH, Shirish B, Craig JM, Rajender KC. SAME and NAC attenuate human monocyte tumor necrosis factor production. *Hepatology* 1999; 30: 399A.
- Daures J-P, Peray P, Bories P, Blanc P, Yousfi A, Michel H, Gremy F. Place de la corticothérapie dans le traitement des hépatites alcooliques aiguës. Résultats d'une meta-analyse. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 223-228.
- Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990; 192: 245-261.
- Depew W, Boyer T, Omata M, Redeker A, Reynolds T. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 524-529.
- Dick HM, Mills P, McSween RNM, Hislop S, Mills P. HLA antigens and alcoholic liver disease. *Lancet* 1982; ii: 325.

- Dickson RC, Bronk SJ, Gores GJ. Glycinecytoprotection during lethal hepatocellular injury from adenosine triphosphate depletion. *Gastroenterology* 1992; 102: 2098-2107.
- Diehl AM, Boitnott JK, Herlong HF, Potter JJ, Van Duyn MA, Chandler E, Mezey E. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1985; 5: 57-63.
- Di Padova C, Worner TM, Julkunen RJK, Lieber CS. Effects of fasting and chronic alcohol consumption on the first pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology* 1987; 92: 1169-1173.
- DiPadova C, Roine R, Frezza M, Gentry RT, Baraona E, Lieber CS. Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion: comparison with other H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *JAMA* 1992; 267: 83-86.
- Dirección General de Salud Pública. Estudio de los estilos de vida de la población española. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.
- Dohmen K, Baraona E, Ishibashi H, Pozzato G, Moretti M, Matsunaga C, Fujimoto K, Lieber CS. Ethnic differences in gastric sigma-alcohol dehydrogenase activity and ethanol first-pass metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (9): 1569-1576.
- Doweiko JP, Nompelli DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology. *JPEN* 1989; 15: 207-211.
- Edmondson HA, Peters RL, Reynolds TB, *et al.* Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic: A recognizable clinical syndrome. *Ann Intern Med* 1963; 59: 646-673.
- Faller J, Fox IH. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982; 307: 1598-1602.
- Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 255-259.
- Fernández Checa JC, García Ruiz C, Ookhtens M, Kaplowitz N. Impaired uptake of glutathione by hepatic mitochondria from chronic ethanol-fed rats. Tracer kinetic studies *in vitro* and *in vivo* and susceptibility to oxidant stress. *J Clin Invest* 1991; 87: 397-405.
- Fernández Checa JC, Kaplowitz N, García Ruiz C, Colell A, Miranada M, Mari M, Ardite E, Morales A. GSH transport in mitochondria: defense against TNF-induced oxidative stress and alcohol-induced defect. *Am J Physiol* 1997; 273: G7-G17.
- Franco D, Belghiti J, Cortesse A, Boucquey BM, Charra M, Lacaine F, Bismuth H. Nutrition et immunité du cirrhotique alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1981; 5: 839-846.
- Fraser AG. Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33 (2): 79-90.
- French SW. The Mallory body: structure, composition and pathogenesis. *Hepatology* 1981; 1: 76-83.
- French SW, Benson NC, Sun PS. Centrilobular liver necrosis induced by hypoxia in chronic ethanol-fed rats. *Hepatology* 1984; 4: 912-917.
- Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women: role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-99.

Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis III. Histological changes. *Gastroenterology* 1972; 63: 1026-1035.

Galambos JT, Hersh T, Fulenwider JT, Ansley JD, Rudman D. Hyperalimentation in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1979; 72: 535-541.

Generalitat de Catalunya. Pla de Salut de Catalunya 1993-1995. Barcelona, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1993: 131-132.

Generalitat de Catalunya. Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Barcelona, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1997: 12-14.

Gili M, Lacalle JR, Niesto R, Velasco A. Epidemiología de los problemas relacionados con el alcohol. En: Porta Serra M, Álvarez-Darce C, eds. *Revisiones en Salud Pública*. Barcelona, Masson SA, 1989: 133-58.

Gloria L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitao CN, Mira FC. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 485-489.

Grant BF. Alcohol consumption, alcohol abuse and alcohol dependence. The United States as an example. *Addiction* 1995; 90 (6): 848.

Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, Sàbat M, Coll S, Ortiz J, Gómez C, Balanzó J. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999; 117: 414-419.

Hallé P, Paré P, Kaptein E, Kanel G, Redeker AG, Reynolds TB. Double-blind, controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982; 82: 925-931.

Helman RA, Temko MH, Nye SW, Fallon HJ. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 311-321.

Hernández-Muñoz R, Caballería J, Baraona E, Uppal R, Greenstein R, Lieber CS. Human gastric alcohol dehydrogenase: its inhibition by H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14: 946-950.

Heymsfield SB, McManus C, Smith J, Stevens V, Nixon DW. Anthropometric measurement of muscle mass: revised equations for calculating bone-free arm muscle area. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 680-690.

Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, Fernández Checa JC. Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology* 1992; 6: 1423-1427.

Hirsch S, Bunout D, De la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, Gattas V, Ugarte G. Controlled trial on nutrition supplementation in out-patients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN* 1993; 17: 119-124.

Hoerner M, Behrens UJ, Worner TM, Blacksberg I, Braly LF, Schaffner F, Lieber CS. The role of alcoholism and liver disease in the appearance of serum antibodies against acetaldehyde adducts. *Hepatology* 1988; 8: 569-574.

- Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: Twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcoholism Clin Exp Res* 1981; 5: 207-215.
- Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996; 24 (4): 377-384.
- Iimuro Y, Ikejima K, Rose ML, Bradford BU, Thurman RG. Nimodipine, a dihydropyridine-type calcium channel blocker, prevents alcoholic hepatitis caused by chronic intragastric ethanol exposure in the rat. *Hepatology* 1996; 24: 391-397.
- Iimuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Kone H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alfa attenuate hepatic necrosis and inflammation caused by chronic exposure to ethanol in the rat. *Hepatology* 1997; 26: 1530-1537.
- Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A metaanalysis of the randomized trials. *Am Intern Med* 1990; 113: 299-307.
- Ishii K, Furudera S, Kumashiro R, Koga Y, Hamada T, Sata M, Abe H, Tanikawa K. Clinical and pathological features, and the mechanism of development in severe alcoholic hepatitis, especially in comparison with acute type fulminant hepatitis. *Alcohol Alcoholism* 1993; 28 (Suppl 1B): 97-103.
- Israel Y, Kalant H, Orrego H, Khanna JM, Videla L, Phillips JM. Experimental alcohol-induced hepatic necrosis: suppression by propylthiouracil. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 1137-1141.
- Israel Y, Hurwitz E, Niemela O, Arnon R. Monoclonal and polyclonal antibodies against acetaldehyde-containing epitopes in acetaldehyde-protein adducts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7923-7927.
- Israel Y. Antibodies against ethanol-derived protein adducts: pathogenesis implications. *Gastroenterology* 1997; 113: 353-355.
- Järveläinen HA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, Lindros KO. Effect of chronic coadministration of endotoxin and ethanol on rat liver pathology and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Hepatology* 1999; 29: 1503-1510.
- Jauhonen P, Baraona E, Miyakawa H, Lieber CS. Mechanism for selective perivenular hepatotoxicity of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1982; 6: 350-357.
- Jolliffe N, Jellinek EM. Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism. Part VII, cirrhosis of the liver. *Q J Stud Alcohol* 1941; 2: 544-583.
- Julkunen RJK, Tannenbaum L, Baraona E, Lieber CS. First pass metabolism of ethanol: an important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol* 1985; 2: 437-441.
- Kaplowitz N. Liver injury: participating cells in the hepatic microenvironment. AASLD postgraduate course syllabus-Liver injury update: clinical implications and mechanistic role of cells of the liver. 1997; 12.
- Karsten S, Schäfer G, Schauder P. Cytokine production and DNA synthesis by human peripheral lymphocytes in response to palmitic, stearic, oleic, and linoleic acid. *J Cell Physiol* 1994; 161: 15-22.

- Kato S, Kawase T, Alderman J, Inatomi N, Lieber CS. Role of xanthine oxidase in ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Gastroenterology* 1990; 98: 203-210.
- Kawase T, Kato S, Lieber CS. Lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat liver after chronic ethanol feeding. *Hepatology* 1989; 10: 815-821.
- Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'hanlon G, Rinki M, Sucher K, Gregory P. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102: 200-205.
- Keilin D, Hartree EF. Properties of catalase. Catalysis of coupled oxidation of alcohols. *Biochem J* 1945; 39: 293-301.
- Keohane PP, Attrill H, Grimble G, Spiller R, Frost P, Silk DBA. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. *JPEN* 1983; 7: 345-350.
- Kirby DF, DeLegge MH, Fleming CR. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology* 1995; 108: 1282-1301.
- Klatskin G. Principles of internal medicine. Disease of the liver. Harrison TR, ed. New York. McGraw-Hill, 1958; 1500.
- Kono H, Wheeler MD, Rusyn I, Lin M, Seabra V, Rivera ChA, Bradford BU, Forman DT, Thurman RG. Gender differences in early alcohol-induced liver injury: role of CD14, NF- $\kappa$ B, and TNF-. *Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G652-G661.
- Kordecki H, Niedzielin K. The value of acetylcysteine in therapy of patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1997; 26: 271 (C08/11).
- Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 619-642.
- Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1984; 4: 699-703.
- Lal D, Sherwood L, Gorbach G, Levitan R. Intestinal microflora in patients with alcoholic cirrhosis: urea-splitting bacteria and neomycin resistance. *Gastroenterology* 1972; 62: 275-279.
- Lane BP, Lieber CS. Ultrastructural alterations in human hepatocytes following ingestion of ethanol with adequate diets. *Am J Pathol* 1966; 49: 593-603.
- Laposata EA, Lange LG. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse. *Science* 1986; 231: 497-499.
- Lara TM, Jacobs DO. Effect of critical illness and nutritional support on mucosal mass and function. *Clin Nutr* 1998; 17: 99-105.
- Lasker JM, Raucy J, Kubota S, Bloswick BP, Black M, Lieber CS. Purification and characterization of human liver cytochrome P-450-ALC. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148: 232-238.
- Law DK, Dudrick ST, Abdou N. Immunocompetence of patients with protein-calorie malnutrition. The effect of nutritional repletion. *Ann Intern Med* 1973; 79: 545-550.
- Lelbach WK. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann NY Acad Sci* 1975; 285: 85-105.

- Lesesne HR, Bozymski EM, Fallon HJ. Treatment of alcoholic hepatitis with encephalopathy. Comparison of prednisolone with caloric supplements. *Gastroenterology* 1978; 74: 169-173.
- Letteron P, Duchatelle V, Berson A, Fromenty B, Fisch C, Degott C, Benhamou JP, Pessayre D. Increased ethane exhalation, an in vivo index of lipid peroxidation, in alcohol-abusers. *Gut* 1993; 34: 409-414.
- Li J, Kim CI, Leo MA, Mak KM, Rojkind M, Lieber CS. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology* 1992; 15: 373-381.
- Lieber CS, Lefevre A, Luffman F. The effect of prednisolone on the increased blood ammonia level in Eck fistula dogs. *Rev Belg Pathol* 1958; 26: 414-425.
- Lieber CS, Jones DP, DeCarli LM. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets. *J Clin Invest* 1965; 44: 1009-1021.
- Lieber CS, DeCarli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptative increase after ethanol feeding. *Science* 1968; 162: 917-918.
- Lieber CS, DeCarli LM. Hepatic microsomal ethanol oxidizing system: in vitro characteristics and adaptative properties in vivo. *J Biol Chem* 1970a; 145: 2505-2512.
- Lieber CS, DeCarli LM. Quantitative relationship between amount of dietary fat and severity of alcoholic fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1970b; 23: 474-478.
- Lieber CS, DeCarli LM. An experimental model of alcohol feeding and liver injury in the baboon. *J Med Primatol* 1974; 3: 153-163.
- Lieber CS. Liver disease and alcohol: fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis and their interrelationships. *Ann NY Acad Sci*, 1975; 252: 63-84.
- Lieber CS, Garro A, Leo MA, Mak KM, Worner T. Alcohol and cancer. *Hepatology* 1986; 104: 399-404.
- Lieber CS, Pignon J-P. Ethanol and lipids. En: Fruchart JC, Shepherd J (Eds): *Human plasma lipoproteins: chemistry, physiology and pathology*. Berlín, Walter de Gruyter 1989; pág. 245-280.
- Lieber CS, Casini A, DeCarli LM, Mak KM, Kim CI, Leo MA. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin. *Hepatology* 1990; 12: 1390-1398.
- Lieber CS. Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 update. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 573-592.
- Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13 (2): 136-153.
- Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333: 1058-1065.
- Lieber CS, Leo MA, Aleynik SI, Aleynik MK, DeCarli LM. Polyenylphosphatidylcholine decreases alcohol-induced oxidative stress in the baboon. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 375-379.
- Lieber CS. Pathogenesis of alcoholic liver disease. En: Northfield T, ed. *Proceedings of the Falk Workshop "Bile acids in hepatobiliary disease"* meeting. Londres: Kluwer Academic Publishers, 1999.

- List S, Gluud C. A meta-analysis of HLA-antigen prevalences in alcoholics and alcoholic liver disease. *Alcohol Alcoholism* 1994; 29: 757-764.
- Lumeng L. The role of acetaldehyde in mediating the deleterious effect of ethanol on pyridoxal-5'-phosphate metabolism. *J Clin Invest* 1978; 62: 286-293
- Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994; 107: 572-578.
- Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginés P, Salmerón JM, Ginés A, Arroyo V, Rodés J. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992; 16: 724-727.
- Llovet JM, Bartolí R, Planas R, Cabré E, Jiménez M, Urban A, Ojanguren I, Arnal J, Gassull MA. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 1994; 35: 1648-1652.
- Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, Arnal J, Coll P, Ausina V, Gassull MA. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol* 1998; 28: 307-313.
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 73: 193-199.
- Maddrey WC, Carithers RL Jr, Herlong HF, *et al.* Prednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: results of a multi-center trial. *Hepatology* 1986; 6: 1202.
- Maddrey WC. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis* 1988; 8: 91-102.
- Mak KM, Leo MA, Lieber CS. Alcoholic liver injury in baboons. Transformation of lipocytes to transitional cells. *Gastroenterology* 1984; 87: 188-200.
- Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, Martines D, Abbiati R. Long-term branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 1991; 11: 92-101.
- Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, Benhamou JP, Chaput JC, Rueff B, Poynard T. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996; 110: 1847-1853.
- Mathurin P, Ganne-Carrié N, Poynard T, Trinchet JC. Rôle des cytokines proinflammatoires dans la pathogénie de l'hépatite alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 311-319.
- Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, Caballería L, Coll S, Caballero A, García-Buey L, Beltrán J, Benita V, Caballería J, Solà R, Moreno-Otero R, Barrao F, Martín-Duce A, Correa JA, Parés A, Barrao E, García-Magaz I, Puerta JL, Moreno J, Boissard G, Ortiz P, Rodés J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30: 1081-1089.
- Matsuoka M, Tsukamoto H. Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor : implication for a pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis. *Hepatology* 1990; 11: 599-605.

- McClain CJ, Antonow DR, Cohen DA, Shedlofsky SI. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1986a; 10: 582-589.
- McClain CJ, Cohen DA, Dinarello CA, Cannon JG, Shedlofsky SI, Kaplan AM. Serum interleukin-1 (IL-1) activity in alcoholic hepatitis. *Life Sci* 1986b; 39: 1479-1485.
- McClain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9: 349-351.
- McClain CJ, Hill D, Schmidt J, Diehl AM. Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13 (2): 170-182.
- McClain CJ, Barve S, Barve S, Deaciuc I, Hill DB. Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 248S-252S.
- McCullough AJ, Bugianesi E, Marchesini G, Kalhan SC. Gender-dependent alterations in serum leptin in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1998a; 115: 947-953.
- McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998b; 93: 2022-2036.
- McGhee RD, Henderson JM, Millikan WJ Jr, Bleier JL, Vogel R, Kassouny M, Rudman D. Comparison of the effects of Hepatic-Aid and a casein modular diet on encephalopathy, plasma amino acids, and nitrogen balance in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1983; 197: 288-293.
- McHutchison JG, Runyon BA, Draguesku JO, Cominelli F, Person JL, Castracane J. Pentoxyfylline may prevent renal impairment (hepatorenal syndrome) in severe acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 96A.
- Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, Goldberg S, Kiernan T, Seeff LB, Sorrell M, Tamburro C, Weesner R, Zetterman R, Chedid A, Chen T, Rabin L, and the Veterans Administration Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. Short-term and long-term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984a; 311: 1464-1470.
- Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. *Am J Med* 1984b; 76: 211-222.
- Mendenhall CL, Bongiovanni G, Goldberg S, Miller B, Moore J, Rouster S, Schneider D, Tamburro C, Tosch T, Weesner R and the VA Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. VA cooperative study on alcoholic hepatitis III: changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutrition therapy. *JPEN* 1985; 9: 590-596.
- Mendenhall CL, Tosch T, Weesner RE, Garcia-Pont P, Goldberg SJ, Kiernan T, Seeff LB, Sorrell M, Tamburro C, Zetterman R, Chedid A, Chen T, Rabin L. VA cooperative study on alcoholic hepatitis II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 213-218.
- Mendenhall CL, Chernausek SD, Ray MB, Gartside PS, Roselle GA, Grossman CJ, Chedid A. The interactions of insulin-like growth factor I (IGF-I) with protein-calorie malnutrition in patients with alcoholic liver disease: VA cooperative study on alcoholic hepatitis VI. *Alcohol Alcoholism* 1989; 24: 319-329.
- Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JI, Samanta A, Weesner RE, Henderson WG, Gartside P, Chen TS, French SW, Chedid A, and the Veterans Affairs Cooperative Study Group #275. A study of oral

nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hepatology* 1993; 17: 564-576.

Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, Schiff ER, McClain CJ, Marsano LS, Allen JI, Samanta A, Weesner RE, Henderson WG, Chen TS, French SW, Chedid A, and the VA Cooperative Study Group #275. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. *JPEN* 1995; 19: 258-265.

Mendenhall CL, Roselle GA, Grossman CJ, Gartside P. I: The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1 on nutritional recovery in the malnourished alcoholic rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1676-1681.

Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11 (4): 340-348.

Mezey E, Caballería J, Mitchell MC, Parés A, Herlong HF, Rodés J. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14: 1090-1096.

Miyakawa H, Iida S, Leo MA, Greenstein RJ, Zimmon DS, Lieber CS. Pathogenesis of precirrhotic portal hypertension in alcohol-fed baboons. *Gastroenterology* 1985; 88: 143-150.

Moller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E. Prognostic value of insulin-like growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. EMALD group. *Hepatology* 1996; 23: 1073-1078.

Moreno A, Parés A, Ortiz J, Enríquez J, Parés X. Alcohol dehydrogenase from human stomach: variability in normal mucosa and effect of age, gender, ADH-3 phenotype and gastric region. *Alcohol Alcoholism* 1994; 29: 663-671.

Morgan MY. Enteral nutrition in chronic liver disease. *Acta Chir Scand* 507 1981 (Suppl): 81-90.

Morgan MY. Alcoholic liver disease: natural history, diagnosis, clinical features, evaluation, management, prognosis and prevention. En: McIntyre N, Benhamou J, Bircher J, Rizetto M, Rodés J (eds). *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford University Press, 1991; 815-855.

Morgan TR, Mendenhall CL. Nutritional therapy for alcoholic hepatitis: are we there yet? *Hepatology* 1992; 16: 845-848.

Morimoto M, Hagbjork AL, Nanji AA, Ingelman-Sundberg M, Lindros KO, Fu PC, Albano E, French SW. Role of cytochrome P450 2E1 in alcoholic liver disease pathogenesis. *Alcohol* 1993; 10: 459-464.

Morimoto M, Hagbjork AL, Wan YJY, Fu PC, Clot P, Albano E, Ingelman-Sundberg M, French SW. Modulation of experimental alcohol-induced liver disease by cytochrome P450 2E1 inhibitors. *Hepatology* 1995; 21: 1610-1617.

Müller A, Sies H. Role of alcohol dehydrogenase activity and of acetaldehyde in ethanol-induced ethane and pentane production by isolated perfused rat liver. *Biochem J* 1982; 206: 153-156.

Nagy LE, DeSilva SE. Ethanol increases receptor-dependent cyclic AMP production in cultured hepatocytes by decreasing G(i)-mediated inhibition. *Biochem J* 1992; 286: 681-686.

Nanji AA, Mendenhall CL, French SW. Beef fat prevents alcoholic liver disease in the rat. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 15-19.

- Nanji AA. Role of eicosanoids in experimental alcoholic liver disease. *Alcohol* 1993; 10: 443-446.
- Nanji AA, Zhao S, Dannenberg AJ, Sadrzadek SMH, Waxman DJ. Changes in cytochromes P450, 2E1, 2B, and 4A and phospholipases A and C in the intragastric feeding rat model for alcoholic liver disease: relationship to dietary fats and pathologic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 902-908.
- Nanji AA, Sadrzadek SMH, Yang EK, Fogt F, Meydani M, Dannenberg AJ. Dietary saturated fatty acids: a novel treatment for alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 547-554.
- Nasrallah SM, Galambos JT. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980; 2: 1276-1277.
- Naveau S, Pelletier G, Poynard T, Attali P, Poitrine A, Buffet C, Etienne JP, Chaput JC. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1986; 6: 270-274.
- Neve RJ, Drop MJ, Lemmens PH, Swinkels H. Gender differences in drinking behaviour in the Netherlands: convergence or stability? *Addiction* 1996; 91 (3): 357-373.
- Nielsen K, Kondrup J, Martisen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr* 1993; 69: 665-679.
- Nielsen K, Kondrup J, Martisen L, Dossing H, Larsson B, Stilling B, Jensen MG. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. *Br J Nutr* 1995; 74: 557-567.
- Niemela O, Klajner F, Orrego H, Vidins E, Blendis L, Israel Y. Antibodies against acetaldehyde-modified protein epitopes in human alcoholics. *Hepatology* 1987; 7: 1210-1214.
- Nieuwenhuijzen GAP, Deitch EA, Goris RJA. Infection, the gut and the development of multiple organ dysfunction syndrome. *Eur J Surg* 1996; 162: 259-273.
- Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994; 19: 518-533.
- NTC Publications. *World Drink Trends*. Oxfordshire, 1993.
- Ohnishi K, Lieber CS. Reconstitution of the microsomal ethanol-oxidizing system: qualitative and quantitative changes of cytochrome P-450 after chronic ethanol consumption. *J Biol Chem* 1977; 252: 7124-7131.
- Ohnishi K, Okuda K. Epidemiology of alcoholic liver disease -Japan. En: Hall P. (Ed): *Alcoholic liver disease, pathobiology, epidemiology and clinical aspects*. Londres, Edward Arnold, 1985.
- O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carraher TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immunoincompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980; 2: 615-617.
- Okita M, Watanabe A, Nagashima H. Nutritional treatment of liver cirrhosis by branched-chain amino acid-enriched nutrient mixture. *J Nutr Sci Vitaminol* 1985; 31: 291-303.
- Orrego H, Kalant H, Israel Y, Blake J, Medline A, Rankin JG, Armstrong A, Kapur B. Effect of short-term therapy with propylthiouracil in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 105-115.

- Orrego H, Blendis LM, Crossley IR, Medline A, Macdonald A, Ritchie S, Israel Y. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80: 546-556.
- Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987a; 317: 1421-1427.
- Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987b; 92: 208-214.
- Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, Skutches CL, Boden G. Nature and quality of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821-1832.
- Pageaux GP, Michel J, Coste V, Perney P, Possoz P, Perrigault PF, Navarro F, Fabre JM, Domergue J, Blanc P, Larrey D. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut* 1999; 45: 421-426.
- Parés A, Caballería J, Bruguera M, Torres M, Rodés J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986; 2: 33-42.
- Parés X, Farrés J, Parés A, Soler X, Panés J, Ferré JL, Caballería J, Rodés J. Genetic polymorphism of liver alcohol dehydrogenase in Spanish subjects: Significance of alcohol consumption and liver disease. *Alcohol Alcoholism* 1994; 29: 701-705.
- Patek AJ Jr, Toth IG, Saunders MG, Castro GA, Engel JJ. Alcohol and dietary factors in cirrhosis. An epidemiological study of 304 alcoholic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1053-1057.
- Pedrosa MC, Russell RM, Saltzman JR, Golner BB, Dallal GE, Sepe TE, Oates E, Egerer G, Seitz HK. Gastric emptying and first-pass metabolism of ethanol in elderly subjects with and without atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (7): 671-677.
- Pequignot G, Tuyns AJ, Berta JL. Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 113-120.
- Perlow W, Baraona E, Lieber CS. Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics. *Gastroenterology* 1977; 77: 680-684.
- Peters M, Liebman HA, Tong MJ, Timberg HM. Alcoholic hepatitis: granulocyte chemotactic factor from Mallory body-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28: 418-430.
- Prijatmoko DWI, Strauss BJG, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlgquist ML, Katz B, Colman J, Jones P, Korman MG. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analyses. *Gastroenterology* 1993; 105: 1839-1845.
- Pritchard JF, Schneck DW. Effects of ethanol and phenobarbital on the metabolism of propanolol by 9000 g rat liver supernatant. *Biochem Pharmacol* 1977; 26: 2453-2454.
- Popper H, Lieber CS. Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Am J Pathol* 1980; 98: 695-716.
- Porter HP, Simon FR, Pope CE, Volwiler W, Fenster F. Corticosteroid therapy in severe alcoholic hepatitis. *New Engl J Med* 1971; 284: 1350-1355.

- Poynard T, Ramond MJ, Rueff B, Mathurin P, Chaput JC, Benhamou JP. Corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis in patients without encephalopathy. A meta-analysis of randomized trial (RCTs) including French trials. *Hepatology* 1991; 14: 234A.
- Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Mantion G, Messner M, Launois B, Samuel D, Cherqui D, Pageaux G, Barnard PH, Calmus Y, Zarski JP, Miguet JP, Chaput JC. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. *Multi-centre group. J Hepatol* 1999; 30: 1130-1137.
- Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, Benhamou JP. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-512.
- Ray A, Prefontaine KE. Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF- B and the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 752-756.
- Reynolds TB, Benhamou J-P, Blake J, Naccarato R, Orrego H. Treatment of acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology International* 1989; 2: 208-216.
- Richardson RA, Davidson HI, Hinds A, Cowan S, Rae P, Garden OJ. Influence of the metabolic sequelae of liver cirrhosis on nutritional intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 331-337.
- Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodés J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-58.
- Rissanen A, Sarlio-Lahteenkorva S, Alftan G, Gref CG, Keso L, Salaspuro M. Employed problem drinkers: A nutritional risk group? *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 456-461.
- Roggin GM, Iber FL, Linscheer WG. Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic. *Gut* 1972; 13 (2): 107-111.
- Roine R, Gentry RT, Hernández-Muñoz R, Baraona E, Lieber CS. Aspirin increases blood alcohol concentration in human after ingestion of ethanol. *JAMA* 1990; 264: 2406-2408.
- Roine RP, Gentry RT, Lim Jr RT, Baraona E, Lieber CS. Effect of concentration of ingested ethanol on blood alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15: 734-738.
- Roine RP, Salmela KS, Salaspuro M. Alcohol metabolism in *Helicobacter pylori*-infected stomach. *Ann Med* 1995; 27 (5): 583-588.
- Ross AD, Dey I, Janes N, Israel Y. Effects of antithyroid drugs on hydroxyl radical formation and -1-proteinase inhibitor inactivation by neutrophils: therapeutic implications. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 1233-1238.
- Rothschild MA, Oratz M, Mongelli J, Schreiber SS. Alcohol induced depression of albumin synthesis: reversal by tryptophan. *J Clin Invest* 1971; 50: 1812-1818.
- Rubin E, Lieber CS. Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates. *N Engl J Med* 1974; 290: 128-135.
- Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1994; 21: 792-796.

- Salmela KS, Salaspuro M, Gentry RT, Methuen T, Hook-Nikanne J, Kosunen TU, Roine RP. Helicobacter infection and gastric ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18 (6): 1294-1299.
- Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J* 1981; 282: 1140-1143.
- Saunders JB, Wodak AD, Haines A. Accelerated development of alcoholic cirrhosis in patients with HLA-B8. *Lancet* 1982; i: 1381-1384.
- Savolainen ER, Leo MA, Timpl R, Lieber CS. Acetaldehyde and lactate stimulate collagen synthesis of cultured baboon liver myofibroblasts. *Gastroenterology* 1984; 87: 777-787.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I  $\beta$  in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 283-286.
- Schenker S, Bay MK. Alcohol and endotoxin: another path to alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 1364-1366.
- Seitz HK, Czygan P, Waldherr R, Veith S, Kommerell B. Ethanol and intestinal carcinogenesis in the rat. *Alcohol* 1985; 2: 491-494.
- Seitz HK, Egerer G, Simanowski UA, Waldherr R, Eckey R, Agarwal DP, Goedde HW, von Wartburg JP. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: effect of age, sex and alcoholism. *Gut* 1993; 34: 1433-1437.
- Seitz HK, Poschl G. The role of gastrointestinal factors in alcohol metabolism. *Alcohol Alcoholism* 1997; 32 (5): 543-549.
- Sha WC, Liou HC, Tuomanen EI, Baltimore D. Targeted disruption of the p50 subunit of NF-  $\kappa$ B leads to multifocal defects in immune responses. *Cell* 1995; 80: 321-330.
- Shakil AO, Pinna A, Demetris J, Lee RG, Fung JJ, Rakela J. Survival and quality of life after liver transplantation for acute alcoholic hepatitis. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 240-244.
- Shaw BW, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starzl TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six month survival following liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 385-393.
- Sheron N, Bird G, Goka J, Alexander G, Williams R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 449-453.
- Sheron N, Bird G, Koskinas J, Ceska M, Lindley I, Portmann B, Williams R. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993; 18: 41-46.
- Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, Makopour H, Iber FL. A controlled trial of 6-methylprednisolone in severe acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 443-449.
- Silk DBA, Rees RGP, Keohane PP, Attrill H. Clinical efficacy and design changes of "fine bore" nasogastric feeding tubes: A seven-year experience involving 809 intubations in 403 patients. *JPEN* 1987; 11: 378-383.
- Simko V, Connell AM, Banks B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 197-203.

- Simko V. Long-term tolerance of a special amino acid oral formula in patients with advanced liver disease. *Nutr Rep Int* 1983; 27: 765-773.
- Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988; 7: 200-207.
- Smith J, Horowitz J, Henderson JM, Heymsfield S. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 67-72.
- Soberon S, Pauley MP, Duplantier R, Fan A, Halsted CH. Metabolic effects of enteral formula feeding in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1987; 7: 1204-1209.
- Sørensen TIA, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoje K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984; 2: 241-244.
- Sorrel MF, Leevy CM. Lymphocyte transformation and alcohol liver injury. *Gastroenterology* 1972; 63: 1020-1025.
- Stanley AJ, Gilmour HM, Ghosh S, Ferguson A, McGilchrist AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a treatment for protein-losing enteropathy caused by portal hypertension. *Gastroenterology* 1996; 111: 1679-1682.
- Starzl TE, Van Theil D, Tzakis, Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Koneru B, Staschak S, Stieber A, Gordon RD. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *JAMA* 1988; 260: 2542-2544.
- Takada A, Nei J, Matsuda Y, Kanayama R. Clinicopathological study of alcoholic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 660-666.
- Takahashi H, Johansson I, French SW, Ingelman-Sundberg M. Effects of dietary fat composition on activities of the microsomal ethanol oxidizing system and ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) in the liver of rats chronically fed ethanol. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 347-352.
- Terés J, Bruguera M, Vivancos J, Pou J, Gassull MA. Syndrome de Zieve. A propos de deux observations. *Ouest Medical* 1973; 26: 427-431.
- Teschke R, Hasumura Y, Lieber CS. Hepatic microsomal alcohol oxidizing system. Solubilization, isolation and characterization. *Arch Biochem Biophys* 1974; 163: 404-415.
- Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methyl-prednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut* 1982; 23: 75-79.
- Thomasson HR, Edenberg HJ, Crabb DW, Mai XL, Jerome RE, Li TK, Wang SP, Lin YT, Lu RB, Yin SJ. Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and alcoholism in Chinese men. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 677-681.
- Thuluvath P, Wojno KJ, Yardley JH, Mezey E. Effects of *Helicobacter pylori* infection and gastritis on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Alcoholism Clin Exp Res* 1994; 18: 886-888.
- Thurman R, Bradford BU, Iimuro Y, Knecht KT, Arteel GE, Yin M, Connor HD, Wall C, Raleigh JA, Frankenberg MV, Adachi Y, Forman DT, Brenner D, Kadiiska M, Mason RP. The role of gut-derived bacterial and free radicals in alcohol-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: S39-S50.
- Trinchet JC, Balkau B, Poupon RE, Heintzmann F, Callard P, Gotheil C, Grange JD, Vetter D, Pauwels A, Labadie H, Chazouilleres O, Mavier P, Desmorat H, Zarski JP, Barbare JC, Chambre JF, Pariente EA, Roulot D, Beaugrand M. Treatment of severe alcoholic hepatitis by infusion of insulin and glucagon: a multicenter sequential trial. *Hepatology* 1992; 15: 76-81.
- Tsukamoto H, Towner SJ, Ciofalo LM, French SW. Ethanol-induced liver fibrosis in rats fed high fat diets. *Hepatology* 1986; 6: 814-822.

- Tsukamoto H, Gaal K, French SW. Insights into the pathogenesis of alcoholic liver necrosis and fibrosis: Status report. *Hepatology* 1990; 12: 599-608.
- Tuma DJ, Jennett RB, Sorrell MF. Effect of ethanol on the synthesis and secretion of hepatic secretory glycoproteins and albumin. *Hepatology* 1981; 1: 590-598.
- Tuma DJ, Klassen LW. Immune responses to acetaldehyde-protein adducts: role in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 1969-1972.
- Ustun B, Compton W, Mager D, Babor T, Baiyewu O, Chatterji S, Cottler L, Gogus A, Mavreas V, Peters L, Pull C, Saunders J, Smeets R, Stipek MR, Vrasti R, Hasin D, Room R, Van den Brink W, Regier D, Blaine J, Grant BF, Sartorius N. WHO Study on the reliability and validity of the alcohol and drug use disorder instruments: overview of methods and results. *Drug Alcohol Depend.* 1997; 47 (3): 161-169.
- Valbuena A. Concepto de toxicomanías. En: Valbuena Briones A, Álamo González C, eds. *Avances en toxicomanías y alcoholismo*, 1996: 13-18.
- Van Thiel DH, Bonet H, Gavaler J, Wright HI. Effect of alcohol use on allograft rejection rates after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19 (5): 1151-1153.
- Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, Carrieri V, Albano O. Effect of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 407-415.
- Walker WA. Cellular and immune changes in the gastrointestinal tract in malnutrition. En: Winick M, ed. *Nutrition and Gastroenterology*. New York: John Wiley & Sons. Inc 1980; 197-218.
- Wang XD, Liu C, Chung J, Stickel F, Seitz HK, Russell RM. Chronic alcohol intake reduces retinoic acid concentration and enhances AP-1 (c-jun and c-fos) expression in rat liver. *Hepatology* 1998; 28: 744-750.
- Weiner FR, Czaja MJ, Giambrone MA, Takahashi S, Biempica L, Zern MA. Transcriptional and posttranscriptional effects of dexamethasone on albumin and procollagen messenger ARNs in murine schistosomiasis. *Biochemistry* 1987; 26: 1557-1562.
- Yamada S, Mak KM, Lieber CS. Chronic ethanol consumption alters rat liver plasma membranes and potentiates release of alkaline phosphatase. *Gastroenterology* 1985; 88: 1799-1806.
- Yáñez JL, del Río MC, Álvarez FJ. Alcohol-related mortality in Spain. *Alcoholism Clin Exp Res* 1993; 17: 253-255.
- Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, Williams CM, Newsholme E, Calder PC. Effect of olive oil on immune function in middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 129-135.
- Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 258-261.
- Yoshida T, Muto Y, Moriwaki H, Yamato M. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 692-698.
- Zakhari S, Szabo G. NF- B, a prototypical cytokine-regulated transcription factor: Implications for alcohol-mediated responses. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 236-242.
- Zeldin G, Yang SQ, Yin M, Lin HZ, Rai R, Diehl AM. Alcohol and cytokine-inducible transcription factors. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 1639-1645.
- Zetterman R, Sorrell M. Immunologic aspects of alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1981; 81: 616-624

Esta tesis ha sido publicada en forma de artículo  
en la revista Hepatology 2000; 32: 36-42