

Enfermedad hepática alcohólica: patogénesis y manejo actual

Natalia A. Osna , Terrence M. Donohue, Jr., y Kusum K. Kharbanda.

Alcohol res . 2017; 38 (2): 147-161.

Resumen

El consumo excesivo de alcohol es un problema de salud global con enormes consecuencias sociales, económicas y clínicas, que representan 3.3 millones de muertes en 2012 ([Organización Mundial de la Salud, 2014](#)). El consumo excesivo de alcohol durante décadas daña casi todos los órganos del cuerpo. Sin embargo, el hígado sufre el mayor y más alto grado de lesión tisular por consumo excesivo de alcohol porque es el sitio primario del metabolismo del etanol ([Lieber 2000](#)). Después de una breve descripción del metabolismo del alcohol en el hígado, este artículo resumirá los mecanismos a través de los cuales el consumo excesivo de alcohol contribuye al desarrollo de diversos tipos de daño hepático inducido por el alcohol. También revisará los modificadores de la enfermedad hepática alcohólica (EHA) y analizará los enfoques de tratamiento utilizados actualmente para los pacientes con EHA.

Metabolismo hepático del alcohol

El alcohol de las bebidas (es decir, el etanol) se metaboliza principalmente en las células parenquimales principales del hígado (es decir, los hepatocitos) que constituyen aproximadamente el 70 por ciento de la masa hepática ([Jones 1996](#)). Estas células expresan los niveles más altos de las principales enzimas oxidantes del etanol, la alcohol deshidrogenasa (ADH), que se encuentra en el citosol, y el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), que reside en el retículo endoplásmico liso (ER) ([figura 1](#)). Los hepatocitos también expresan niveles muy altos de catalasa, una enzima que habita en los peroxisomas. Catalasa lleva normalmente a cabo la desintoxicación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a agua y oxígeno. Sin embargo, cuando el etanol está presente, la catalasa tiene un papel accesorio en el metabolismo del etanol al usar H_2O_2 para oxidar el etanol a acetaldehído. La oxidación del etanol por catalasa es una vía relativamente menor en el hígado, pero tiene una función oxidante del etanol más grande en el cerebro ([Aragon et al. 1992](#)).

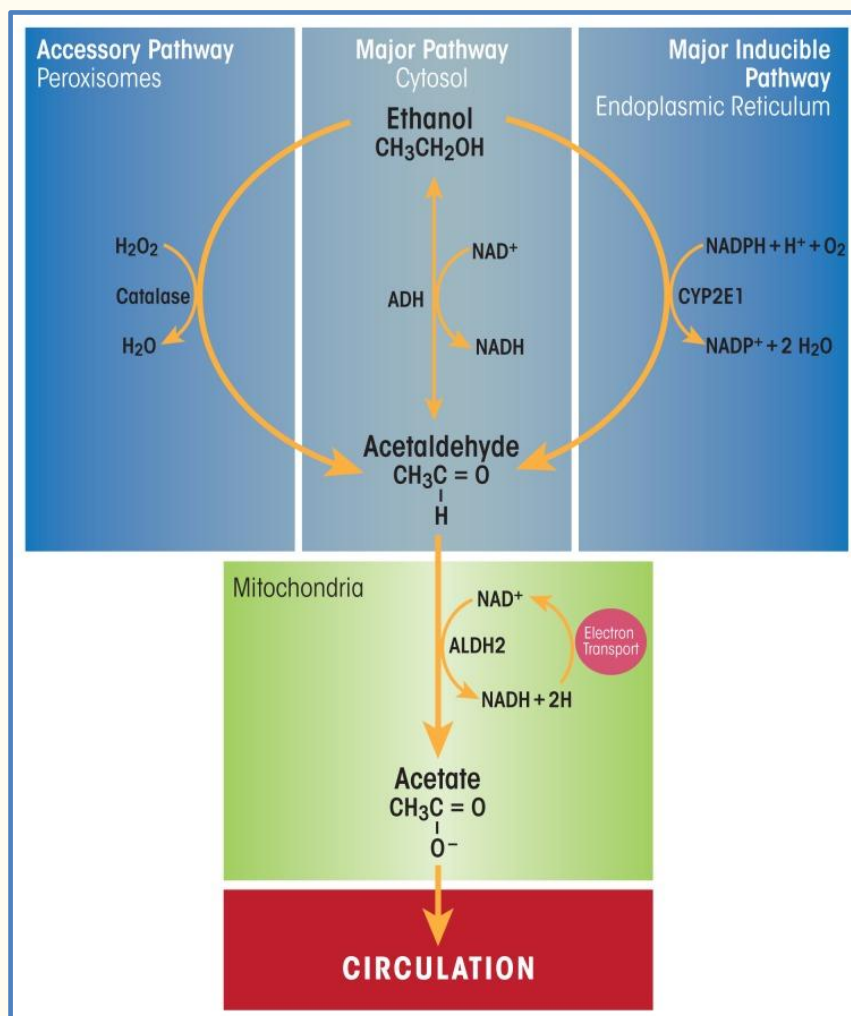


Figura 1 . Vías principales y menores de oxidación del etanol en el hígado. El etanol (es decir, el alcohol etílico) se oxida principalmente en los hepatocitos del hígado. (**Panel central**) La alcohol deshidrogenasa (ADH), una enzima importante en el citosol, y la EHAehído deshidrogenasa 2 (EHAH2), que se encuentra en la mitocondria, cataliza las oxidaciones secuenciales que

convierten el etanol en acetato, produciendo dos equivalentes en moles de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH)¹. **(Panel derecho)** El citocromo P450 2E1 (CYP2E1) es una oxidorreductasa inducible principal en el retículo endoplásmico que oxida el etanol, en presencia de oxígeno molecular (O_2), al acetaldehído y convierte el fosfato de NAD reducido (NADPH) a su forma oxidada, generando agua. **(Panel izquierdo)** Peroxisomal catalasa es una vía hepática menor de la oxidación del etanol que utiliza peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para oxidar etanol a acetaldehído y agua.

FUENTE: Figura adaptada de [Zakhari y Li 2007](#).

La ADH es la enzima metabolizadora del etanol más catalíticamente eficiente. Alcanza su velocidad máxima a la mitad cuando los niveles de etanol circulante son aproximadamente de 5 a 10 miligramos por decilitro, muy por debajo de los niveles que causan la intoxicación.¹ La oxidación de etanol catalizada por ADH utiliza nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) como cofactor, lo que genera una reducción de NAD^+ (NADH) y acetaldehído. Este último compuesto es altamente reactivo y tóxico. Puede unirse covalentemente a proteínas ([Donohue et al. 1983](#)), lípidos ([Kenney 1982](#)) y ácidos nucleicos ([Brooks y Zakhari 2014](#)) para formar aductos de acetaldehído que, a su vez, pueden alterar la estructura y función de estas macromoléculas ([Mauch et al. 1986](#)).

Una forma en que los hepatocitos minimizan la toxicidad del acetaldehído es oxidándolo rápidamente a acetato usando la enzima EHAhído deshidrogenasa 2 (EHAH2) dentro de las mitocondrias. La reacción EHAH2 es otro paso de oxidación-reducción que genera NADH y acetato, el último de los cuales puede difundirse en la circulación para ser utilizado en otras vías metabólicas. La generación mejorada de NADH por las reacciones catalizadas tanto por ADH como por EHAH2 disminuye la relación $NAD^+ / NADH$ intrahepatocito normal, denominada potencial redox celular. Este cambio provoca cambios metabólicos significativos desde el metabolismo oxidativo hacia la síntesis reductiva, favoreciendo la formación de ácidos grasos, que contribuyen al desarrollo del hígado graso ([Donohue 2007](#)).

CYP2E1 es la otra enzima hepática importante que cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído. Aunque la eficiencia catalítica del CYP2E1 es considerablemente más lenta que la de la ADH, el CYP2E1 tiene una capacidad 10 veces mayor para aglutinar etanol, quedando medio saturado de 46 a 92 miligramos por decilitro.

También es importante que CYP2E1 es una enzima inducible; su contenido hepatocelular aumenta durante el consumo crónico de etanol ([Dilger et al. 1997](#); [Lieber y DeCarli 1968](#)). El etanol interactúa directamente con la proteína CYP2E1, lo que hace que asuma una conformación que resiste la degradación por el sistema de ubiquitina-proteasoma y que dé lugar a la acumulación de moléculas CYP2E1 ([Roberts et al. 1995](#)).

La inducción de CYP2E1 tiene varios efectos importantes en los bebedores pesados: primero, debido a que más CYP2E1 oxida el etanol, los bebedores desarrollan una "tolerancia metabólica", es decir, necesitan beber más alcohol para alcanzar un nivel de intoxicación que antes alcanzaban después de beber menos alcohol. En segundo lugar, el metabolismo acelerado del alcohol por niveles más altos de CYP2E1 pone a las células del hígado en peligro metabólico, ya que más CYP2E1 no solo produce más acetaldehído, sino que la enzima inducida también genera mayores cantidades de varias otras especies reactivas de oxígeno (ROS), incluidos los radicales hidroxietilo (es decir, formas de radicales libres de etanol), aniones superóxido (O_2^-) y radicales hidroxilo ($\cdot OH$).

La generación continua de estas moléculas reactivas en bebedores problemáticos eventualmente crea la condición conocida como estrés oxidante o estrés oxidativo. En estas condiciones, la tasa de generación de ROS supera la capacidad del hígado para neutralizarlos con antioxidantes naturales, como el glutatión y las vitaminas E, A y C, o para eliminarlos utilizando enzimas antioxidantes, incluidas las que se enumeran en la [tabla 1](#) ([Fang et al. 2002](#)). Los estudios en animales han revelado que el consumo crónico de etanol disminuye las actividades y/o las cantidades de varias enzimas antioxidantes, lo que empeora la carga de oxidante de los hepatocitos ([Chen et al. 1995](#); [Dong et al. 2014](#); [Zhao et al. 1996](#)).

El estrés oxidante se exagera aún más cuando las ROS generadas experimentan reacciones secundarias con proteínas y lípidos insaturados. Las últimas reacciones dan como resultado la generación de peróxidos lipídicos, que a su vez interactúan con proteínas y con acetaldehído para formar aductos más voluminosos (por ejemplo, aductos de malondialdehído-acetaldehído [MAA]) que son capaces de generar una respuesta inmune ([Tuma et al. 1996](#)).

Finalmente, debido a la amplia especificidad del sustrato del CYP2E1, los niveles elevados de la enzima también aceleran la conversión de cantidades excesivas de sustratos distintos del etanol, como el analgésico y el medicamento antipirético acetaminofeno.

Después de la inducción de CYP2E1 por **beber en exceso**, el **paracetamol se convierte en un intermedio reactivo más tóxico**. Esto coloca al bebedor crónico en riesgo sustancial de enfermedad hepática o insuficiencia hepática aguda, especialmente **después de una sobredosis de paracetamol** ([Schiodt et al. 2002](#)).

¹(NR) **NADH** : es una coenzima que se halla en las células vivas y que está compuesta por un dinucleótido, es decir, por dos nucleótidos, unidos a través de grupos fosfatos: uno de ellos es una base de adenina y el otro, una nicotinamida. Su función principal es el intercambio de electrones y protones y la producción de energía de todas las células.

tabla 1. Defensas enzimáticas hepáticas contra el ataque de radicales libres

Enzima	Abreviatura	Ubicación celular	Función	Efecto de la administración de etanol crónico	Referencias
Cobre-Zinc-Superóxido Dismutase	Cu / Zn-SOD	Citosol	Convierte superóxido para H_2O_2	Disminuye la actividad y el contenido.	Chen et al. 1995 ; Zhao et al. 1996
Manganeso-superóxido dismutasa	Mn-SOD	Mitocondrias	Convierte superóxido para H_2O_2	Disminuye la actividad y el contenido.	Chen et al. 1995 ; Zhao et al. 1996
Catalasa	Catalasa	Peroxisomas	Convierte H_2O_2 a H_2O	Aumenta la actividad	Chen et al. 1995
Peróxido de glutatión	GSH peroxidasa	Citosol / mitocondria	Elimina los peróxidos y los radicales libres.	Inafectado	Chen et al. 1995
Glutatión reductasa	GSSG reductasa	Citosol	Regenera GSH reducido de GSSG	Disminuye la actividad	Dong et al. 2014
Glutatión-S-Transferasa	GST	Núcleos, citosol, mitocondrias.	Transfiere azufre a las moléculas aceptoras.	Aumenta la actividad	Chen et al. 1995

Efectos del alcohol en otros tipos de células hepáticas

Aunque los hepatocitos comprenden la mayor parte de la masa hepática, las células no parenquimatosas, incluidas **las células de Kupffer (KC)**, **las células endoteliales sinusoidales**, **las células estrelladas hepáticas (HSC)** y **los linfocitos asociados al hígado** constituyen el 15 a 30 por ciento restante de la masa hepática.

Estas células no parenquimáticas interactúan con los hepatocitos y entre sí a través de mediadores solubles y por contacto directo de célula a célula. Cada tipo de célula hepática desempeña un papel específico no solo en la fisiología hepática normal, sino también en el inicio y la perpetuación de la lesión hepática.

Espectro de EHA

El consumo excesivo de etanol produce un amplio espectro de lesiones hepáticas, siendo las más características el hígado graso (es decir, la esteatosis), la hepatitis y la fibrosis / cirrosis (ver [figura 2](#)).

La esteatosis es la respuesta más temprana y común que se desarrolla en más del 90 por ciento de los bebedores con problemas que consumen de 4 a 5 bebidas estándar por día durante décadas ([Ishak et al. 1991](#) ; [Lieber 2004](#)). (Una bebida estándar se define como la cantidad de bebida alcohólica que contiene aproximadamente 0,5 onzas líquidas, o aproximadamente 14 gramos, de alcohol puro [[figura 3](#)]).

Sin embargo, la esteatosis también se desarrolla después del consumo excesivo de alcohol, definido como el consumo de 4 a 5 bebidas en 2 horas o menos.

Anteriormente, la esteatosis se consideraba una consecuencia benigna del abuso del alcohol. Se caracteriza por la deposición de grasa, observada microscópicamente como gotitas de lípidos, inicialmente en los hepatocitos que rodean la vena central del hígado (es decir, hepatocitos perivenulares), que luego progresan a hepatocitos del lóbulo medio y, finalmente, a los hepatocitos que rodean el portal hepático. Vena (es decir, hepatocitos periportales).

Si el individuo afectado deja de beber, la esteatosis es una condición reversible con un buen pronóstico. Sin embargo, los pacientes con esteatosis crónica son más susceptibles a la enfermedad hepática fibrótica ([Teli et al. 1995](#)), porque la presencia de grasa probablemente representa un mayor riesgo de peroxidación lipídica y daño oxidativo.

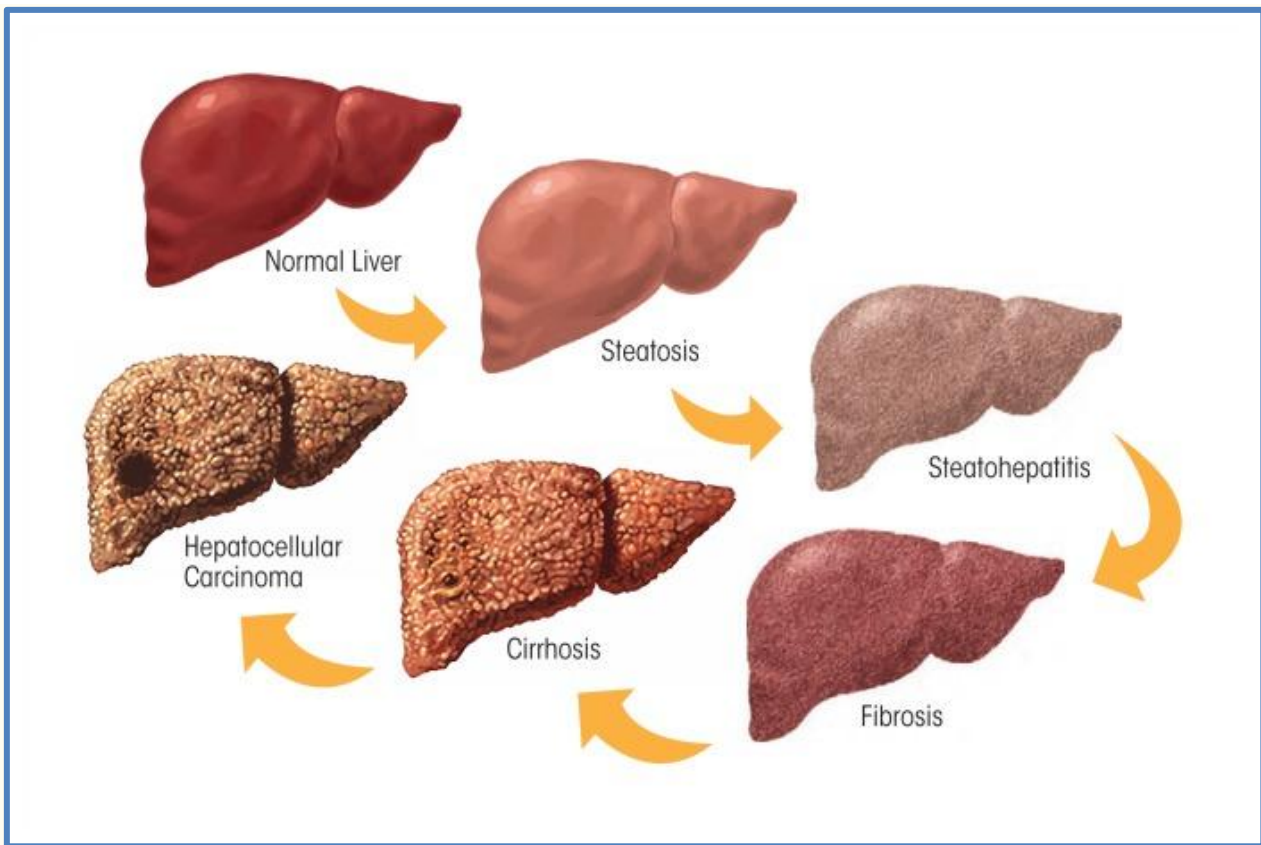


Figura 2. Espectro de hepatopatía alcohólica. El gran consumo de etanol produce un amplio espectro de lesiones hepáticas. El hígado graso (es decir, la esteatosis) es la respuesta más temprana y más común que se desarrolla en más del 90 por ciento de los bebedores problemáticos que consumen de 4 a 5 bebidas estándar por día. Con el consumo continuado de alcohol, la hepatopatía alcohólica puede proceder a inflamación del hígado (es decir, esteatohepatitis), fibrosis, cirrosis e incluso cáncer de hígado (es decir, carcinoma hepatocelular).

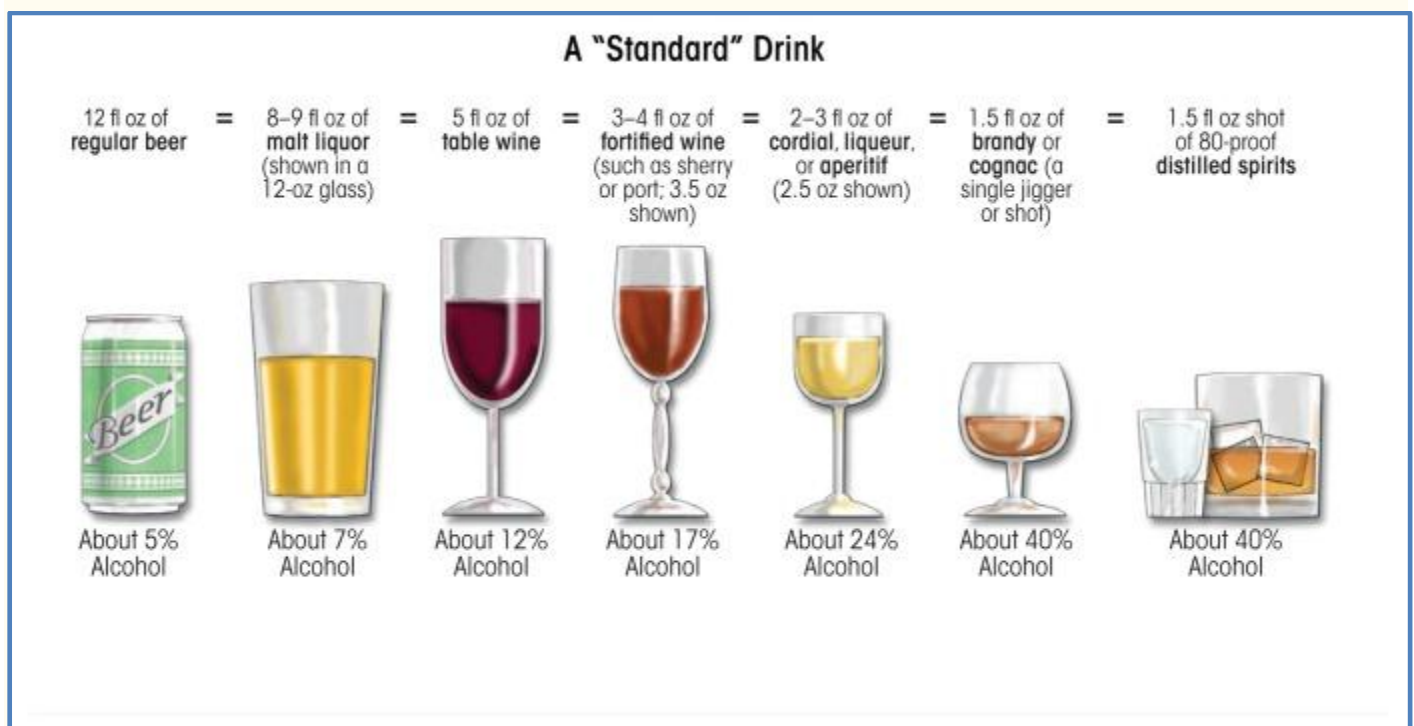


Figura 3. Ilustración de "bebidas estándar" para aumentar el contenido de etanol entre las bebidas alcohólicas disponibles en la actualidad. Según el Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y el Alcoholismo, la cantidad de bebida que contiene aproximadamente 14 g de etanol puro se define como una bebida estándar. El porcentaje de alcohol puro, expresado como alcohol por volumen (alc / vol), varía según la bebida. Por lo tanto, 12 onzas (360 ml) de cerveza a 6 por ciento alc / vol, 5 onzas (150 ml) de vino a 12 por ciento alc / vol, o 1.5 onzas (45 ml) de licores destilados a 40 por ciento alc / vol cada uno Equivalente a una bebida estándar. Si bien las cantidades de bebida estándar son útiles para seguir las pautas de salud, es posible que no reflejen los tamaños de porción habituales. Además, aunque las concentraciones de alcohol enumeradas son típicas,

La **hepatitis alcohólica** es un tipo de lesión hepática inflamatoria más grave caracterizada **por hepatocitos inflamados y moribundos** (es decir, **degeneración en globo**), **infiltración neutrofílica** y desarrollo de **agregados enmarañados de proteínas insolubles** llamadas **cuerpos de Mallory-Denk** dentro de los **hepatocitos**. Un elemento central para el desarrollo de la hepatitis es la **activación de KC**, los macrófagos hepáticos residentes.

La **fibrosis** y su etapa terminal o tardía, la cirrosis, **se refieren al depósito de cantidades anormales de proteínas de la matriz extracelular**, principalmente por HSC activadas. Los pacientes inicialmente presentan fibrosis pericelular activa, que puede progresar a cirrosis, la etapa tardía de la cicatrización hepática.

Sin embargo, es probable que siempre esté presente algún grado de hepatitis en pacientes cirróticos, mientras que la grasa hepática no suele ser prominente en estos individuos. El [Informe sobre el estado mundial de la Organización Mundial de la Salud \(2014\) sobre el alcohol y la salud](#) calcula que el 50 por ciento de todas las muertes causadas por la cirrosis se debieron al abuso del alcohol.

Las siguientes secciones proporcionan una descripción detallada de los mecanismos involucrados en el desarrollo de estas lesiones principales.

Mecanismos implicados en la esteatosis alcohólica.

Como se indicó en la sección anterior sobre el metabolismo del etanol, las oxidaciones de etanol y acetaldehído generan niveles más altos de NADH, lo que altera el potencial redox celular y aumenta la síntesis de lípidos (es decir, la lipogénesis). Sin embargo, el cambio redox inducido por el etanol por sí solo no explica completamente por qué el hígado acumula grasa rápidamente. Estudios más recientes ahora apoyan firmemente la idea de que **la esteatosis inducida por etanol es multifactorial** como se explica a continuación (ver [figura 4](#)).

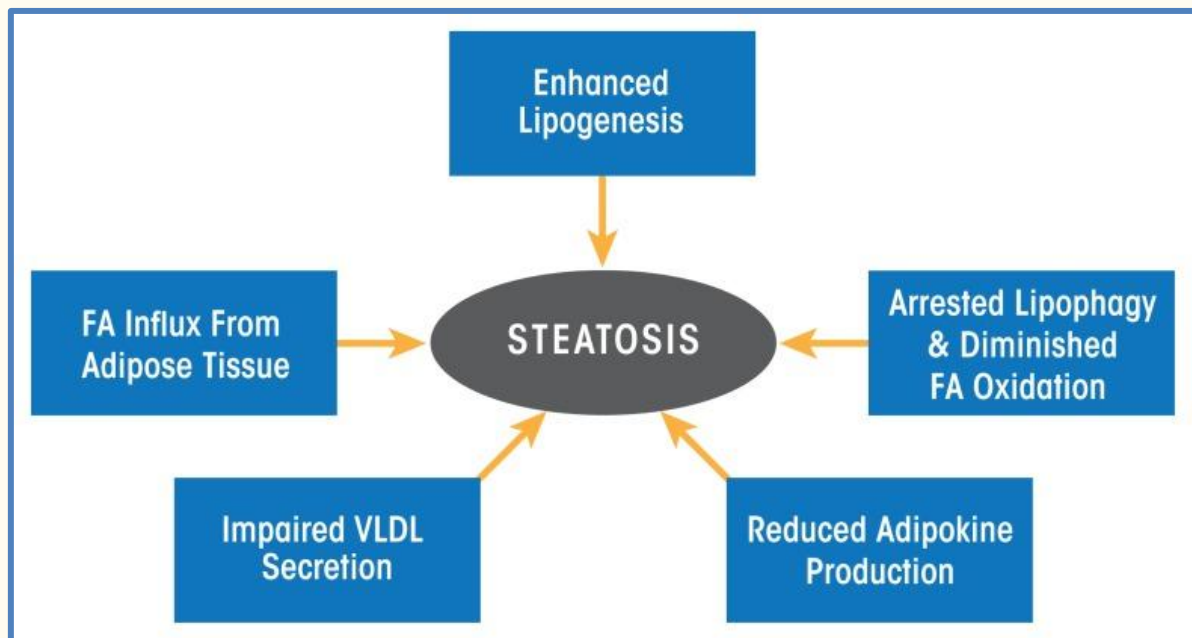


Figura 4. Mecanismos hepáticos y extrahepáticos que contribuyen al desarrollo del hígado graso alcohólico (es decir, esteatosis).
NOTA: FA = ácido graso; VLDL = lipoproteína de muy baja densidad.

El alcohol acelera la lipogénesis hepática

La síntesis de lípidos mejorada resulta de una mayor expresión de enzimas lipogénicas y citoquinas (ver [tabla 2](#)) que están codificados por genes regulados por dos factores de transcripción, la proteína de unión al elemento regulador del esterol-1c (SREBP-1c) y la respuesta de crecimiento temprana-1 (Egr-1). SREBP-1c pertenece a una familia de factores de transcripción que controlan el metabolismo del colesterol hepático.

Sin embargo, en los bebedores de alcohol, la oxidación del etanol produce cortocircuitos en el metabolismo de los lípidos hepáticos, convirtiendo el hígado de un órgano que quema los lípidos a un órgano que almacena los lípidos.

Por lo tanto, la SREBP-1c hepática es relativamente inactiva en los hepatocitos de las personas abstinentes, que residen principalmente en la sala de emergencia. Sin embargo, en una persona que se emborracha o bebe habitualmente, la oxidación del etanol hepático desencadena la translocación de SREBP-1c del ER al aparato de Golgi, donde sufre una maduración proteolítica a su forma activa ([tabla 2](#)). Egr-1 controla la expresión de genes que responden al estrés celular.

Se une a las regiones promotoras de genes que son relevantes para la lesión hepática inducida por el alcohol y la esteatosis. El más notable de ellos es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina lipogénica. Además, debido a que Egr-1 se activa muy temprano después de la administración de etanol ([Donohue et al. 2012](#)), también regula la expresión del gen SREBP-1c ([Thomes et al. 2013](#)). La [Figura 5](#) muestra el esquema postulado de control transcripcional que contribuye a la lipogénesis mejorada en el hígado.

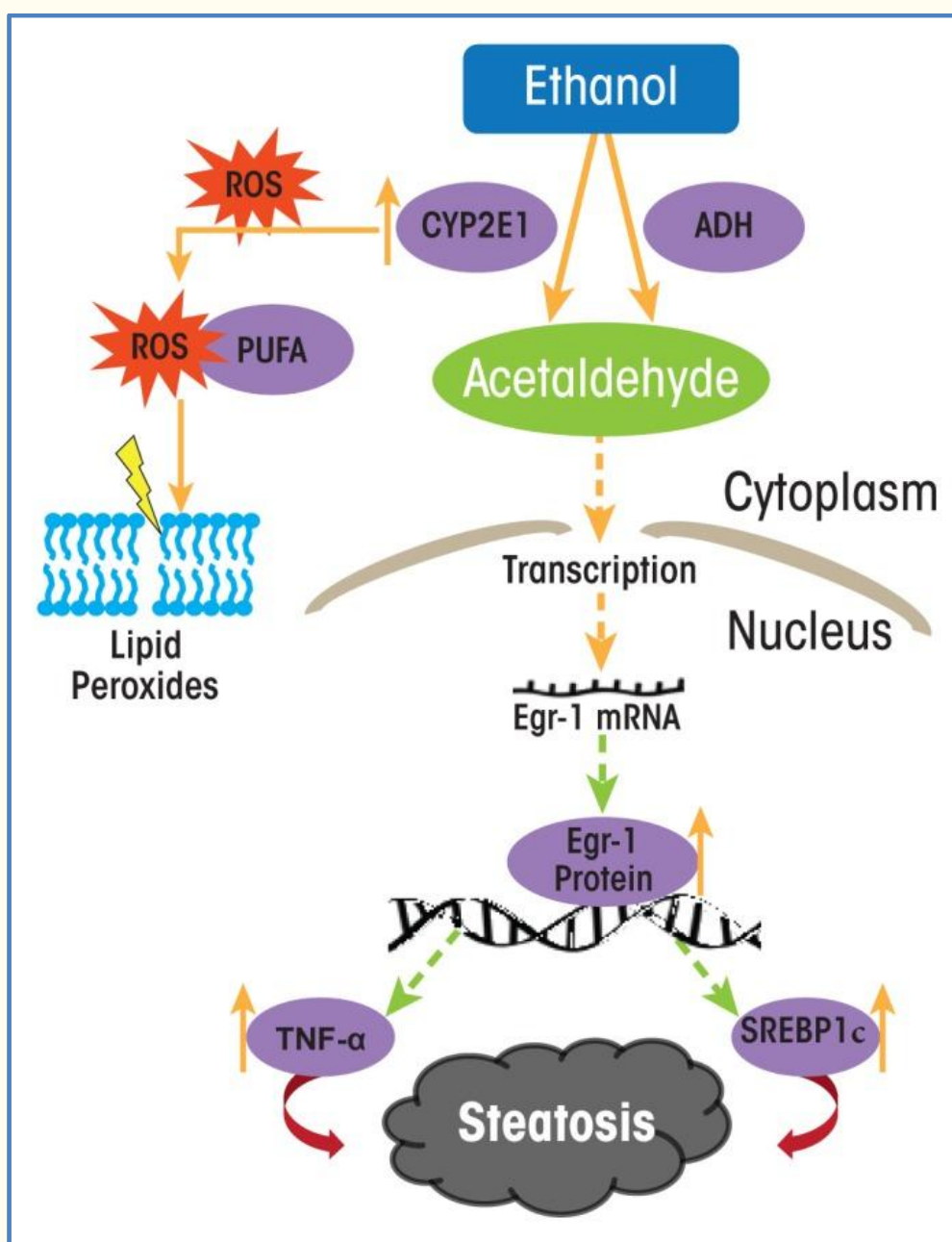


Figura 5. Mecanismo propuesto por el cual la oxidación del etanol regula la respuesta de crecimiento temprano-1 (Egr-1) y la proteína de unión al elemento regulador de esterol-1c (SREBP-1c) para mejorar la lipogénesis. La alcohol deshidrogenasa (ADH) y el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) catalizan la oxidación del etanol, produciendo acetaldehído. Este EHAehído mejora la transcripción del gen Egr-1 activando el promotor Egr-1, aumentando así los niveles de ARNm de Egr-1 y, posteriormente, la proteína Egr-1 nuclear. Se cree que la proteína Egr-1 nuclear regula la transcripción de SREBP-1c y los genes del factor de necrosis tumoral (TNF) para iniciar la lipogénesis inducida por etanol y el hígado graso (es decir, la esteatosis).

NOTA: PUFA = ácido graso poliinsaturado; ROS = especies reactivas de oxígeno.

FUENTE: Figura adaptada de [Thomes et al. 2013](#) .

Tabla 2. Enzimas lipogénicas reguladas por SREBP-1c

Enzima	Abreviatura	Función
Ácido graso sintasa	FAS	Sintetiza ácidos grasos de acetil coenzima A (CoA) y palmitato.
Acyl CoA Carboxylase	ACC	Sintetiza malonil CoA a partir de acetil CoA
ATP Citrate Lyase	ACL	Convierte citrato y CoA en acetil CoA
Estearoil CoA Desaturasa	SCD	Sintetiza ácidos grasos insaturados (oleato) a partir de ácidos grasos saturados (estearato)
Enzima Malo	ME	Genera equivalentes reductores (NADPH) para la síntesis de triglicéridos

Además de la lipogénesis hepática mejorada, el tejido adiposo (es decir, el tejido adiposo) contribuye al desarrollo de la esteatosis.

El tejido adiposo normalmente es un importante depósito de energía, que almacena el exceso de calorías derivadas del consumo de alimentos como grasa.

Cuando sea necesario, la grasa de alta energía se puede usar para cumplir con los requisitos de energía en momentos de baja nutrición (por ejemplo, ayuno) o utilización de altas calorías (por ejemplo, ejercicio).

La investigación con roedores sometidos a alimentación crónica por alcohol ha demostrado que el consumo de etanol reduce la masa del tejido adiposo al mejorar la descomposición de la grasa (es decir, la lipólisis) en el tejido adiposo ([Kang et al. 2007](#) ; [Wang et al. 2016](#) ; [Wei et al. 2013](#)).

Los ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo son absorbidos por el hígado y esterificados en triglicéridos, lo que exacerba la acumulación de grasa en el hígado ([Wei et al. 2013](#)). Los estudios clínicos también han demostrado que las personas con trastorno por consumo de alcohol que tienen hígado graso tienen un peso corporal, un índice de masa corporal y un contenido de masa corporal significativamente menores que los sujetos de control ([Addolorato et al. 1997](#) , [1998](#)).

El alcohol desacelera la descomposición de los lípidos hepáticos

Debido a que la mayoría de los lípidos en los hepatocitos se almacenan en gotitas de lípidos, estos orgánulos primero deben degradarse para extraer los lípidos para su posterior oxidación. La descomposición de las gotitas de lípidos se logra mediante la lipofagia, una forma especializada del proceso intracelular que degrada los componentes citoplasmáticos (es decir, la autofagia).

Durante la lipofagia, las gotitas de lípidos se envuelven en vacuolas unidas a doble membrana llamadas autofagosomas. Estas vacuolas transportan la carga de la gota de lípidos a los lisosomas, donde se degradan por las enzimas que digieren los lípidos (es decir, las lipasas), liberando ácidos grasos libres que luego se someten a la oxidación β dentro de las mitocondrias.

Según se informa, las tasas de autofagia se retrasan por el consumo crónico de etanol, al menos en parte porque se cree que el etanol causa la biogénesis de los lisosomas defectuosos. Esto resulta en menos lisosomas más defectuosos ([Kharbanda et al. 1995](#) , [1996](#)), frenando así la descomposición de las gotitas de lípidos en el hígado esteatótico.

También está bastante claro que una vez que se liberan los ácidos grasos de las gotitas de lípidos, el consumo excesivo de alcohol reduce sus tasas de β -oxidación.

Hay varias razones para la desaceleración:

En primer lugar, la generación mejorada de NADH por oxidación con etanol inhibe la oxidación β mitocondrial.

En segundo lugar, el acetaldehído generado metabólicamente inactiva el receptor alfa activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR- α), un factor de transcripción que actúa en concierto con el receptor X del retinoide (RXR) y gobierna la expresión de genes que regulan el transporte y la oxidación de ácidos grasos.

El acetaldehído probablemente inactiva el PPAR- α mediante la unión covalente al factor de transcripción ([Galli et al. 2001](#)), bloqueando así su capacidad para reconocer y / o unirse a secuencias promotoras de PPAR- α .

En tercer lugar, la oxidación aguda y crónica del etanol causa la despolarización mitocondrial, lo que afecta su capacidad para generar energía (es decir, las moléculas de adenosina trifosfato [ATP]), y provoca la filtración de sus membranas externas, lo que resulta en una importación ineficiente de ácidos grasos y tasas más bajas de β oxidación ([Zhong et al. 2014](#)).

Cuarto, el consumo de etanol reduce la producción de la hormona adiponectina, que es secretada por las células grasas (es decir, los adipocitos). Un estudio demostró que la restauración de adiponectina a animales alimentados con alcohol restablece la oxidación de ácidos grasos a la normalidad ([Xu et al. 2003](#)). Además, la adiponectina parece reducir la producción de la citocina TNF α , y existe evidencia de que el TNF α también puede regular la producción de adiponectina ([You y Crabb 2004](#)).

El alcohol causa la exportación de lípidos hepáticos defectuosos

Es bien sabido que el hígado exporta triglicéridos y colesterol solo como constituyentes de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); cualquier deterioro en la síntesis o exportación de partículas VLDL por lo tanto contribuye a la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos.

El ensamblaje de VLDL está regulado por la disponibilidad de triglicéridos (que constituyen más del 50 por ciento de los lípidos de VLDL) almacenados en gotitas de lípidos citoplasmáticos. Hasta el 70 por ciento de los triglicéridos en las VLDL se derivan de la combinación de triglicéridos almacenados en gotitas de lípidos que primero se someten a lipólisis y luego se reesterifican para constituir los triglicéridos de VLDL.

Aunque informes anteriores implicaron alteración de la secreción de VLDL en el desarrollo de la esteatosis alcohólica ([Venkatesan et al. 1988](#)), se desconoce exactamente cómo el alcohol afecta la lipólisis de las reservas de triglicéridos en las gotitas de lípidos para el ensamblaje de VLDL y se desconoce su posterior secreción. Sin embargo, los estudios han demostrado que la secreción de VLDL dañada por el alcohol es causada por una síntesis reducida de un componente esencial de VLDL ([Kharbanda et al. 2007](#) , [2009](#)), así como por la actividad reducida de una proteína esencial para su ensamblaje ([Shearn et al. 2016](#) ; [Sugimoto et al. 2002](#)).

Mecanismos involucrados en la hepatitis alcohólica.

La hepatitis alcohólica ocurre en alrededor del 30 al 40 por ciento de las personas que reportan abuso crónico de alcohol. Representa la forma más grave de EHA y se asocia con una alta mortalidad a corto plazo. La degeneración en globo de los hepatocitos que contienen cuerpos de Mallory-Denk, neutrófilos infiltrantes y fibrosis son hallazgos patológicos característicos indicativos de hepatitis ([Lefkowitz 2005](#)).

En el centro de la progresión de la hepatitis alcohólica están las células inmunes infiltrantes y residentes, llamadas macrófagos, que tienen funciones importantes en la inducción de la inflamación del hígado.

KCs, los macrófagos residentes en el hígado, representan hasta el 15 por ciento de las células del hígado y el 50 por ciento de todos los macrófagos en el cuerpo. Residen en los sinusoides del hígado y proporcionan la primera línea de defensa, sirviendo como potentes células inmunes innatas. En contraste, los macrófagos infiltrantes se reclutan como células inmaduras de la médula ósea, y su diferenciación en macrófagos en el hígado solo ocurre durante la inflamación.

La capacidad de los macrófagos para regular la inflamación depende de su polarización, es decir, de su capacidad para desarrollar uno de dos estados funcionales diferentes, a saber, los macrófagos M1 (es decir, proinflamatorios) o M2 (es decir, antiinflamatorios).

La polarización a cualquiera de los fenotipos depende del microambiente, incluidos los factores de crecimiento circulantes, las citoquinas y el patrón molecular asociado a patógenos (PAMP), así como las moléculas del patrón molecular asociado a daños (DAMP).

Debido a que el hígado está expuesto a innumerables antígenos, patógenos y sustancias tóxicas que provienen del intestino a través de la circulación portal, debe protegerse contra el desarrollo de una respuesta inmune a dicha exposición. Como resultado, los KC generalmente tienen propiedades tolerogénicas, lo que significa que no responden a todos los antígenos con una respuesta inmune.

Sin embargo, la exposición excesiva al alcohol puede hacer que los KC se conviertan en un fenotipo proinflamatorio M1. Por lo general, la progresión de la EHA de la esteatosis hepática a la inflamación requiere un segundo insulto además de la exposición al alcohol, como otro insulto tóxico, factor nutricional o infección viral ([Tsukamoto et al. 2009](#)).

Más importante aún, los KC pueden regular el desarrollo de la inflamación, dependiendo de su capacidad para inducir o suprimir los cambios proinflamatorios. Estos efectos están relacionados con la etapa y severidad de la hepatitis alcohólica; en los casos graves, las KC se diferencian del fenotipo proinflamatorio M1, mientras que en las formas leves, las KCs cambian al fenotipo antiinflamatorio M2. Como inductores de la inflamación, las KC liberan múltiples citoquinas proinflamatorias, incluidas TNF α , interleucinas y quimiocinas que atraen a las células inflamatorias de la circulación. Los KC también son una fuente abundante de ROS que exacerban el estrés oxidativo en el hígado.

¿Qué factores desencadenan la actividad de KC en pacientes con trastorno por consumo de alcohol? Un factor importante es la endotoxina, también llamada lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared celular de las bacterias gramnegativas que se translocan desde la luz intestinal hacia la circulación portal para llegar al hígado ([figura 6](#)). Los datos acumulados demuestran que el consumo excesivo de etanol induce la endotoxemia a través de dos mecanismos principales: estimulando el sobrecrecimiento bacteriano y aumentando la permeabilidad intestinal ([Bode y Bode 2003](#)). Los estudios en animales han revelado que el aumento de los niveles de endotoxinas circulantes se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática ([Mathurin et al. 2000](#)).

El LPS es detectado por dos tipos de receptores: CD14 y el receptor TL4 similar a peaje (TLR4), en la superficie de KC ([Suraweera et al. 2015](#)). Estos receptores activan KCs para producir citocinas proinflamatorias y promueven la formación de radicales libres a través de la inducción de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato de dinucleótido (NADPH) oxidasa y CYP2E1.

Las especies de oxígeno y nitrógeno reactivas resultantes promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias, que a su vez aumentan la activación del inflamasoma en KCs y la liberación de quimioquinas que atraen las células inmunitarias circulantes al hígado. Los inflamasomas son sensores innatos del sistema inmunitario que regulan la activación de caspasa-1 e inducen inflamación en respuesta a patógenos microbianos / virales, moléculas derivadas de proteínas del huésped e insultos tóxicos (por ejemplo, exposición al alcohol).

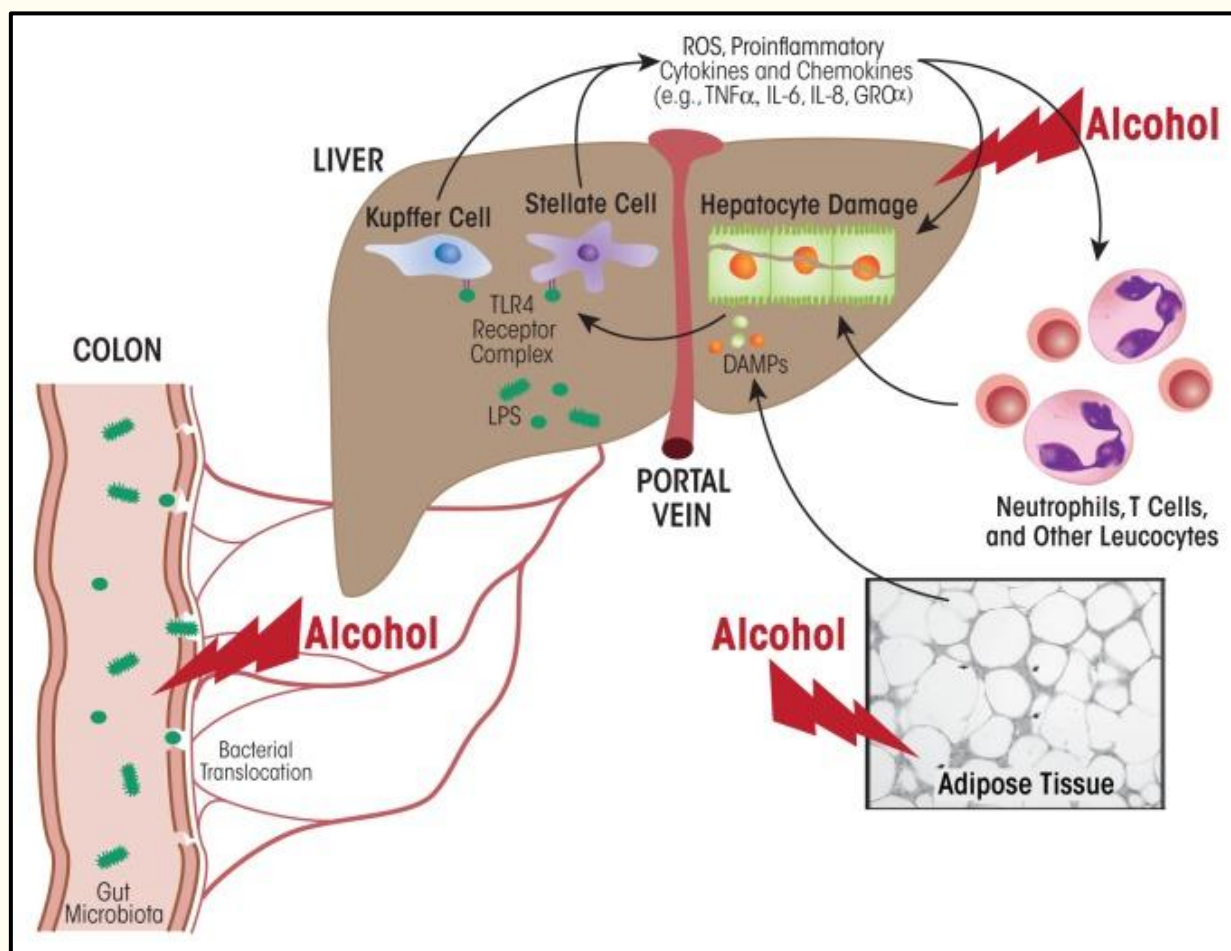


Figura 6. El eje intestino-hígado. Un factor importante en el inicio de la respuesta inflamatoria por los macrófagos residentes del hígado (es decir, las células de Kupffer) es la endotoxina o lipopolisacárido (LPS), un componente de la pared celular de las bacterias Gram-negativas que se translocan desde la luz intestinal hacia la circulación portal para llegar al hígado.

Los niveles mejorados de endotoxinas circulantes en la hepatitis alcohólica son causados por cambios cualitativos y cuantitativos inducidos por el alcohol en las bacterias que habitan el intestino (es decir, microbiota intestinal) y un aumento de la fuga intestinal.

En el hígado, el LPS activa las células de Kupffer y las células estrelladas hepáticas al interactuar con el receptor 4 similar a peaje (TLR4). Estas células producen especies reactivas de oxígeno (ROS), además de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas que, junto con el alcohol, contribuyen al daño de los hepatocitos.

Otros factores pueden exacerbar la inflamación del hígado. Entre estos se destacan los aductos de MAA que se producen en los hepatocitos expuestos al alcohol. Estos aductos son captados por los receptores del carroñero en KCs ([Ambade y Mandrekar 2012](#)), promoviendo aún más la respuesta proinflamatoria. Además, como los macrófagos metabolizan el etanol a través de CYP2E1, la inducción de estrés oxidativo por exposición al alcohol activa la liberación de citoquinas proinflamatorias dependientes de los macrófagos, incluido el TNFα.

Aunque los hepatocitos normalmente son resistentes al TNFα, la exposición al alcohol los sensibiliza a la citoquina, causando su muerte por apoptosis. La liberación resultante de pequeñas vesículas (es decir, exosomas) de hepatocitos moribundos proporciona señales de activación a KCs ([Nagy et al. 2016](#)).

Los hepatocitos apoptóticos son engullidos por KCs, cambiando así su fenotipo a M1, lo que exacerba la inflamación. La liberación de quimioquinas asociada con la inflamación, a su vez, atrae a los macrófagos circulantes, las células T y los neutrófilos (una fuente adicional de estrés oxidativo) en el hígado. Estas células inmunitarias, al liberar citoquinas proinflamatorias y quimioquinas con efectos citotóxicos directos, promueven aún más la muerte celular de los hepatocitos y la persistencia de la hepatitis alcohólica.

Recientemente, se informó que las HSC también desempeñan un papel dual (es decir, dependiente de la etapa) en la regulación de la inflamación del hígado ([Fujita et al. 2016](#)). Una función importante de las HSC es transmitir señales desde las células

sinusoides al parénquima hepático. Las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas producidas por KC activadas estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias por las HSC. Además, el LPS también puede activar HSCs directamente a través de TLR4 para promover la secreción de citoquinas proinflamatorias. Las funciones de las HSC están reguladas por KCs. El doble papel de los KC en la regulación de la inflamación no solo está relacionado con la producción de sustancias proinflamatorias. En la etapa de la resolución de la inflamación, los KC producen sustancias antiinflamatorias, como la prostaglandina D2, que se detectan mediante los receptores de HSC. Prostaglandin D2 programa las HSC para cambiar su producción a factores antiinflamatorios, incluido el factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), que promueve la fibrogénesis. [figura 7](#).

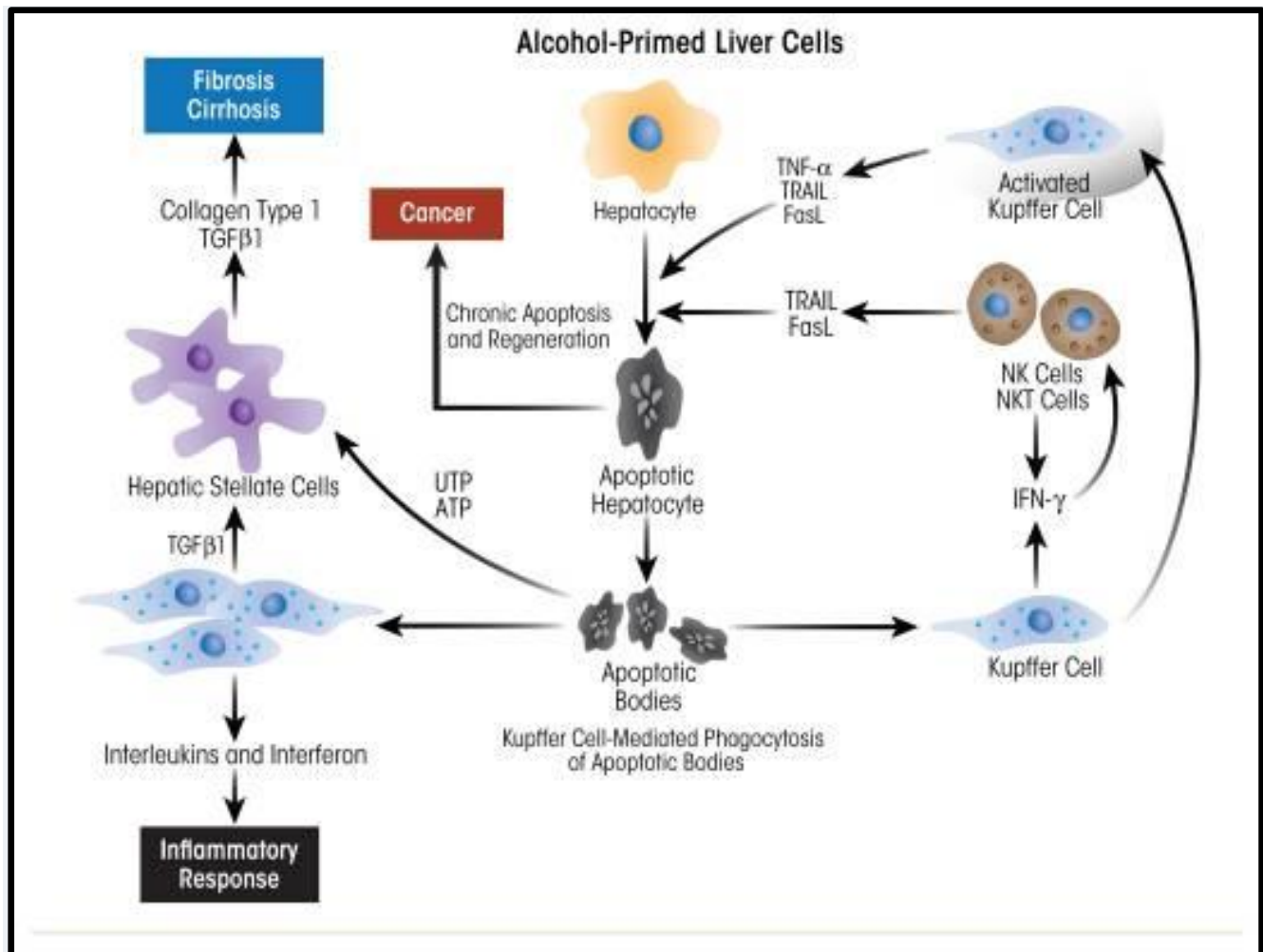


Figura 7. Representación esquemática del papel de las **células de Kupffer (KC)** y las **células estrelladas hepáticas (HSC)** en la promoción de cambios inflamatorios inducidos por el alcohol y la progresión a la fibrosis y la cirrosis.

La lesión comienza con el daño y la muerte de los hepatocitos inducidos por el alcohol (apoptosis), que genera cuerpos apoptóticos que estimulan KC para secretar factores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interferón gamma (IFN- γ), apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral - ligando inductor (TRAIL), y ligando Fas (FasL).

Estos factores atraen a las células inmunitarias (p. Ej., Células asesinas naturales [NK] y células T asesinas naturales [células NKT]) al hígado para exacerbar el proceso inflamatorio. Las HSC activadas secretan abundantes proteínas de la matriz extracelular (p. Ej., Colágeno tipo 1), formando tejido cicatricial (fibrosis) que puede progresar a cirrosis. En esta condición,

Las HSC son los actores clave en el desarrollo de la fibrosis. Estas células normalmente residen en el espacio de Disse como células quiescentes que almacenan lípidos (retinil éster) ([figura 8](#)). Después de la lesión hepática, las HSC se someten a un complejo proceso de activación ([figura 9](#)) y se convierten en la fuente principal para el depósito irregular e incrementado de los componentes de la matriz extracelular que caracterizan la fibrosis. Las HSC activadas también contribuyen a la respuesta inflamatoria, coordinando el reclutamiento y la estimulación de los leucocitos mediante la liberación de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias, así como la expresión de moléculas de adhesión. Los leucocitos, a su vez, no solo atacan y destruyen los hepatocitos, sino que también activan las HSC inactivas y activadas, lo que exagera la respuesta fibrogénica ([Friedman 2008](#)).

[Figura 8](#)

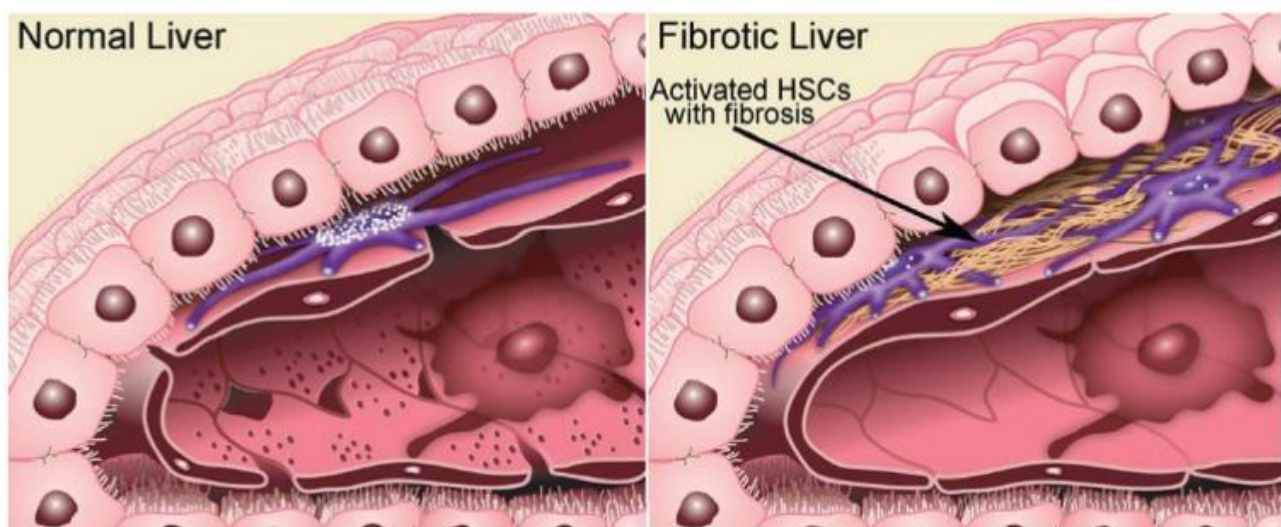


Figura 8. Las **células estrelladas hepáticas (HSC)** son actores clave en el desarrollo de la **fibrosis**. Las **HSC** normalmente residen en el **espacio de Disse** como células quiescentes que almacenan lípidos (retinil éster).

El consumo crónico de etanol inicia un **complejo proceso de activación** que **transforma estas HSC inactivas en un estado activado**.

Las **HSC activadas** secretan **grandes cantidades de proteínas de la matriz extracelular formadoras de cicatrices**. Esto, a su vez, contribuye a los cambios estructurales en el hígado, como la pérdida de microvellosidades de los hepatocitos y la fenestra endotelial sinusoidal, que en última instancia provoca el deterioro de la función hepática.

FUENTE: Figura adaptada de [Friedman 2000](#) .

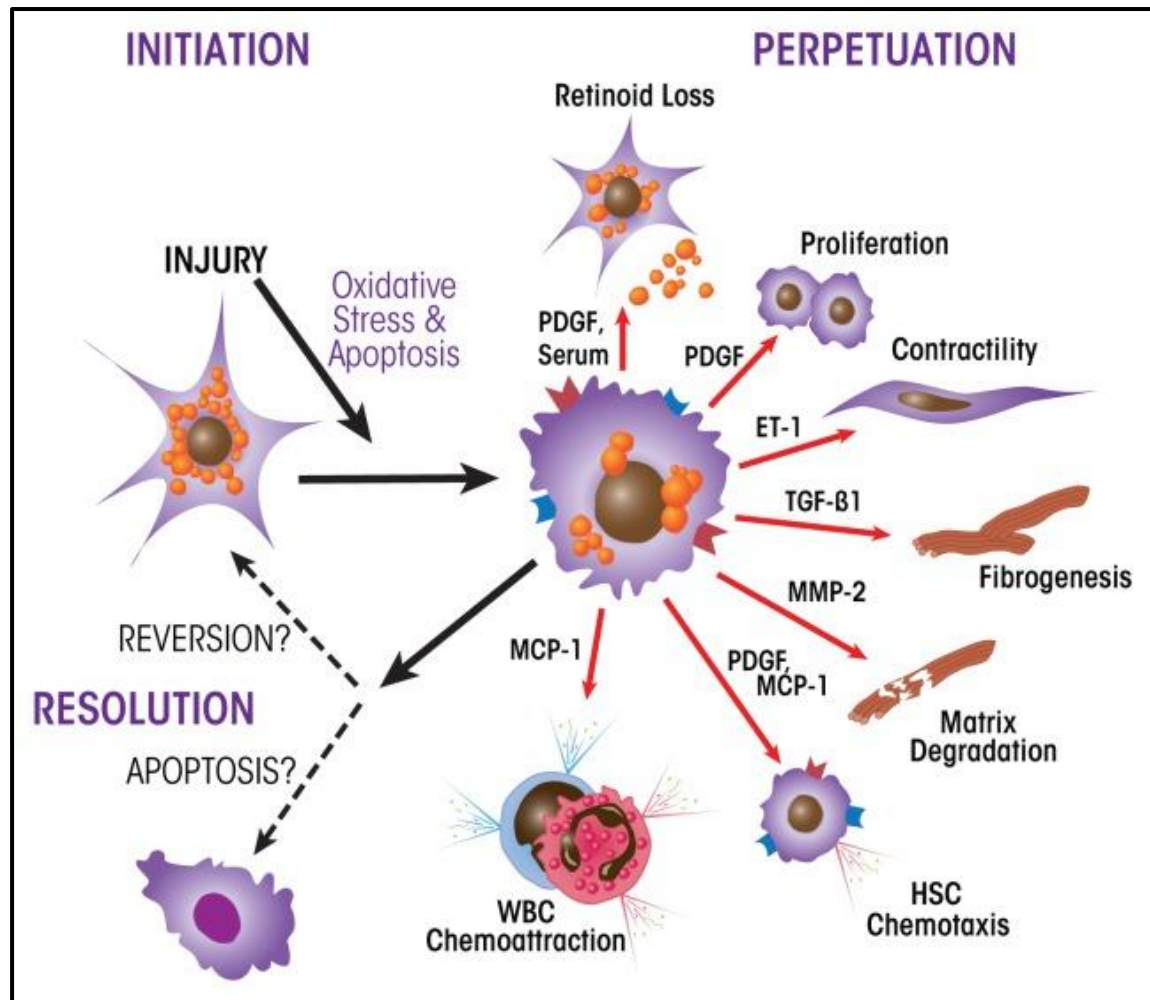


Figura 9 Vías de activación de las células estrelladas hepáticas (HSC).

Después de la lesión hepática, las HSC se someten a un complejo proceso de activación que involucra numerosas moléculas de señalización que se caracterizan por la **pérdida de retinoides**, el **aumento de la proliferación**, la **contractilidad** y la **quimiotaxis**.

Estas células activadas son la principal fuente celular de deposición incrementada e irregular de componentes de la matriz extracelular, que caracterizan la fibrosis.

Las **HSC** activadas también contribuyen a la **respuesta inflamatoria** al coordinar el **reclutamiento y la estimulación de las células blancas de la sangre (WBC)** al liberar **quimiocinas y citoquinas proinflamatorias**, así como a expresar moléculas de adhesión.

NOTA: ET-1 = endotelina-1; MCP-1 = proteína-1 quimioatrayente de monocitos; MMP-2 = matriz metaloproteínasa-2; PDGF = factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF-β1 = factor de crecimiento transformante-beta1.

FUENTE: Figura adaptada de [Friedman 2000](#) .

La fibrosis hepática es una respuesta transitoria y reversible de cicatrización de heridas, que puede restablecerse a la normalidad en algunos pacientes si cesa la ingesta de alcohol. Sin embargo, si la bebida continúa, la inflamación crónica y la fibrogénesis continua progresan, lo que resulta en la sustitución del parénquima hepático por tejido cicatricial que compromete gravemente la arquitectura vascular del hígado.

La **principal característica patológica de la cirrosis** es la **formación de nódulos regenerativos del parénquima hepático rodeado de tabiques fibrosos**.

El desarrollo de la cirrosis progresa **desde una fase compensada**, en la que **parte del hígado permanece intacta** y compensa funcionalmente las regiones dañadas, hasta una **fase descompensada**, en la que **el tejido cicatrizado envuelve completamente el órgano**. Este último se caracteriza por el desarrollo de **hipertensión portal** y / o **insuficiencia hepática**.

Entre los bebedores problemáticos, solo alrededor del 35 por ciento desarrollan una enfermedad hepática avanzada. Esto se debe a que existen modificadores, como se enumeran a continuación, que exacerban, disminuyen o evitan la progresión de la enfermedad EHA.

- **Patrón de consumo y tipo de bebida.** Los factores más importantes que determinan la progresión de la enfermedad hepática son el tipo de bebida consumida y la cantidad y el patrón de consumo (por ejemplo, fuera de las comidas o atracones). La ingesta de 40 a 80 gramos de etanol / día por los hombres y de 20 a 40 gramos / día por las mujeres durante 10 a 12 años es un predictor general de casos más graves de EHA, incluida la esteatohepatitis alcohólica, la fibrosis y la cirrosis ([Becker et al. 1996](#)).
- **Género.** Los datos epidemiológicos muestran que las mujeres son más susceptibles al daño hepático relacionado con el alcohol que los hombres. Esto parece estar relacionado con mayores concentraciones de alcohol en la sangre en las mujeres que en los hombres que ingieren la misma cantidad de alcohol, como resultado de una menor proporción de agua corporal en las mujeres en comparación con los hombres de igual peso ([Mumenthaler et al. 1999](#)). También hay informes de que las mujeres poseen una capacidad menor que los hombres para oxidar el etanol en el intestino, un proceso llamado metabolismo de primer paso ([Frezza et al. 1990](#)). Este déficit en las mujeres permite una mayor cantidad de etanol en la circulación del portal, lo que expone a sus hígados a concentraciones más altas de etanol. Además, las diferencias basadas en el género en la sensibilidad de las KC a las endotoxinas y las respuestas inflamatorias hepáticas se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la progresión de la EHA en mujeres que en hombres ([Frezza et al. 1990](#)).
- **Años.** No está completamente claro cómo la edad modifica la progresión de la EHA. Sin embargo, es un predictor de la EHA ([Masson et al. 2014](#)), porque los adultos mayores (es decir, mayores de 65 años) son más vulnerables y muestran mayores grados de deterioro inducido por el etanol que las personas más jóvenes ([Meier y Seitz 2008](#)).
- **Raza / Etnicidad.** La etnicidad es un factor importante que afecta la edad y la gravedad de la presentación de diferentes subtipos de EHA ([Levy et al. 2015](#)). Las razones de estas diferencias no están claras.
- **Genética.** Tanto las influencias genéticas como las epigenéticas gobiernan el inicio y la progresión de la EHA. Los estudios de asociación de genoma han identificado marcadores genéticos específicos (es decir, polimorfismos de un solo nucleótido) en genes que codifican enzimas metabolizadoras de alcohol, citoquinas y enzimas antioxidantes que están relacionadas con la progresión de la EHA ([Stickel y Hampe 2012](#)). Más recientemente, se identificó un alelo de la proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3 I148M), una enzima que degrada los triglicéridos, como un factor de riesgo independiente para la cirrosis alcohólica ([Anstee et al. 2016](#) ; [Burza et al. 2014](#)).
- **Factores nutricionales.** La grasa dietética es un modificador de macronutrientes y de la dieta para la EHA. En roedores, la grasa saturada en la dieta parece proteger contra el daño hepático inducido por el alcohol, mientras que la grasa insaturada en la dieta que está enriquecida en ácido linoleico promueve dicho daño ([Kirpich et al. 2016](#)).
- **Las drogas** El alcohol y otras drogas (incluidos los medicamentos recetados, los agentes de venta libre y las drogas ilícitas) interactúan para mejorar la hepatotoxicidad. Por ejemplo, como se describió anteriormente, la hepatotoxicidad del paracetamol puede ser exacerbada por el abuso del alcohol.
- **Obesidad.** Los estudios basados en la población han indicado una correlación significativa entre el riesgo de daño hepático y el consumo de alcohol en personas con un índice de masa corporal alto ([Ruhl y Everhart 2005](#)).
- **De fumar.** Fumar cigarrillos puede afectar negativamente a ciertas funciones hepáticas y está asociado con un mayor riesgo de cirrosis alcohólica en los seres humanos ([Klatsky y Armstrong 1992](#)).
- **Infecciones virales.** El curso de las infecciones virales por hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB) se agrava en los pacientes que consumen alcohol, lo que provoca una rápida progresión a fibrosis, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular ([Szabo et al. 2006](#)). Se han sugerido varios mecanismos comunes de infección viral y daño inducido por el alcohol ([Zakhari 2013](#)); sin embargo, los mecanismos exactos para esta rápida progresión de la enfermedad no se conocen completamente. Debido a que las infecciones virales, como el VHC o VHB, afectan a más de 170 millones de personas en todo el mundo ([Gitto et al. 2014](#)), la siguiente sección describirá este tema con mayor detalle.

VHC y alcohol

El VHC y el alcohol son las dos causas más comunes de enfermedad hepática en todo el mundo.

Casi todos los pacientes con antecedentes de infección por VHC y abuso de alcohol desarrollan una lesión hepática crónica.

Algunos estudios informan que el 16.9 por ciento de los casos de infección por VHC evolucionan a cirrosis hepática, que es el doble de la prevalencia de cirrosis por enfermedad hepática alcohólica.

En los consumidores de alcohol positivos para el VHC, la prevalencia de cirrosis es aún mayor: 27.2 por ciento ([Khan y Yatsushashi 2000](#)). Una ingesta diaria de 80 gramos de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de hígado en 5 veces más que la de los no bebedores, mientras que el consumo excesivo de alcohol por parte de personas infectadas con el VHC aumenta el riesgo de cáncer en 100 veces más que los bebedores pesados no infectados.

Existen múltiples mecanismos por los cuales el alcohol potencia la patogénesis de la infección por VHC.

Por ejemplo, las proteínas del VHC inducen estrés oxidativo al unirse a las membranas externas de las mitocondrias, estimulando el transporte de electrones y aumentando la generación de ROS celulares (p. Ej., Superóxido) ([Otani et al. 2005](#)). Junto con el agotamiento inducido por etanol del glutatión antioxidante y la supresión de la actividad del proteasoma inducida por ROS, esto compromete la viabilidad celular ([Osna et al. 2008](#)), causando apoptosis de hepatocitos ([Ganesan et al. 2015](#) ; [Siu et al. 2009](#)).

El estrés oxidativo inducido por etanol también causa mutaciones en el genoma del VHC que aumentan la resistencia al tratamiento con interferón (IFN), el anterior estándar de atención para el VHC ([Serone et al. 2011](#)). Solo el 9 por ciento de las personas infectadas por el VHC con trastorno por consumo de alcohol responden a la terapia con IFN α . Actualmente hay poca información sobre si el consumo excesivo de alcohol afecta los resultados del tratamiento del VHC con la nueva generación de agentes antivirales ([Keating 2015](#)).

Los metabolitos del etanol parecen estimular la replicación del VHC. Las células de hepatoma positivas para CYP2E1 expuestas a etanol muestran un aumento en el ARN del VHC ([McCartney et al. 2008](#)). Sin embargo, este aumento solo se mantiene temporalmente ([Serone et al. 2007](#)), porque estas células muy infectadas finalmente mueren por apoptosis ([Ganesan et al. 2015](#)).

Los fragmentos celulares resultantes (es decir, cuerpos apoptóticos) contienen partículas infecciosas de VHC que propagan el virus a células no infectadas, lo que provoca la producción de citoquinas proinflamatorias mediante fagocitosis de KC ([Ganesan et al. 2016](#)). Además de los cuerpos apoptóticos, otro tipo de vesículas derivadas de células (es decir, exosomas) que se filtran de las células muertas aumenta la replicación intracelular del VHC en células vecinas a través de un micro-ARN exosomal (miARN 122). Debido a que la exposición al etanol también aumenta los niveles hepáticos de miRNA 122 ([Bala et al. 2012](#)), la replicación del VHC en bebedores problemáticos probablemente se vea aumentada ([Ganesan et al. 2016](#)).

La inmunidad innata es la primera línea de protección antiviral en el hígado. El VHC controla esta línea de defensa y el metabolismo del etanol potencia su adquisición. Por ejemplo, la activación de la producción de IFN β antiviral en las células hepáticas se produce a través de la vía del factor 3 regulador de interferón, que requiere la participación de una proteína llamada proteína de señalización antiviral mitocondrial (MAVS).

El VHC evade esta protección de inmunidad innata al romper MAVS ([Gale y Foy 2005](#)), y el metabolismo del etanol mejora aún más esta escisión. Hay otros ejemplos publicados de cómo el consumo de etanol interfiere con la respuesta inmune a la infección por VHC ([Ganesan et al. 2015](#) ; [Siu et al. 2009](#)). Por lo tanto, el VHC y el etanol se sinergizan para frustrar los mecanismos de protección que incluyen la inmunidad tanto innata como adaptativa al aumentar el estrés oxidativo en las células hepáticas, acelerando así el inicio de la muerte celular y facilitando la propagación del virus.

Gestión actual de EHA

No hay terapias aprobadas por la FDA para el tratamiento de pacientes con EHA. Las siguientes terapias actualmente se utilizan para el manejo óptimo de la EHA.

Abstinencia

Dejar de beber se considera la terapia más eficaz en pacientes con EHA. La abstinencia de alcohol no solo resuelve la esteatosis alcohólica sino que también mejora la supervivencia en pacientes cirróticos ([Sofair et al. 2010](#)). La efectividad de la abstinencia aumenta cuando se combina con modificaciones en el estilo de vida (por ejemplo, intervenciones conductuales y alteraciones de la dieta) supervisadas por una enfermera, un médico de atención primaria o un gastroenterólogo / hepatólogo ([Addolorato et al. 2016](#) ; [Pavlov et al. 2016](#)).

Esteroides naturales y artificiales

El tratamiento con corticosteroides, incluido el uso de prednisolona, ha sido la forma de terapia más utilizada, especialmente para la hepatitis alcohólica moderada a grave, en función de su capacidad para suprimir la respuesta inmune y la respuesta de citoquinas proinflamatorias ([Mathurin et al. 1996](#) , [2013](#) ; [Ramond et al. 1992](#)). Sin embargo, los resultados con los esteroides han sido variables ([Thursz et al. 2015](#)). Las pautas actuales sugieren la interrupción del tratamiento si no hay indicios de una disminución en los niveles de bilirrubina en el día 7 del tratamiento ([Asociación Europea para el Estudio del Hígado 2012](#)).

Suplementos nutricionales

Casi todos los pacientes con hepatitis alcohólica grave y cirrosis están desnutridos y su grado de malnutrición se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y las complicaciones, como hemorragia por várices, ascitis, infecciones, encefalopatía y síndrome hepatorenal ([Halsted 2004](#) ; [Mendenhall et al. 1995](#) ; [Stickel et al. . 2003](#)).

Las deficiencias en micronutrientes (p. Ej., Folato, vitamina B6, vitamina A y tiamina) y minerales (p. Ej., Selenio, zinc, cobre y magnesio) a menudo ocurren en la EHA y, en algunos casos, se cree que están involucradas en su patogenia ([Halsted 2004](#)).

De acuerdo con las directrices actuales de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, todos los pacientes con hepatitis alcohólica o EHA avanzada deben ser evaluados para detectar deficiencias nutricionales y ser tratados agresivamente con terapia nutricional enteral. Se recomienda una ingesta de proteínas de 1,5 gramos por kilogramo de peso corporal y de 35 a 49 kcal por kilogramo de peso corporal por día para los pacientes con EHA ([Frazier et al. 2011](#)).

Debe considerarse la suplementación con micronutrientes si se detectan deficiencias. La suplementación con uno de estos micronutrientes, el zinc, ha demostrado ser terapéutica en modelos animales de lesión hepática alcohólica. Los estudios mecanísticos han revelado que su protección está mediada por el bloqueo o la atenuación de la mayoría de los mecanismos de lesión hepática, incluido el aumento de la permeabilidad intestinal, el estrés oxidativo, el aumento de la producción de TNF y la apoptosis de hepatocitos ([Mohammad et al. 2012](#)). Los pocos estudios clínicos realizados hasta la fecha sugieren que la suplementación con zinc podría ser un enfoque terapéutico eficaz para los seres humanos porque la función hepática de los pacientes con EHA y HCV mejoró con 50 mg de zinc elemental ([Mohammad et al. 2012](#)).

Trasplante de hígado

Este procedimiento sigue siendo el estándar de atención para pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal. Algunos pacientes con EHA no están listados para la sustitución de su propio hígado por un órgano donante (es decir, trasplante ortotópico de hígado) por razones tales como el consumo continuado de alcohol, la mejora de la función hepática después de la abstinencia y una mayor incidencia de cánceres de las vías respiratorias superiores y tracto digestivo superior. Como resultado, los candidatos a trasplante con EHA a menudo son examinados para detectar tumores malignos comunes y deben someterse a una evaluación médica y psiquiátrica formal. También deben abstenerse de consumir alcohol durante 6 meses antes de ser considerados para trasplante de hígado. Los datos muestran que menos del 20 por ciento de los pacientes con antecedentes de consumo de alcohol como la causa principal de enfermedad hepática en etapa terminal reciben trasplantes de hígado ([Lucey 2014](#)). Sin embargo, la supervivencia de pacientes y órganos es excelente en esta población de pacientes, con una mejora considerable en su calidad de vida ([Singal et al. 2012](#) , [2013](#)). Después del trasplante, los pacientes con EHA vuelven a consumir alcohol a tasas similares a las trasplantadas por otras razones, aunque los pacientes con EHA pueden consumir mayores cantidades ([Bergheim et al. 2005](#)). Debido a que todos los receptores de trasplantes exhiben mayores niveles de consumo de alcohol a lo largo del tiempo, las intervenciones posteriores al trasplante se consideran extremadamente valiosas para [ayudar](#) a los pacientes a mantener la abstinencia ([Donnadieu-Rigole et al. 2017](#)).

Remedios no convencionales y de hierbas

Los pacientes a menudo recurren a terapias naturales y herbales basadas en su potencial para la hepatoprotección. Una encuesta en los Estados Unidos reveló que el 41 por ciento de los pacientes con enfermedad hepática utilizaban algún tipo de medicina complementaria y alternativa. Un extracto de semillas de cardo mariano (silimarina) y ajo se informó como las hierbas más comúnmente utilizadas para la enfermedad hepática, seguido del ginseng, el té verde, la ginkgo, la equinácea y la hierba de San Juan ([Strader et al. 2002](#)). Como se indicó en una revisión reciente ([Kim et al. 2016](#)), estas y otras medicinas naturales, como la betaína, la curcumina, el polifenol de la semilla de fenogreco, LIV-52, la vitamina E y la vitamina C, han demostrado ser eficaces en modelos experimentales de lesión hepática alcohólica. pero debe superar los rigores de los grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Expresiones de gratitud

Esta revisión es el resultado del trabajo apoyado con recursos y el uso de las instalaciones en el Centro Médico de Asuntos de Veteranos de Omaha. La investigación original citada en esta revisión fue apoyada por Merit Review subvenciones BX001155 (Dr. Kharbanda) y BX001673 (Dr. Osna) del Departamento de Asuntos de Veteranos, Oficina de Investigación y Desarrollo (Laboratorio Biomédico de Investigación y Desarrollo).

Glosario

Ascitis	Acumulación de líquido en la cavidad abdominal.
Autofagia	La descomposición de los orgánulos (p. Ej., Gotas de lípidos) y macromoléculas (p. Ej., Proteínas y lípidos) en los lisosomas para el mantenimiento de la homeostasis celular
β-oxidación	El principal proceso metabólico por el cual los ácidos grasos se descomponen en la célula.
Quimiocina	Cualquiera de un grupo de pequeñas proteínas de señalización que son liberadas por una variedad de células para estimular el movimiento de los <i>leucocitos</i> y atraerlos al sitio de una respuesta inmune
Citocina	Cualquiera de un grupo de pequeñas proteínas similares a hormonas secretadas por varios tipos de células que regulan la intensidad y la duración de las respuestas inmunitarias y median la comunicación de célula a célula.
Despolarización	Reducción de la diferencia en la carga eléctrica a través de una membrana (por ejemplo, entre el interior y el exterior de una celda o un compartimiento de la celda, como una mitocondria), que puede afectar numerosas funciones celulares
Encefalopatía	Cualquier trastorno del cerebro; síndrome de disfunción cerebral general que puede tener muchas causas orgánicas e inorgánicas diferentes; por ejemplo, la cirrosis hepática avanzada puede causar encefalopatía hepática
Retículo endoplásmico (ER)	Un orgánulo encontrado en células eucariotas que forma una red interconectada de sacos encerrados en membranas o estructuras similares a tubos y está conectado con la membrana externa del núcleo celular; El ER cumple muchas funciones, incluido el plegamiento y el transporte de proteínas de nueva producción que luego se envían al <i>aparato de Golgi</i> .
Epigenética	Perteneciente a la regulación de la expresión génica sin alterar las secuencias de ADN; puede incluir modificaciones químicas del ADN o de las proteínas (es decir, histonas) alrededor de las cuales se enrolla el ADN
Aparato de Golgi	Organelo cerrado por membrana con estructuras en forma de tubo que desempeña un papel en el transporte de proteínas recién producidas a su destino dentro de la célula o fuera de la célula; El aparato de Golgi recibe proteínas empaquetadas en pequeñas vesículas encerradas en membrana desde el <i>retículo endoplásmico</i> y las transporta a sus destinos finales.
Células Stellate Hepáticas (HSC)	Tipo de célula que se encuentra en el hígado con varias protuberancias largas que se envuelven alrededor de los <i>sinusoides</i> . Las HSC desempeñan un papel importante en la fibrosis hepática; En el hígado normal, las HSC están en estado de reposo, pero se activan en caso de daño hepático, lo que resulta en la proliferación celular y la secreción de tejido cicatricial de colágeno.
Síndrome hepatorenal	La aparición de insuficiencia renal en pacientes con enfermedad hepática.
Célula Kupffer (KC)	Células inmunes especializadas (es decir, macrófagos) que residen en el hígado y son parte del sistema inmune, particularmente las respuestas inflamatorias; Juegan un papel central en las primeras etapas de la enfermedad hepática alcohólica.
Leucocitos	Glóbulos blancos que conforman el sistema inmunológico; Se encuentran en todo el cuerpo e incluyen cinco tipos principales, uno de los cuales son los monocitos / <i>macrófagos</i>
Lipofagia	La <i>autofagia</i> selectiva de las gotitas lipídicas.
Macrófago	Un tipo de <i>leucocito</i> que actúa como fagocitos, es decir, ingieren y destruyen bacterias, partículas extrañas y células muertas o enfermas u otro material degenerativo en el cuerpo; También liberan moléculas de señalización involucradas en la respuesta inmune.
Células parenquimales	Las células distintivas o específicas de un órgano o glándula que están contenidas y apoyadas por el tejido conectivo; Las células parenquimatosas del hígado son los hepatocitos.
Peroxisoma	Un orgánulo encerrado en una membrana que se encuentra en muchas células eucariotas que contiene varias enzimas necesarias para la formación y degradación del peróxido de hidrógeno (H_2O_2); Desempeña un papel en la descomposición de los ácidos grasos y en la desintoxicación de varias moléculas.
Hipertensión portal	Presión arterial elevada en el sistema sanguíneo que abastece al hígado (es decir, sistema portal); ocurre en la cirrosis y otras afecciones que causan el bloqueo de la vena porta
Promotor	Una región de ADN ubicada frente a un gen que regula y marca el punto de partida para la transcripción de genes.
Proteolítico	Perteneciente o causante de la descomposición de las proteínas (es decir, la proteólisis)

Especies reactivas de oxígeno (ROS)	Moléculas químicas altamente reactivas que contienen oxígeno, como el peróxido de hidrógeno o el superóxido, que se forman como subproductos naturales de diversas reacciones metabólicas pero cuyos niveles pueden aumentar durante épocas de estrés ambiental; los niveles excesivos de ROS pueden dañar las macromoléculas (p. ej., proteínas o ADN)
Sinusoide	Un pequeño vaso sanguíneo de pared delgada caracterizado por poros abiertos entre las células que recubren el vaso, permitiendo que las proteínas pequeñas y medianas entren y salgan fácilmente del torrente sanguíneo; En el hígado, <i>las células de Kupffer</i> se encuentran dentro de los sinusoides.
Espacio de disse	En el hígado, el pequeño espacio que separa las paredes de los sinusoides de las células <i>parenquimatosas</i> (es decir, los hepatocitos)
Sistema de ubiquitina-proteasoma	Un sistema que comprende múltiples componentes que identifica y degrada proteínas no deseadas en todas las células; participa en el crecimiento y la diferenciación celular, la muerte celular (es decir, la apoptosis) y el estrés y las respuestas inmunitarias
Vacuola	Un espacio claro dentro de una célula que puede rodear una partícula extraña engullida y puede degradar o digerir esa partícula

Notas al pie

¹ Las personas están legalmente embriagadas cuando sus niveles de alcohol en sangre alcanzan los 80 miligramos por decilitro.

Divulgación de información financiera

Los autores declaran que no tienen intereses financieros en competencia.

Referencias

1. Addolorato G, Capristo E, Greco AV, et al. Gasto energético, oxidación de sustratos y composición corporal en sujetos con alcoholismo crónico: Nuevos hallazgos de la evaluación metabólica. Alcoholismo: investigación clínica y experimental. 1997; 21 (6): 962–967. [[PubMed](#)]
2. Addolorato G, Capristo E, Greco AV, et al. Influencia del abuso crónico de alcohol en el peso corporal y el metabolismo energético: ¿Es el consumo excesivo de etanol un factor de riesgo para la obesidad o la desnutrición? Revista de medicina interna. 1998; 244 (5): 387-395. [[PubMed](#)]
3. Addolorato G, Mirijello A, Barrio P, Gual A. Tratamiento de trastornos por consumo de alcohol en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Revista de Hepatología. 2016; 65 (3): 618–630. [[PubMed](#)]
4. Ambade A, Mandrekar P. Estrés oxidativo e inflamación: socios esenciales en la enfermedad hepática alcohólica. Revista Internacional de Hepatología. 2012; 2012; 853175 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
5. Anstee QM, Seth D, Día CP. Factores genéticos que afectan el riesgo de enfermedad del hígado graso alcohólica y no alcohólica. Gastroenterología. 2016; 150 (8): 1728–1744.e7. [[PubMed](#)]
6. Aragón CM, Rogan F, el metabolismo Amit Z. Etanol en homogeneizados de cerebro de rata mediante una catalasa-H₂O₂ sistema. Farmacología bioquímica. 1992; 44 (1): 93–98. [[PubMed](#)]
7. Bala S, Petrasek J, Mundkur S, et al. Los microRNA circulantes en exosomas indican lesión hepatocítica e inflamación en enfermedades hepáticas alcohólicas, inducidas por fármacos e inflamatorias. Hepatología. 2012; 56 (5): 1946–1957. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
8. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Predicción del riesgo de enfermedad hepática por consumo de alcohol, sexo y edad: un estudio prospectivo de población. Hepatología. 1996; 23 (5): 1025-1029. [[PubMed](#)]
9. Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. Tratamiento de la hepatopatía alcohólica. Enfermedades digestivas. 2005; 23 (3–4): 275–284. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
10. Bode C, Bode JC. Efecto del consumo de alcohol en el intestino. Buenas Prácticas e Investigación. Gastroenterología Clínica. 2003; 17 (4): 575–592. [[PubMed](#)]

11. Brooks PJ, Zakhari S. AcetEHAehyde y el genoma: Más allá de los aductos de ADN nuclear y carcinogénesis. Mutagénesis Ambiental Y Molecular. 2014; 55 (2): 77–91. [[PubMed](#)]
12. Burza MA, Molinaro A, Attilia ML, et al. La variante genética PNPLA3 I148M (rs738409) y la edad al inicio del consumo de alcohol en riesgo son factores de riesgo independientes para la cirrosis alcohólica. Hígado Internacional. 2014; 34(4): 514-520. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
13. Chen LH, Xi S, Cohen DA. Defensas antioxidantes del hígado en ratones alimentados con etanol y la dieta AIN-76A. Alcohol. 1995; 12 (5): 453-457. [[PubMed](#)]
14. Dilger K, Metzler J, Bode JC, actividad de Klotz U. CYP2E1 en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. Revista de Hepatología. 1997; 27 (6): 1009-1014. [[PubMed](#)]
15. Donnadieu-Rigole H, Olive L, Nalpas B, et al. Seguimiento del consumo de alcohol después del trasplante de hígado: ¿Interés de un equipo de adicción? Alcoholismo: investigación clínica y experimental. 2017; 41 (1): 165–170. [[PubMed](#)]
16. Dong X, Liu H, Chen F, y col. MiR-214 promueve el estrés oxidativo inducido por el alcohol a través de la regulación negativa de la glutatión reductasa y el citocromo P450 en las células hepáticas. Alcoholismo: investigación clínica y experimental. 2014; 38 (1): 68–77. [[PubMed](#)]
17. Donohue TM., Jr Esteatosis inducida por alcohol en células hepáticas. Revista mundial de gastroenterología. 2007; 13 (37): 4974–4978. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
18. Donohue TM, Jr, Osna NA, Trambly CS, et al. La respuesta de crecimiento temprano 1 contribuye al desarrollo de la esteatosis después de la administración aguda de etanol. Alcoholismo: investigación clínica y experimental. 2012; 36 (5): 759-767. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
19. Donohue TM, Jr, Tuma DJ, Sorrell MF. Aductos de acetaldehído con proteínas: unión del acetaldehído [14C] a la albúmina sérica. Archivos de bioquímica y biofísica. 1983; 220 (1): 239–246. [[PubMed](#)]
20. Asociación Europea para el Estudio del Hígado. Guías prácticas clínicas de la EASL: Manejo de la hepatopatía alcohólica. Revista de Hepatología. 2012; 57 (2): 399–420. [[PubMed](#)]
21. Fang YZ, Yang S, Wu G. Radicales libres, antioxidantes y nutrición. Nutrición. 2002; 18 (10): 872–879. [[PubMed](#)]
22. Frazier TH, Stocker AM, Kershner NA, y otros. Tratamiento de la hepatopatía alcohólica. Avances terapéuticos en gastroenterología. 2011; 4 (1): 63–81. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
23. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, et al. Niveles elevados de alcohol en sangre en mujeres: el papel de la disminución de la actividad de la deshidrogenasa de alcohol gástrico y el metabolismo de primer paso New England Journal of Medicine. 1990; 322 (2): 95–99. [[PubMed](#)]
24. Friedman SL. Regulación molecular de la fibrosis hepática, una respuesta celular integrada a la lesión tisular. Revista de química biológica. 2000; 275 (4): 2247–2250. [[PubMed](#)]
25. Friedman SL. Células estrelladas hepáticas: células proteanas, multifuncionales y enigmáticas del hígado. Revisiones fisiológicas. 2008; 88 (1): 125-172. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
26. Fujita T, Soontrapa K, Ito Y, et al. Las células estrelladas hepáticas transmiten señales de inflamación de los sinusoides al parénquima en modelos de ratón de hepatitis mediada por el sistema inmunitario. Hepatología. 2016; 63 (4): 1325-1339. [[PubMed](#)]
27. Gale M, Jr, Foy EM. Evasión de la defensa del huésped intracelular por el virus de la hepatitis C. Naturaleza. 2005; 436 (7053): 939–945. [[PubMed](#)]
28. Galli A, Pinaire J, Fischer M, et al. La actividad transcripcional y de unión al ADN del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisoma es inhibida por el metabolismo del etanol: un nuevo mecanismo para el desarrollo del hígado graso inducido por etanol. Revista de química biológica. 2001; 276 (1): 68-75. [[PubMed](#)]
29. Ganesan M, Natarajan SK, Zhang J, et al. Papel de los hepatocitos apoptóticos en la diseminación del VHC: regulación por acetaldehído. Revista Americana de Fisiología: Fisiología Gastrointestinal y Hepática. 2016; 310 (11): G930 – G940. [[PubMed](#)]
30. Ganesan M, Zhang J, Bronich T, y col. El acetaldehído acelera el deterioro inducido por el VHC de la inmunidad innata al suprimir las reacciones de metilación en las células hepáticas. Revista Americana de Fisiología: Fisiología Gastrointestinal y Hepática. 2015; 309 (7): G566 – G577. [[PubMed](#)]

31. Gitto S, Vitale G, Villa E, Andreone P. Actualización sobre el alcohol y la hepatitis viral. *Revista de Hepatología Clínica y Traslacional*. 2014; 2 (4): 228-233. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
32. Halsted CH. Nutrición y enfermedad hepática alcohólica. *Seminarios en Enfermedades del Hígado*. 2004; 24 (3): 289–304. [[PubMed](#)]
33. Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Enfermedad hepática alcohólica: aspectos patológicos, patogénicos y clínicos. *Alcoholismo: investigación clínica y experimental*. 1991; 15 (1): 45–66. [[PubMed](#)]
34. Jones al. Anatomía del hígado normal. En: Zakim D, Boyer TD, editores. *Hepatología: Un libro de texto de enfermedad hepática*, tercera edición. Filadelfia: WB Saunders; 1996. pp. 3–32.
35. Kang L, Chen X, Sebastian BM, et al. Rotación crónica de etanol y triglicéridos en tejido adiposo blanco en ratas: la inhibición de la acción antipololítica de la insulina después del etanol crónico contribuye a una mayor degradación de los triglicéridos. *Revista de química biológica*. 2007; 282 (39): 28465–28473. [[PubMed](#)]
36. Keating GM. Ledipasvir / sofosbuvir una revisión de su uso en la hepatitis C crónica. *Medicamentos*. 2015; 75 (6): 675–685. [[PubMed](#)]
37. Kenney WC. Acetaldehído aductos de fosfolípidos. *Alcoholismo: investigación clínica y experimental*. mil novecientos ochenta y dos; 6 (3): 412–416. [[PubMed](#)]
38. Khan KN, Yatsuhashi H. Efecto del consumo de alcohol sobre la progresión de la infección por el virus de la hepatitis C y el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes japoneses. *Alcohol y alcoholismo*. 2000; 35 (3): 286-295. [[PubMed](#)]
39. Kharbanda KK, Mailliard ME, BEHawin CR, et al. La betaína atenúa la esteatosis alcohólica mediante el restablecimiento de la generación de fosfatidilcolina a través de la vía de la fosfatidiletanolamina metiltransferasa. *Revista de Hepatología*. 2007; 46 (2): 314–321. [[PubMed](#)]
40. Kharbanda KK, McVicker DL, Zetterman RK, Donohue TM., Jr. El consumo de etanol reduce la capacidad proteolítica y las actividades de proteasa de los lisosomas hepáticos. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1995; 1245 (3): 421–429. [[PubMed](#)]
41. Kharbanda KK, McVicker DL, Zetterman RK, Donohue TM., Jr. El consumo de etanol altera el tráfico de enzimas lisosomales y afecta el procesamiento de procathepsin L en el hígado de rata. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1996; 1291(1): 45–52. [[PubMed](#)]
42. Kharbanda KK, Todero SL, Ward BW, et al. La administración de betaína corrige la secreción defectuosa de VLDL inducida por etanol. *Bioquímica Molecular y Celular*. 2009; 327 (1–2): 75–78. [[PubMed](#)]
43. Kim MS, Ong M, Qu X. Manejo óptimo para la enfermedad hepática alcohólica: ¿Medicamentos convencionales, terapia natural o combinación? *Revista mundial de gastroenterología*. 2016; 22 (1): 8–23. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
44. Kirpich IA, Miller ME, Cave MC, et al. Enfermedad hepática alcohólica: actualización sobre el papel de la grasa dietética. *Biomoléculas*. 2016; 6 (1): 1. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
45. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, tabaco, café y cirrosis. *Revista Americana de Epidemiología*. 1992; 136 (10): 1248-1257. [[PubMed](#)]
46. Lefkowitz JH. Morfología de la hepatopatía alcohólica. *Clínicas en Enfermedades del Hígado*. 2005; 9 (1): 37–53. [[PubMed](#)]
47. Levy RE, Catana AM, Durbin-Johnson B, et al. Diferencias étnicas en la presentación y severidad de la hepatopatía alcohólica. *Alcoholismo: investigación clínica y experimental*. 2015; 39 (3): 566-574. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
48. Lieber CS. Enfermedad hepática alcohólica: nuevos conocimientos en patogénesis conducen a nuevos tratamientos. *Revista de Hepatología*. 2000; 32 (1 supl.): 113-128. [[PubMed](#)]
49. Lieber CS. Hígado graso alcohólico: su patogenia y mecanismo de progresión a inflamación y fibrosis. *Alcohol*. 2004; 34 (1): 9–19. [[PubMed](#)]
50. Lieber CS, DeCarli LM. Oxidación del etanol por microsomas hepáticos: aumento adaptativo después de la alimentación con etanol. *Ciencia*. 1968; 162 (3856): 917–918. [[PubMed](#)]
51. Lucey MR. Trasplante hepático para enfermedad hepática alcohólica. *Opiniones de la naturaleza. Gastroenterología y Hepatología*. 2014; 11 (5): 300-307. [[PubMed](#)]

52. Masson S, Emmerson I, Henderson E, et al. Los factores clínicos, pero no los histológicos, predicen el pronóstico a largo plazo en pacientes con enfermedad hepática alcohólica no descompensada histológicamente avanzada. *Hígado Internacional*. 2014; 34 (2): 235–242. [[PubMed](#)]
53. Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, et al. Exacerbación de la lesión hepática alcohólica por endotoxina enteral en ratas. *Hepatology*. 2000; 32 (5): 1008-1017. [[PubMed](#)]
54. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. Factores de supervivencia y pronóstico en pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con prednisolona. *Gastroenterología*. 1996; 110 (6): 1847-1853. [[PubMed](#)]
55. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, et al. Prednisolona con vs sin pentoxifilina y supervivencia de pacientes con hepatitis alcohólica grave: un ensayo clínico aleatorizado. *Jama* 2013; 310 (10): 1033-1041. [[PubMed](#)]
56. Mauch TJ, Donohue TM, Jr, Zetterman RK, et al. La unión covalente del acetaldehído inhibe selectivamente la actividad catalítica de las enzimas dependientes de la lisina. *Hepatology*. 1986; 6 (2): 263–269. [[PubMed](#)]
57. McCartney EM, Semendric L, Helbig KJ, et al. El metabolismo del alcohol aumenta la replicación del virus de la hepatitis C y atenúa la acción antiviral del interferón. *Diario de enfermedades infecciosas*. 2008; 198 (12): 1766-1775. [[PubMed](#)]
58. Meier P, Seitz HK. Edad, metabolismo del alcohol y enfermedad hepática. Opinión actual en *Nutrición Clínica y Cuidados Metabólicos*. 2008; 11 (1): 21-26. [[PubMed](#)]
59. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relación de la desnutrición de las calorías de las proteínas con la enfermedad hepática alcohólica: un nuevo examen de los datos de dos estudios cooperativos de la Administración de Veteranos. *Alcoholismo: investigación clínica y experimental*. 1995; 19 (3): 635–641. [[PubMed](#)]
60. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, et al. Zinc y enfermedad hepática. La nutrición en la práctica clínica. 2012; 27 (1): 8-20. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
61. Mumenthaler MS, Taylor JL, O'Hara R, Yesavage JA. Diferencias de género en los efectos moderados de la bebida. *Investigación y salud del alcohol*. 1999; 23(1): 55–64. [[PubMed](#)]
62. Nagy LE, Ding WX, Cresci G, et al. Vinculación de los mecanismos patogénicos de la hepatopatía alcohólica con fenotipos clínicos. *Gastroenterología*. 2016; 150(8): 1756–1768. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
63. Osna NA, White RL, Krutik VM, et al. La activación del proteasoma por la proteína del núcleo de la hepatitis C se revierte por el estrés oxidativo inducido por el etanol. *Gastroenterología*. 2008; 134 (7): 2144-2152. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
64. Otani K, Korenaga M, Beard MR, et al. La proteína del núcleo del virus de la hepatitis C, el citocromo P450 2E1 y el alcohol producen lesión mitocondrial combinada y citotoxicidad en células de hepatoma. *Gastroenterología*. 2005; 128(1): 96-107. [[PubMed](#)]
65. Pavlov CS, Casazza G, Semenistaia M, et al. Ecografía para el diagnóstico de cirrosis alcohólica en personas con enfermedad hepática alcohólica. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas*. 2016; 3 : CD011602. [[PubMed](#)]
66. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. Un ensayo aleatorizado de prednisolona en pacientes con hepatitis alcohólica grave. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326 (8): 507–512. [[PubMed](#)]
67. Roberts BJ, Song BJ, Soh Y, et al. El etanol induce CYP2E1 por estabilización de proteínas. Papel de la conjugación de ubiquitina en la rápida degradación de CYP2E1. *Revista de química biológica*. 1995; 270 (50): 29632–29635. [[PubMed](#)]
68. Ruhl CE, Everhart JE. Efectos de las articulaciones del peso corporal y el alcohol sobre la alanina aminotransferasa sérica elevada en la población de los Estados Unidos. *Gastroenterología Clínica y Hepatología*. 2005; 3 (12): 1260-1268. [[PubMed](#)]
69. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, et al. Influencia de la ingesta de alcohol aguda y crónica en el curso clínico y el resultado de una sobredosis de paracetamol. *Farmacología Alimentaria y Terapéutica*. 2002; 16 (4): 707–715. [[PubMed](#)]
70. Seronello S, Montanez J, Presleigh K, et al. El etanol y las especies reactivas aumentan la heterogeneidad de la secuencia basal del virus de la hepatitis C y producen variantes con susceptibilidad reducida a los antivirales. *Más uno*. 2011; 6 (11): e27436. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
71. Seronello S, Sheikh MY, Choi J. Regulación redox de la hepatitis C en el hígado no alcohólico y alcohólico. *Radical Radiología Libre y Medicina*. 2007; 43 (6): 869–882. [[PubMed](#)]

72. Shearn CT, Fritz KS, Shearn AH, et al. La eliminación de GSTA4-4 da como resultado un aumento en la modificación postraduccional mitocondrial de proteínas por EHAehídos reactivos después del consumo crónico de etanol en ratones. *Biología redox*. 2016; 7 : 68–77. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
73. Singal AK, Bashir H, Anand BS, et al. Los resultados después del trasplante de hígado para la hepatitis alcohólica son similares a la cirrosis alcohólica: análisis exploratorio de la base de datos de UNOS. *Hepatology*. 2012; 55 (5): 1398–1405. [[PubMed](#)]
74. Singal AK, Chaha KS, Rasheed K, Anand BS. Trasplante hepático en enfermedad hepática alcohólica estado actual y controversias. *Revista mundial de gastroenterología*. 2013; 19 (36): 5953-5963. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
75. Siu L, Foont J, Wands JR. Virus de la hepatitis C y alcohol. *Seminarios en Enfermedades del Hígado*. 2009; 29 (2): 188-199. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
76. Sofair AN, Barry V, Manos MM, et al. La epidemiología y las características clínicas de los pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol recién diagnosticada: Resultados de la vigilancia basada en la población. *Revista de Gastroenterología Clínica*. 2010; 44 (4): 301–307. [[PubMed](#)]
77. Stickel F, Hampe J. Determinantes genéticos de la hepatopatía alcohólica. *Intestino*. 2012; 61 (1): 150-159. [[PubMed](#)]
78. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Artículo de revisión: Terapia nutricional en la hepatopatía alcohólica. *Farmacología Alimentaria y Terapéutica*. 2003; 18 (4): 357–373. [[PubMed](#)]
79. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, et al. Uso de la medicina complementaria y alternativa en pacientes con enfermedad hepática. *American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97 (9): 2391-2397. [[PubMed](#)]
80. Sugimoto T, Yamashita S, Ishigami M, et al. La disminución de la actividad de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal contribuye al inicio de la esteatosis hepática alcohólica en ratas. *Revista de Hepatología*. 2002; 36 (2): 157-162. [[PubMed](#)]
81. Suraweera DB, Weeratunga AN, Hu RW, et al. Hepatitis alcohólica: El papel fundamental de las células de Kupffer. *Revista mundial de fisiopatología gastrointestinal*. 2015; 6 (4): 90–98. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
82. Szabo G, Aloman C, Polyak SJ, et al. Infección por hepatitis C y consumo de alcohol: una mezcla peligrosa para el hígado y la inmunidad antiviral. *Alcoholismo: investigación clínica y experimental*. 2006; 30 (4): 709–719. [[PubMed](#)]
83. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinantes de la progresión a cirrosis o fibrosis en hígado graso alcohólico puro. *Lanceta*. 1995; 346 (8981): 987–990. [[PubMed](#)]
84. Thomes PG, Osna NA, Davis JS, Donohue TM., Jr. La esteatosis celular en las células HepG2 que oxidan el etanol está parcialmente controlada por el factor de transcripción, la respuesta temprana de crecimiento-1. *Revista Internacional de Bioquímica y Biología Celular*. 2013; 45 (2): 454–463. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
85. Thursz M, Forrest E, Roderick P, et al. La eficacia clínica y la rentabilidad de los STERoids o pentoxifilina para la hepatitis alcohólica (STOPAH): un ensayo controlado aleatorio factorial 2 × 2. *Evaluación de tecnologías sanitarias*. 2015; 19(102): 1–104. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
86. Tsukamoto H, Machida K, Dynnyk A, Mkrtchyan H. Modelos de "segundo éxito" de enfermedad hepática alcohólica. *Seminarios en Enfermedades del Hígado*. 2009; 29 (2): 178-187. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
87. Tuma DJ, Thiele GM, Xu D, y otros. El acetaldehído y el malondialdehído reaccionan juntos para generar aductos de proteínas distintas en el hígado durante la administración de etanol a largo plazo. *Hepatology*. 1996; 23 (4): 872-880. [[PubMed](#)]
88. Venkatesan S, Ward RJ, Peters TJ. Efecto de la alimentación crónica con etanol sobre la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1988; 960 (1): 61–66. [[PubMed](#)]
89. Wang ZG, Dou XB, Zhou ZX, canción ZY. Eje tejido hepático adiposo en la hepatopatía alcohólica. *Revista mundial de fisiopatología gastrointestinal*. 2016; 7(1): 17-26. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
90. Wei X, Shi X, Zhong W, y otros. La exposición crónica al alcohol altera la homeostasis de los lípidos en el eje del tejido adiposo del hígado en ratones: análisis de triacilglicerol mediante espectrometría de masas de alta resolución en combinación con un metabolito in vivo marcado con deuterio. *Más uno*. 2013; 8(2): e55382. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]

91. Informe sobre el estado mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el alcohol y la salud. Ginebra: OMS; 2014. [Accedido el 4 de enero de 2017]. Disponible en http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msb_gsr_2014_1.pdf.
92. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. La hormona adiponectina derivada de la grasa alivia las enfermedades del hígado graso alcohólicas y no alcohólicas en ratones. Revista de investigación clínica. 2003; 112 (1): 91–100. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
93. Usted M, Crabb DW. Avances recientes en la hepatopatía alcohólica. II. Minirevista: Mecanismos moleculares del hígado graso alcohólico. Revista Americana de Fisiología: Fisiología Gastrointestinal y Hepática. 2004; 287 (1): G1 – G6. [[PubMed](#)]
94. Zakhari S. Bermuda Triangle para el hígado: alcohol, obesidad y hepatitis viral. Revista de Gastroenterología y Hepatología. 2013; 28 (Suppl 1): 18–25. [[PubMed](#)]
95. Zakhari S, Li TK. Determinantes del uso y abuso del alcohol: impacto de los patrones de cantidad y frecuencia en la enfermedad hepática. Hepatología. 2007; 46 (6): 2032-2039. [[PubMed](#)]
96. Zhao M, Matter K, Laissue JA, Zimmermann A. Superóxido dismutasas de cobre / zinc y manganeso en la hepatopatía alcohólica: cuantificación inmunohistoquímica. Histología e Histopatología. 1996; 11 (4): 899–907. [[PubMed](#)]
97. Zhong Z, Ramshesh VK, Rehman H, y otros. El etanol agudo provoca la despolarización mitocondrial hepática en ratones: papel del metabolismo del etanol. Más uno. 2014; 9 (3): e91308. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]