

Efectos del alcohol en la aparición de cirrosis hepática

Effects of alcohol in the occurrence of liver cirrhosis

Dr. Diana Carolina Solís Alcívar¹ <https://orcid.org/0000-0001-5478-4750>

Esp. Alejandro Jesús Bermúdez Garcell ^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-6932-6410>

Esp. Nilvia Bienvenida Serrano Gámez² <https://orcid.org/0000-0003-3728-7052>

Esp. Rolando Teruel Ginés² <https://orcid.org/0000-0002-6327-2754>

Esp. Andrea Geraldine Castro Maquilón³ <https://orcid.org/0000-0002-2442-6255>

¹Coordinación Provincial de Prestaciones de Seguro de Salud de Guayas. Guayas, Ecuador.

²Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

³Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio. Hospital del Día Norte Tarqui. Guayas, Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: alejoberm5902@gmail.com

RESUMEN

La cirrosis hepática alcohólica es un problema de salud mundial por sus elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. Se consultaron las bases de datos de *PMC* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), *SciELO* (<https://search.scielo.org>) y *Clinical Key* (<https://www.clinicalkey.es>) con los descriptores *cirrosis hepática alcohólica* en inglés y español. En este trabajo se describe la etiología de la cirrosis hepática, los factores de riesgo, el metabolismo del etanol con las enzimas implicadas y la fisiopatología de daño alcohólico.

Palabras clave: cirrosis hepática alcohólica, etanol, hígado, metabolismo, enzimas.

ABSTRACT

Alcoholic liver cirrhosis is a global health problem due to its high morbidity and mortality rates. For this purpose, databases of PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), SciELO (<https://search.scielo.org>) and Clinical Key (<https://www.clinicalkey.es>), were consulted with the descriptors *alcoholic liver cirrhosis* in English and Spanish. This article describes the etiology of liver cirrhosis, risk factors, ethanol metabolism with the enzymes involved, and the physiopathology of alcoholic damage.

Keywords: alcoholic liver cirrhosis, ethanol, liver, metabolism, enzymes.

Recibido: 13/02/2020.

Aprobado: 02/04/2020.

Introducción

El alcoholismo es uno de los principales problemas de salud pública, porque causa cada año 3 millones de muertes en el mundo, lo que representa el 5,3% de todas las defunciones y el factor causal de más de 200 enfermedades.^(1,2) En 2016, la mortalidad atribuible al alcohol en el mundo fue 38,8 por 100 000 personas, principalmente en Europa, con el 10,1%.⁽³⁾

El consumo excesivo de alcohol constituye también un problema de salud pública en Ecuador y una de las principales causas de muerte en el país. Las muertes relacionadas con los efectos del abuso del alcohol representaron el 3,11% del total de muertes y el 1,03% del total de consumidores muestran un patrón de consumo que los clasifica como consumidores excesivos de alcohol.⁽⁴⁾

Uno de los mayores efectos del consumo prolongado de alcohol es la cirrosis hepática (CH), enfermedad crónica difusa, progresiva e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de

fibrosis y formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular y de la función del órgano. ⁽⁵⁾

Se desconoce la prevalencia de CH en el mundo; sin embargo, en Estados Unidos se estima en 0,15% y 0,27%. ⁽⁶⁾ En Ecuador, la cirrosis y otras enfermedades del hígado constituyen la séptima causa de muerte, con una tasa de mortalidad de 14,1 por cada 100 000 habitantes. ^(6,7) Un estudio hospitalario ecuatoriano encontró que la principal etiología de CH fue la alcohólica, en el 33%. ⁽⁷⁾ Dentro de los factores de riesgo de CH se encuentran el consumo crónico de alcohol en grandes cantidades, el sexo, etnia, variantes genéticas, obesidad y enfermedades. ⁽²⁾

Se decidió realizar esta revisión bibliográfica, con el objetivo de analizar los efectos del alcohol en la génesis de CH, debido a las altas cifras de consumo de alcohol en los ecuatorianos en relación con América Latina y la alta mortalidad por CH alcohólica.

Desarrollo

Metodología

En *US National Library of Medicine/National Institutes of Health* en PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>) se encontraron 15 545 artículos científicos de los últimos 5 años con el descriptor *alcoholic liver cirrhosis*.

En Scientific Electronic Library Online /SciELO (<https://search.scielo.org>), con el descriptor *cirrosis alcohólica*, se encontraron 72 artículos científicos.

En Clinical Key (<https://www.clinicalkey.es>), con el descriptor cirrosis alcohólica, 6 348 resultados. Cuando se filtró para revistas publicadas en los últimos 5 años, quedaron 1 932 resultados.

Se valoraron todos los tipos de artículos, pero preferentemente los publicados en los últimos 5 años y que fueran revisiones, metaanálisis y artículos originales.

Etiología de cirrosis hepática

El hígado es el principal órgano blanco del daño por el etanol, porque es el órgano donde básicamente se metaboliza. El consumo excesivo de alcohol causa tres tipos de enfermedad

hepática crónica: esteatosis (hígado graso), esteatohepatitis y CH. ⁽⁷⁾ El 1-2% de los pacientes con CH pueden presentar cáncer de hígado (fig. 1). ⁽⁸⁾

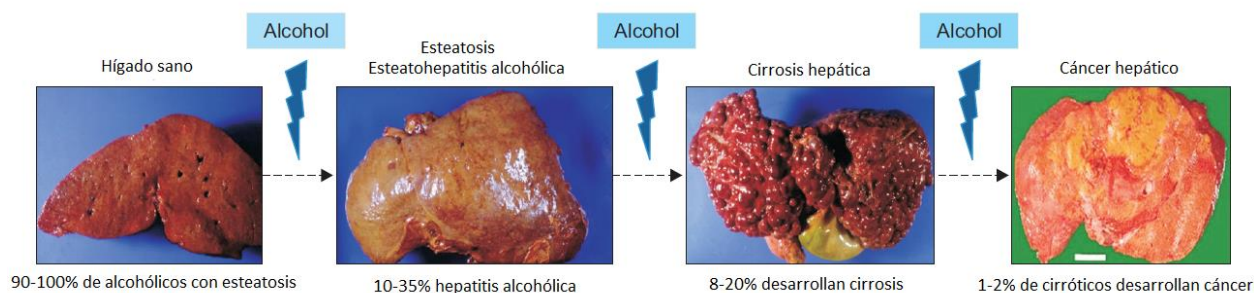


Fig. 1. Progresión del daño hepático alcohólico

Fuente: Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. Gut Liver. 2017;11(2):173-88 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347641>.

La CH se caracteriza por fibrosis y formación de nódulos en el hígado secundario a daño hepático crónico, que lleva a alteración de la estructura y función hepáticas. Varios factores pueden dañar el hígado, como infecciones virales, toxinas, enfermedades hereditarias y procesos autoinmunes. ⁽⁹⁾

Las causas más frecuentes de CH son hepatitis C, alcoholismo y esteatohepatitis no alcohólica, mientras el virus de hepatitis B y virus de hepatitis C son las causas más comunes en el mundo en desarrollo. ^(5,9) Otras causas incluyen hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, fibrosis quística, síndrome de Budd-Chiari, cirrosis inducida por medicamentos e insuficiencia cardíaca derecha crónica. La cirrosis criptogénica es de etiología no precisada.

Factores de riesgo

Dado que la principal etiología de la CH es el consumo crónico de alcohol, es indispensable revisar sus efectos dañinos sobre el hígado. Diversos estudios han demostrado que el etanol es un importante tóxico celular, el cual, con su metabolismo, genera distintos tipos de sustancias,

como el metabolito acetaldehído y radicales libres, que causan daño directo en los hepatocitos. (10,11)

A nivel poblacional existe una relación exponencial dosis-respuesta entre el alcohol y la CH. En una revisión sistemática se evidencia una relación directamente proporcional entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer CH; con un consumo de alcohol de entre 36 a 48 g al día aumenta 5 veces el riesgo de cirrosis en hombres y 10 veces en mujeres. (11)

En otra investigación se hizo un seguimiento de 15 años de 401 806 mujeres con una edad media de 60 años, sin cirrosis previa o hepatitis, y que informaron haber bebido al menos una bebida alcohólica por semana: 1 560 tenían un ingreso hospitalario con cirrosis (n = 1 518) y 51 fallecieron por la enfermedad. (12)

En modelos animales se ha demostrado también que el consumo crónico de alcohol afecta el transporte de vitaminas en el intestino delgado, la actividad de la bomba de sodio y potasio y provoca enfermedades hepáticas, como esteatosis, fibrosis hepática y CH. (10)

A pesar de los más bajos consumos de alcohol, las mujeres son más susceptibles a los efectos del alcohol. (2) Las mujeres progresan rápidamente a CH comparadas con los hombres, debido a una menor actividad de deshidrogenasa alcohólica gástrica que permite la entrada de mayores cantidades de etanol en la circulación y al hígado, a la afectación de la actividad hormonal, porque el alcohol incrementa la expresión de los receptores hepáticos de estrógenos y estos aumentan la sensibilidad de las células de Kupffer al alcohol y las endotoxinas e incrementa la permeabilidad intestinal; también las mujeres bebedoras presentan menores cantidades de omega-3.

El grado de actividad de las enzimas que metabolizan el alcohol está afectado por polimorfismos de los genes que codifican estas enzimas. (10) Entre las enzimas implicadas están alcohol deshidrogenasa (ADH), citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), de las cuales se ha reportado que la mayor actividad de ADH y CYP2E1 y la menor actividad de ALDH confieren riesgo en algunas poblaciones por la acumulación de acetaldehído.

Existe evidencia de que la combinación de los polimorfismos en los genes ADH1B*2, ADH1C*1, ALDH2*2 y CYP2E1*5 incrementan la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad hepática por la acumulación de acetaldehído en el organismo. ^(11,13)

Aunque los determinantes genéticos desempeñan un papel en la vulnerabilidad innata a desarrollar dependencia alcohólica, se reconoce que el ambiente (estrés, factores condicionantes) y la exposición al alcohol pueden activar mecanismos epigenéticos que influyen en el progreso de la enfermedad. ⁽¹⁴⁾ Estos mecanismos incluyen modificaciones de histonas, como acetilación, fosforilación, metilación y ADP-ribosilación, que pueden provocar cambios en la expresión de genes, sin afectar la secuencia de bases del ADN.

La obesidad favorece la CH alcohólica, según estudios epidemiológicos. ⁽²⁾ Aunque la interacción entre tejido adiposo y consumo de alcohol es compleja, se describe el efecto sinérgico de ambas sobre la elevación de las enzimas hepáticas y la resistencia a la insulina de los obesos, que incrementa la síntesis hepática de triglicéridos y la aparición de esteatosis.

El papel de otras enfermedades que favorecen la CH no está bien determinado y se requieren estudios posteriores que esclarezcan esta asociación.

Metabolismo del etanol

El alcohol etílico o etanol es un líquido volátil, inflamable, que se obtiene como resultado de la fermentación anaerobia microbiana de los hidratos de carbono. El etanol es una molécula pequeña que se difunde fácilmente a través de las membranas celulares, por lo que una vez que se encuentra en la circulación se distribuye en casi todos los tejidos. ^(15,16,17,18)

Después de su ingestión, el alcohol se metaboliza en pequeñas cantidades por la ADH de la mucosa gástrica, mediante un mecanismo conocido como primer paso. ⁽¹⁹⁾ Además, la mucosa del intestino delgado contiene un sistema microsomal de etanol (MEOS) capaz de metabolizar el etanol in vitro (laboratorio), cuya importancia en los seres vivos no ha sido estudiada.

La mayoría del alcohol ingerido se absorbe en el intestino delgado y el estómago. Ya absorbido, se distribuye por los tejidos y posteriormente el 90% es metabolizado por el hígado y solo el 2-10% es excretado sin alteraciones por los pulmones, los riñones y el sudor. ^(10,15,18,20)

El metabolismo hepático del etanol se produce por vías oxidativas y no oxidativas. ^(21,22,23) El primer producto de degradación es el acetaldehído, que se sintetiza por 3 sistemas enzimáticos: ADH, el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y la catalasa.

El primero constituye el sistema más importante, pues es responsable del 80% del metabolismo del etanol.⁽¹³⁾ La ADH cataliza la formación de acetaldehído. Posteriormente, el acetaldehído es oxidado a acetato (ácido acético) por la enzima ALDH.^(16,20) Los productos finales de esta reacción son acetaldehído, acetato y altos niveles de NADH; el NADH interfiere con el transporte de ácidos grasos libres y facilita la formación de ácidos grasos esterificados. El acetato, en forma de acetyl CoA, se incorpora en el ciclo de Krebs, pero en caso de no suceder así su acumulación lleva a la formación de cuerpos cetónicos y ácidos grasos.⁽¹⁵⁾

El segundo sistema que interviene es el MEOS (retículo endoplasmático liso), basado en los citocromos P450 y en particular CYP2E1.^(18,24) En condiciones normales, CYP2E1 representa del 3 al 10% de la oxidación del etanol, pero este sistema es inducible por sus sustratos, en particular el etanol, al activarse la transcripción de este gen en condiciones de alto consumo de alcohol. Esta vía metaboliza el etanol a acetaldehído utilizando el NADP reducido (NADPH) y oxígeno.⁽²³⁾

El tercer sistema es catalizado por la catalasa, enzima reguladora del metabolismo no oxidativo del alcohol y útil como biomarcador del consumo crónico de alcohol. Esta enzima metaboliza el alcohol a acetaldehído por medio de la peroxidación, en presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), que después es transformado en agua.⁽²⁰⁾ Esta vía es responsable de menos del 2% del metabolismo del alcohol ingerido.

Como la ADH, CYP2E1 y ALDH se expresan especialmente en los hepatocitos, la mayor parte de la toxicidad del etanol afecta a estas células.^(8,18) En la fig. 2 se esquematiza el metabolismo del etanol.

La excreción de alcohol del organismo se da a una velocidad de 0,1 a 0,15 g/h y una persona saludable no puede metabolizar cifras > 160-180 g/día.⁽¹⁶⁾

Cuando la concentración de etanol es baja en la sangre y líquidos tisulares, se metaboliza principalmente por la ADH. Sin embargo, cuando la concentración de etanol es alta, los otros dos sistemas enzimáticos comienzan a participar en el metabolismo del alcohol.⁽²⁵⁾

Alcohol deshidrogenasa

Es un complejo macromolecular que consta de un átomo de zinc y es dependiente de un cofactor NAD. Se establece como la vía más importante en el proceso de oxidación del alcohol para producir acetaldehído y se ubica en el citosol. ⁽²¹⁾Esta enzima es codificada por 7 distintos genes,⁽²⁶⁾ que codifican subunidades de ADH hepática (α , β , γ , π , χ), de los cuales se ha identificado 5 clases de isoenzimas; en el hígado están presentes las clases 1, 2 y 3; la clase 1 es considerada la más predominante en el hígado (ADH1A, ADH1B, ADH1C), la clase 2 se muestra en poca cuantía, mientras que la clase 3 se encuentra poco asociada con el metabolismo del alcohol.

(23)

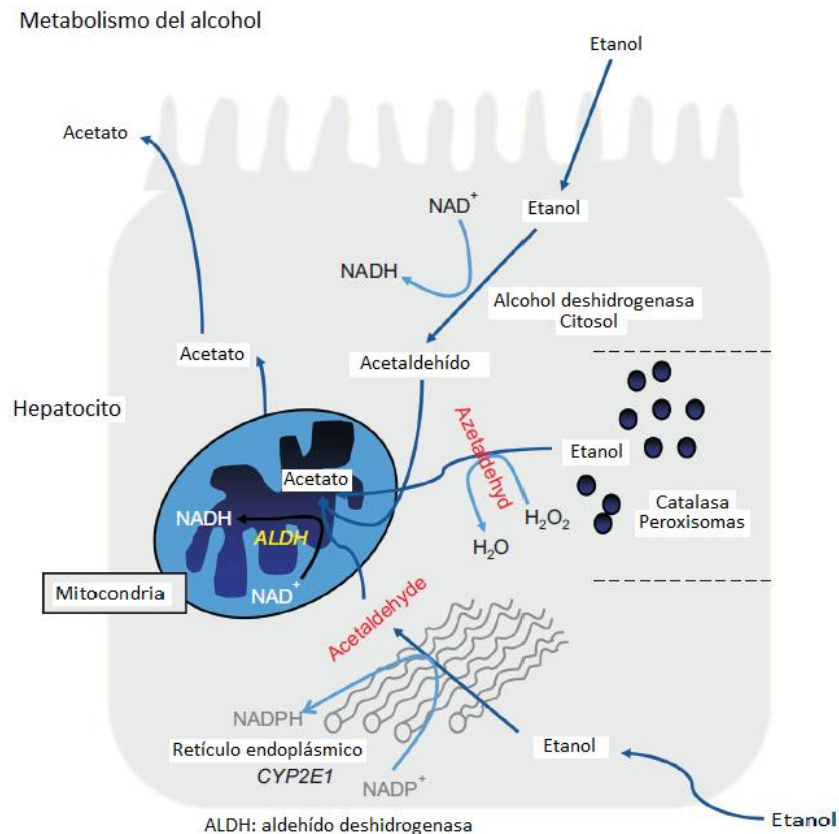


Fig. 2. Metabolismo del etanol

Fuente: Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. Gut Liver. 2017;11(2):173-88

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347641>

MEOS Citocromo P450 (CYP2E1)

El MEOS se activa esencialmente cuando existen altas concentraciones de alcohol o su consumo crónico y además si se encuentra saturada la capacidad de la ADH. ⁽²⁶⁾ Este sistema depende de la familia del citocromo P450, en específico de una de sus subfamilias la IIE, que es la más significativa en el metabolismo del alcohol. Esta enzima es codificada por el gen CYP2E1. ⁽²⁷⁾ Mientras más alta sea la cantidad de alcohol en el organismo, más alta será la velocidad de transcripción de este gen. ⁽²⁸⁾

Esta enzima presenta actividad de oxidorreducción, para lo cual requiere de la utilización de NADPH. Además, su función principal es metabolizar el etanol en acetaldehído; pero mientras se realiza esta acción se generan distintas especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. A continuación, se produce un estrés oxidativo que ocasiona daño a nivel de las células hepáticas. ⁽²⁷⁾

Catalasa

Es una enzima tetramérica con 4 subunidades, acompañada de un grupo hemo en cada una; el gen encargado de codificar esta enzima se ubica en el cromosoma 11. De manera general, esta se encuentra en los peroxisomas y mitocondrias de las células hepáticas. La función primaria de esta enzima es la de regular los niveles de peróxido de hidrógeno al llevar a cabo su detoxificación hasta agua y oxígeno. ^(22,24) Sin embargo, cuando está presente el etanol 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 la catalasa es una vía relativamente menor en el hígado, pero en el cerebro tienen una mayor función oxidante del etanol. ⁽²⁴⁾

Aldehído deshidrogenasa

La ALDH es una enzima tetramérica y existen más de 12 genes capaces de codificar una variedad amplia de isoenzimas de ALDH, aunque no todas participan en el metabolismo del aldehído. ^(22,26) Existen dos isoenzimas hepáticas importantes involucradas en este mecanismo, la citosólica o también conocida como ALDH1, que es codificada por un gen ubicado en el cromosoma 9 y la mitocondrial o ALDH2; esta es codificada por un gen ubicado en el cromosoma 12. En el metabolismo del alcohol ambas enzimas tienen como función principal la oxidación del acetaldehído en carboxilatos como ácido acético o acetato por medio de una vía dependiente del cofactor NAD^+ . ⁽²⁶⁾

La enzima ALDH2 es más importante, debido a que es capaz de metabolizar cantidades mayores de acetaldehído; aproximadamente oxida más del 90% del acetaldehído producido por la oxidación del etanol en el hígado, además de conocerse que el metabolismo del acetaldehído se ubica principalmente en la mitocondria. ⁽²⁸⁾Esta enzima presenta dos variaciones: la ALDH2*1 de alta actividad y la ALDH2*2 de baja actividad específica. La ALDH2*2 suele estar presente en población oriental aproximadamente en el 50% y el 10%, en relación con la población de tipo caucásico. ⁽²⁹⁾ Esta forma enzimática, al ser de baja actividad, provoca que el organismo oxide de manera defectuosa el acetaldehído, originando un depósito excesivo de este, lo cual provoca diversos efectos tóxicos en el hígado y produce el síndrome de sensibilidad al alcohol.

Fisiopatología del daño alcohólico

La fisiopatología de la enfermedad hepática alcohólica todavía no se comprende bien, pero se relaciona bastante con los efectos tóxicos directos del etanol y su principal metabolito, el acetaldehído, en una compleja interacción entre factores conductuales, ambientales y genéticos.⁽⁸⁾

La mayoría de los efectos tóxicos del alcohol son debidos tanto al estrés oxidativo, originado por una producción excesiva de radicales libres, como a la acción tóxica del acetaldehído. ^(8,24)

El estrés oxidativo ocasiona una depleción de los sistemas antioxidantes del hepatocito y a la vez estimula a las células de Kupffer para que liberen múltiples citoquinas proinflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleuquinas y quimioquinas. Estas pueden llegar a producir necrosis y lisis de los hepatocitos, que constituyen el estímulo perpetuador de la proliferación y fibrogénesis que favorecen el daño celular.^(30,31)

Al mismo tiempo, las citoquinas profibrogenéticas inducen la activación de las células estrelladas en miofibroblastos, los cuales producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular

en proporción elevada. ^(23,32) Esto favorece la formación de fibrosis hepática. La adiponectina reduce la proliferación y activación de las células estrelladas.

La fibrosis aparecerá al inicio en las zonas periféricas de las venas portales y pericentrales. Si la fibrogénesis se perpetúa se producen puentes o tabiques de fibrosis que conectan los espacios portales y los espacios porta con las venas centrolobulillares, que alteran la arquitectura hepática y forman nódulos de regeneración hepática.

En los espacios de Disse se comienzan a producir depósitos de matriz extracelular y de colágeno, lo cual conlleva a la formación de pseudomembranas en el endotelio sinusoidal, conocido como “capilarización de los sinusoides”. Ello produce una barrera adicional creada entre la luz sinusoidal y los hepatocitos que impide el intercambio de sustancias entre la sangre sinusoidal y las células parenquimatosas; los hepatocitos resultan más vulnerables al daño isquémico y nutritivo.

Además, la fibrosis se acompaña de un proceso de angiogénesis, que produce en el hígado “nuevos vasos sanguíneos” que desempeñan un papel en la patogénesis de la hipertensión portal. Contribuyen a la transformación nodular del hígado la destrucción del parénquima hepático, combinada con la regeneración acelerada, el crecimiento exagerado de los hepatocitos, la estrangulación fibrótica del tejido hepático y las alteraciones vasculares.⁽³⁰⁾

Aunque la inmensa mayoría de los altos consumidores de alcohol desarrollan hígado graso, la respuesta inicial del hígado al consumo alcohólico solo en una minoría progresa a CH. ⁽²⁰⁾ La duración y la cantidad de alcohol ingerido es el principal factor de riesgo de enfermedad alcohólica. El consumo diario de 60-80 g/día de alcohol por ≥ 10 años en hombres y 20 g/día en mujeres origina de enfermedad hepática avanzada en $< 40\%$ de los casos.

Sexo femenino, obesidad, factores genéticos y hábito de fumar modulan la susceptibilidad al desarrollo del daño hepático. ⁽²⁰⁾ Además, el alcohol actúa sinérgicamente con otros factores causales, como el virus de la hepatitis C o B, VIH, hígado graso no alcohólico y hemocromatosis, para promover la progresión del daño hepático.

Se han postulado muchas hipótesis para explicar el efecto patogénico del alcohol sobre el hígado.⁽²⁰⁾ El hígado es el principal órgano responsable del metabolismo del etanol, por lo que es concebible que el etanol y sus metabolitos [acetaldehído, acetato, ésteres de etanol con ácidos grasos (FAEEs) y aductos de etanolproteínas] puedan ejercer efectos tóxicos directos al actuar como hepatotoxinas.

El acetaldehído daña el hígado por inflamación directa, remodelado de la matriz extracelular y fibrogénesis.^(8,20) Además, se une covalentemente a proteínas y ADN y lleva a la síntesis de aductos inmunogénicos en los hepatocitos.⁽²⁴⁾ Finalmente, el acetaldehído estimula el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) en las células estrelladas, que adquieren un perfil profibrinogénico y proinflamatorio. El acetaldehído es un poderoso carcinógeno en animales experimentales y humanos y vincula ciertos cánceres con el consumo de alcohol.⁽⁸⁾

Los cambios en la relación NADH/NAD⁺ afectan las reacciones bioquímicas mitocondriales y la expresión de genes.⁽²⁰⁾ El exceso de NADH necesita oxígeno adicional; los hepatocitos captan más oxígeno sanguíneo, pero no el suficiente para suplir adecuadamente todo el hígado. Por tanto, el consumo de alcohol provoca hipoxia en los hepatocitos perivenosos, que son los primeros afectados. El aumento de NADH también reduce el potencial redox y aumenta la síntesis reductora, lo que favorece la formación de ácidos grasos y la esteatosis hepática.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y los iones superóxido son responsables del perfil proinflamatorio del daño hepático alcohólico, por activación de los factores de transcripción sensibles al estado redox (factor nuclear kappa B-NF-κB), el reclutamiento de neutrófilos y otras células inmunes, el incremento circulante de citoquinas proinflamatorias y peroxidación lipídica.^(8,20)

Los lipopolisacáridos derivados del intestino (LPS) es otro factor crítico de esteatosis, inflamación y fibrosis hepáticas.⁽²⁰⁾ El intestino alberga billones de microorganismos, pero bajo condiciones fisiológicas, los LPS derivados de bacterias Gram-negativas, entran a la circulación portal solo en trazas para ser eliminados por las células de Kupffer (macrófagos residentes) y hepatocitos, que

poseen diferentes sistemas de reconocimiento de LPS. Se recomienda a Fukui ⁽³³⁾ para ampliar estos aspectos.

El alcohol trastorna la barrera intestinal con un incremento de las endotoxinas circulantes que se unen al receptor de superficie CD14 sobre las células de Kupffer, vía *LPS-binding protein* (LBP). ⁽²⁰⁾ El complejo CD14-LPBLPS, vía NADPH oxidasa, produce ROS y estimula la cascada de señalización de *toll-like receptor 4* (TLR4), cuyo resultado final es la activación de NF- κ B y la liberación de citoquinas inflamatorias como TNF- α . El TNF- α a la vez daña al hígado por empeoramiento de la permeabilidad intestinal e incremento del daño necro-inflamatorio. Otras citoquinas involucradas en la activación de células inflamatorias y mesenquimales, que contribuyen a la reparación fibrótica, son IL-1, IL-8, e IL-17, osteopontina, quimoquina CXCL1, CXCL4, CXCL5 y CXCL6. ^(8,29)

La CH alcohólica es una enfermedad de larga evolución con un periodo asintomático prolongado, lo que favorece la influencia de factores ambientales y relacionados con estilos de vida que pueden actuar como factores desencadenantes de la enfermedad. ⁽³⁴⁻³⁶⁾ A esto se agrega el papel de la predisposición genética a padecer la CH.

Por el carácter crónico e irreversible de la enfermedad, una vez diagnosticada la CH, solo se pueden tomar medidas paliativas, lo que reafirma el valor del diagnóstico precoz y sobre todo de la prevención.

Conclusiones

El consumo de alcohol a nivel global se ha mantenido tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo y representa una de las principales causas de CH.

El 90% del alcohol es metabolizado en el hígado por medio de tres sistemas enzimáticos: ADH, MEOS y catalasa; solo el 2% es excretado sin alteraciones por los pulmones, los riñones y el sudor. El acetaldehído obtenido se convierte en acetato por la ALDH.

El daño hepático por el etanol se produce principalmente por acción de los radicales libres que inducen una depleción de los hepatocitos y la liberación de citoquinas, las cuales estimulan las

lisis y necrosis de las células hepáticas, además de un aumento del contenido de colágeno y de la matriz extracelular.

Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Alcohol. 2018 [citado 24 /10/ 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
2. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. Liver Res. 2018[citado 24 /10/2019]; 2(4): 161–172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6581514/pdf/nihms-1028355.pdf>
3. Mellinger JL. Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver. Disease Clin Liver Dis (Hoboken). 2019[citado 24 /10/2019];13(5): 136–139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544412/pdf/CLD-13-136.pdf>
4. Meneses K, Cisneros MV, Braganza Milton E. Análisis socioeconómico del consumo excesivo de alcohol en Ecuador. Rev Cien Salud. 2019 [citado 02/02/ 2020]; 17(2): 293-308. Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/7938>
5. Fernández Aguilar ME, Toala Bozada G, Placencia López BM, Merchán Ponce HM, Aliatis Bravo A. Causas frecuentes de cirrosis hepática en el hospital ambulatorio, seguro social, Jipijapa, Manabí, Ecuador. UNESUM-Ciencias. 2018[citado 24/10/2019]; 2 (2): 61-71. Disponible en: <http://186.101.39.22/index.php/unesumciencias/article/view/79>
6. Ollos Méndez JJ, Castillo Batista M. Correlación clínica y nutricional de pacientes de cirrosis alcohólica entre 40 y 80 años [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2018. [citado 02 /02/2020] .Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31118>

7. Sánchez Gómez PG; Sigüencia Sigüenza EG. Análisis de las etiologías, complicaciones, mortalidad intrahospitalaria y sobrevida en pacientes con cirrosis hepática ingresados en los servicios de gastroenterología de dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Quito desde enero 2012 a diciembre 2017. [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica de Ecuador; 2018. [citado 02 /02/2020] Disponible en:

[http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15396/TESIS%20S%
c3%81NCHEZ%20PAULETTE%20Y%20SIG%
c3%9cENCIA%20GABRIEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15396/TESIS%20S%c3%81NCHEZ%20PAULETTE%20Y%20SIG%c3%9cENCIA%20GABRIEL.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

8. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. Gut Liver. 2017[citado 24 /10/2019];11(2):173-88. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347641>

9. Sharma B, John S. Hepatic Cirrhosis. Treasure Island (FL): Estados Unidos. StatPearls Publishing; 2019 [citado 17/11/2019].Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482419>

10. Gaviria MM, Correa Arango G, Navas MC. Alcohol, cirrosis y predisposición genética. Rev Col Gastroenterol. 2016[citado 24/10/2019];31 (1): 27-35. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.70>

11. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J. *et al.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev. 2010[citado 24/10/2019];29(4):437-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x>

12. Simpson RF, Hermon C, Liu B, Green J, Reeves GK, Beral V, *et al.* Alcohol drinking patterns and liver cirrhosis risk: analysis of the prospective UK Million Women Study. Lancet Public Health. 2019[citado 24/10/2019];4(1):41-48. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-
2667\(18\)30230-5](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30230-5)

13. Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. *Biomedicines*. 2020[citado 21/03/2020]; 8:50. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148483/pdf/biomedicines-08-00050.pdf>

14. D'Addario C, Maccarrone M. Alcohol and Epigenetic Modulations En: *Molecular Aspects of Alcohol and Nutrition*. San Diego: Academic Press; 2016 [citado 10 /01/2020];[273p]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007730000215>

15. Martín AV. Farmacología y toxicología del alcohol etílico, o etanol. *An Real Acad Med Cir Valladolid*. 2014[citado 24 /10/ 2019];(51):241-248. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/23868>

16. Pérez Ponce L, Barletta Farías R, Castro Vega G, Barletta Farías J, León Regal M, Array Brito L. Consideraciones etiopatogénicas del alcohol en la pancreatitis. *Rev Finlay*. 2017 [citado 12/01/2020]; 7(1). Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/467>

17. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015[citado 24 /10/ 2019];156:1-13. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-](https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0376871615016166?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0376871615016166%3Fshowall%3Dtrue&referrer=)

[S0376871615016166?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0376871615016166%3Fshowall%3Dtrue&referrer=](https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0376871615016166?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0376871615016166%3Fshowall%3Dtrue&referrer=)

18. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015[citado 24 /10/ 2019]; 12(4):231-242. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2015.35>
19. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Current Mechanistic Aspects with Focus on Their Clinical Relevance. *Biomedicines*. 2019[citado 24 /10/ 2019]; 7(3): 68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6783919/pdf/biomedicines-07-00068.pdf>
20. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014[citado 24 /10/ 2019];20(40):14652-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209531>
21. Srinivasan S, Dubey KK, Singhal RS. Influence of food commodities on hangover based on alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase activities. *Current Research Food Science*. 2019[citado 24/10/ 2019]; 1: 8-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2019.09.001>
22. Díez Romero P, Alonso-Colmenares MG, Fernández Herranz J, Ganzo Pión M. Intoxicaciones agudas por alcohol, otras drogas y fármacos psicoactivos. *Medicine*. 2015[citado 24 /10/ 2019]; 11 (89): 5314-5323. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S030454121500284X.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
23. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets, and Clinical Aspects. *Biomedicines*. 2018[citado 24 /10/2019]; 6: 106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316574/pdf/biomedicines-06-00106.pdf>
24. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res Curr Rev*. 2017[citado 24 /10/2019]; 38(2):147-161. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513682>

25. Kong LZ, Chandimali N, Han YH, Lee DH, Kim JS, Kim SU, *et al.* Pathogenesis, Early Diagnosis, and Therapeutic Management of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019[citado 24 /10/2019]; 20: 2712. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600448/pdf/ijms-20-02712.pdf>

26. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. En: *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2^{da}ed. Oxford: Academic Press; 2020 [citado 10/02/ 2020]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383656180>

27. Zeng T, Xie KQ. Chapter 19 - Cytochrome P4502E1 Gene Polymorphisms and the Risks of Ethanol-Induced Health Problems in Alcoholics. *Molec Aspec Alcohol Nutrition*. 2016 [citado 24 /10/ 2019]; 231-245. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007730000197>

28. Krekels EHJ, Rower JE, Constance JE, Knibbe CAJ, Sherwin CMT. Chapter 8 - Hepatic Drug Metabolism in Pediatric Patients. *Drug Metabol Diseases* . 2017[citado 10 /01/2020]:181-206. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128029497000080>

29. Novo Veleiro I, Cieza Borrella C, Pastor I, González Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Análisis de la relación entre polimorfismos en regiones diana de micro-ARN y la enfermedad hepática alcohólica. *Rev Clínica Española.* 2018[citado 24 /10/ 2019]; 218 (4): 170-176. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-analisis-relacion-entre-polimorfismos-regiones-articulo-S0014256518300572>

30. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014[citado 24 /10/ 2019]; 20(23): 7312–7324. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064077/pdf/WJG-20-7312.pdf>
31. Danquah KO, Gyamfi D. Chapter 3 - Alcohol and Aldehyde Dehydrogenases: Molecular Aspects. *Molec Aspec Alcohol Nutrition*. 201[citado 24/10/2019]:25-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007730000033?via%3Dihub#nom0010>
32. Buechler C, Haberl EM, Rein Fischboeck L, Aslanidis C. _Adipokines in Liver Cirrhosis. *Int J Mol Sci*. 2017[citado 24 /10/ 2019]; 18(7): 1392. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/7/1392>
33. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases*. 2019[citado 24 /10/ 2019]; 7(4): 58. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-9721/7/4/58>
34. Baki JA, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastro*. 2019[citado 24/10/2019]; 17: 244–253. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11938-019-00228-3>
35. Gross M. Hepatic cirrhosis: early diagnosis and prevention of complications. *MMW Fortschr Med*. 2019[citado 24 /10/ 2019]; 161(7):48-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30989518>
36. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 [citado 24 /10/ 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356519308493>

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Fuente de apoyo

El presente trabajo es autofinanciado por los propios autores.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).