

Artículo de revisión



REVISTA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO

Vol. 72, Núm. 4 • Oct.-Dic. 2009
pp 215 - 221

Hepatitis alcohólica

Ma. de Fátima Higuera-de la Tijera,* José Luis Pérez-Hernández,**

Alfredo Israel Servín-Caamaño,* Aurora E Serralde-Zúñiga,***

Aracely Cruz-Palacios,* Juan Miguel Abdo-Francis,****

Fernando Bernal-Sahagún,*** Francisco Salas-Gordillo*******

RESUMEN

El alcohol es una toxina hepática directa. 10 a 20% de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica; esto implica una interacción compleja entre factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad. La hepatitis alcohólica se origina por la ingesta abundante de etanol, aunado a un consumo del mismo por tiempo prolongado; se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general, esta última con elevado índice de mortalidad. Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol; sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos más específicos. Dentro de la fisiopatología, el Factor de Necrosis Tumoral-alfa juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Para estimar el pronóstico disponemos del índice discriminatorio de Maddrey, la escala de Glasgow, el MELD y el modelo de Lille. En el tratamiento de la hepatitis por alcohol se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso inmunológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia.

Palabras clave: Hepatitis alcohólica, factor de necrosis tumoral-alfa, elevada mortalidad.

ABSTRACT

Alcohol is a direct hepatic toxin. 10 to 20% of alcoholics develops Alcoholic Hepatitis, this imply a complex interaction between facilitating factors and comorbidity like gender, hereditary factors and immunity. Alcoholic Hepatitis origins for the ethanol great intake besides the long time intake and can manifest for moderate to severe steatosis; in general, the last one with great mortality. Several organs are capable to metabolize the ethanol, although the liver is who has the more specific enzymatic systems. Within physiopathology, tumor necrosis factor-alpha plays an important role in develop of hepatic damage induced by ethanol. Alcohol Hepatitis is associated with an ample spectrum of clinic manifestations. To estimate prognosis we sort the Maddrey's discriminatory function, the Glasgow scale, MELD and the Lille's model. In treatment for Alcoholic Hepatitis, there have been used several drugs whose principal objectives are: to control the inflammatory infiltrated, to block the immunologic process and avoid the progression to fibrosis, this with the finality to increase the survival rate.

Key words: *Alcoholic hepatitis, tumor necrosis factor-alpha, great mortality.*

INTRODUCCIÓN

* Servicio de Gastroenterología, Unidad 107, Hospital General de México (HGM).

** Jefe de CAPRA, HGM.

*** Servicio de Medicina Interna, Unidad 108, HGM.

**** Director General Adjunto Médico.

***** Director de Especialidades Quirúrgicas, HGM.

***** Unidad de Gastroenterología Médica, HGM.

Recibido para publicación: 01/10/09.

Aceptado: 27/10/09.

La hepatopatía por alcohol es una enfermedad muy frecuente en nuestro medio. De acuerdo con estimaciones realizadas por la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) de nuestro hospital, su frecuencia es de 118/100,000 en hombres y de 21/100,000 en mujeres. Según este informe, los grupos de edad más afectados correspon-

den a los que se encuentran entre la tercera y quinta décadas de la vida. Se sabe también que 3 de cada 10 alcohólicos padecen hepatopatía por alcohol.¹

El alcohol se considera una toxina hepática directa; sin embargo, sólo alrededor de 10 a 20% de los alcohólicos desarrollarán hepatitis alcohólica (HA). Esto implica una interacción compleja de factores facilitadores y comorbilidades como el género, factores hereditarios e inmunidad.²

La HA se origina por la ingesta abundante de etanol, aunado a un consumo del mismo por tiempo prolongado y se puede manifestar por esteatosis moderada a severa; en general, esta última con elevado índice de mortalidad.³ La mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de HA varía enormemente. En general, aquéllos con enfermedad leve requerirán únicamente tratamiento de soporte y control sintomático, con respuesta adecuada; sin embargo, pacientes con enfermedad severa difícilmente responden a cualquier forma de tratamiento.⁴

La cantidad y duración de la ingesta de alcohol son los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. El tipo de bebida y los patrones de consumo son factores que están menos claros. Las mujeres son más susceptibles; es decir, desarrollan enfermedad hepática avanzada con la ingesta de menores cantidades de alcohol, en comparación con los hombres. Las diferencias dependientes del género resultan de los efectos pobremente comprendidos de los estrógenos y el metabolismo del alcohol.² Se ha reportado en la literatura que la mayor susceptibilidad del género femenino pudiera deberse a una menor actividad de alcohol deshidrogenasa gástrica (ADH), resultando en una mayor concentración plasmática de etanol.⁵⁻⁷ La raza también es factor importante, siendo los hispanos quienes parecen ser más susceptibles. La cantidad determinante para desarrollar enfermedad hepática por alcohol se estima en alrededor de 60 a 80 gramos por día durante al menos 10 años para el género masculino, mientras que para el femenino es suficiente una ingesta de alrededor de 20 a 40 gramos por día durante al menos 10 años. La ingesta de 160 gramos de alcohol por día se asocia con incremento de hasta 25 veces más en el riesgo para desarrollar cirrosis.²

La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) es un factor de comorbilidad importante en la progresión de la enfermedad hepática por alcohol. Incluso la ingesta moderada de alcohol (20 a 50 gramos por día) incrementa el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se sabe que los pacientes con infección crónica por VHC y que son alcohólicos desarrollan

enfermedad hepática descompensada a menor edad y tienen peor pronóstico respecto de la supervivencia. Además, la ingesta de alcohol mayor a 50 gramos por día en pacientes infectados por VHC disminuye la eficacia del tratamiento con interferón.²

El daño hepático por alcohol puede también verse agravado por factores metabólicos como la obesidad y el hígado graso.²

METABOLISMO DEL ALCOHOL

Varios órganos son capaces de metabolizar el etanol; sin embargo, el hígado es el que posee los sistemas enzimáticos con mayor especificidad.⁸

La primera fase en el metabolismo del etanol ocurre a nivel gástrico por acción de la enzima ADH gástrica.^{9,10}

En el hígado, el etanol es metabolizado a través de tres sistemas enzimáticos: El sistema de la ADH, localizado en el citosol; el sistema microsomal oxidante del etanol (MEOS), ubicado en el retículo endoplasmático, y el sistema de la catalasa, ubicado en los peroxisomas.¹¹⁻¹³

La ADH metaboliza el 80% de la cantidad total de etanol, formando acetaldehído. Simultáneamente hay reducción del cofactor nicotina-adenina-dinucleótido (NAD) a nicotina-adenina-dinucleótido reducido (NADH). El acetaldehído es convertido en acetato a nivel mitocondrial por la enzima acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH). El acetaldehído es un metabolito altamente tóxico.¹¹

Durante el consumo crónico del alcohol, la actividad de la ADH origina exceso de NADH, alterándose el equilibrio REDOX. Este cambio en el potencial electroquímico origina hiperlactacidemia, cetosis, aumento en la concentración de ceglicerofosfato, y deterioro del ciclo del ácido cítrico. Asimismo, el exceso de NADH favorece la acción de la xantin oxidasa, que durante la degradación de las purinas libera radicales libres de oxígeno; este hecho es la base del daño inducido por el etanol.¹⁴

Durante el consumo crónico de alcohol hay gran actividad del sistema MEOS, el cual metaboliza hasta el 10% del etanol ingerido. Esto se debe a la inducción del citocromo P450, que libera electrones incrementando aún más la formación de radicales libres de oxígeno.^{15,16}

En condiciones normales o fisiológicas, la catalasa metaboliza menos del 1% del etanol. Sin embargo, en casos de alcoholismo crónico, Handler reportó incremento en su actividad debido al aumento de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a partir de la oxidación de los ácidos grasos.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA

Es bien conocido que el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) juega un papel importante en el desarrollo del daño hepático inducido por etanol. Las actividades que desempeña el TNF-alfa son mediadas a través de los receptores p55 y p75 (TNFRp55 y TNFRp75). Los receptores solubles del TNF-alfa (TNFs-Rp55 y TNFsRp75) se derivan del enclavamiento proteolítico de las porciones extracelulares de sus respectivos receptores de membrana asociados al TNF. Existen reportes acerca de la elevación progresiva de los niveles plasmáticos de dichos receptores solubles (TNFsRp55 y TNFsRp75), conforme es mayor la severidad del daño hepático, alcanzando valores máximos en pacientes cirróticos con HA severa.¹⁸

Dentro de la fisiopatología de la HA se sabe que el TNF-alfa tiene un papel crítico en el daño hepático inducido por etanol. El etanol promueve este daño al alterar la transducción de señales, ocasionando predominancia de las señales de muerte celular (apoptosis y necrosis). El estrés oxidativo, que favorece la peroxidación de lípidos, también se ha implicado en el daño hepático necrótico por etanol. Además, el etanol induce al citocromo P450 en los microsomas, así como a la xantin oxidasa molibdo-flavo enzima en el citosol. El P450 metaboliza al acetaldehído derivado del metabolismo del etanol; durante este paso se generan radicales libres tóxicos. La activación de células de Kupffer y la liberación de sus citocinas pro-inflamatorias, incluyendo al TNF-alfa, favorecen la formación de especies reactivas de oxígeno que perpetúan el daño hepático.¹⁸

La respuesta inmune innata, a través de la liberación de macrófagos, la liberación de quimiocinas y citocinas, TNF-alfa, IL-1 β , IL-6 e IL-8, así como la respuesta inmune adaptativa a la formación de acetaldehído y radicales hidroxietilo, también son responsables de la patogénesis del daño inducido por etanol en la HA. Diversas intervenciones terapéuticas han sido empleadas, centrándose en bloquear uno o más de los mecanismos implicados en la patogénesis del daño hepático inducido por el etanol.¹⁹

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hígado graso o esteatosis hepática es la respuesta histopatológica inicial al consumo excesivo de alcohol; suele ser más intensa en los hepatocitos perivenulares, lo cual coincide con la localización de la ADH, principal enzima implicada en el metabolismo del etanol. Posteriormente, el consumo continuo de alcohol

provoca la acumulación de grasa en la totalidad del lobulillo hepático. Estos cambios son reversibles al suspender la ingesta. Sin embargo, ciertos hallazgos anatomo-patológicos, tales como las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden asociarse con lesión hepática progresiva.²

En la HA la característica histopatológica fundamental es la degeneración en «balón» de los hepatocitos, necrosis en placas, infiltración por polimorfonucleares y fibrosis en los espacios perivenular y periportal de Disse. En los casos más floridos se presentan los Cuerpos de Mallory, pero éstos no son específicos, ni una condición indispensable para establecer el diagnóstico. Al igual que la esteatosis hepática, los cambios histopatológicos en la HA son reversibles al suspender la ingesta de alcohol. Ocurre progresión a cirrosis hasta en el 50% de los pacientes con HA demostrada por biopsia.²

Clasificación histológica de la hepatitis alcohólica:

- Hepatitis alcohólica mínima:* Se caracteriza por la presencia de degeneración en «balón» con necrosis de algunos hepatocitos. Hay escasos cuerpos de Mallory e infiltración leucocitaria leve.
- Hepatitis alcohólica florida:* En estos casos hay marcada degeneración en «balón» con necrosis parenquimal confluente y compromiso de la mayoría de las zonas centrolobulillares. La reacción inflamatoria es intensa, con infiltración importante de polimorfonucleares y hay hiperplasia de las células de Kupffer. Generalmente hay presencia de cuerpos de Mallory y fibrosis alrededor de los hepatocitos en «balón» y degenerados.
- Hepatitis alcohólica severa:* Se caracteriza por afección intensa de la zona perivenular, con formación de puentes necróticos centro-centrales y centro-portales. En casos severos, la necrosis celular origina áreas de colapso, con formación de puentes fibróticos. La denominada necrosis hialina esclerosante se observa en casos extremos como resultado de pérdida masiva de hepatocitos. En fases avanzadas hay desorganización de la arquitectura hepática, quedando el parénquima rodeado de puentes necróticos.^{20,21}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La HA se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.^{2,22} La presencia de anorexia, fatiga, letargia, dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho se ha descrito como síntomas frecuentes. La

ictericia se presenta en un 10-15% de casos.²⁰ Alrededor del 60% de pacientes con HA leve o moderada no presentan sintomatología.

La HA severa se caracteriza por la presencia de leucocitosis marcada, fiebre hepatomegalia e ictericia e incluso puede manifestarse como un cuadro de falla hepática aguda. La presencia de encefalopatía es difícil de evaluar, pues deben considerarse en el diagnóstico diferencial deficiencias nutricionales y daño encefálico producido por el alcohol (Wernicke-Korsakoff).^{2,22,23}

La presencia de insuficiencia renal, que empeora el pronóstico se puede deber a sepsis, uso de drogas nefrotóxicas, hipovolemia o a la presencia del síndrome hepatorenal.²⁴

ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Elevación de las transaminasas 2 a 7 veces sobre el valor normal de referencia, pero que rara vez superan las 400 U/L. La relación aspartato aminotransferasa / alanina aminotransferasa (AST/ALT) por lo común es mayor a 1, generalmente mayor a 2. La bilirrubina muestra incremento extraordinario a pesar de incremento leve en la fosfatasa alcalina. Discreta elevación de gamma glutamil transpeptidasa (GGT). El incremento en el número de polimorfonucleares circulantes por arriba de las 5,500 células/microlitro se correlaciona con la infiltración de neutrófilos en los lobulillos hepáticos y anticipa la presencia de HA severa cuando el índice discriminativo de Maddrey es superior a 32.^{2,22}

Las alteraciones en la función sintética del hepatocito indican una enfermedad de mayor gravedad. La

hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en asociación a enfermedad hepática avanzada.²

DETERMINACIÓN DE LA SEVERIDAD Y PRONÓSTICO

En la actualidad, se dispone de varios sistemas para predecir la supervivencia en pacientes con HA. La primera clasificación que surgió fue para estratificar el riesgo de pacientes cirróticos que serían sometidos a intervención quirúrgica, fue la de Child-Turcotte modificada por Pugh (*Cuadro I*), ésta constituye una herramienta clínica pronóstica de fácil acceso en pacientes cirróticos; sin embargo, en pacientes con HA existen otras específicamente diseñadas para predicción de supervivencia.¹⁹

Para estimar la severidad de la HA se dispone del índice discriminador de Maddrey (*Cuadro II*) que toma en cuenta la función del tiempo de protrombina y la bilirrubina total. El tiempo de protrombina al ingreso del paciente, así como la bilirrubina sérica total, son variables independiente y significativamente asociadas con elevada mortalidad en pacientes con HA. Estas variables sirven para realizar el cálculo del índice discriminador de Maddrey modificado. Tiene un alto valor predictivo positivo respecto al pronóstico para estimar la probabilidad de mortalidad a los 30 días.²⁵ Cuando el resultado es mayor a 32, se puede establecer mal pronóstico que conlleva a una mortalidad mayor del 50%.¹ Sin embargo, la gran variabilidad entre uno y otro centro hospitalario para medir el tiempo de protrombina, la elevada mortalidad registrada en la literatura incluso en pacientes con un índice

Cuadro I. Escala de Child-Turcotte modificada por Pugh.

Parámetro	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve 3.5 a 2.8	Moderada < 2.8
Albúmina (g/dL)	> 3.5		
Bilirrubina total (mg/dL)			
• Sin enfermedad colestásica	< 2	2 a 3	> 3
• Con enfermedad colestásica	< 4	4 a 10	> 10
Coagulación			
• TP%	> 50%	50 a 30%	< 30%
• INR	< 1.8	1.8 a 2.3	> 2.3
Encefalopatía hepática	No	Grado I - II	Grado III - IV
Clase	Puntaje	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 2 años
A	5 a 6	100%	85%
B	7 a 9	80%	60%
C	10 a 15	45%	35%

discriminatorio de Maddrey menor de 32 y una baja especificidad de la prueba, llevó a algunos investigadores a desarrollar otros sistemas alternativos de estratificación de riesgo.¹⁹

También para predecir el pronóstico en HA se dispone de la escala de Glasgow (*Cuadro III*) que toma en cuenta: bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, urea sérica, leucocitos y edad. Un rango entre 5 y 7 predice mortalidad de 7% a 28 días y 12% a 56 días; un rango entre 8 y 9 predice mortalidad de 21 y 33% respectivamente; finalmente, un rango entre 10 y 12 se asocia con mortalidad de 67 a 80% respectivamente.²⁶

El MELD (Mayo Endstage Liver Disease) es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de un paciente con enfermedad hepática basado en los valores de bilirrubina total, el Ratio Internacional Normalizado (INR) y creatinina (*Cuadro IV*). Fue inicialmente diseñado para predecir mortalidad en los siguientes 3 meses, en pacientes que se someterían a tratamiento quirúrgico para descompresión del sistema portal en presencia de hipertensión portal.²⁷ Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh.²⁸ Los valores van de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico. Actualmente es usado para estimar la prioridad en la lista de espera de trasplante hepático (pacientes con puntaje mayor tienen prioridad para recibir un órgano debido a que tiene peor pronóstico en lo que respecta a la supervivencia).²⁹ El valor mínimo es 1 para cada una de las variables. Se usa para pacientes mayores de 12 años. El valor se redondea al entero más cercano. Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL. A pesar de un puntaje bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implica aumento en el ratio de mortalidad.³⁰ Otras aplicaciones del MELD que también han sido ya validadas son la HA, en donde un puntaje de MELD mayor a 11 es equivalente a un puntaje de Maddrey de 32; el síndrome hepatorenal,³¹ cirrosis y sepsis, riesgo de morbimortalidad quirúrgica en enfermedades hepáticas, entre otros.³² Como inconveniente, destaca que es difícil de aplicar y engoroso en su manejo, subsanado en parte por la facilidad de acceso vía Internet a calculadoras del mismo, así como la no validez para su empleo en pacientes con síndrome hepatopulmonar y enfermedades sistémicas.^{33,34} Diversos estudios han comparado el MELD con la Escala de Child-Turcotte-Pugh para la predicción de supervivencia en pacientes en espera de trasplante hepático,³⁵ mostrando resultados inconsistentes. A pesar de ello, los criterios objetivos usados en

Cuadro II. Índice de Maddrey.

Índice de Maddrey (4.6 x TP en segundos) + bilirrubina sérica en mg/dL
Índice de Maddrey modificado
4.6 (TP paciente en segundos – TP control en segundos) + bilirrubina sérica en mg/dL

Cuadro III. Escala de Glasgow pronóstica para hepatitis alcohólica.

Glasgow (puntuación)	1	2	3
Edad	< 50	> 50	–
Leucocitos (1,000 millones/L)	< 15	> 15	–
Urea (mmol/L)	< 5	> 5	–
INR	< 1.5	1.5-2.0	> 2
Bilirrubina (μmol/L)	< 125	125-250	> 250

Para convertir urea de mg/dL a unidades del Sistema Internacional (mmol/L), se debe multiplicar el valor de urea en mg/dL por la constante 0.1665.

Para convertir bilirrubina de mg/dL a unidades del Sistema Internacional (μmol/L), se debe multiplicar el valor de bilirrubina en mg/dL por la constante 17.104.

Cuadro IV. MELD (Mayo Endstage Liver Disease).

$$\text{MELD} = 3.8 \times \log(\text{bilirrubina (mg/dL)}) + 1.2 \times \log(\text{INR}) + 9.6 \times \log(\text{creatinina (mg/dL)})$$

el MELD han permitido adoptarlo como un buen predictor de mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático.^{36,37}

La fórmula para calcular la escala MELD = 9.57 log (creatinina) + 3.78 log (bilirrubina) + 11,2 Ln(INR) + 6,43.^{36,37}

El modelo de Lille toma en cuenta la edad y los valores que corresponden a bilirrubina total, albúmina y creatinina séricas antes del inicio de tratamiento con esteroide, así como la respuesta después de 7 días de tratamiento con esteroide, evaluando la diferencia ocurrida en la bilirrubina sérica total respecto del valor basal pretratamiento. La fórmula para calcularlo es compleja; sin embargo, existen calculadoras disponibles vía internet (www.lillemodel.com). Una puntuación de Lille mayor a 0.45 indica falta de respuesta al tratamiento con esteroide.³⁸

TRATAMIENTO ACTUAL

En el tratamiento de la HA se han utilizado diversos medicamentos, cuyos objetivos principales son: controlar el infiltrado inflamatorio, bloquear el proceso in-

munológico y evitar la progresión a la fibrosis, esto con la finalidad de aumentar la supervivencia.¹

Algunos fármacos que se han probado para el tratamiento de la HA, con resultados controversiales, son: prednisolona, pentoxifilina, infliximab, etanercept, N-acetilcisteína, vitaminas C, E, silimarina, propiltiouracilo, colchicina, penicilamina, insulina y glucagón, amlodipino, S-adenosil-metionina, oxandrolona.³⁹

El uso de corticoesteroides en el tratamiento de la HA ha demostrado mejorar los niveles séricos de bilirrubina con descensos de hasta 25% en la primera semana de tratamiento hasta en la mitad de los pacientes, lo cual parece asociarse a disminución en la mortalidad.⁴⁰ Los corticoesteroides poseen efectos antiinflamatorios, antiinmunológicos y antifibróticos; permiten mejorar las condiciones clínicas de algunos pacientes, en especial las de los que tienen encefalopatía hepática.²⁶ Están indicados cuando el índice discriminador de Maddrey es superior a 32. El empleo de corticoesteroides se contraindica en presencia de insuficiencia renal aguda, hemorragia de tubo digestivo y en presencia de infección activa, pues su empleo puede agravar estas condiciones.³⁹ Suele emplearse prednisolona a dosis de 40 mg al día por vía oral y se recomienda por espacio de 28 días,³⁸ para después comenzar a disminuir la dosis de forma gradual y paulatina hasta la suspensión.

La pentoxifilina inhibe la síntesis de TNF-alfa. En pacientes con HA, el tratamiento con pentoxifilina se ha asociado con menor deterioro de la función renal y tendencia a mejoría en la supervivencia.⁴¹ Se recomiendan dosis de 400 mg tres veces al día.³⁸

Recientemente se ha empleado la sulfoadenosil – L – Metionina (SAMe) a dosis de 200 mg cada 12 horas, aunado a la administración de metilprednisolona 40 mg cada 24 horas durante todo un mes con buenos resultados, sugiriendo que éste podría ser un adecuado esquema de tratamiento en pacientes con HA.³

El etanercept, que actúa neutralizando al TNF-alfa, ha sido probado recientemente en un estudio piloto, en el cual se evaluó la seguridad y tolerabilidad del etanercept administrado por un periodo de dos semanas en trece pacientes con diagnóstico de HA moderada a severa, la cual definieron por un índice discriminador de Maddrey mayor o igual a 15, o la presencia de encefalopatía hepática. La supervivencia a 30 días fue de 92%; sin embargo, los efectos adversos como infección, síndrome hepatorrenal y hemorragia gastrointestinal fueron causa de suspensión del tratamiento en 3 de 13 pacientes.³⁹

Boetticher y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-control, multicén-

trico de etanercept en el tratamiento de la HA en 48 pacientes con HA moderada a severa (MELD \geq 15), se formaron 2 grupos, uno de los cuales recibió tratamiento con etanercept por 3 semanas, encontrando que la mortalidad a un mes fue similar en ambos grupos (22.7 vs 36.4%, respectivamente; OR, 1.8; 95% CI, 0.5 - 6.5). A 6 meses de seguimiento, la mortalidad fue significativamente mayor en el grupo que recibió etanercept (57.7 vs 22.7%, respectivamente; OR, 4.6; 95% CI, 1.3 -16.4; $P = 0.017$). La frecuencia de infecciones serias en el grupo que recibió etanercept también fue significativamente mayor (34.6 vs 9.1%, respectivamente, $P = 0.04$). En conclusión, el uso de etanercept en pacientes con HA moderada a severa no fue efectivo.⁴²

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

En resumen, podemos decir que la hepatopatía de origen alcohólico constituye un espectro de entidades patológicas, cuya prevalencia es elevada en nuestro medio. Dentro de las hepatopatías relacionadas a la ingesta de alcohol, la HA continúa siendo un reto clínico; cuando se manifiesta en forma severa, el diagnóstico oportuno es crucial, así como la estimación del pronóstico, para lo cual disponemos de diversos sistemas como el índice discriminador de Maddrey, la escala de Glasgow y el MELD; todos ellos sistemas muy sensibles, pero con el inconveniente de ser poco específicos. A futuro, es necesaria la validación de nuevas escalas o modelos de pronóstico. Actualmente, los corticosteroides y la pentoxifilina constituyen la base del tratamiento; sin embargo, diversos estudios clínicos continúan demostrando controversias respecto al beneficio en la supervivencia de estos pacientes. Así, ya que aún no disponemos de un tratamiento completamente eficaz, la mortalidad de esta enfermedad continúa siendo extremadamente elevada, por lo que explorar nuevas formas de tratamiento constituye una necesidad imperiosa para a futuro contar con herramientas terapéuticas que permitan mejorar el pronóstico de estos pacientes. Sistemas aún en experimentación, pero que parecen ser muy prometedores, son los «soportes hepáticos artificiales extracorpóreos», pero todavía se requieren estudios clínicos que los avalen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez A, Martínez R. Tratamiento de la hepatitis tóxica grave por alcohol. Estudio comparativo entre dos medidas terapéuticas: sulfoadenosil-L-metionina (SAMe) vs SAMe más metilprednisolona. *Med Int Mex* 2004; 20: 18-23.

2. Mailliard ME, Sorrell ME. Hepatopatía alcohólica. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS y cols, editores. Harrison: Principios de Medicina Interna. 16ava Edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana. 2008: 2043-2046.
3. Cho CHP, Hong JK. Model for end-stage liver disease, model for end-stage liver disease-sodium and Child Turcotte Pugh scores over time for the prediction of complications of liver cirrhosis. *Liver International* 2009; 1: 221-226.
4. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology. *AJG* 1998; 93: 2022- 2036.
5. Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977; 1: 939-941.
6. Seitz HK, Berger G. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: Effect of age, gender and alcoholism. *Gut* 1993; 34: 1433-1437.
7. Frezza M, Di Padova C. High blood alcohol levels in women: Role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990; 322: 95-99.
8. Lamboeuf Y, De Saint Blanquat G. Mucosal alcohol dehydrogenase-G and aldehyde dehydrogenase-mediated ethanol oxidation in the digestive tract of the rat. *Biochem Pharmacol* 1987; 30: 542-545.
9. Julklinen RJK, Tannenbaum L. First pass metabolism of ethanol: An important determinant of blood levels after alcohol consumption. *Alcohol* 1985; 2: 437-441.
10. Julklinen RJK, Di Padova C. First pass metabolism of ethanol: A gastrointestinal barrier against the systemic toxicity of ethanol. *Life Sciences* 1985; 37: 567-573.
11. Lieber CS, Di Carli LIVI. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol* 1991; 12: 394-401.
12. Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. *Sem Liv Dis* 1993; 13: 136-153.
13. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology* 1994; 106: 1085-1105.
14. Ruiz CHR. Radicales libres en Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Perú* 1996; 16: 29-135.
15. Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver tissues. *N Engl J Med* 1988; 319: 1639-1650.
16. Muti S, Eskelson C. Alcohol-associated generation of oxygen free radicals and tumor promotion. *Alcohol & Alcohol* 1993; 28: 621-638.
17. Handler JA, Thurman RG. Fatty acid-dependent ethanol metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 133: 44-51.
18. Naveau S, Abella A. Tumor Necrosis Factor Soluble Receptor p55 and Lipid Peroxidation in Patients With Acute Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3361-3367.
19. Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6909-6921.
20. Gregory DH, Levi DF. The clinical-pathologic spectrum of alcoholic hepatitis. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 479-489.
21. Ediviondson HA, Peters RL. Sclerosing hyalin necrosis in the liver of the chronic alcoholic. A recognizable syndrome. *Ann Inter Med* 1963; 59: 646-73.
22. Robert L. Carithers RL, McClain C. Alcoholic liver disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editores. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease pathophysiology diagnosis management. 8th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 1771-1788.
23. Schenker S. Alcoholic liver disease: Evaluation of natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1984; 4: 36S-43S.
24. Punukollu R, Gopalswamy N. The hepatorenal syndrome. *Med Clin North Am* 1990; 74: 933-944.
25. Mathurin P, Abdelnour M. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003; 38: 1363-1369.
26. Forrest EH, Evans CJ. The acute alcoholic hepatitis scoring system (Glasgow) improves the prediction of short and medium-term mortality. *Hepatology* 2003; 38 (S1): 264-265.
27. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? *Ann Intern Med* 1990; 113: 299-307.
28. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD et al. A model to predict survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 464-466.
29. Boyer JL. Alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1971; 61: 549-50.
30. Heunau DM, Abou-Assi SG. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40: 802.
31. Alessandria C, Ozdogan O. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1282.
32. Terra C, Guevara M. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: Value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129: 1944-1948.
33. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-1124.
34. Dunn W, Jamil LH. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-8.
35. Cholongitas E, Marelli L. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1049-1051.
36. Wiesner R, Edwards E. Model for end-stage liver disease and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-95.
37. Freeman RB Jr, Wiesner RH. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851-856.
38. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Medical progress: Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360: 2758-69.
39. Sass DA, Shaikh OS. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 219-237.
40. Morris JM, Forrest EH. Response to corticosteroid treatment for acute alcoholic hepatitis is indicated by an early fall in bilirubin. *Hepatology* 2003; 38 (S1): 674.
41. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxyfylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648.
42. Boetticher NC. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-60.

Correspondencia:

Dra. Ma. de Fátima Higuera-de la Tijera
 Hospital General de México OD
 Servicio de Gastroenterología, Unidad 107
 Dr. Balmis 148
 Col. Doctores
 06720 México, D.F.
 Tel: 2789 2000.
 Exts: 1044, 1047, 1048, 1523.
 E-mail: fatimahiguera@yahoo.com.mx