

Hepatitis alcohólica

Alcoholic hepatitis

Juan Ricardo Ospina-Toro MD¹, Melissa Bustamante-Duque MD¹,
Verónica Tangarife-Castaño MSc², Juan Carlos Restrepo-Gutiérrez PhD³

Resumen: La hepatitis alcohólica es una forma aguda de daño hepático que se presenta en personas que consumen cantidades significativas de alcohol durante un periodo largo de tiempo. El espectro clínico puede ir desde estados asintomáticos hasta falla hepática aguda, por lo cual es de difícil diagnóstico. El esquema terapéutico tiene múltiples alternativas como soporte médico, tratamiento farmacológico o ambos, y trasplante hepático, sin embargo, el pilar fundamental es la abstinencia al alcohol.

Palabras clave: Hepatitis alcohólica, hígado, etanol, consumo de bebidas alcohólicas.

Summary: Alcoholic hepatitis is an acute form of liver injury that occurs in people who consume large amounts of alcohol over prolonged period. The clinical spectrum can range from asymptomatic states to acute liver failure; therefore, it is difficult to diagnose. The therapy has multiple alternatives as medical support, pharmacological treatment, or both, and liver transplantation, but the mainstay is alcohol abstinence.

Keywords: Alcoholic hepatitis, liver, ethanol, alcohol drinking.

Ospina-Toro JR, Bustamante-Duque M, Tangarife-Castano V, Restrepo-Gutiérrez JC. Hepatitis alcohólica. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 135-152.

¹ Estudiante XI semestre de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Microbióloga y Bioanalista. Candidata a MSc en Ciencias Básicas Biomédicas, Universidad de Antioquia. Coordinadora Científica Editora Medica Colombiana S.A. Medellín, Colombia.

³ Médico cirujano. Especialista en Medicina Interna y Hepatología. MSc en Trasplante de órganos y tejidos. PhD en Ciencia Clínicas. Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Carrera 53 No. 61-30, SIU, Torre 2, Laboratorio 434. Unidad de Hepatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78 B No. 69-240. Medellín, Colombia. e-mail: jcrestrepo@hptu.org.co

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tiene conflicto de intereses

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 135-152

Módulo 13 (Química clínica), número 13. Editora Médica Colombiana S.A. 2014©

Recibido el 11 de abril de 2014; aceptado el 30 de abril de 2014

El hígado es uno de los órganos más importantes para las diferentes actividades metabólicas ejercidas en el organismo, por lo que alguna alteración en su función suele repercutir de forma significativa en el estado homeostático del cuerpo [1]. La inflamación del hígado conocida como hepatitis puede ser principalmente de origen viral (hepatitis viral), autoinmune o secundaria al consumo de alcohol (hepatitis alcohólica) y de medicamentos [2]. La hepatitis alcohólica representa una de las causas más frecuentes de insuficiencia hepática en personas con abuso en el consumo de alcohol, con una alta mortalidad en aquellos que no reciben tratamiento [3-5]. Esta condición suele presentarse de forma subaguda, puesto que requiere de un tiempo de desarrollo que puede ir desde semanas hasta meses antes de ser clínicamente evidente. Se caracteriza por alteraciones hepáticas tales como esteatosis (acumulación anormal de grasa, conocida como hígado graso), inflamación, necrosis de los hepatocitos, infiltración de polimorfonucleares neutrófilos y, de acuerdo con la gravedad, pueden presentarse fibrosis y cirrosis, siendo esta última un factor de riesgo para el carcinoma hepatocelular [4, 6, 7].

El término hepatitis alcohólica fue descrito por primera vez en 1961 por Beckett y colaboradores [8] y es definido como un cuadro súbito de ictericia e insuficiencia hepática tras el consumo excesivo de alcohol durante mucho tiempo [9], sin embargo, se ha visto el desarrollo de la enfermedad en pacientes con consumo moderado; de igual manera, algunos consumidores de gran cantidad de alcohol durante mucho tiempo no desarrollan la enfermedad, por lo que se cree que hay factores propios del individuo involucrados en el desarrollo de la hepatitis alcohólica [3-5, 7, 9, 10]. Asociado a lo anterior, esta afección tiene un espectro clínico amplio que puede ir desde estados asintomáticos hasta falla hepática fulminante [5, 7]. En este artículo se aborda de forma general la información actual sobre la epidemiología, factores de riesgo, fisiología, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis alcohólica.

Epidemiología y factores de riesgo

Epidemiología

La hepatitis alcohólica se ha encontrado en el 35% y el 40% de los individuos con consumo de alcohol excesivo crónico [4], con tasas de mortalidad alrededor del 30% al 50% [4, 7], además, representa aproximadamente el 0,2% (20 de cada 1.000 casos) de ingresos hospitalarios en Estados Unidos [4]. La incidencia anual mundial de la hepatitis alcohólica es desconocida, sin embargo, existen varios estudios que permiten acercarse a estos datos. Un estudio prospectivo realizado en Dinamarca entre 1999 y 2008 encontró un aumento en la incidencia de 24 a 34 y de 37 a 46 personas por millón de mujeres y hombres, respectivamente, con un incremento en la tasa de mortalidad a 28 días del 12% al 15%. La mortalidad a los cinco años fue del 56% [11]. Por otra parte, tras la evaluación de 1.604 biopsias hepáticas de pacientes alcohólicos sintomáticos o no, se encontró una prevalencia del 20% [12]. En el continente americano se realizó un estudio en México que permite tener una idea más cercana a los intereses de nuestro país; el cual se llevó a cabo en la Clínica de Atención a Problemas Relacionados con el Alcohol (CAPRA) del Hospital General de México, y determinó una frecuencia de hepatitis alcohólica de 118/100.000 en hombres y de 21/100.000 en mujeres. Según este informe, los grupos de edad más afectados fueron los hallados entre la tercera y quinta década de la vida [13].

Factores de riesgo

La cantidad de bebidas ingeridas y la duración del consumo de alcohol constituyen los factores de riesgo más importantes en la aparición de hepatopatía alcohólica, sin una certeza clara sobre la importancia del tipo de bebida alcohólica que se ingiere ni el patrón de consumo (diario o intermitente). Se ha propuesto que para que la lesión hepática progrese y supere la zona de esteatosis se necesitan de otros factores que siguen sin definirse hasta el momento [2]. Sin embargo, los últimos estudios han tratado de dilucidar los factores de riesgo que parecen ser los más trascendentales en el desarrollo de la enfermedad, entre estos se encuentran:

- Cantidad: se ha descrito que un consumo de 40 – 80 g/día de alcohol aumenta la frecuencia de hepatitis alcohólica en un 16,7% (riesgo relativo de 7,5) y que con un consumo mayor de 80 g/día incrementa el riesgo de desarrollar cirrosis (riesgo relativo de 8,8) [14].
- Patrón de consumo de alcohol: se ha encontrado que consumir alcohol fuera de las horas de comida aumenta el riesgo de tener enfermedad hepática, incluyendo hepatitis alcohólica, en comparación con el consumo de alcohol únicamente durante las comidas [15].
- Edad: existe una mayor incidencia de hepatitis alcohólica en individuos entre los 40 – 60 años [11, 12, 16].
- Sexo: existe más ocurrencia de hepatitis alcohólica en los hombres que en las mujeres [11, 17], sin embargo, este hallazgo está relacionado con que los hombres son más propensos a consumir alcohol de forma excesiva que las mujeres [18]. Por otro lado, el sexo femenino tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedades del hígado, como la hepatitis alcohólica, con el consumo de alcohol [12, 19], a causa de variaciones en las mujeres como menor volumen de distribución y mayor biodisponibilidad del alcohol, debido al menor metabolismo de primer paso del alcohol que es producido por una menor actividad de la deshidrogenasa alcohólica gástrica en las mujeres [20].
- Raza: en Estados Unidos se demostró en el periodo de 1988 a 2004 que la hepatitis alcohólica tiene una prevalencia y mortalidad similar en los negros, blancos, hispanos y los indios americanos, pero con menos casos en los asiáticos [17]. Cabe resaltar que en estudios anteriores en individuos con alto consumo de alcohol, los hispanos y los afroamericanos demostraron tener un mayor riesgo de lesión hepatocelular (con base en el aumento de las transaminasas hepáticas) y mayor tasa de mortalidad por cirrosis en comparación con los caucásicos [21, 22].
- Genética: algunos polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas que metabolizan el alcohol como la deshidrogenasa alcohólica gástrica, la deshidrogenasa aldehídica y la citocromo P450 (CYP2E1) se han asociado con una mayor susceptibilidad al daño hepático en diferentes poblaciones [23-25]. De igual manera, se ha demostrado el rol de ciertos polimorfismos en los antígenos de histocompatibilidad tales como el HLA clase I BW35, A28, A2 y B8 en la susceptibilidad a daños hepáticos relacionados con el alcohol [23]. Otros estudios han demostrado la asociación de la enfermedad hepática alcohólica a variantes en el gen que codifica para la adiponutrina o fosfolipasa tipo patatina 3 (PNPLA3) [26-28], proteína que actúa como una triacilglicerol lipasa que media la hidrólisis del triacilglicerol en los adipocitos [29].

- Índice de masa corporal elevado: valores mayores de 27 kg/m² en hombres y 25 kg/m² en mujeres aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad hepática, incluyendo la hepatitis alcohólica [12]. El peso corporal se correlaciona positivamente con el grado de daño hepático histológico, lo que constituye a la obesidad y el sobrepeso un factor de riesgo de hepatitis alcohólica con o sin cirrosis [12, 16], que se ha explicado por el aumento de ácidos grasos en el hígado que inducen daño en las membranas de los hepatocitos [12].
- Infección con el virus de la hepatitis C: se ha encontrado que los individuos con hepatitis alcohólica tienen mayor prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C respecto a la población general y que la presentación simultánea de la infección por el virus y la hepatitis alcohólica se encuentra asociada tanto a la disminución en la supervivencia [30] como a mayores signos de gravedad por el daño hepático, con un inicio más temprano [31].

Fisiopatología

El alcohol es considerado una hepatotoxina directa, sin embargo, sólo alrededor del 10% al 35% de los alcohólicos desarrollan hepatitis alcohólica [32], lo que implica una interacción compleja de otros factores como la frecuencia de consumo, la alimentación y el género; además de factores hereditarios e inmunes que influyen en el desarrollo de la enfermedad hepática [2]. Ahora bien, para comprender el cuadro de la hepatitis alcohólica se deberá entender primero cómo actúa el alcohol en el organismo.

Una vez se consume alcohol una parte se elimina directamente por la orina, el sudor y los pulmones, otra parte es eliminada por el metabolismo gástrico por acción de la deshidrogenasa alcohólica gástrica, pero la mayoría es eliminada a través del metabolismo hepático por medio de tres vías en los hepatocitos que comprenden: *i*) la enzima deshidrogenasa alcohólica hepática ubicada en el citosol, *ii*) el sistema microsomal de oxidación del etanol (citocromo P450 2E1) ubicado en el retículo endoplásmico y *iii*) la enzima catalasa ubicada en el peroxisoma [33-35]. La deshidrogenasa alcohólica se encarga de metabolizar el 80% de la totalidad de etanol formando acetaldehído, un subproducto altamente reactivo y tóxico que puede contribuir al daño tisular hepático. Para este proceso, la enzima reduce la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) para formar nicotinamida adenina dinucleótido en su forma reducida (NADH), lo que genera un ambiente reducido en el citosol de los hepatocitos y los vuelve vulnerables al daño tanto por el acetaldehído como por los radicales libres producidos durante el metabolismo del alcohol [33]. Posteriormente, el acetaldehído es convertido en acetato de etilo por la enzima deshidrogenasa aldehídica-2 en las mitocondrias, por medio de la reducción de nicotinamida adenina dinucleótido a nicotinamida adenina dinucleótido reducida; posteriormente, el acetato de etilo sale a circulación para ser eventualmente metabolizado en dióxido de carbono (CO₂), para evitar la toxicidad en el organismo producida por el acetaldehído [33, 35].

Durante el consumo crónico de alcohol se ha observado una actividad exagerada de la deshidrogenasa alcohólica con la cual se produce en exceso de nicotinamida adenina dinucleótido reducida, lo que genera un ambiente reducido permanente, y por ende, una alteración del equilibrio de óxido-reducción en el hepatocito. Como consecuencia se genera hiperlactatemia, cetosis, aumento del glicerolfosfato y deterioro del ácido cítrico. De igual manera, se favorece

la acción de la enzima xantina oxidasa que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y en este proceso genera especies reactivas de oxígeno que representan la base del daño hepático inducido por el etanol [36].

Por otra parte, el sistema microsomal de oxidación del etanol se encarga de metabolizar un porcentaje menor al 10% del etanol ingerido, sin embargo, la citocromo P450 2E1, es inducida sólo durante un consumo crónico de alcohol, lo que hace que cumpla un rol importante en el metabolismo a acetaldehído a concentraciones elevadas de etanol. En este proceso se requiere nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida (NADPH) y oxígeno molecular (O₂) para producir nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP⁺) y agua (H₂O) [33]. Lo problemático es que durante este proceso se libera una alta cantidad de electrones y con ello incrementa mucho más la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que aumenta el riesgo de daño del tejido hepático [33, 36, 37]. Por último, la catalasa es considerada una vía menor del metabolismo del alcohol; *in vitro* produce la oxidación del etanol a acetaldehído en presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), generado por los sistemas de la NADPH-oxidasa o de la xantina oxidasa [33].

La hepatitis alcohólica se caracteriza por generar un cuadro de necrosis del hepatocito, infiltración de neutrófilos, activación de células de Kupffer (macrófagos hepáticos) e infiltración linfocitaria que rodea la zona de daño de los hepatocitos, los cuales conducen al daño hepatocelular [38]. Bajo la presentación de estas alteraciones se han detectado dos aspectos elementales para comprender la patogénesis de esta enfermedad por alcohol. El primero de ellos es la citocina proinflamatoria conocida como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la cual es una de las más importantes en la inmunidad innata en el organismo. En condiciones normales es liberada principalmente por macrófagos ante un estímulo de agresión (infección o daño en el tejido) para activar la producción de otros mediadores inflamatorios como la interleucina-1 beta (IL-1 β) y la interleucina-6 (IL-6) y para la producción de quimiocinas que reclutan células inflamatorias del sistema inmune como neutrófilos y monocitos al sitio de inflamación, además, de facilitar la entrada de proteínas plasmáticas como los elementos del sistema del complemento, anticuerpos y reactantes de fase aguda al sitio del daño; componentes que conllevan a la activación de los linfocitos B y T, y con ellos, a la inmunidad adaptativa [39].

La importancia del factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad hepática alcohólica, se debe a que altas cantidades de etanol inducen la citocromo P450 2E1 en los microsomas tanto de los hepatocitos como de las células de Kupffer, y la xantina oxidasa en el citosol, las cuales como producto de sus reacciones enzimáticas liberan altas cantidades de especies reactivas de oxígeno [38, 40] que se acumulan en las mitocondrias y producen la liberación de la citocromo C que activa la vía de la apoptosis mediada por caspasas en los hepatocitos [40]. A su vez, estas especies reactivas de oxígeno actúan como segundos mensajeros para la activación de las células de Kupffer [38]. Por otro lado, el acetaldehído producido durante el metabolismo del alcohol induce directamente la apoptosis de los hepatocitos cuyos cuerpos apoptóticos activan a las células de Kupffer [40]. Finalmente, la activación de las células de Kupffer conlleva a la producción del factor de necrosis tumoral alfa que activa los procesos inflamatorios previamente descritos [38].

El segundo aspecto corresponde a la microbiota del intestino, la cual está compuesta principalmente por bacterias Gram negativas, que como componente principal de su pared tienen lipopolisacáridos (LPS) que actúan como endotoxinas. En condiciones normales y sin noxas significativas para el cuerpo humano, sólo una pequeña cantidad de estas endotoxinas es transportada hacia la circulación portal para llegar finalmente al hígado. La exposición aguda o crónica al etanol produce una disfunción de la barrera intestinal, cambios en la composición de la microbiota intestinal y alteración en la aclaramiento de los lipopolisacáridos, lo que induce un estado de endotoxemia. Una vez el alcohol ingerido es transportado al colon por la circulación, las bacterias residentes oxidan el etanol para generar acetaldehído, sin embargo, la actividad de la enzima deshidrogenasa alcohólica de la mucosa colónica y de las bacterias intestinales no es suficiente para metabolizar todo el acetaldehído producido, lo que genera acumulación de este producto tóxico en el colon y conduce a alteración de la barrera intestinal, que facilita la absorción de las endotoxinas que activan las células de Kupffer y favorece la infiltración de los neutrófilos desde la circulación [38]. El etanol también induce sensibilización a endotoxinas en las células de Kupffer lo que facilita la activación por esta vía [40]. Por otra parte, se sabe que el estrés oxidativo en la mucosa colónica y el hígado generada por el etanol lleva a una disminución en la síntesis de hepcidina, un péptido producido en el hígado en respuesta a altas cantidades de hierro y estímulos inflamatorios, que está encargado de mantener la homeostasis de hierro en el cuerpo. La regulación negativa de la hepcidina se traduce en aumento de la concentración de hierro sanguíneo por incremento de su absorción en el intestino, lo que estimula la producción de más especies reactivas de oxígeno en las células de Kupffer que contribuyen a la inflamación hepática [38].

Las células de Kupffer representan el primer mecanismo de defensa ante agentes provenientes del intestino con expresión genética de citocinas que dan inicio a la cascada inflamatoria en el hígado. De esta manera, en la hepatitis alcohólica la activación de las células de Kupffer conduce a la producción de citocinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-1 beta, inducen la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 y factores quimioatrayentes como la interleucina-8 (IL-8) en el hígado, que atraen al sitio de inflamación neutrófilos, monocitos y linfocitos, y favorecen la producción de especies reactivas de oxígeno. El reclutamiento al hígado de neutrófilos induce su acumulación en el sitio donde el ambiente inflamatorio local los activa para producir más citocinas proinflamatorias y quimiocinas que potencian la hepatitis a través del reclutamiento de más células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos, monocitos), generar más especies reactivas de oxígeno y liberar su contenido intracelular de enzimas proteolíticas. Los linfocitos T activados son productores del factor de necrosis tumoral alfa y de interferón gamma (INF- γ), citocinas que contribuyen a la inflamación. Los linfocitos T asesinos naturales (NKT, del inglés *Nature killer T cells*) en el hígado inducen otras vías de muerte celular. La interleucina-1 beta y la interleucina-6, al igual que los monocitos activados vía endotoxinas, inducen la polarización de los linfocitos T ayudadores hacia un perfil Th17 para que produzcan interleucina-17 (IL-17), la cual mantiene y amplifica la respuesta inflamatoria en el hígado e induce mayor infiltración de neutrófilos. Todos estos componentes son los responsables de la disfunción, apoptosis y necrosis de los hepatocitos, que finalmente llevan a la falla hepática y a la generación de fibrosis si el efecto es perpetuado [38, 40].

En la **figura 1** se esquematiza la fisiopatogenia de la hepatitis alcohólica.

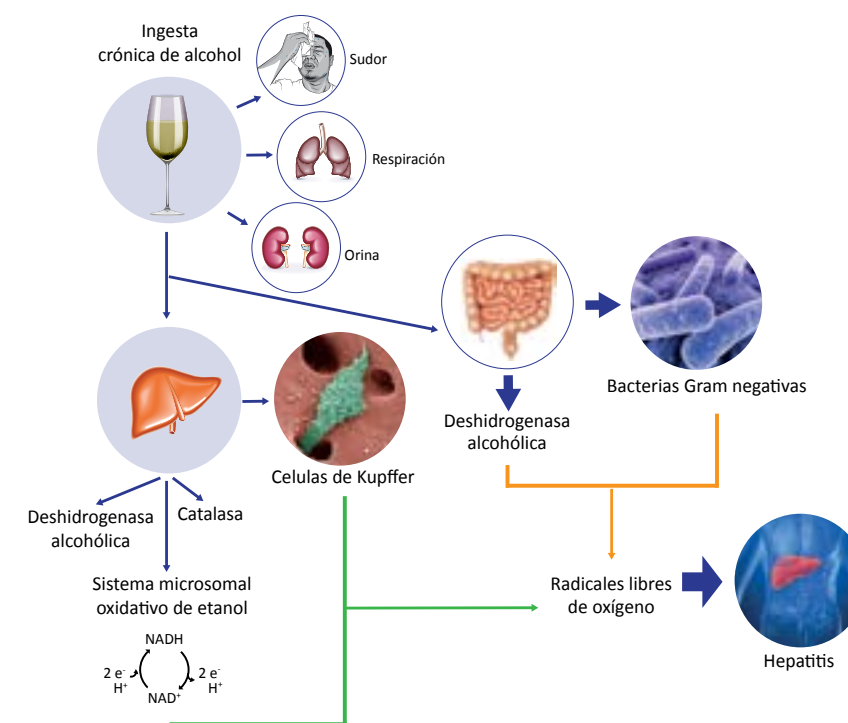


Figura 1. Fisiopatogenia de la hepatitis alcohólica. (NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido. NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducido. H⁺: hidrogeniones. e⁻: electrones).

Diagnóstico

El diagnóstico de la hepatitis alcohólica requiere de un alto índice de sospecha, el cual se establece mediante la historia clínica, el examen físico y las pruebas de laboratorio [2, 41]. Debido a que las diferentes formas de presentación clínica pueden ser similares a un proceso infeccioso o una obstrucción biliar, el diagnóstico constituye un reto para los médicos generales y especialistas [2]. La historia clínica enfocada en el interrogatorio (ver **tabla 1**) es la clave para el diagnóstico, así como los antecedentes del consumo de alcohol y los hábitos relacionados [3]; es importante obtener la información de la frecuencia, el tipo y el volumen de alcohol consumido, los antecedentes de otros problemas de salud relacionados con el consumo de alcohol y factores desencadenantes biopsicosociales que permitan diferenciar un consumidor crónico de alcohol de una persona que por una situación de estrés reciente ingirió una gran cantidad de alcohol en poco tiempo [2, 3, 10].

Se debe tener en cuenta que los individuos consumidores crónicos de alcohol suelen disminuir o suprimir el consumo de alcohol espontáneamente días o semanas antes de consultar al servicio médico. Los síntomas pueden ser inespecíficos como fiebre, anorexia, náuseas, vómito, dolor y distensión abdominal y pérdida de peso [2, 3, 10]. Al examen físico se pueden encontrar hallazgos inespecíficos como ictericia (principal elemento clínico en el examen físico de un paciente con hepatitis alcohólica) y estados de malnutrición, fiebre de 38 °C a 40 °C no atribuible a infección, y en algunos casos signos claros de hepatopatía crónica como hepatomegalia, ascitis, encefalopatía, telangiectasias y sangrado gastrointestinal (ver **tabla 2**) [2, 3, 9, 10, 42].

Tabla 1. Preguntas pertinentes a realizar durante el interrogatorio del paciente con sospecha de hepatitis alcohólica

- ¿Consume alcohol?
- ¿Alguna vez ha consumido alcohol?
- ¿Cuándo fue la primera vez que consumió alcohol?
- ¿Cuál es su bebida alcohólica preferida?
- ¿Usted consume alcohol en su casa? ¿En bares? ¿Solo o con otras personas?
- ¿Cuántos días a la semana consume alcohol? ¿Diario?
- ¿Cuántos años ha estado consumiendo alcohol de manera regular o diaria?
- ¿Ha estado consumiendo alcohol toda su adultez o ha tenido períodos de abstinencia?
- ¿Cuántos tragos toma en un día normal? ¿Qué promedio por semana? (Un trago = 360 mL de cerveza, 120 mL de vino ó 45 mL de licor fuerte)
- ¿Alguna vez ha tenido dificultades financieras debido a su forma de consumir alcohol?
- ¿Alguna vez ha sido arrestado por embriaguez pública o por conducir bajo la influencia del alcohol?
- ¿Ha asistido a algún programa de rehabilitación o desintoxicación? ¿Hospitalizado o ambulatorio? ¿Cuántas veces?
- ¿Asiste a Alcohólicos Anónimos? ¿Con qué frecuencia?
- ¿Cuándo fue la última vez que consumió alcohol?

Tomado de [3, 10]

Tabla 2. Signos y síntomas de hepatitis alcohólica

	Porcentaje de presentación (%)
Síntomas comunes de la hepatitis alcohólica	
Anorexia	27-77
Náuseas y vómitos	34-55
Dolor abdominal	27-46
Pérdida de peso	29-43
Hallazgos del examen físico	
Hepatomegalia	71-81
Ascitis	35
Encefalopatía	18-23
Sangrado gastrointestinal que requiere transfusión	23
Ictericia	37-100
Desnutrición	56-90
Soplo arterial hepático (detectado con estetoscopio)	59

Tomado de [10]

Para confirmar el diagnóstico de hepatitis alcohólica en un paciente con una historia clínica sugestiva se requieren pruebas de laboratorio de función hepática, hemograma, entre otros. Lo más usual es encontrar un aumento moderado de las aminotransferasas con valor de la aspartato aminotransferasa (AST) mayor que 45 UI/L (dos a siete veces el valor normal y usualmente menor a 300 U/L), una relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa (AST/ALT) aproximadamente de 2:1 y un valor de alanina aminotransferasa de dos a siete veces por encima del límite superior normal. Cuando los niveles de alanina aminotransferasa son mayores que 200 UI/L o la aspartato aminotransferasa está por encima de 500 UI/L se debe sospechar una etiología diferente a la hepatitis alcohólica [2, 3, 41]. La relación aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa mayor o igual a dos es muy típica de hepatitis alcohólica, incluso permite diferenciarla de una infección por el virus de la hepatitis C donde la relación es menor de dos y de una esteatohepatitis no alcohólica cuya relación es menor de uno [3].

El aumento predominante de la aspartato aminotransferasa es debido principalmente a su ubicación intra y extramitocondrial en el hepatocito, mientras que la alanina aminotransferasa está completamente extramitocondrial. Cuando se produce el daño mitocondrial en el hepatocito por el alcohol se libera la aspartato aminotransferasa mitocondrial, la cual tiene una mayor vida media que la forma extramitocondrial y que la alanina aminotransferasa, lo que favorece su predominio en el hepatocito. Por otro lado, las aminotransferasas necesitan vitamina B6 como cofactor para ejercer su función; durante la hepatopatía alcohólica se produce una deficiencia en la producción de vitamina B6 por el hígado, lo que interfiere especialmente la síntesis de la alanina aminotransferasa. Ambas situaciones generan el incremento desproporcionado de la aspartato aminotransferasa respecto a la alanina aminotransferasa [43].

Entre las pruebas de laboratorio de perfil hepático se incluye la medición de los niveles de bilirrubina sérica total, el cual hace diagnóstico de hiperbilirrubinemia (mixta o con predominio de la bilirrubina conjugada o directa) cuando es mayor a 2 mg/dL, sin embargo, en la hepatitis alcohólica los niveles generalmente están por encima de 10 mg/dL [2, 10]. Los valores de gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT) pueden encontrarse en el rango normal o por debajo de éste; su utilidad radica en que puede brindar información sobre el abuso de alcohol a pesar de su poca especificidad [3, 10, 41]. Otros hallazgos inespecíficos presentes en la hepatitis alcohólica son la leucocitosis moderada a severa (generalmente mayor de 40.000/ μ L) y la anemia [2, 3, 10]. Los principales hallazgos de laboratorio para el diagnóstico de la hepatitis alcohólica se describen en la [tabla 3](#), como guía para el médico que se enfrenta a un paciente con sospecha de esta condición clínica.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en la hepatitis alcohólica

Parámetro	Valores de referencia	Comentarios
Aspartato aminotransferasa (AST)	8 – 48 UI/L*	Aumento de dos a siete veces el valor normal (< 300 UI/L) Aumento mayor que la alanina aminotransferasa
Alanina aminotransferasa (ALT)	7 – 55 UI/L*	Aumento de dos a siete veces el valor normal (< 300 UI/L)
Relación AST/ALT	1:1	Por lo común 2:1
Gamma-glutamilo transpeptidasa (GGT)	9 – 48 UI/L*	No es específico de hepatitis alcohólica, se puede inducir aumento con facilidad y en todas las formas de hígado graso > 2 mg/dL hiperbilirrubinemia > 10 mg/dL en hepatitis alcohólica Puede haber incremento extraordinario a pesar de aumento leve en la fosfatasa alcalina
Bilirrubina	0,1 – 1,0 mg/dL*	
Leucocitos	4.000 – 10.000/ μ L**	> 40.000 / μ L, generalmente
Polimorfonucleares neutrófilos (PMN)	2.000 – 7.000/ μ L (40% - 80%)**	> 5.500 células/ μ L anticipa la presencia de hepatitis alcohólica grave cuando la función discriminante es mayor que 32

* Tomado de [44]

** Tomado de [45]

Nota: Estos valores son típicos para hombres adultos. Los resultados normales pueden variar ligeramente de un laboratorio a otro, y ser ligeramente diferentes en mujeres.

El diagnóstico diferencial de la hepatitis alcohólica más importante y que se debe tener presente es un proceso infeccioso, el cual se correlaciona con la presencia de fiebre y la leucocitosis en el paciente, por tal razón, el antecedente del consumo de alcohol es fundamental. Este abordaje puede dificultarse en los casos de encefalopatía debido a que la alteración del estado de conciencia impide la realización de una historia clínica adecuada. De igual manera, comorbilidades como desnutrición y cirrosis predisponen a infecciones, por lo cual se debe hacer una evaluación completa y exhaustiva del paciente para descartar este diagnóstico [2, 10].

Los hallazgos clínicos y de laboratorio generalmente son suficientes para diagnosticar la hepatitis alcohólica con un alto grado de certeza [3, 9, 10], sin embargo, la biopsia de hígado ha adquirido importancia para confirmar el diagnóstico y como herramienta para definir pacientes con alto riesgo de desarrollar hepatitis alcohólica severa que permita realizar una intervención oportuna. Además, puede ayudar en el diagnóstico diferencial y ser empleado como parte de estudios investigativos o como parte del protocolo de evaluación previo a un trasplante hepático [2]. El hallazgo histológico más común es esteatosis macrovesicular, similar a la

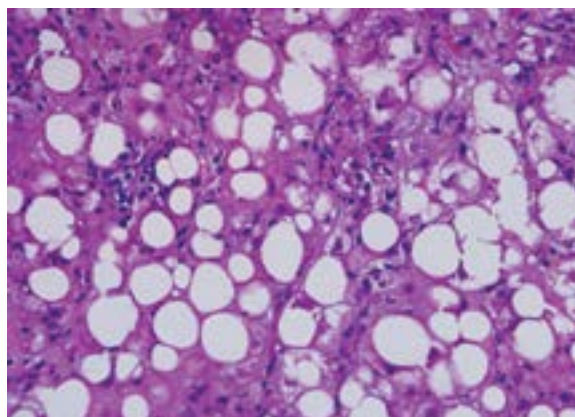


Figura 2. Histología de una hepatitis alcohólica con tinción de hematoxilina y eosina (40 x). Se observa parénquima hepático con esteatosis de tipo mixto (macro y microvesicular) de predominio macrovesicular (30% del tejido evaluado) y escasa actividad inflamatoria asociada. "Cortesía de Juan Camilo Pérez Cádiz. Patólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín-Colombia.

observada en la esteatohepatitis no alcohólica (ver Figura 2), además de otros cambios como inflamación, degeneración espumosa, infiltrado neutrofílico, fibrosis perisinusoidal y necrosis, con mayor predominancia en la región centrolobulillar [46, 47]. Por otro lado, la presencia de hepatocitos en forma de globo puede generar compresión del sinusoides que lleva a hipertensión portal reversible. El infiltrado de células inflamatorias se compone de polimorfonucleares neutrófilos y células mononucleares ubicadas principalmente en los sinusoides alrededor de los hepatocitos necróticos [46]. También se puede observar otros signos de colestasis intrahepática que hacen necesario descartar clínicamente otras causas de colestasis. Los cuerpos de Mallory, los cuales corresponden a agregaciones intracitoplasmáticas de filamentos intermedios alrededor del núcleo de los hepatocitos en forma de globo y que son eosinofílicos en la tinción de hematoxilina-eosina, se encuentran presentes en aproximadamente el 65% de las hepatitis alcohólicas, pero no son patognomónicos debido a que pueden estar en otros procesos de lesión de los hepatocitos [46-48]. La observación de mitocondrias gigantes en los hepatocitos pueden apoyar el diagnóstico de hepatitis alcohólica [46, 49].

Seguido del diagnóstico de la hepatitis alcohólica es importante determinar la severidad de la enfermedad, la cual es de mal pronóstico y está asociada a una mortalidad a los 28 días entre el 30% al 40% en ausencia de tratamiento [50]. Para cuantificar la severidad de la hepatitis alcohólica, predecir la mortalidad y determinar el beneficio de la terapia se han utilizado diversos modelos de puntuación entre los que se encuentran: el "Modelo de enfermedad hepática

en etapa terminal" (MELD, del inglés *Model of End-stage Liver Disease*) [51-53], la "Puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow" (GAHS, del inglés *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*) [54, 55], la escala de "Edad, bilirrubina sérica, razón normalizada internacional y creatinina sérica" (ABIC, del inglés *age, serum bilirubin, international normalized ratio, and serum creatinine*) [56], la función discriminante de Maddrey (MDF, del inglés *Maddrey discriminant function*) [57] y actualmente, el modelo Lille [58] (ver Tabla 4). Este último modelo fue implementado en 2007 para determinar la respuesta al tratamiento con corticosteroides después de siete días, clasificando a los pacientes como respondedores (Lille menor que 0,45) y no respondedores (Lille mayor o igual a 0,45), en los que se recomienda suspender el tratamiento pues no tendrá utilidad [58]. Esta valoración permite instaurar un tratamiento óptimo y evitar terapias adicionales.

Tratamiento

La abstinencia alcohólica representa el pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con hepatitis alcohólica, debido a que reduce la mortalidad [59, 60] y mejora la función hepática, la histología característica de lesión hepática y el riesgo de progresión hacia cirrosis; sin embargo, debe tenerse en cuenta que una abstinencia total no exime de la persistencia de la enfermedad ni de un progreso a cirrosis [5]. Varios medicamentos se han investigado para facilitar la abstinencia de alcohol entre los que se encuentra el acamprosato (acetil homotaurinato de calcio), el cual ha demostrado reducción del riesgo de recaída y aumento del tiempo de abstinencia en pacientes dependientes de alcohol, por esta razón, es actualmente considerado una estrategia eficaz y segura para apoyar la abstinencia continua después de la desintoxicación [61]. En el paciente hospitalizado, además del tratamiento de la abstinencia, se recomienda el tratamiento nutricional en conjunto con la reposición electrolítica, para contrarrestar el profundo estado catabólico generado por la enfermedad y la malnutrición del paciente, cuyo grado se correlaciona con la severidad y el pronóstico. De esta manera, el soporte nutricional es importante en la supervivencia a largo plazo. La nutrición debe realizarse vía oral si es bien tolerado, pero si se presentan náuseas, vómito o inapetencia, o el paciente se encuentra en estado de encefalopatía se recomienda el uso de sonda nasoyeyunal. En el paciente consumidor crónico de alcohol es recomendable suplementar con vitaminas, ácido fólico, tiamina y potasio [5, 62].

En los casos de hepatitis alcohólica severa, definida por la presencia de encefalopatía hepática o con base en la puntuación de riesgo de mortalidad de los modelos previamente descritos, los corticosteroides constituyen la base del tratamiento, pues han demostrado que reducen significativamente la mortalidad en este subgrupo de pacientes [50, 63, 64]. Utilizando el modelo Lille con nuevos puntos de corte (respondedores completos valores menores que 0,16, parcialmente respondedores entre 0,16 y 0,56 y no respondedores valores mayores que 0,56) se encontró aumento en la supervivencia a los 28 días en los pacientes tratados con corticosteroides catalogados como respondedores y parcialmente respondedores [50]. La dosis usual recomendada de prednisolona es de 40 mg/día durante 28 días, con un desmonte gradual durante dos a cuatro semanas [5]. La pentoxifilina, un inhibidor no selectivo de fosfodiesterasas, actúa modulando el factor de necrosis tumoral alfa; su uso por vía oral a una dosis de 400 mg tres veces al día por un periodo de cuatro semanas es recomendado como alternativa terapéutica cuando se contraindica el tratamiento con esteroides [5, 10]. El uso de este medi-

Tabla 4. Modelos de determinación de severidad en hepatitis alcohólica

Modelo de puntuación	Cálculo	Interpretación	Pronóstico
Modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD)	MELD = 3,78 [Ln bilirrubina sérica] + 11,2 [Ln razón normalizada internacional] + 9,57 [Ln creatinina sérica] + 6,43 <i>Ln = Logaritmo natural</i>	MELD $\geq$ 21 Enfermedad severa, mal pronóstico (paciente que será sometido a trasplante), iniciar terapia con corticosteroides	Mortalidad a los 90 días
Puntuación de hepatitis alcohólica de Glasgow (GAHS)	1 Punto: edad < 50, recuento de leucocitos < 15, nitrógeno ureico < 5, razón de tiempo de protrombina < 1,5, bilirrubina < 7,2 2 Puntos: edad $\geq$ 50, recuento de leucocitos $\geq$ 15, nitrógeno ureico $\geq$ 5, razón de tiempo de protrombina = 1,5 – 2, bilirrubina = 7,3 – 14,6 3 puntos: razón del tiempo de protrombina $\geq$ 2, bilirrubina > 14,6	GAHS $\geq$ 9 Enfermedad severa, mal pronóstico, iniciar terapia con corticosteroides	Mortalidad a los 28 días
Escala de «Edad, bilirrubina sérica, razón normalizada internacional y creatinina sérica» (ABIC)	ABIC = (edad x 0,1) + (bilirrubina sérica x 0,08) + (creatinina sérica x 0,3) + (razón normalizada internacional x 0,8)	ABIC < 6,71 Bajo riesgo de mortalidad (100% de supervivencia) ABIC = 6,71 – 8,99 Riesgo intermedio de mortalidad (70% de supervivencia) ABIC $\geq$ 9,0 Alto riesgo de mortalidad (25% de supervivencia)	Mortalidad a los 90 días
Función discriminante de Maddrey (MDF)	MDF = 4,6 X [Tiempo de protrombina - tiempo de protrombina control] + bilirrubina sérica	MDF $\geq$ 32 Enfermedad severa, iniciar terapia con corticosteroides	Mortalidad a los 28 días
Modelo Lille	Bilirrubina sérica al día 0 y 7, creatinina sérica, albumina sérica y tiempo de protrombina al día 0	Lille $\geq$ 0,45 No respondedor a los corticosteroides (después de siete días de terapia), debe terminarse su uso. Lille $\leq$ 0,16 Completamente respondedores Lille > 0,16 y < 0,56 Parcialmente respondedores Lille $\geq$ 0,56 No respondedores	Mortalidad a los seis meses en pacientes tratados Mortalidad a los 28 días

camento ha demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con hepatitis alcohólica severa, efecto relacionado con un riesgo menor de desarrollar síndrome hepatorenal [65]. Una vez el paciente alcanza niveles de bilirrubina menores o iguales a 10 mg/mL puede ser dado de alta [10].

La terapia con infliximab o etanercept, debido a su acción como inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, reducen la producción de citocinas ayudando a reducir la fisiopatología de la hepatitis alcohólica, no obstante, no se ha encontrado un efecto significativo sobre la mortalidad [5]. El uso de infliximab en combinación con prednisolona no presenta diferencias en la mortalidad asociada a esta enfermedad respecto al tratamiento sólo con prednisolona, aunque induce una disminución en el puntaje de riesgo de mortalidad [66]. Por su parte, el etanercept no disminuye la mortalidad a los 28 días en los pacientes tratados en comparación con los pacientes placebo, además induce un aumento de la mortalidad a los seis meses e incrementa la aparición de infecciones secundarias [67]. Recientemente, el tratamiento con N-acetilcisteína a una dosis de 50 - 150 mg/kg de peso corporal en combinación con corticosteroides ha demostrado ser eficaz para disminuir la mortalidad a los 28 días y reducir la frecuencia de muerte por síndrome hepatorenal y de infecciones en pacientes hospitalizados por hepatitis alcohólica aguda severa con una función discriminante de Maddrey mayor o igual a 32 [68].

El trasplante hepático es una opción de tratamiento definitiva en aquellos pacientes con enfermedad hepática terminal que tienen un riesgo de más del 10% de morir después de un año [69], sin embargo, no es una opción para todos los casos de hepatitis alcohólica, debido a que un diagnóstico histológico por biopsia de esta enfermedad no hace al paciente un candidato de trasplante teniendo en cuenta el alto riesgo de reincidencia en el consumo de alcohol (3% – 49% de los casos), con afectación del órgano trasplantado (0% – 27% de los casos) y reducción en la supervivencia en este tipo de pacientes (0% – 6,5% de los casos) [70]. Por esta razón, sólo aquellos que sobreviven a la hepatitis alcohólica y persisten con una insuficiencia hepática durante seis meses, tiempo en el cual tuvieron una abstinencia documentada, pueden ser candidatos de un trasplante hepático [71]. No obstante, hay poca aplicabilidad de la regla de los seis meses de abstinencia, ya que por definición la hepatitis alcohólica se da en pacientes que tienen consumo activo de alcohol o que lo tuvieron hasta algunas semanas antes de desarrollar el cuadro clínico de la hepatitis [69]. Las complicaciones de descompensación hepática tales como ascitis, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea, entre otras, se deben tratar con las medidas específicas para cada entidad que no se discutirán en esta revisión.

Conclusión

La hepatitis alcohólica es una condición con una morbilidad elevada que requiere una intervención médica oportuna e integral para evitar desenlaces fatales. Su fisiopatología hace posible que sea una condición clínica de difícil diagnóstico debido a que se presenta como un cuadro clínico inespecífico, similar al de otras enfermedades que afectan el hígado, lo que la convierte en un reto para el personal de salud, teniendo en cuenta que los medicamentos por sí solos no generan la mejoría adecuada si no se implementa el pilar fundamental terapéutico que es la abstinencia al alcohol. Una sugerencia de algoritmo diagnóstico y terapéutico se presenta en la Figura 3.

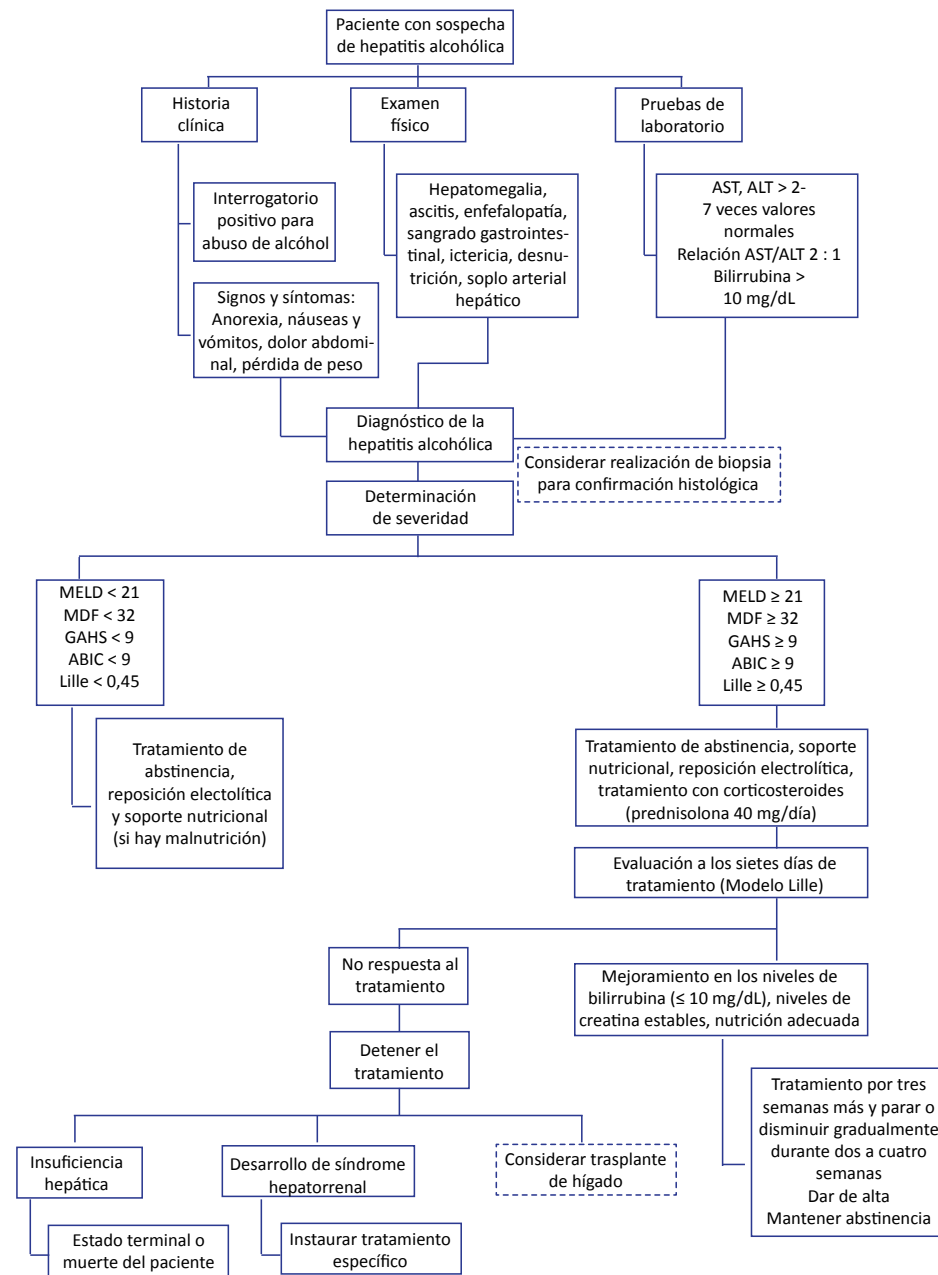


Figura 3. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis alcohólica. Tomado y modificado de [5, 10, 42]. (AST = aspartato aminotransferasa, ALT = alanina aminotransferasa).

Agradecimientos

Ofrecemos agradecimientos al componente flexible de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia “Proyecto de Investigación Gastrohepatología” y al grupo de investigación de Gastrohepatología coordinado por el Dr. Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, a quien espe-

cialmente dirigimos un inmenso reconocimiento por su labor académica, calidad humano y enseñanza clínica.

Bibliografía

- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harper. Bioquímica ilustrada. México D.F., México: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2010.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine (ed 18a). México D.F., México: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2012.
- Choi G, Runyon BA. Alcoholic hepatitis: a clinician's guide. Clin Liver Dis 2012; 16: 371-385.
- Singal AK, Anand BS. Recent trends in the epidemiology of alcoholic liver disease. Clinical Liver Disease 2013; 2: 53-56.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. Hepatology 2010; 51: 307-328.
- Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2012; 16: 659-666.
- Basra S, Anand BS. Definition, epidemiology and magnitude of alcoholic hepatitis. World J Hepatol 2011; 3: 108-113.
- Beckett AG, Livingstone AV, Hill KR. Acute alcoholic hepatitis. Br Med J 1961; 2: 1113-1119.
- Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009; 360: 2758-2769.
- Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. World J Gastroenterol 2010; 16: 4905-4912.
- Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. J Hepatol 2011; 54: 760-764.
- Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology 1997; 25: 108-111.
- Higuera-de la Tijera ME, Pérez-Hernández JL, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, Cruz-Palacios A, Abdo-Francis JM, et al. Hepatitis alcohólica. Rev Med Hosp Gen Mex 2009; 72 (4): 215-221.
- Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttilä A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17: 1112-1117.
- Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. World J Gastroenterol 2004; 10: 2423-2426.
- Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. Am J Clin Nutr 1988; 47: 235-238.
- Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med 2008; 168: 649-656.
- Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 2004; 24: 217-232.
- Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. Br Med J 1977; 1: 939-941.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990; 322: 95-99.
- Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. Arch Intern Med 2002; 162: 2236-2239.
- Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 1181-1187.
- Day CP, Bassendine MF. Genetic predisposi-

- tion to alcoholic liver disease. *Gut* 1992; 33: 1444-1447.
24. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellen-tani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic deter-minants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001; 7: 255-262.
 25. Gutierrez-Reyes G, Rosique D, Corona-Ca-loca LE, Hernandez-Ruiz J, García de León MC, Robles-Díaz G, et al. Association of ge-netic polymorphisms of ADH1B, ALDH2 and CYP2E1 with alcoholism in a group of mexi-can mestizos. *Hepatology* 2011; 54: 522A.
 26. Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNP-LA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet* 2010; 42: 21-23.
 27. Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabe-dissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associat-ed with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; 53: 86-95.
 28. Trepo E, Gustot T, Degre D, Lemmers A, Ver-set L, Demetter P, et al. Common polymor-phism in the PNPLA3/adiponutrin gene con-fers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 906-912.
 29. NCBI Gene. PNPLA3 patatin-like phospho-lipase domain containing 3 [Homo sapiens (human)]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/80339>.
 30. Singal AK, Kuo YF, Anand BS. Hepatitis C virus infection in alcoholic hepatitis: preva-lence patterns and impact on in-hospital mor-tality. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1178-1184.
 31. Singal AK, Sagi S, Kuo YF, Weinman S. Impact of hepatitis C virus infection on the course and outcome of patients with acute al-coholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 204-209.
 32. National Institute on Alcohol Abuse and Al-coholism (NIAAA). 1998. Alcohol alert No. 42.
 33. Zakhari S. Overview: How Is Alcohol Me-tabolized by the Body? *Alcohol Research & Health* 2006; 29 (4): 245-254.
 34. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1994 up-date. *Gastroenterology* 1994; 106: 1085-1105.
 35. Lieber CS, DeCarli LM. Hepatotoxicity of ethanol. *J Hepatol* 1991; 12: 394-401.
 36. Mufti SI, Eskelson CD, Odeleye OE, Nachi-appan V. Alcohol-associated generation of oxygen free radicals and tumor promotion. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 621-628.
 37. Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. *N Engl J Med* 1988; 319: 1639-1650.
 38. Voican CS, Perlemuter G, Naveau S. Mech-anisms of the inflammatory reaction impli-cated in alcoholic hepatitis: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 465-474.
 39. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. Filadelfia, Esta-dos Unidos: Elsevier/Saunders; 2012.
 40. Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e996.
 41. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and man-agement of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 717-736.
 42. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 683-693.
 43. McPherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods (ed 22a). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier/Saunders; 2011.
 44. Mayo Clinic Staff. Tests and Procedures: Liv-er function tests. <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/liver-function-tests/basics/results/prc-20012602>.
 45. Shinton N. Desk reference for hematology (ed 2da). Boca Raton, Estados Unidos: CRC Press/Taylor & Francis; 2008.
 46. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP, Langner C, Schirmacher P, Trauner M, et al. Histo-pathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011; 458: 511-523.
 47. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994; 2: 303-313.
 48. Jensen K, Gluud C. The Mallory body: mor-phological, clinical and experimental studies (Part 1 of a literature survey). *Hepatology* 1994; 20: 1061-1077.
 49. Uchida T, Kronborg I, Peters RL. Giant mito-chondria in the alcoholic liver diseases--their identification, frequency and pathologic sig-nificance. *Liver* 1984; 4: 29-38.
 50. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phil-lips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255-260.
 51. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005; 41: 353-358.
 52. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alco-holic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 2.
 53. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96.
 54. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvooy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alco-holic hepatitis score. *Gut* 2005; 54: 1174-1179.
 55. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alco-holic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007; 56: 1743-1746.
 56. Dominguez M, Rincon D, Abrales JG, Mi-quel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastro-enterol* 2008; 103: 2747-2756.
 57. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Meth-ylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989; 110: 685-690.
 58. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348-1354.
 59. Potts JR, Goubet S, Heneghan MA, Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 584-595.
 60. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival pre-dictive factors in patients with excessive al-cohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003; 23: 45-53.
 61. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Le-hert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010: CD004332.
 62. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alco-holic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 357-373.
 63. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Syste-matic review: glucocorticosteroids for alco-holic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1167-1178.
 64. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survi-val in patients with severe alcoholic hepati-tis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36: 480-487.
 65. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Rey-nolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 1637-1648.
 66. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a rando-mized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002; 37: 448-455.
 67. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized,

- double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1953-1960.
68. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1781-1789.
69. Singal AK, Duchini A. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. *World J Hepatol* 2011; 3: 215-218.
70. Anantharaju A, Van Thiel D. 2004. Liver transplantation for alcoholic liver disease. <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-3/257-269.htm>.
71. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 628-637.



Enyaloides palpebralis, (Lagarto cuernudo).
PNN Manu, Madre de Dios, Perú.
Cortesia de Alejandro Campuzano Zulzaga.