

# **Hepatitis alcohólica**

## **Alcoholic hepatitis**

**LLOSA TEJADA, Raúl\***

\*Profesor Principal del Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Hepatitis alcohólica (HA) es una entidad que forma parte de un conjunto de lesiones hepáticas producidas por la ingestión crónica de alcohol. Dichas lesiones son hígado graso, cirrosis, degeneración espumosa alcohólica (1), colestasis (2) (3), hepatitis crónica (6), fibrosis y esclerosis perivenicular (4) (5), que en conjunto, configuran la llamada enfermedad hepática alcohólica (EHA).

La literatura está colmada de estudios sobre esta condición, HA. Sin embargo, existen muchas discrepancias sobre la incidencia, hallazgos anatomopatológicos e interpretación de los mismos, así como severidad y evolución del cuadro clínico. Al parecer, son variaciones geográficas, cantidad y duración de la ingesta de alcohol, las responsables de este fenómeno (7) (8) (9) (10). De manera que quienes estamos en zonas donde se carece de estudios estadísticos que permitan reconocer un patrón clínico-patológico regional, corremos el riesgo de no diagnosticar el enfermedad, y de interpretar las alteraciones patológicas según la información foránea de que se disponga.

En un país como el nuestro, en que el consumo de alcohol se incrementa cada día, se justifica una revisión de la literatura sobre esta entidad, con el objeto de estimular su búsqueda para encontrar los elementos clínicos, bioquímicos y patológicos que en nuestro medio la caractericen.

## **DEFINICIÓN**

HA es una entidad que elude una definición clínica y patológica precisa. Sólo puede decirse que tanto desde el punto de vista clínico como patológico es una reacción inflamatoria del hígado al alcohol. Clínicamente, puede ser aguda o crónica y reconocerla es de suma importancia por el lugar que ocupa en el espectro clínico-patológico de la hepatopatía alcohólica. En efecto, puede ser el eslabón entre hígado graso alcohólico y cirrosis, aunque no siempre precursora de ésta. Puede involucionar al suprimir la ingesta de alcohol o progresar a formas irreversibles de lesión hepática pese a la abstinencia alcohólica. En todo caso, ocupa un lugar estratégico en el conjunto de lesiones que configuran la EHA, desde que su detección, implica en la mayoría de casos, un pronóstico favorable con el empleo de las medidas terapéuticas disponibles.

## **CLÍNICA**

Las manifestaciones clínicas de HA depende de la lesión en si y/o de las lesiones hepáticas concomitantes. Sin embargo, existen marcadas discrepancias sobre la

correlación entre aquellas y las características anatomopatológicas. Algunos asumen su existencia (11) (12); otros, la niegan (13) (14).

**TABLA No 1. HALLAZGOS HISTOLOGICOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA ALCOHOLICA DE KANAZAWA (91 Casos) Y ATLANTA (50 Casos)**

HALLAZGOS	KANAZAWA	ATLANTA	P
Hepatocitos balonados	36%	74%	p<0.001
Infiltración mononuclear	72%	66%	N.S.
Infiltración polimorfonuclear	30%	74%	p<0.001
Hialina alcohólica (Mallory)	9%	48%	p<0.001
Megamitocondrias	9%	30%	p<0.001
Cambios grasos	30%	74%	p<0.001
Colestasis	10%	24%	p<0.05
Fibrosis perisinusoidal	37%	68%	p<0.001

En 1975, la reunión de la Fogarty International Center, estableció el criterio para el diagnóstico clínico de HA (15). Incluía ictericia, dolor abdominal, fiebre, leucocitosis y manifestaciones de hipertensión portal. Sin duda esto corresponde a la forma clínica severa, en la cual puede encontrarse hepatomegalia dolorosa, edema de miembros inferiores y coma hepático (16) (17). La intensidad del dolor en hipocondrio derecho, con fiebre y eventualmente leucocitosis, puede simular colecistitis aguda u obstrucción de la vía biliar principal. El antecedente de ingestión reciente de alcohol, y el incremento de aminotransferasas en el suero, suele evitar el error diagnóstico. Al lado de estas formas clínicas graves, existen casos, con discreta sintomatología, con hepatomegalia inexplicable o inesperadas alteraciones bioquímicas. Varios reportes, han demostrado alteraciones histológicas del hígado en alcohólicos crónicos asintomáticos (18) (19).

En la reunión internacional de Kanazawa, realizada en 1988 (9), se refirió que las características clínicas de los casos japoneses, eran de menor intensidad en relación con los casos oriundos de Atlanta. Esto no tuvo una clara explicación, pero se sugirió que quizás diferencias en los antecedentes de cada grupo, podrían haber sido importantes, aunque en ambos, los pacientes habían consumido 80 gm o más de alcohol al día. Esta diferencia en el comportamiento clínico-patológico de EHA entre pacientes japoneses y norteamericanos, también ha sido destacada por Uchida y col (20). En el Japón EHA va acompañada con más frecuencia de otras enfermedades hepáticas, entre las que destaca hepatitis crónica no-A, no-B. Las molestias principales de 51 alcohólicos estudiados en Estados Unidos, fueron distensión abdominal o ictericia, y en 98 alcohólicos estudiados en Japón los síntomas fueron inespecíficos: fatiga, debilidad o pérdida de apetito. Estudios histológicos comparativos de 337 pacientes, de EE.UU. y 210 del Japón, demostraron en los casos japoneses una frecuencia más alta de cirrosis. El análisis de esta investigación les permitió concluir que, en el Japón, la mayoría de alcohólicos muestran progresión de la enfermedad hepática, que eventualmente llegaría a cirrosis, debido a compromiso hepatocelular y fibrosis, por mecanismos distintos al de hepatitis alcohólica (20).

Uno de los puntos más controvertidos de la literatura es la susceptibilidad de la mujer al alcohol. Un estudio reciente no ha demostrado la validez de esta suposición (21); pero en otro, en el que además de la gran ingesta de alcohol hubo pobre ingestión de proteínas, carbohidratos y grasas, se presentó severa HA en mujeres (22). Los autores asumieron que esto se habría debido a una mayor susceptibilidad de la mujer a desarrollar la enfermedad. Esta aparente diferencia en la susceptibilidad al alcohol, ha sido explicada por diferencias en el volumen de distribución entre ambos sexos (23). Debe tenerse en cuenta que cuando se comparan cantidades iguales de consumo, el peso corporal de la mujer es generalmente la mitad de la del hombre, y esto origina en ellas más alta concentración para una determinada cantidad de alcohol. A esto debemos agregar que la mujer, debido a su mayor contenido de grasa corporal, tiene un espacio de distribución para el alcohol que aproximadamente es 30% menor que el del hombre (9). De allí que sea importante corregir el consumo del alcohol en relación al peso corporal. Esta precaución, es frecuentemente olvidada cuando se hacen comparaciones sobre la susceptibilidad a la injuria hepática en relación al sexo.

Otro aspecto que merece ser estudiado, es el efecto de la calidad del alcohol consumido. Sorprende el resultado de una observación realizada últimamente en la India, en donde los casos de HA fueron relativamente leves, pese a que la ingestión de alcohol de mala calidad fue común (60%) (24).

**ASOCIACIONES CLÍNICAS:** De interés clínico puede ser las asociaciones recientemente comunicadas de HA con algunas condiciones clinicopatológicas.

1. Hígado graso y diabetes: biopsias hepáticas de nueve pacientes con diabetes de inicio en la madurez y hepatitis del hígado graso, fueron evaluadas semicuantitativamente, y los hallazgos comparados con los de hepatitis alcohólica. En general la apariencia fue similar, pero la lesión en algunos diabéticos fue periportal más que perivenular, y siempre estuvo presente vacuolación en el núcleo de los hepatocitos. El infiltrado inflamatorio era a predominio de leucocitos neutrófilos, como en el alcohólico. En tres pacientes con biopsias múltiples, la evolución fue lenta, pero uno desarrolló cirrosis (25). En biopsias hepáticas de 26 pacientes con hígado graso o hígado graso y hepatitis dependientes de alcoholismo o diabetes, y de 13 pacientes con hígado normal o hepatitis crónica activa, se demostró en los sinusoides la presencia de IgA. El tipo y extensión del depósito fue similar en alcohólicos y diabéticos, siendo el más común un patrón linear continuo. De allí que, las tinciones que detectan la presencia de IgA, no sean de valor para determinar la etiología de la hepatitis del hígado graso en estos dos grupos de pacientes (26).

2. Hígado graso y obesidad: la revisión realizada por Clain y Lefkowitz en 1987, brinda datos interesantes sobre este tema. Admiten que aproximadamente 90% de pacientes con obesidad mórbida muestran alteraciones histológicas del hígado. Un tercio de pacientes tienen infiltración grasa en más de 50% de hepatocitos. Consideran que la enfermedad hepática grasa puede ser dividida en cuatro grupos histológicos: hígado graso, hepatitis grasa, hígado graso con fibrosis portal, y cirrosis. La mayoría de pacientes muestran solamente cambios grasos. El alcohol, drogas, mala nutrición y cirugía para bajar de peso, contribuyen al daño hepático progresivo: pero la obesidad mórbida por sí misma, puede producir severa enfermedad mostrando todas las características de HA y aún terminar en cirrosis e insuficiencia hepática. Los autores no creen que la grasa por sí misma sea un estímulo para el desarrollo de inflamación y

fibrosis. Solamente una quinta parte de sus pacientes tuvieron molestias originadas en el hígado. Severa enfermedad hepática grasa también puede ser asintomática y rara vez mostrar el cuadro florido de la HA. Hay pobre correlación entre las pruebas de función hepática y la morfología en obesidad. Los niveles de alaninoaminotransferasa superiores a dos veces su cifra normal, tiene algún valor indicativo de los grados histológicos de severidad, pero están presentes sólo en algunos pacientes (27).

3. Pancreatitis crónica: en 39 pacientes que iban a ser sometidos a cirugía por pancreatitis crónica se hizo investigación pre-operatoria para descartar enfermedad hepatobiliar. Entre otros hallazgos, en tres se encontró enfermedad hepática parenquimal (cirrosis, hepatitis en involución y HA, respectivamente) y otros dos tuvieron características sugestivas de injuria hepática producida por alcohol (28). Por tanto, la biopsia hepática pre-operatoria podría ser de valor en esos pacientes.

4. Síndrome Koro: se ha reportado un caso de síndrome de retracción genital, Koro, asociado a hepatitis alcohólica, avitaminosis e infección de las vías urinarias en un hombre Zulu (29). Este proceso se atribuyó a una compleja reacción clínica a una variedad de estresores psicológicos o físicos más que a un síndrome exclusivamente ligado a la cultura.

5. Bulimia y anorexia nervosa: una paciente con posible "hepatitis alcohólica" y cirrosis mixta macro/micronodular con bulimia y antecedentes de anorexia nervosa, pero sin evidencia objetiva de alcoholismo o abuso de alcohol ha sido recientemente estudiada (30).

6. Sinergismo y susceptibilidad a hepatotoxinas: un estudio experimental ha demostrado sinergismo entre alcohol y tetracloruro de carbono para producir fibrosis hepática. Sin embargo, no se observó esteatosis o hepatitis alcohólica, por lo que puede concluirse que la administración de esta hepatotoxina aumenta el depósito de colágeno después de la administración de alcohol pero no produce esteatosis o hepatitis alcohólica como se ve en la EHA humana (31).

Los alcohólicos crónicos parecen más susceptibles a los efectos hepatotóxicos de paracetamol. Esto podría ser debido a una activación incrementada de la droga, a un metabolito tóxico ó disminución en la capacidad del hepatocito para detoxicar el metabolito tóxico por medio de conjugación con glutatión. Los autores que plantearon esta hipótesis demostraron en un grupo de pacientes con HA que el glutatión intrahepático estuvo significativamente más disminuido que en pacientes con hepatitis crónica persistente o cirrosis no alcohólica. Ellos concluyeron que las bajas concentraciones hepáticas de glutatión pueden ser un factor de riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol en alcohólicos, ya que dosis bajas de esta sustancia, serían suficientes para disminuir el glutatión por debajo del umbral de concentración crítica; allí donde comienza la necrosis hepatocelular (32).

## **ANATOMIA PATOLOGICA Y PATOGENESIS**

En gran parte la patogénesis de la HA está orientada a explicar la localización y naturaleza de las alteraciones histológicas. Por ello es lógico tratar en conjunto estos dos aspectos de la enfermedad.

Las lesiones de HA tanto en el hombre como en animales de experimentación, comienzan en la zona centrolobulillar, ó área perivenular (zona 3 del acini). Se ha sugerido que la razón de esta localización es que la normal disminución de la tensión de oxígeno de la zona 1 a la zona 3, está incrementada como consecuencia del metabolismo del alcohol. Esto puede tornar a los hepatocitos más susceptibles a la hipoxia, o ser de suficiente intensidad como para producir injuria hipóxica (33) (34) (35). Otros han sugerido que la hipoxia relativamente normal de la zona 3 exagera los cambios producidos como resultado del metabolismo del alcohol, y que, en realidad, el cambio redox inducido por el alcohol depende de la baja tensión de oxígeno prevalente en las zonas perivenulares (36) (37). El progreso de la injuria hepática da lugar a alteraciones microcirculatorias que comprometen aún más la suplencia de oxígeno (38).

Por otro lado, la administración crónica de alcohol aumenta la permeabilidad de las membranas celulares en la zona centrolobulillar. Esto fue observado experimentalmente (39) y en pacientes con hígado graso alcohólico (40), lo que podría explicar el incremento de deshidrogenasa glutámica en cerca de la mitad de alcohólicos. En efecto, esta enzima se localiza preferentemente en la zona centrolobulillar.

Últimamente se ha intentado aclarar este fenómeno por medio de morfometría ultrestructural. Se demostró que el volumen de los hepatocitos era significativamente más grande en el área centrolobulillar que en el área periportal en pacientes con o sin enfermedad alcohólica. Sin embargo, la magnitud de agrandamiento hepatocítico en el área centrolobulillar fue más prominente en enfermedad hepática alcohólica que en la no alcohólica. Los volúmenes promedio de microtúbulos, expresados para cada hepatocito, en ambas áreas de los casos con enfermedad hepática alcohólica fueron significativamente menores que aquellos correspondientes a las áreas de enfermedad hepática no alcohólica. Estos resultados indican que una disminución en los microtúbulos del área centrolobulillar, podría jugar un rol importante en la génesis de las alteraciones hepatocíticas y explicar la localización preferentemente centrolobulillar en la HA (41).

Las alteraciones más importantes descritas en HA son las siguientes:

1. Degeneración balonante: es el aumento de volumen de los hepatocitos y ocurre sólo después de algunos años de excesiva ingestión de alcohol. De acuerdo con la hipótesis de French, (42) resulta del acúmulo intracelular de lípidos y proteínas normalmente excretados al plasma, lo cual se acompaña de retención de agua. Todo ello sería consecuencia de disfunción microtubular (42) (43). Esta hipótesis encuentra soporte en varias observaciones: reducción de la proteína tubulina por el etanol (42), los filamentos de hialina alcohólica (cuerpo de Mallory) son filamentos intermedios; cuadro funcional y morfológico semejante al observado en intoxicación por inhibidores de la microtubulina con cochicina y griseofulvina. Todos estos factores explicarían la retención de proteínas y lípidos, así como el aumento de volumen de las células hepáticas y hepatomegalia observada en los alcohólicos crónicos (43). Se ha propuesto que el aumento de volumen hepatocítico perivenular, puede producir fibroplasia (44) (45) y resistencia al flujo sanguíneo, contribuyendo así a la génesis de hipertensión portal (46), aunque ésta última sugerencia ha sido cuestionada (47).
2. Necrosis hepatocelular: de extensión variable, puede ser unicelular o focal. Como en otras formas de necrosis, su mecanismo no es bien comprendido. Se

ha atribuido al aumento progresivo del volumen hepatocítico, a daño del citoesqueleto, a alteraciones de la membrana plasmática (47), al efecto citotóxico de neutrófilos (48) o posiblemente linfocitos (42), lo que revela una alteración en la respuesta inmunológica a la injuria.

3. Cuerpos de Mallory: (o hialino alcohólico): son inclusiones citoplasmáticas perinucleares eosinofílicas homogéneas que pueden formar un gran conglomerado y varios conglomerados dispersos dentro del hepatocito balonado(48). Durante años se pensó que resultaban de alteraciones degenerativas del hepatocito, estando en cierto modo asociado a los fenómenos de necrosis y muerte celular. Pero cuando se demostró que los cuerpos de Mallory tenían una estructura fibrilar y no amorfa como se creía antiguamente, las ideas acerca de su patogénesis cambiaron. Los filamentos son similares a los filamentos intermedios (49) lo que sugiere que se acumulan como resultado de la acción antimicrotubulina del etanol.

El hecho de que agentes antitubulina como colchicina y griseofulvina, provoquen la formación de cuerpos de Mallory, es otro argumento en favor de esta hipótesis (50). Se ha demostrado en los cuerpos de Mallory la presencia de polipéptidos similares a queratina, aunque también en hepatocitos normales de pacientes con EHA, lo que sugiere la existencia de cambios fenotípicos o de diferenciación dentro de estas células (51).

En el complejo mecanismo patogénico de HA es interesante señalar la capacidad de los cuerpos de Mallory para unirse a los hidratos de carbono y así explicar porque activan los linfocitos para segregar linfoquinas "in vitro". El cuerpo de Mallory aislado, purificado, no tiene propiedades quimiotáxicas o de fibrogénesis. Estas propiedades surgen cuando el cuerpo de Mallory sale de las células muertas y se une a las inmunoglobulinas y complemento. Del mismo modo, también los cuerpos de Mallory de hepatitis alcohólica aguda generan anticuerpos e inmunocomplejos (52).

Los cuerpos de Mallory no son una alteración exclusiva de HA. Tienen significado cuando se encuentran en hepatocitos perivenulares, pero pueden encontrarse en otras enfermedades como cirrosis biliar primaria, otros síndromes colestásicos, enfermedad de Wilson, hiperplasia nodular focal y carcinoma hepatocelular (53).

Cuando Peters observó que parecía más frecuente el carcinoma hepatocelular en cirrosis alcohólica con cuerpos de Mallory que en cirrosis de otra etiología (54), se pensó que estos podrían ser la expresión morfológica de un fenómeno de regresión genética. En efecto, filamentos intermedios idénticos a los que se piensa constituyen los cuerpos de Mallory, aparecen en los hepatocitos de fetos de rata entre los meses 9 y 10 de gestación. Si es así, su aparición en hepatopatía alcohólica aguda podría ser debido a la expresión de un gen reprimido en la fase adulta de la vida. Habría cierta analogía con la fetoproteína que, como se sabe, surge frecuentemente durante la HA aguda y en cirrosis infantil de la India, precisamente en forma simultánea con los cuerpos de Mallory (55).

4. Infiltrado inflamatorio: se caracteriza por predominio de neutrófilos que están presentes dentro de los sinusoides y alrededor de los hepatocitos que contienen

cuerpos de Mallory y focos de necrosis hepática. Cuando la HA es severa, al parecer no hay dificultad en reconocerlo. Esta surge en los casos medianos. Hace algunos años Galambos estableció el criterio para el diagnóstico histológico de HA (56) y hasta ahora no lo ha modificado. Este autor considera que el patrón inflamatorio cambia con el tiempo (9). Al inicio, en el paciente que ha bebido en exceso, la infiltración con polimorfonucleares es escasa, pero aumenta a las cuatro semanas. Además de esta respuesta inflamatoria, admite la existencia de otra que denomina macromolecular, la que está constituida por una “sustancia fundamental” rica en glicosaminoglicanos (proteoglicanos), varias glucoproteínas, fibronectina y colágeno. Esta respuesta macromolecular a la injuria se puede ver en HA aún cuando la infiltración celular típica sea mínima o esté ausente. Después veremos que la inflamación macromolecular forma parte del proceso llamado fibrosis, un componente constante de HA.

Hace tiempo se reconoció que en pacientes con EHA existía un defecto en la regulación de la quimiotaxis de los neutrófilos, hecho que parecía explicar la tendencia a las infecciones en alcohólicos. Últimamente, se ha observado en estos pacientes el incremento en el suero de un factor inactivador de la quimiotaxis (58). Este fenómeno puede estar relacionado con la reciente demostración, en la cual, las células de Kupffer pueden estimular o inhibir la quimiotaxis de células polimorfonucleares. Algunas de estas acciones podrían ser influenciadas por productos del metabolismo del etanol, lo cual sugiere que las células de Kupffer jugarían un rol importante en la regulación de la respuesta inflamatoria observada en HA (59).

5.Fibrosis: es una alteración precoz y constante en HA de mediana intensidad. La transición de enfermedad hepática reversible a cirrosis está dada por fibrosis, alteración vascular y neoformación de nódulos. Los mecanismos que determinan el acúmulo de colágeno pueden ser estímulo de la fibrogénesis o disminución en la degradación de este compuesto (60) (61). Cabe destacar, que la aparición de fibrosis no depende absolutamente de la fase de hepatitis alcohólica (62), no obstante esta sea la secuencia más frecuente. La fibrosis no siempre es una secuela de necrosis e inflamación; pero la injuria celular actúa como estímulo directo de fibrogénesis o liberando factores estimulantes de colágeno (63). Hay evidencia que el alcohol o sus metabolitos pueden ser fibrogénicos (64) y algunos han sugerido que el balanceamiento de las células hepáticas pueden estimular la fibrogénesis por simple efecto de presión (45) (61). Se ha postulado que el depósito de colágeno puede ser significativo en una etapa precoz de la EHA como en el hígado graso (65). Últimamente se ha sugerido que probablemente la fibronectina juegue un rol importante en el desarrollo precoz de fibrosis hepática en alcoholismo, que puede actuar como factor quimiotóxico para células productoras de colágeno, así como servir de esqueleto para la formación de colágeno nuevo (66). Hace algunos años se propuso que también habría reducción en la absorción de colágeno por reducción de colagenasa, lo cual se debería a deficiencias nutritivas (67), concepto que recientemente ha sido puesto en duda (45) (68).

Fibrosis puede presentarse en varios lugares del hepatocito, lo cual tiene gran significado en la evolución de la enfermedad:

- a) Colagenización del espacio de Disse: el depósito de colágeno en este espacio dificulta el libre intercambio de nutrientes entre el sinusoides y la membrana del hepatocito con el consecuente compromiso celular (69) (70). Además, puede haber incremento de la resistencia vascular o hipertensión portal (61). Esto puede preceder a las alteraciones histológicas que caracterizan a hepatitis o cirrosis.
- b) Fibrosis pericelular: ocurre en pequeños focos y especialmente en la zona centrolobulillar; la consecuencia sería estrangulación de los hepatocitos con compromiso de su nutrición (68). Se ha sugerido que la severidad de la enfermedad puede correlacionar con el grado de fibrosis lobulillar activa (71).

Tanto a la colagenización del espacio de Disse como a la fibrosis pericelular, Galambos las agrupa con la denominación de inflamación macromolecular. Cuando habla de fibrosis, no necesariamente quiere decir colágeno engrosado; significa “sustancia fundamental”; o lo que es lo mismo, parte de un proceso fibrótico inicial. Dicha sustancia puede colorearse con azul Alcian o PAS (9).

- c) Fibrosis perivenosa: es la esclerosis hialina central reconocida como característica importante de HA por Edmonson (16). La injuria hepática desencadena una reacción fibrótica en la cual, como manifestación precoz más importante, un anillo de fibrosis perivenosa va asociado a proliferación de miofibroblastos. En cultivos de miofibroblastos y fibroblastos, acetaldehído aumenta la síntesis de colágeno y del RNA mensajero. Este RNA mensajero también está aumentado en mandriles intoxicados con alcohol. Fibrosis perivenosa también puede encontrarse en el hígado graso, y ello representa una etapa de progresión a la cirrosis sin que necesariamente se presente la etapa de hepatitis (72). Otros, no han comprobado el valor pronóstico de este hallazgo (71). La severidad de la lesión aumenta con el progreso de la injuria hepática (73), y la dificultad para encontrar las venas hepáticas terminales puede ser de ayuda diagnóstica en los casos sospechosos de EHA. Lesiones venooclusivas caracterizadas por proliferación de la íntima y una flebitis linfocítica, también puede presentarse en HA, pero con menor frecuencia que la fleboesclerosis (73) (74).

6. Megamitocondrias: las alteraciones en la morfología y función de las mitocondrias se presentan en una etapa precoz de la enfermedad y persisten en diversas etapas de la EHA (75) (76). Su presencia está vinculada a la cantidad de consumo de alcohol (75) y pueden desaparecer en un mes de abstinencia (77). Las modificaciones ultraestructurales consisten en agrandamiento, crestas anormales, inclusiones paracrystalinas y membranas alteradas. Se ven al microscopio de luz y se distinguen fácilmente de los cuerpos de Mallory (78). Las alteraciones morfológicas están asociadas a alteraciones funcionales, especialmente disminución en la oxidación de ácidos grasos y acetaldehído, así como reducción en la actividad de citocromo oxidasa, capacidad respiratoria, y fosforilación oxidativa.

La presencia de megamitocondrias en enfermedad hepática alcohólica, refleja agresión más que hipertrofia adaptativa; pero paradójicamente, está asociada a un desenlace más favorable en pacientes con HA, quizás porque aparecen precozmente, y esto podría indicar una etapa menos avanzada de la enfermedad. También se ha propuesto que las



alteraciones funcionales de las mitocondrias podrían estar relacionadas a alteraciones de membrana.

La identificación y significado clínico de mitocondrias gigantes observadas al microscopio de luz, ha sido recientemente investigado en muestras de biopsia hepática de 60 pacientes alcohólicos. Los resultados sugirieron que las megamitocondrias corresponden a los cuerpos cristaloides detectados a la observación ultraestructural. Desde el punto de vista clínico, se demostró que al microscopio de luz las megamitocondrias rara vez aparecen en la etapa precoz de hígado graso en pacientes de 35 años o menos, o en la etapa tardía de cirrosis macronodular; en tanto que fueron comúnmente reconocida durante la exacerbación aguda de la etapa crónica (79).

## **OTROS FACTORES PATOGENICOS**

Algunos aspectos importantes de HA están relacionados a su compartimiento clínico; esto justifica una explicación patogénica. Por ejemplo, sólo algunos pacientes alcohólicos hacen la enfermedad; respecto de la evolución, es evidente que si persiste la ingestión de alcohol, habrá un progreso desfavorable de la lesión, y puede haber correlación entre dosis y duración de la ingesta con el desarrollo de cirrosis. Sin embargo, algunos pacientes con HA pueden progresar hasta cirrosis aún cuando lleguen a ser totalmente abstinentes (80) (81). Existen estudios histológicos e inmunológicos que sugieren que esta evolución es mediada inmunologicamente, y aunque los argumentos son suficientes como para constituir una hipótesis, ésta aún no ha sido demostrada.

1. Factores inmunológicos: en los últimos años ha llamado la atención la presencia de infiltrados linfocitarios abundantes en la enfermedad hepática alcohólica (82) (83). A veces éstos parecen los de hepatitis crónica activa (81), y la ingestión crónica de alcohol puede ser una de las causas de esta enfermedad (84). Si bien infiltrados inflamatorios pueden observarse en otras formas de EHA (80) (85), son más frecuentes en los casos más avanzados (86).

La frecuente asociación de infiltración linfocítica con cuerpos de Mallory (87), ha permitido inferir que éstos actúan como neoantígenos. (88), aunque la infiltración linfocítica no tenga la misma localización que la de los cuerpos de Mallory en el hepatocito. Los linfocitos están principalmente localizados en la placa limitante, dentro del parénquima, en directo contacto con las membranas citoplasmáticas o dentro de los hepatocitos (86). Son, respectivamente, la peripolesis y emperipolesis de los anatomopatólogos.

Las características histológicas de los infiltrados linfocíticos, sugiere un efecto citotóxico de linfocitos similar al de enfermedad hepática crónica activa (89) o al rechazo de transplante hepático ortotópico (90), aunque las alteraciones vistas en HA son generalmente menos pronunciadas que las observadas en hepatitis crónica activa. En todo caso, las evidencias sugieren la existencia de alteraciones inmunológicas mediadas por células y las principales áreas de interés son las siguientes:

- a) Alteración del contenido celular por efecto del alcohol para producir un neoantígeno: se ha pensado que los cuerpos de Mallory serían los principales candidatos para desempeñar este rol, ya que el etanol y acetaldehído provocan

un aumento en el índice de estimulación de linfocitos periféricos en enfermos con HA aguda. También se ha demostrado citotoxicidad directa de linfocitos para los hepatocitos en pacientes con enfermedad hepática alcohólica (91), y un reciente trabajo experimental corroboró esta antigua observación. Ratones puestos en exposición continua a vapores de etanol desarrollaron alteración grasa en el hígado (en 2 días de exposición), y lesiones parecidas a las de HA del hombre (en 5 días de exposición). También se demostró evidencia bioquímica de daño hepatocelular. El suero de animales tratados con etanol contenían inmunoglobulinas lo que sugiere que la exposición al etanol fue seguida de una respuesta inmunológica a un neo-antígeno hepatocítico. Además tales sueros fueron citotóxicos en una investigación realizada in Vitro (92).

La respuesta inmune en HA también ha sido demostrada por reducción de linfocitos T circulantes (93) y el acúmulo de linfocitos T activos en el tejido hepático de estos pacientes (94). La lesión hepática puede ser perpetrada por mecanismos de inmunidad celular. En reciente investigación realizada en 25 pacientes con HA y cirrosis compensada, se demostró que la respuesta a la proliferación linfocítica inducida por concavalina A, estuvo significativamente disminuída; pero la respuesta fue independiente de la presencia o ausencia de enfermedad hepática (95). Esto sugiere que algunos cambios observados en la función inmune de alcohólicos pueden depender del efecto directo del alcohol sobre el sistema inmune, más que de la enfermedad hepática asociada. Es interesante la relación encontrada entre HA, mala nutrición y estado inmune. Esta circunstancia ha permitido observar una alteración en los linfocitos T cooperadores, anormalidad que se modifica con la abstinencia y suplemento nutricional en un breve período de hospitalización (96).

- b) Alteración de la membrana celular: debido a etanol o acetaldehído, que estimulan la producción de antígenos de membrana y éstos a su vez a anticuerpos específicos de membrana y citotoxicidad linfocítica específica. Esto último correlaciona ampliamente con la necrosis y desaparece con la recuperación de la hepatitis (97) 98. Últimamente se ha investigado la presencia de anticuerpos de membrana hepatocítica en IgG e IgA por radioinmunovaloración usando hepatocitos aislados de conejo como células blanco. Esta técnica fue más sensible que el método inmunofluorescente. Los anticuerpos de membrana hepatocítica IgG fueron positivos en 24% de pacientes con EHA. Anticuerpos de membrana hepatocítica IgA fueron detectados en 58% de pacientes con EHA, mientras que estuvieron presentes sólo en 21% de los que tenían enfermedad hepática no-alcohólica, excepto en casos de hepatitis crónica activa autoinmune. En EHA, anticuerpos de membrana IgA fueron detectados en alta frecuencia en un grupo de pacientes con HA y cirrosis activa (42%). Estos resultados sugieren que EHA se caracteriza en parte por una respuesta inmune humoral de anticuerpos de membrana hepatocítica IgA (99). Otro estudio reciente, también concluye que esta respuesta inmune humoral puede estar implicada en la formación de anticuerpos para producir daño hepático cuando hay excesiva ingestión de alcohol (100).
- c) La posibilidad de que acetaldehído juegue un rol inmunológico directo: estimulando la transformación linfocítica y produciendo linfoquinas es un área controversial (45,101).

En síntesis, estos mecanismos inmunológicos explicarían la continuación y evolución de la enfermedad a la cirrosis, aún después de la abstinencia de alcohol. Después de la ingestión crónica de alcohol surge en el hígado linfocitos, con o sin interferencia de anticuerpos. La demostración de fenómenos de inmunidad y autoinmunidad contra cuerpos de Mallory y/o antígenos de membrana serían responsables de la perpetuación de la enfermedad. Sin embargo, no sólo hay alteración de la inmunidad celular; la presencia de anticuerpos en el suero revela que también hay alteración de la inmunidad humoral.

2. Radicales libres: un mecanismo potencial de injuria celular es la generación de radicales libres por los neutrófilos. La producción neutrófila de radicales libres sería en respuesta a acetaldehído que alterando la membrana del hepatocito, sería un mecanismo importante de injuria celular de HA aguda (102). Se ha demostrado que acetaldehído produce peroxidación lipídica, lo cual se ha atribuido a la oxidación de acetaldehído. Además, la unión de acetaldehído a cisteína, glutathione que contiene cisteína, o ambos, pueden contribuir a la disminución del glutathione hepático, y de esta manera reducir la eliminación de radicales libres por este tripeptido (143).

3. Factor de necrosis tumoral, recientemente se ha demostrado que la administración de un factor de necrosis tumoral puede causar injuria hepática. Este factor puede mediar la letalidad de la hepatotoxina galactosamina, y uno de los inductores más potentes del factor de necrosis tumoral es la endotoxina. Desde que pacientes con EHA frecuentemente tienen endotoxemia y muchas de las manifestaciones clínicas de HA son acciones biológicas conocidas del factor de necrosis tumoral, una investigación reciente demostró que los monocitos de pacientes con HA, tuvieron significativo aumento espontáneo del factor estimulante de necrosis tumoral, en comparación con monocitos de voluntarios sanos (103). Los autores sugirieron que las alteraciones metabólicas y posiblemente algo de la injuria hepática de la HA, podría ser debido a la producción de un factor de necrosis tumoral.

4. Feminización: un aspecto interesante, de la EHA, y por tanto de HA, es la feminización. El abuso de alcohol parece inducir un aumento de receptores de estrógeno del hígado humano, especialmente en pacientes que tienen evidencia histológica de daño hepático agudo. El incremento en los receptores de estrógeno hepático, puede explicar los mecanismos moleculares responsables de la feminización en hombres alcohólicos (104).

5. Hipermetabolismo e hipoxia: entre los muchos efectos del metabolismo del alcohol y acetaldehído están el consumo de oxígeno y un estado hipermetabólico análogo al que ocurre en tirotoxicosis (105). Previamente hemos referido el rol de este estado en la génesis de la localización centrolobulillar de la lesión en HA. Un estudio reciente en pacientes con HA, concluyó que la medida del gasto de energía por gramo de creatinina excretada en la orina estuvo significativamente aumentada, reafirmando el concepto de que en HA hay un estado hipermetabólico (106). Este fenómeno ha servido de base para el ensayo terapéutico con drogas antitiroideas como propiltiuracilo. Esto no significa que exista un hipertiroidismo. Lo establecido es que la ingestión crónica de alcohol produce un incremento de su propio metabolismo en el hígado, lo que determina un mayor requerimiento de oxígeno.

5. Predisposición constitucional: mucho se ha estudiado y especulado sobre la predisposición genética en EHA. Los estudios con antígenos de histocompatibilidad (HLA) asociaron HA y cirrosis con los fenotipos B8, B12 y BW40 (107) (108). Desgraciadamente, estos estudios no han demostrado una correlación consistente (109), y debe concluirse, que por ahora la relación con HLA debe verse con mucha cautela. Los resultados de la investigación más reciente sobre este punto respaldan esta opinión (110).

## DIAGNÓSTICO

Es común decir que para diagnosticar una enfermedad es necesario pensar en ella, es decir conocerla. Esto, lógicamente es válido en el caso de HA. La historia clínica y examen físico serán siempre requisitos para solicitar exámenes auxiliares. Pero el diagnóstico definitivo sólo podrá hacerse con el estudio histológico.

La HA como parte de la EHA puede estar asociada a hígado graso o cirrosis alcohólica. La eclosión de una u otra está probablemente relacionada a la gravedad de los hábitos alcohólicos en volumen y duración, y a otros factores de susceptibilidad individual aún mal conocidos. No hay prueba de que se trate de una secuencia en cada estadio. La HA es un paso importante, pero no indispensable en el camino a la cirrosis.

Es difícil establecer un cuadro clínico representativo de las tres modalidades de EHA, sea porque frecuentemente se asocian o porque la exteriorización de cada una es muy proteiforme; aún más, los mismos síntomas pueden surgir en los diversos tipos de hepatopatía alcohólica. Por esto, la clínica de estas hepatopatías tiene serias limitaciones y rara vez permite un diagnóstico seguro.

Ya hemos referido que el espectro clínico de HA en sus formas típicas se traduce por anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia. La presencia de formas clínicas asintomáticas, hasta las que se manifiestan con hipertensión portal e insuficiencia hepática grave, son pruebas de la amplitud de su espectro clínico.

**EXAMENES DE LABORATORIO:** La oxidación del etanol da origen a la producción de acetaldehído, compuesto muy activo que puede ser responsable de los efectos tóxicos del alcohol a nivel hepático, cerebral, cardíaco y de otros órganos y sistemas. Es así que el enfermo alcohólico puede presentar entre otras, alteraciones del metabolismo de los lípidos, y aumento en la síntesis de triglicéridos, lo que lleva a hiperlipemia y esteatosis. Algunos lípidos y fracciones de lipoproteínas séricas fueron investigadas en 58 pacientes con HA aguda y en 20 sujetos clínicamente sanos. Un nivel significativamente alto de colesterol, lípidos totales, triglicéridos, LDL-colesterol, colesterol libre y un bajo nivel de colesterol esterificado fueron detectados en los pacientes con HA. El nivel de betalipoproteínas estuvo aumentado, y la relación beta-lipoproteína/alfa –lipoproteínas aumentó significativamente. En 71% de estos pacientes la presencia de colesterol total fué revelada como signo de colestasis evidente o clínicamente latente. Las alteraciones señaladas estuvieron relacionadas, en gran medida, con la gravedad de la afección hepática (111).

Con gran frecuencia hay aumento del volumen corpuscular medio. En 30 a 40% de los enfermos alcohólicos se encuentra macrocitosis, cuya patogenia es compleja y no siempre puede considerarse secundaria al efecto negativo que el alcohol ejerce sobre el metabolismo del ácido fólico. Últimamente ha sido determinado el rol de la ferritina de

los hematíes en pacientes con HA, concluyéndose que los pacientes con cirrosis muestran valores más altos que los pacientes con HA (112).

Las alteraciones enzimáticas más comunes, son la inversión del cociente aspartatoaminotransferasa alaninoaminotransferasa (AST/ALT) y el incremento de las cifras plasmáticas de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT). Se han invocado diversas hipótesis para explicar la inversión del cociente AST/ALT, desde la que hace referencia a una mayor concentración de AST en los hepatocitos vecinos a la zona centrolobulillar, hasta la que supone un déficit en la síntesis de ALT por efecto del alcohol. En un estudio en el que se hizo determinaciones paralelas de la actividad de ambas enzimas en suero y tejido hepático, se comprobó que en enfermos alcohólicos existe una marcada disminución de la actividad de ALT en el tejido hepático, lo que explicaría la baja de esta enzima en el suero (113). Este hecho podría justificarse por la existencia de un déficit de fosfato de piridoxal, coenzima fundamental para que se produzca la acción enzimática de ALT. El déficit de fosfato de piridoxal, se explicaría por el aumento que sobre el metabolismo hepático de esta sustancia ejerce el acetaldehído. Debemos destacar que la inversión del cociente AST/ALT no es exclusivo de HA; una reciente investigación clínica y en animales de experimentación, demostró incremento de esa relación en pacientes con cirrosis (114). La razón no fue conocida, pero los investigadores asumieron que podría reflejar un daño hepático más severo.

El incremento sérico de GGT puede explicarse por un mecanismo de inducción enzimática, siendo el alcohol responsable de la síntesis aumentada de esta enzima por parte de los microsomas de la célula hepática. Se asume que esto puede suceder en ausencia de lesión hepática alcohólica, hecho de gran importancia que puede servir para controlar la evolución de pacientes alcohólicos, sobre todo en el enfermo que niega el consumo de alcohol. Las determinaciones de GGT y AST también han sido utilizadas para reconocer el riesgo de hepatotoxicidad entre hombres alcohólicos. Aumentos significativos de GGT fueron encontrados en pacientes que consumían un promedio de 7 botellas de cerveza al día por 5 años, e incrementos de AST se encontró en pacientes que consumían un promedio de 12 botellas de cerveza al día por 10 años (115). Estos hallazgos sugieren que cirrosis alcohólica, es el resultado de una exposición al alcohol en una situación propicia o una predisposición genética.

Existen pruebas que no están al alcance del laboratorio corriente, y otras que aún están en proceso de investigación. Trataremos sucesivamente de unas y otras:

1. Anticuerpos anti-acetaldehído: se ha tratado de buscar alguna relación entre ellos y la severidad de la enfermedad hepática. Los títulos más altos se encuentran en pacientes con HA (116), pero carecen de especificidad (117).

2. Transferrina deficiente en carbohidratos: es más específica, y no es influenciada por otras enfermedades hepáticas, excepto por cirrosis biliar primaria. La prueba es sensible y algunos la llaman desialo-transferrina o microheterogeneidad de transferrina sérica (118) (119). Takada la incluye en el criterio diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica (9).

3. Anticuerpos antimembrana del hepatocito: algunos no lo encuentran en ningún paciente o sólo en algunos. Otros en todos los casos de hepatitis crónica inducida por

alcohol, pero en ninguno de los casos de hepatitis crónica producida por otras causas, aún en fuertes bebedores (120).

4. Catalasa sérica: la actividad de esta enzima está discretamente aumentada en hígado graso, HA aguda e insuficiencia cardiaca. Se ha demostrado un aumento significativo en atrofia amarilla aguda y en hepatitis tóxica, en tanto que ningún cambio se observa en cirrosis hepática o hepatitis viral (121).

5. Prolidasa y prolinasa plasmática: la actividad sérica de prolidasa aumenta significativamente en pacientes cirróticos con HA en comparación con los que no tienen HA. También existe correlación positiva significativa con la actividad de ASAT. La actividad de prolidasa plasmática no permite diferenciar pacientes con fibrosis reversible de aquellos sin cirrosis, y la actividad de prolinasa no correlaciona con las características histológicas de la biopsia hepática (112).

6. Ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico y glutatión: la cantidad de ácido ascórbico plasmático y leucocitario, está disminuida con marcada reducción de la excreción urinaria en pacientes con diversas enfermedades hepáticas, entre las cuales está HA. También está disminuido el nivel de glutatión, pero está elevado el de ácido dehidroascórbico, lo que demuestra que en estas condiciones el metabolismo está muy comprometido (123).

7. Vitamina A: la determinación sérica de vitamina A, tiene una correlación inversa significativa con la cantidad de antígeno de citoqueratina en hepatocitos sin cuerpos de Mallory, en los que tienen cuerpos de Mallory y en conductos biliares. La cantidad aumentada de antígeno de citoqueratina en estas zonas, correlaciona directamente con la severidad histológica de la enfermedad hepática. La severidad histológica (fibrosis, degeneración parenquimal, necrosis, regeneración hepatocítica e inflamación), fue significativamente más intensa en pacientes que contenían cuerpos de Mallory o antígeno de citoqueratina en los hepatocitos. La demostración de antígenos de citoqueratina en hepatocitos que contienen cuerpos de Mallory, correlaciona positivamente ( $p=0.003$ ) con la severidad clínica de la enfermedad hepática, como demuestra el alto nivel de bilirrubina sérica y tiempo de protrombina prolongado (función discriminante de Maddrey) (124).

8. Procolágeno III y laminina: es justo reconocer que el diagnóstico de HA es difícil realizar por métodos clínicos y de laboratorio convencionales; un diagnóstico sólo podrá establecerse por histología hepática. Desde que existen severas limitaciones para seguir a estos pacientes con biopsias hepáticas repetidas, sería necesario procedimientos no invasivos para determinar la presencia de HA en alcohólicos crónicos. Se ha sugerido que los niveles del péptido procolágeno tipo III, correlacionan con el grado de inflamación en enfermedad hepática crónica. Desde que inflamación es un hallazgo histológico importante en HA, se ha determinado en el suero el péptido procolágeno tipo III y laminina en 45 alcohólicos crónicos, con o sin cirrosis, para detectar aquellos con HA. Los resultados mostraron que tanto los valores de procolágeno tipo III como los de laminina, estuvieron aumentados en todos los pacientes con daño hepático establecido. Sin embargo, los valores estuvieron más elevados en los que tenían cirrosis alcohólica asociada a HA (125).

LAPAROSCOPIA: el número de arteriolas y capilares capsulares está significativamente aumentado en pacientes con HA, igualmente, se aprecia sustitución del dibujo lobulillar por una maculación rojiza dispersa en la superficie hepática. Estos cambios se encuentran también en hepatopatías activas de otra etiología.

BIOPSIA HEPATICA: el antecedente de alcoholismo no presupone necesariamente la etiología alcohólica de una hepatopatía (126). Existen pacientes con alcoholismo sin alteraciones clínicas o bioquímicas que pueden presentar a la biopsia hígado graso, HA y cirrosis (127). Por ello debe realizarse biopsia hepática en estos pacientes de preferencia dirigida con visión laparoscópica.

¿Cuándo debe realizarse la biopsia en este tipo de pacientes? Galambos considera como requisito la existencia de hepatomegalia, ya que sería difícil encontrar HA con un lóbulo derecho del hígado de tamaño normal, excepto en cirrosis avanzada (9).

Interpretación de las muestras de biopsia hepática: en EHA los objetivos en la interpretación de la muestra de biopsia hepática son tres:

- a) Diferenciar entre enfermedad hepática alcohólica y no alcohólica.
- b) Determinar la etapa de la EHA (Hígado graso, HA, cirrosis).
- c) Evaluar la posible evolución de la injuria hepática por medio de biopsias seriadas.

Una de las razones de esta revisión, ha sido que no existe un criterio universalmente aceptado para el diagnóstico histológico de EHA. La tabla 1 ilustra la diferente frecuencia con que se encuentran las alteraciones histológicas particularmente de HA en las series de Kanazawa y Atlanta (9).

Series sudamericana también demuestran la variable frecuencia con que se encuentran las alteraciones histológicas (7) (8).

A pesar que ninguna de las lesiones consideradas como características de la HA es patognomónica de su etiología, su presencia es de gran utilidad en la interpretación de una biopsia hepática. Su ausencia no excluye el origen alcohólico de una hepatopatía, pero obliga a ser cauto antes de considerar esta etiología. Las evidencias de replicación del virus B en pacientes alcohólicos con cirrosis y eventualmente con HA, sugiere que en una determinada proporción de estos pacientes la lesión es de etiología viral (128).

## **TRATAMIENTO**

A pesar de los recientes avances en la comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, los fundamentos del tratamiento siguen siendo la abstinencia del alcohol y soporte nutricional. Las drogas ensayadas aún están en etapa experimental.

Abstinencia: al parecer, la abstinencia tiene efecto beneficioso en la supervivencia si se hace en una etapa precoz de la enfermedad (129). Hay un punto en que la enfermedad se torna irreversible; es cuando la supervivencia es determinada por complicaciones importantes, como hipertensión portal con várices esofágicas sangrantes y ascitis, más que por la injuria hepatocelular. En estos pacientes la abstinencia representa muy poco porque es demasiado tarde (130).

Durante el período de detoxificación, comúnmente se usa sedantes o tranquilizantes. Hace algunos años se recomendó diazepam o clordiasepóxido, siendo preferible usar la vía oral o endovenosa (en casos agudos) ya que la intramuscular puede generar pobre absorción (13). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la dosis de cualquier sedante debería ser reducida entre 25 a 50% de la dosis usual, y no deberán ser administrados a pacientes con encefalopatía (132). Una vez que el paciente se ha recuperado de la enfermedad aguda, la abstinencia del alcohol es el factor más importante que determina el tiempo de supervivencia.

Nutrición: los trabajos de investigación clínica y experimental, sobre el empleo de un régimen calórico adecuado en el tratamiento de HA, dieron resultados controversiales (133) (134). Últimamente ésta ha sido un área de considerable actividad. Se han estudiado los efectos metabólicos de una fórmula de alimentación enteral en pacientes con HA moderada y severa, reportándose sus beneficios, destacando que la infusión entérica no tiene efecto negativo sobre el balance hídrico o grado de encefalopatía (135). Para determinar si hay mejoría en la supervivencia y la función hepática, se ha practicado una prueba controlada de alimentación parenteral, en HA moderada y severa. Las conclusiones fueron: la nutrición parenteral no brinda beneficios en HA moderada; mejora rápidamente la morbilidad (pruebas hepáticas) y probablemente la función hepática en HA severa; no mejora la mortalidad precozmente y no tiene efecto deletéreo sobre encefalopatía o ascitis (136).

Un estudio prospectivo multicéntrico, ha ensayado la infusión de insulina y glucagón en pacientes con HA aguda siendo los resultados promisorios (137). Si bien estas modalidades terapéuticas no están a nuestro alcance, debemos recordar que los alcohólicos desarrollan cuadros carenciales de diversas vitaminas, sobre todo de tiamina y ácido fólico. Por tanto, parece prudente administrar a estos pacientes una dieta equilibrada, hipercalórica, rica en vitaminas, fundamentalmente tiamina, B6 y ácido fólico, no obstante sepamos que la dieta por sí misma, no evita el progreso de la enfermedad.

Drogas: el tratamiento farmacológico de HA es mayormente sintomático y en todo caso empírico. Diversas pruebas iniciales, sugirieron que los corticoesteroides podrían ser de utilidad debido a su conocido efecto para disminuir la bilirrubina sérica (138) e incrementar la albúmina (139). Además, la evidencia patogénica de que una respuesta inmunológica anormal se procesaba para generar y mantener la enfermedad, dió fundamento a su empleo. Sin embargo, el beneficio fue sólo para un pequeño grupo de pacientes que tenían una forma severa de HA (140). Se admitió que este resultado era debido a una mejoría significativa en la ingestión calórica, efecto indirecto de la prednisona en su capacidad para mejorar el apetito y la sensación de bienestar. Recientemente, se ha ensayado la terapia con metilprednisolona en un grupo de pacientes con características clínicas similares, es decir HA severa, con encefalopatía hepática espontánea. Los resultados pueden calificarse como buenos, porque hubo marcada disminución de la mortalidad inmediata (141). Como puede advertirse, la terapia con esteroides estaría indicada sólo en las formas graves de la enfermedad.

El estado hipermetabólico que caracteriza a la HA ha dado fundamento al empleo terapéutico de una droga antitiroidea. El propiltiouracilo. Sus efectos beneficiosos se han revelado en una disminución de la mortalidad y recuperación de la función



hepática(142). Algunos hechos sugieren que esta droga no actuaría disminuyendo el estado hipermetabólico, sino disminuyendo la respuesta hepática a agonistas adrenérgicos. En efecto, ratas previamente tratadas con propiltiouracilo o reserpina son menos susceptibles a la necrosis hepática causada por tetracloruro. El efecto protector de ambas drogas podría depender de la disminución en la actividad adrenérgica. La reserpina podría producir disminución de catecolaminas, mientras que con propiltiouracilo podría esperarse menor sensibilidad adrenérgica, ya que la sensibilidad receptora adrenérgica está aumentada en hipertiroidismo y disminuída en hipotiroidismo. Teóricamente la reserpina podría ser tan efectiva como el propiltiouracilo en el tratamiento de la HA.

Un estudio reciente también destaca el valor terapéutico del propiltiouracilo, en donde la mortalidad de pacientes tratados con esta droga fue 62% menor que el grupo control. La acción terapéutica no fue atribuída a las propiedades antitiroideas de la droga, sino, en concordancia con la concepción multifactorial de la patogénesis de la enfermedad, a su capacidad para eliminar radicales libres (132).

Otras drogas empleadas están todavía en fase experimental. Así se ha ensayado S-adenosinametonina, un derivado activo de la metionina que actúa en el metabolismo de los fosfolípidos y en la estructura y función de las membranas celulares (143). Igualmente, en 116 pacientes con HA histológicamente probada, el empleo de silimarín no ha dado buenos resultados (144). Se ha experimentado en ratas el maletilate, una droga hepatotrófica que disminuye los niveles hepáticos de acetaldehído y evita la retención de transferrina en los hepatocitos. De esta manera impide el desarrollo de injuria hepática y HA (145).

## **COROLARIO**

El hígado es el órgano más importante encargado del metabolismo del alcohol. Por eso está predispuesto a alteraciones funcionales y diversas lesiones, algunas de las cuales son irreversibles.

El hígado graso alcohólico representa la etapa inicial de la injuria hepática alcohólica, y es completamente reversible con la abstinencia del alcohol. La HA es un paso intermedio entre hígado graso y cirrosis, aunque no siempre indispensable.

Las características clínico-patológicas no son iguales en diversas partes del mundo. Las diferencias pueden depender del tiempo de consumo, dosis de alcohol ingerida, respuesta del individuo a la injuria, capacidad del paciente para seguir un régimen de abstinencia alcohólica, o factores biológicos aún desconocidos.

La explicación patogénica de los hallazgos clínicos y anatomopatológicos, se basa en observaciones clínicas e investigaciones bioquímicas, inmunológica, histoquímica, genética y ultraestructural; la biología molecular, también intenta brindar a esta enfermedad las bases para una hipótesis patogénica. Sin embargo, lo único que se tiene aclarado, es que diversos mecanismos, algunos de tipo tóxico y otros de naturaleza inmune, serían los principales responsables de su génesis y evolución.

Ha sido sugerido, que el hígado funciona como un ecosistema, en el cual los diversos componentes de su unidad estructural están funcionalmente interrelacionados y

responden en forma unitaria a la agresión. La HA es un ejemplo que puede dar sustento a esta hipótesis. En efecto, el exceso de ingestión alcohólica produce lesión inflamatoria parenquimal con respuesta fibrótica; altera las estructuras vasculares generando hipertensión portal; ataca el sistema biliar originando colestasis, y estimula la actividad del sistema retículoendotelial. De allí la variada gama de lesiones que no siempre adquieren una fisonomía precisa como para establecer un diagnóstico definitivo. La respuesta tisular hay que entenderla en términos biológicos profundos, que nos indiquen lo que está sucediendo a nivel celular o molecular cuando observamos una lesión al microscopio de luz o al microscopio electrónico. Así, la interpretación del proceso patológico será más real; las clasificaciones que actualmente se hacen de las enfermedades serán menos rígidas y la práctica de la medicina tendrá un sentido más lógico.

El diagnóstico de la enfermedad debe comenzar determinando la presencia de alcoholismo según criterios establecidos, aspecto que no hemos tratado porque escapa los límites de esta revisión. Luego, el diagnóstico de HA debe hacerse en el contexto de la EHA, ya que puede coexistir con otras lesiones de la misma etiología. Finalmente se establece el pronóstico y el tratamiento. Muchos estudios con diversas drogas se han llevado a cabo; pero no se han realizado en número suficientemente grande de pacientes como para acogerlos con entusiasmo. La abstinencia alcohólica, fue y sigue siendo el arma más eficaz.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Uchida T, Kao H, Quispe-Sjogren M, Peters RL: Alcoholic foamy degeneration a pattern of acute alcoholic injury of the liver *Gastroenterology* 1983; 84: 683-692.
2. Glover SC, McPhie JL, Brunt PW: Cholestasis in acute alcoholic liver disease. *Lancet* 1977; 2: 1305-1307.
3. Vurbanov G: The clinico-Laboratory characteristics of the cholestatic form of acute alcoholic hepatitis. *Vutr Boles*; 1989; 28 (6): 36-42.
4. Edmonson HA, Peters RL, Frankel HH, y col; The early stage of liver injury in the alcoholic. *Medicine (Baltimore)*; 1967; 46: 119-129.
5. Lieber SC, De Carli LM: An experimental model of alcoholic feeding and liver injury in the baboon *J Med Primatol* 1974; 3: 153-163.
6. Baptista A, Bianchi L, de Groote J, y col: Alcoholic liver disease: Morphological manifestations. Review by an Internacional Group. *Lancet* 1981; 1:707-711.
7. Jmelnitzky A. Alcoholic hepatitis epidemiological nature and severity of the clinical course in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1987; 17 (4): 287-297.
8. Arocha R, Pere-Machado L y Amana N. Hepatopatía alcohólica en Venezuela. Comportamiento clínico Funcional hepático e histológico. *GEN* 1990; 44 (1) 15-20.
9. Takada A. y, Galambos JT y col Diagnosis of Alcoholic Liver Disease: An International Conference, *gastroenterología Japonica* 1990; 25 (Sup 1).
10. Uchida T; Shicata T; Govindarajan S; Kronborg I. The characteristics of alcoholic liver disease in Japan. Clinicopathologic comparison with alcoholic liver disease in the United States. *Liver*; 1987, 7 (5) : 290-297.
11. Christoffersen, P., Inversen, K y Nielsen, K A. comparative study of two groups of patients with Mallory bodies with and without liver cell necrosis and neutrophilic infiltration. *Scandinavian journal of Gastroenterology* 1970; 5: 633-638.

12. Harinasuta, U and Zimmerman, H.J. Alcoholic steatonecrosis. L. Relationship between severity of hepatic disease and presence of Mallory bodies in the liver. *Gastroenterology* 1971; 60: 1036-1046.
13. Lischner MW, Alexander JF, Galambos JT: Natural history of alcoholic hepatitis. 1. The acute disease. *Am J Dig Dis* 1971; 56: 515-525.
14. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT, Natural history of alcoholic hepatitis 11. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971; 56: 515-525.
15. Nomenclature diagnostic criteria and diagnosis methodology for diseases of the liver and biliary tract. Fogarty International Center. Proceeding 22. Washington DC. US Government Printing Office, 1976.
16. Edmonson H.A. Peters, R.L., Reynolds TB and Kuzma OT. Sclerosing hyaline necrosis of the liver. A recognizable clinical syndrome. *Ann Intern Med*; 1963; 59: 646-673.
17. Hardison WG, AND Lee FI; Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patient *New Engl J Med*, 1966; 275: 61-66.
18. Ugarte G. Iturriaga H. Izurza I: Some effects of ethanol on normal and pathologic livers. Edited by H Popper and F Schaffner. *Progress in Liver disease*. Vol IV New York, Grune and Stratton 1970 pp 335-350.
19. Green Jr: Subclinical acute liver disease of the alcoholic. *Aust Ann Med* 1965; 14: 11-124.
20. Uchida T; Shikata T; Govindarajan S; Kronborg I; The characteristics of liver disease in Japan. Clinicopathologic comparison with alcoholic liver disease in the United States. *Liver*; 1987; 7(5): 290-297.
21. Milman N; Graudal N; Stram P; Franzmann MB. Alcoholic hepatitis in females; *Acta Med Scand* 1988; 223(2): 119-124.
22. Mezey E; Colman CJ; Diehl AM; Mitchell MC; Herlong HF. Alcoholic and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholic. *Am J Clin Nutr* 1988; 48 (1) : 148-151.
23. Loft S; Olesen KL; desing M. Increased susceptibility to liver disease in relation to alcoholic consumption in women; *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (10): 1251-1256.
24. Sarin SK; Malhotra V; Nayyar A; Sundaram KR; Broor SL. Profile of alcoholic liver disease in a Indian hospital. A Prospective analysis. *Liver*; 1988; 8 (3): 132-137.
25. Nagore N; Scheuer PJ, The pathology of diabetic hepatitis. *J Pathol*, 1988; 156 (2): 155-160.
26. Nagore N; Schwuer PJ. Does a linear pattern of sinusoidal Ig A deposition distinguish between alcoholic and diabetic liver disease. *Liver*, 1988; 8 (5) : 281-286.
27. Clain DJ; Lefkowitz JH Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16 (2): 239-252.
28. Wilson C; Auld CD; Schlinkert R; Hasan AH; IMrie CW; Macsween RN; Carter DC, Hepatobiliary complications in chronic pancreatitis; *Gut*; 1989; 30(4): 520-527.
29. Holden TJ. Koro syndrome associated with alcohol-induced systemic disease in a Zulu. *Br J. Psychiatry* 1987; 151: 695-697.
30. Cuellar RE; Tarter R; Hays A; Van Thiel DH. The possible occurrence of "alcoholic hepatitis" in a patient with bulimia in the absence of diagnosable alcoholism. *Hepatology* 1987; 7(5): 878-883.
31. Bosma A; Brower A; Seifert WF; Knook DL. Synergism between ethanol and carbon tetrachloride in the generation of liver fibrosis. *J. Pathol* 1988; 156: 15-21.
32. Reuterburg BH; Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity, *Gut* 1988; 29(9): 1153-1157.
33. Lieber CS; Ed: Alcoholic liver injury. *Semin Liver Dis* 1981; 1: 169-172.

34. Mezey E; Alcoholic liver disease. *Prog Liver Dis* 1982; 7: 555-572.
35. French SW, Benson NC, Sun PS: Centrilobular liver necrosis induced by hypoxia in chronic ethanol-fed rats. *Hepatology* 1984; 4: 912-917.
36. Jauhonen P, Baraona Em, Miyakawa H, et al: Mechanism for selective perivenular hepatotoxicity of ethanol. *Alcoholism (NY)* 1982; 6: 250-357.
37. Jauhonen VP, Baraona E; Lieber CS, et al: Dependence of ethanol induced redox shift on hepatic oxygen tensions prevailing in vivo. *Alcohol* 1985; 2: 163-167.
38. Hayashi N; Kasahara K; et al: Oxygen supply to the liver in patients with alcoholic liver disease assessed by organ-flelectance spectrophotometry. *Gastroenterology*: 1985: 88: 881-886.
39. French SW. "Succinic dehydrogenase : histochemical"shift" in hepatic lobular distribution induced by ethanol". *Lab. Invest*, 1964; 13: 1051-1056.
40. French SW: Liver dehydrogenase activity in chronic alcoholism". *Arch Pathol*; 1960; 69: 303-313.
41. Matsuda Y; Yasuhara M, Takada A. Sublobular difference in hepatic microtubular changes of alcoholic liver disease: Morphometric analysis, *Alcohol* 1978; Supply 1: 503-507.
42. French SW, Bulbigie EJ: "Alcoholic hepatitis : clinical, morphologic pathogenesis and therapeutic aspects" In progress in liver diseases, vol. VI (ed. Popper H and Schaffer, F; Grane and Stratton N.Y. pags. 557-579, 1979.
43. Baraona E, Lee MA; Borowsky SA, Lieber SC: Pathogenesis of alcohol induced accumulation of protein in the liver. 1977; *J. Clin Invest* 60: 546-554.
44. Viidns EI, Britton RS; Medline A. et al: Sinusoidal caliber in alcoholic and non-alcoholic liver disease: Diagnosis and pathogenic implications *Hepatology* 1985; 5: 408-414.
45. Orrego H; Israel Y, Blondis LM: Alcoholic liver disease: Information in search of knowledge 1981; *Hepatology* 1: 267-283.
46. Krosgard K, Glud C, Henrinson Jh, Christofferson P; Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease; 1984; 4: 699-703.
47. Sun GY, Sunay: Ethanol and membrane lipids. *Alcoholism (NY)* 1985; 9: 164-180.
48. Uchida T, Kronborg J, Peters RL: Alcoholic hyaline-containing hepatocytes a characteristic morphologic appearance. *Liver* 1984; 4: 237-243.
49. Sim, JS, Frans KE, French SW y Caldwell MG, Mallory bodies compared with microfilament hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 401-404.
50. Dok H; Eckerstofer R; Gshnait, E; Konrad K, y Wolf K "Experimental induction of hepatocellular hyaline (Mallory bodies ) in mice by griseofulvin treatment" *Lab Invest* 1976; 35: 337-382.
51. Donk H, Franko W: Cytoskeletal filaments, In Arias IM. Popper H, Schachter D, Shafritz DA Eds: *The liver: Pathology and Pathobiology*, New York Raven Press, 1982.
52. Kanagasundaram, N; Kakugama, S; Chon T, y Levy, C. Alcoholic hyaline antigen (AHAG) and antibody (AHAB) in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*; 1977; 72: 594-597.
53. French SW: The Mallory body: Structure, composition, and pathogenesis. *Hepatology* 1981, 1: 76-83.
54. Peters RL. Pathology of hepatocellular carcinoma. ED. Okuda y Peters hepatocellular carcinoma. N.Y. John Wiley, 1976, pág 107.
55. Miller, AI, M Oral MD, y Schiff ER, Presence of serum ferritin in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1975; 68: 381-383.
56. Lischner MW, Alexander JF, Galambos JT: Natural history of alcoholic hepatitis. I. The acute disease. *Am J. Dig Dis* 1971. 16: 481-494.

57. Alexander JF, Lischner MW, Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis, II. The long term prognosis. *Am J. Gastroenterol* 1971; 56: 515-525.
58. Robbins RA; Zetterman RK; Kondall TJ; Gossman GL; Monsur HP; Ronnard SI. Elevation of chemotactic factor inactivator in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1987; 7 (5) : 872-877.
59. Fainsilver Z; Feinman L; Shaw S; Lieber CS. Biphasic control of polymorphonuclear cell migration by kupffer cells. Effect of exposure to metabolic products of ethanol. *Life Sci* 1988; 43 (7) : 603-608.
60. Rjkind M y Dunn MA Hepatic fibrosis . *Gastroenterology* 1979; 76: 849-853.
61. Orrego H, Blendis LM, Cresloy L, Modlino A, MacDonald A, Ritches o Israel Y. Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat. *Gastroenterology* 1981; 80: 546.
62. Popper H: The pathogenesis of alcoholic cirrhosis. Ed MM Fisher y J.G. Rankin: *Alcoholic and the liver* N.Y. Plenum Press; 1976; págs. 289-237.
63. McGee Jo'D, o Hare RP, Patrick RS: Stimulation of the collagen biosynthetic pathway by factors isolated from experimental injured liver. *Nature (N. Biol.)* 1973: 121-123.
- Lieber CS: *Alcoholic and the liver: 1984 update-hepatology* 1984; 4: 1243-1260.
64. Hahn, EE, Timpe R, Nakano, M y Lieber CS. Distribution of hepatic collagens, elastin and structural glycoproteins during the development of alcoholic liver injury in baboons *Gastroenterology* 1980; 79: 1024.
65. Hunge L; Horn T; Christoffersen P. The occurrence and significance of fibronectin in livers from chronic alcoholic. An immunohistochemical study early alcoholics liver injured *APMIS*, 1988; 96 (1): 56-61.
66. Levy CM; Chen T; Luisiado Poper A.; Kanagasundaram N. y Zetterman R; Liver disease of the alcoholic: role of immunologic abnormalities in pathogenesis, recognition and treatment: Ed H. Popper y F. Schappuer. *Progress in liver disease Vol. V* N.Y. Grune y Stratton 1967; págs. 516-530.
67. Popper H, Thung SN, Gerber MA: Pathology of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 1981; 1: 203-216.
68. Schafner F. y Popper H. Capillarisation of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* 1963; 44: 239.
69. Orrego H; Meddine A; Blendis LM. Ramkin JG y Kreaden DA. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease; *Gut* 1979; 20: 673.
70. Nasrallah SM. Nassar V.H. y Galambos J.T. Importance of Terminal hepatic venule thickening. *Archives of pathologic and Laboratory Medicine*; 1980; 104:84.
71. Van Waes L. y Lieber CS . Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver: an index of progressive liver injury *Gastroenterology* 1977; 73: 646.
72. Burt AD, Mac Sween RNM: Hepatic vein lesions in alcohol liver disease *J.Clin Pathol* 1986; 39: 63-67.
73. Goodman ZD, Ishak KG: Occlusive venous lesion in alcoholic liver disease: A study of 200 cases. *Gastroenterology* 1982; 87: 786-796.
74. Kiessling KH; Pilström L; Strandberg B. y col. Ethanol and the human liver: Correlation between mitochondrial size and degree of ethanol abuse. *Acta Med Scand.* 1965; 178: 533-535.
75. French SW, Renbner BH, Mezey E. y col. Effect of chronic ethanol feeding on hepatic mitochondria in the monkey, *Hepatology*; 1983; 3: 34-40.
76. Brugne M, Bertman A, Bombi J.A., Rodes J.: Giant mitochondria in hepatocytes . A diagnostic hint for alcoholic liver disease, *gastroenterology* 1977; 73: 1383-1387.

77. Bianchi L, Winckler K, Mihatah M y col. Mallory bodies and giant mitochondria – two different structures in liver biopsies from alcoholics *Beirt Pathol* 1973; 150; 298-310
78. Inagakit, Koike M; Ikuta; Kabayashis; Suzuki M, Kato K, Ultrastructural identification and clinical significance of light microscopic giant mitochondria in alcoholic liver injuries. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24 (1): 46-53.
79. Galambos JT. Natural history of alcohol hepatitis. 3 Histological changes. *Gastroenterology*, 1972; 63: 1026.
80. Brunt, PW, Kew MC, Scheuer PJ y Sherlock. Studies in alcoholic liver disease in Britain L. Clinical and Pathological patterns related to natural history. *Gut* 1974; 15: 32.
81. Fox RA: Immune mechanism in alcoholic liver disease. Edited MM Fischer and JG Ranking: *Alcohol and liver* New York. Plenum Pres. 1977, pp 309-320.
82. Leevy CM, Chen T, Luisada-Opper A. Kanagasundaram N, Zetterman R: Liver disease of the alcoholic: Role of the immunologic abnormalities in pathogenesis, recognition and treatment. Edited by H Popper and F. Sheffner: *Progress in liver disease*. Vol V, New York, Grune and Stratton, 1976 pp 516-530.
83. Sherlock S: Chronic hepatitis *Gut*, 1974; 15: 581-597.
84. Shaffner F. Loebel A. Weimer HA, Barka T: Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis. *Jama* 1963; 183: 343-346.
85. French SW. Sim JS, Frank KE, Burbige EJ. Denton T Caldwell MG. Alcoholic hepatitis. Edited by MM Fischer and Ranking: *Alcoholic and the liver*, New York, Plenum Press, 1977, pp 261-286.
86. Christoffersen P, Juhl E: Mallory bodies in liver biopsies with changes but no cirrhosis. *Acta Pathol Microbiol Scand (Sect A)*, 1971; 79: 201-207.
87. Sorrel MF, Lee CM: Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury. *Gastroenterology*, 1972; 63: 1020-1025.
88. Kawanishi H. Morphologic association of lymphocytes with hepatocytes in chronic liver disease. *Arch Pathol Lab. Med*; 1977; 101: 286-290.
89. Cossel L, Mahnke PF, Schwarzer R: “Killer” lymphocytes in action. Light and electron microscopical findings in orthotopic liver homografts. *Virchows Arch (Pathol Anat Histol)* 1974; 364: 179-190.
90. Coxhrane AMG; Mounssoum A; Portman B et la: Lymphocyte cytotoxicity for isolated hepatocytes in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 1977; 72: 918-923.
91. Goldin RD; Wickramasinghe SN. Hepatotoxicity of ethanol in mice, *Br J Exp Pathol* 1987; 68: 815-824.
92. Bernstein IM; Webster KH; Williams RC, Jr y Strickland RG; Reduction in circulating T K lymphocytes in alcoholic liver disease. *Lancet* 1974; 2: 488.
93. Sánchez-Tapia J; Thomas HC y Sherlock S: Lymphocyte populations in liver biopsies specimens from patients with chronic liver disease. *Gut*, 1977; 18: 472-475.
94. Mutchnick MG; Lee HH. Impaired lymphocyte proliferative response to mitogen in alcoholic patients. Absence of a relation to liver disease activity. *Alcoholism (NY)* 1988; 12 (1): 155-158.
95. Roselle GA; Menhall CL; Grossman CJ; Wesner RE. Lymphocyte subset alterations in patients with alcoholic hepatitis *J Clin Lab Immunol* 1988; 26 (4): 169-173.
96. MacSween RNM; Anthony RS y Farquharson M Antibodies to alcohol-altered hepatocytes in patients with alcoholic liver disease *Lancet* 1981; ii: 803.
97. Perperas, A., Tsantoulas D; Portmann B., Eddleston, ALWF y Williams R. Autoimmunity to liver membrane proteins and liver damage in alcoholic liver disease. *Gut* 1981; 22: 149.

- 98.Kaku I, Izumi N; Hasumara Y; Takeuchi J. Differences of liver membrane antibody frequency in alcohol liver disease. Detection of IgG and IgA classes using radioimmunoassay. *Dig Sci* 1988; 33 (7): 845-850.
- 99.Niemela O; Kleiner F; Orrego; Vidins E; Blendis L; Israel Y. antibodies against acetaldehyde modified protein epitopes in human alcoholics . *Hepatology* 1987; 7(6): 1210-1224.
- 100.Dhinagra R; Kanagasundaram N; y Leevy CM. Mechanisms of intrahepatic polymorphonuclear leucocyte (PML) accumulation in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 1980; 79: 1013.
- 101.Williams AJ; Barry RE. Free radical generation by neutrophils: a potential mechanism of cellular injury in acute alcoholic hepatitis. *Gut*, 1987; 28 (9): 1157 -1161.
- 102.McClain CJ; Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. 1989; 9 (3): 349-351.
- 103.Villa E; Baldini GM; Rossini GP; Pasquinelly C; Melgari M; Cariani E; Taka C; Bellentani S; Ferrari A; Manenti F. Ethanol induced increase in cytosolic estrogen receptors in human male liver: a possible explanation for biochemical feminization in chronic liver disease due to alcohol. *Hepatology* 1988; 8(6): 1610-1614.
- 104.Britton, RS; Videla LA; e Israel Y. Increased oxygen consumption in perfused livers and isolated hepatocytes from rats treated chronically with ethanol. *Gastroenterology* 1981; 76: 116.
- 105.John WJ; Phillips R; Ott L; Adams LJ; McClain CJ. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. *J. Parenter Enteral Nutr* 1989; 13(2) : 124-127.
- 106.Morgan MY; Ross MGR; Ng CM. Adams DM; Thomas HC y Sherlock S. HLA-B8, immunoglobulins and antibody responses in alcoholic-related liver disease. *Journal of Clinical Pathology* 1980; 33: 488.
- 107.Saunders JB; Accelerated development of alcoholic cirrhosis in patients with HLA-B8 *Lancet* i, 1381.
- 108.Faizallah R; Woodrow JC.; Krasner NY; Walker RJ y Morris AI. Are HLA antigens important in the development of alcoholic induced liver disease *Br . Med. J.* 1982; 285: 533.
- 109.Mills PR, MacSween RN; Dick HM; Hislop WS. Histocompatibility antigens in patients with alcoholic liver disease in Scotland and northeastern England: failure to show an association. *Gut* 1988; 29(2): 146-148.
- 110.Vurvanov G; Mikhova V; Pateva R; Glinkova V. Changes in the levels of serum lipids and lipoprotein fractions of patients with acute alcoholic hepatitis. *Ter Arkh* 1988; 60(2): 49-51.
- 111.Isa L; Jean G; Silvani A; Aerosio P; Toccagni GL evaluation of iron stores in patients with alcoholic liver disease: role of red cell ferritin. *Acta Haematol (Basel)* 1988; 80(2): 85-88.
- 112.Matloff DS; Selinger; MJ. y Kaplan MM. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980; 78: 1389.
- 113.Nanji AA; French SW; Mendenhall CL Serum aspartate aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease relationship to histological changes *Enzyme* 1989; 41(2): 112-115.
- 114.Yates WR; Prett F; Brown K. Risk factors for alcoholic hepatotoxicity among male alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 1987; 20(2); 55-162.
- 115.Niemela O. Kleiner F, Orrego H y col. Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes in human alcoholics. *Hepatology* 1987; 7: 1210-1214.

116. Kuriyama K; Takada A, Ishii H: Aldehyde and protein binding. In *Biomedical and Social Aspects of Alcoholic and Alcoholism*. Excerpta Medica. Amsterdam 1988; 321-338.
117. Takase S; Takada S; Tsutsumi M y col. Biochemical markers of chronic alcoholism. *Alcohol* 1985; 2: 405-410.
118. Takase S; Enyama K; Takada A: Changes of serum proteins in chronic alcoholics. *Excerpta Medica*. Amsterdam. 1988: 507-510.
119. Sato H; Takase S; Takada A: Diagnosis of chronic hepatitis induced by alcohol. En: Kuriyama K; Takada A; Ishii H; eds. *Biomedical and Social aspect of alcohol and alcoholism*. Excerpta Medica. Amsterdam 1988: 729-732.
120. Goth L; Meszaros I; Nemeth H. Serum catalase enzyme activity in liver disease. *Acta Biol Hung* 1987; 38(2): 287-290.
121. Pierrugues R; Buttigies R; Barneon G; Parelou G; Pages A; Michel H. Hepatitis of Q' fever differential diagnosis with alcoholic hepatitis on cirrhosis (letter). *Gastroenterol Clin* 1988. 12(6-7): 583.
122. Dubey SS, Paladhi GR; Jain K. Ascorbic acid, dehydroascorbic acid and glutathione in liver disease. *Indian J Physiol Pharmacol* 1987; 31(4): 279-283.
123. Ray MB; Mendenhall CL; French SW; Gartside PS, Serum vitamin A deficiency and increased intrahepatic expression of cytokeratin antigen in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1988; 8(5) : 1019-1026.
124. Annoni G; Colombo M; Cantaluppi MC; Khlat B; Lampertico P; Rojkind M. Serum type III procollagen peptide and laminin (Lam-P1) detect alcoholic hepatitis in chronic alcohol abusers. *Hepatology* 9(5): 693-697.
125. Levin DM; Baker AL; Ridel RH; Rochman H; y Boyer JL. Hepatopatía no alcohólica, causas no valoradas de lesión hepáticas en grandes bebedores. *Ann Int Med* (ed española) 1979; 9: 206.
126. Rankin JG; Orrego H; Deschenes J y col: Alcoholic liver disease: The problem of diagnosis. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1978; 2: 237-338.
127. Sánchez-Tapia JM; Caballería J; Bruguera M; Ballesta A; Gual J y rodes J: Marcadores serológicos de infección por virus de la hepatitis B en las hepatopatías crónicas HBs Ag negativos. *Gastroenterología y Hepatología* 1980; 3: 111.
128. Galambos JT: Jejunal bypass and nutritional liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:229-231.
129. Sotorakis J; Resnuck RH; Iber FL: effect of alcohol abstinence on survival in cirrhotic portal hypertension. *Lancet* 1973; 2: 65-67.
130. Khantzian EJ; Mackenna GT: Acute toxic and withdrawal reactions associated with drug use and abuse. *Ann Intern Med* 1979; 90: 361.
131. Saunders JB. Treatment of alcoholic liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989; 39-65.
132. Rubin E; Lieber CS: Fatty liver, alcoholic hepatitis and cirrhosis preceded by alcoholic in primates. *New Engl J. Med.* 1974; 290: 128-135.
133. Paket AJ; Bowrey SC y Sebasin SM. Minimal hepatic changes in rats fed alcohol an a high casein diet. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100: 12-24.
134. Soberon S; Pauley MP; Duplantier R; Fan A; Halted Ch. Metabolic effects of enteral formula feeding in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1987; 7(6): 1204-1209.
135. Simon D; Galambos JT. A randomized controlled study of periphetal parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J. Hepatol* 198; 7 (2): 200-207.
136. Feher J; Cornides A; Romany A; Karteszi M; Szalay L; Golg A; Picazo J.A Prospective multicenter study of insulin and glugacon infusion therapy in acute alcoholic hepatitis *J. Hepatol* 1987; 5 (2): 224-231.



137. Williams R; Billin BH: Action of steroid therapy in jaundice Lancet; 1961; 1961, 2: 392-396.
138. Cain GD, Mayer G; Jones EA; Aumentation of albumin but not fibrogenesis synthesis by corticosteroids in patients with hepatocellular disease. J. Clin Invest 1970; 49: 2198-2204.
139. Helman RA; Temko MH Nye SW; Fallon JH; Alcoholic hepatitis. Natural history and evaluation of prednisolone therapy. Ann Intern Med 1971; 74: 311-321.
140. Carithers RL JR; Herlong HF; diehl AM; Shaw EW; Combes B; Fallon HJ; Maddrey WC. Methylprednisolone randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989; 110 (9): 685-690.
141. Orrego H; Kalant H; Israel y; Medicine A; Rankin J; findlay J; Descheners J; Kreaden D; Armostrong A; Kapur B: Effect of propiltiouracil in the treatment of alcoholic liver disease (abstract). Gastroenterology 1978; 73: 1237.
142. Di Padova C. Pathogenesis and treatment of Alcoholic-Induced Liver. Injury and Its Relationship with Primary Hepatocellular Carcinoma. Rev Colombiana de Gastroenterología 1989; 1V (suplemento 2): 255-260.
143. Trinchot JC; costo T; Levy VG; Vivet F; Duchatello V; Legendre C; Gotheil C; Beaugrand M. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A doubleblind comparative study in 166 patients. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13(2): 120-124.
144. Matsuda Y; Takada A; Yasuhara M; Sato H. Effects of malotilate on alcoholic liver injury in rats. Alcoholism (NY) 1988; 12(5): 665-670.