

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

LA CIRROSIS ALCOHOLICA: ¿UNA ENFERMEDAD MEDIADA POR MECANISMOS INMUNOLOGICOS? *

MA. DE LOS ANGELES BERNAL-MADRAZO,† MARIO SALAZAR-MALLÉN,‡‡ OSCAR LARRAZA-HERNÁNDEZ,§§
CÉSAR A. RIVAS-GONZÁLEZ,‡ VICENTE B. CERECEDO-CORTINA † y JORGE ALBORES-SAAVEDRA §§†

Se estudiaron 20 sujetos de la población general y 31 pacientes alcohólicos crónicos, 23 de éstos con cirrosis hepática y ocho sin daño hepático demostrable. El diagnóstico de alcoholismo se hizo mediante un cuestionario basado en el de Swenson y Morse, de la Clínica Mayo, modificado por los autores.

A todos los sujetos se les extrajo sangre venosa periférica, para medir in vitro la producción del factor inhibitorio de la migración celular (MIF) de sus linfocitos, en presencia de tres diferentes extractos de hígado: normal, de hepatitis tóxica alcohólica y de cirrosis biliar secundaria.

Noventa y cinco por ciento de los pacientes con cirrosis, proporcionaron resultados positivos a alguno de los extractos hepáticos, en tanto que de los pacientes sin daño hepático demostrable, 37.5 por ciento respondió positivamente, en contraste con el grupo testigo, en el cual todos los sujetos dieron la prueba negativa.

Se concluye que: a) los linfocitos de los pacientes alcohólicos cirróticos están sensibilizados a los extractos de los tejidos hepáticos utilizados, y b) en los pacientes alcohólicos sin daño hepático demostrable, quizá esté presente un mecanismo de tolerancia inmunológica dirigida hacia los extractos hepáticos empleados in vitro, lo que explicaría la respuesta negativa a la prueba de MIF en la mayoría de estos sujetos.

La enfermedad hepática es una de las complicaciones del alcoholismo agudo y crónico, que puede manifestarse como esteatosis, hepatitis o cirrosis.¹ La etiopatogenia de estos padecimientos se ha relacionado con la cantidad y el tipo de bebidas alcohólicas, así como con

el tiempo y la frecuencia de su ingesta;^{2, 3} invocándose también factores nutricionales,⁴ genéticos⁵ y más recientemente, inmunológicos.^{6, 7}

En cuanto a la esteatosis hepática, Edmondson² encontró que 90 por ciento de los alcohólicos crónicos la presentaban, mientras que según Leevy,⁸ sólo 30 por ciento de alcohólicos tenían cirrosis. Según experimentos de Rubin y Lieber,⁹ la sustitución isocalórica de alcohol por carbohidratos en voluntarios jóvenes no alcohólicos que no llegaron a la embriaguez, provocó cambios ultraestructurales y acumulación de grasa en el hígado. Estas alteraciones se presentaron también,

* Trabajo subvencionado por el Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF) y el Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital General de México.

† Hospital General de México. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

‡ Departamento de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

‡ Académico titular. Fallecido.

§ Académico numerario.

tanto con dieta normal, como con dieta rica en proteínas y deficiente en grasas. Las conclusiones de estos experimentos humanos controlados pueden resumirse de la siguiente manera: el alcohol, por sí mismo, es hepatotóxico, independientemente de factores nutricionales; los sujetos no alcohólicos no son menos susceptibles a los efectos dañinos del alcohol sobre el hígado, y la embriaguez no es un prerrequisito para que se produzca daño hepático.

Actualmente se acepta que la esteatosis hepática es una lesión reversible, pero que si persiste la ingesta de alcohol puede evolucionar a hepatitis alcohólica, entidad potencialmente reversible, pero capaz de evolucionar a cirrosis, la cual generalmente es irreversible y mortal a corto o a largo plazo.⁸

En referencia a la génesis de la cirrosis alcohólica, algunos investigadores han encontrado que: *a*) no existe relación entre cantidad y tipo de bebidas alcohólicas;¹⁰ *b*) se requieren de 5 a 25 años de ingestión constante de bebidas alcohólicas para desarrollar esta enfermedad;¹¹ *c*) el marcador genético H LA-A 28 está prácticamente ausente y el H LA-B 8 prevalente en pacientes con cirrosis;⁹ *d*) el etanol o su derivado, el acetaldehído, por sí mismos o modificando proteínas hepáticas, quizá actúen como inmunógenos, ya que se han demostrado anticuerpos y linfocitos sensibilizados contra el tejido hepático^{12, 13} e inclusive linfocitos que se transforman en blastos en presencia de etanol.¹⁴

El objetivo de este trabajo es demostrar si los linfocitos de los sujetos alcohólicos con y sin daño hepático demostrable están sensibilizados al tejido hepático normal y patológico.

Cuadro 1 Las cinco preguntas que se consideraron más significativas para catalogar a los sujetos como alcohólicos crónicos. El asterisco junto al resultado significa que la respuesta *si* o *no* corresponde al dato positivo de alcoholismo

Pregunta	Contestación		No contestaron
	Sí	No	
¿Acostumbra beber en la mañana?	31/33* 93.94%	2/33 6.06%	0/33 0%
¿Ha sentido la necesidad de dejar de beber?	28/33* 84.85%	5/33 15.15%	0/33 0%
¿Sus amigos o familiares lo consideran borracho?	28/33* 84.85%	5/33 15.15%	0/33 0%
¿Tiene la necesidad de "curarse la cruda"?	27/33* 81.82%	6/33 18.18%	0/33 0%
¿Ha tenido visiones o siente que le caminan animalitos en el cuerpo?	26/33* 78.79%	7/33 21.21%	0/33 0%

Material y métodos

Población estudiada

Se estudiaron 31 pacientes alcohólicos y 20 sujetos de la población general, que se dividieron para su estudio en tres grupos:

Grupo I. Alcohólicos crónicos activos: 23 pacientes que habían ingerido bebidas alcohólicas días antes de su estudio, que fueron internados en el Pabellón 10 de Medicina Interna del Hospital General de México, por presentar además cirrosis hepática, la cual fue documentada microscópicamente en 15 pacientes (en el resto de sujetos la biopsia estaba contraindicada). Sus edades fueron de 25 a 59 años, con promedio de 41.04 ± 8.83 años. El tiempo de evolución del alcoholismo varió de 4 a 42 años, con promedio de 26.43 ± 9.45 años.

Grupo II. Alcohólicos crónicos no activos: ocho pacientes que no habían ingerido bebidas alcohólicas de seis meses a seis años antes del estudio, sin daño hepático demostrable por métodos clínicos y de laboratorio, del grupo "Alcohólicos Anónimos". Sus edades eran de 21 a 58 años, con promedio de 46.38 ± 12.02 años. El tiempo de evolución del alcoholismo varió de 4 a 35 años, con promedio de 19.50 ± 10.45 .

Grupo III. Grupo testigo: 20 sujetos de la población general, sin antecedentes alcohólicos, ictericos, hepáticos o de desnutrición, cuyas edades iban de 21 a 53 años, con promedio de 34.60 ± 11.06 años.

Métodos

I. Para establecer el diagnóstico de alcoholismo crónico,¹⁴ se utilizó un cuestionario basado en el de Swenson y Morse¹⁵ que constó de 30 preguntas, de las cuales se seleccionaron las cinco que se consideraron más significativas y que se presentan en el cuadro 1.

II. A los sujetos estudiados, se les sometió a un examen clínico cuidadoso, así como a estudios de laboratorio, que incluyeron: química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático y que fueron realizados en el Centro Automatizado de Análisis Clínicos (CADAC) de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (S.S.A.). Se practicó biopsia hepática a 15 pacientes.

III. *Extractos hepáticos.* A) Obtención de los tejidos hepáticos.

Se utilizaron muestras de tres hígados diferentes, de autopsias de sujetos recientemente fallecidos (menos de cinco horas) en el Hospital General de México:

a) Hígado normal (H.N.): 35 g. de tejido hepático de una mujer de 20 años de edad, mestiza, sin antecedentes alcohólicos, cuya causa de muerte fue hidrocefalia y hernia de la amígdala cerebelosa izquierda. El estudio histológico del hígado no reveló alteraciones. b) Hígado con hepatitis tóxica alcohólica (H.T.A.): 35 g. de tejido hepático, de un hombre de 55 años de edad, mestizo, quien ingirió bebidas alcohólicas durante sus últimos 38 años y desde cinco meses antes de su muerte presentó ascitis, ictericia, hemorragia de tubo digestivo y falleció por un cuadro de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. El estudio microscópico del hígado reveló una hepatitis tóxica alcohólica. c) Hígado con cirrosis biliar secundaria de tipo macronodular (C.B.S.M.): 35 g. de tejido hepático, de un sujeto de 55 años de edad, mestizo, sin antecedentes de alcoholismo crónico, con diagnóstico de ictericia obstructiva secundaria a fibrosis postquirúrgica de vías biliares, quien falleció por coma hepático. Las alteraciones microscópicas del hígado correspondieron a una cirrosis biliar secundaria de tipo macronodular e inactiva.

b) Preparación de los extractos hepáticos. La preparación de los tres diferentes extractos hepáticos se hizo por separado, siguiendo el método de Mihás,¹⁶ con algunas modificaciones: se congeló el tejido hepático (35 g.) y se pasó en el X Press (prensa hidráulica) para desintegrar el tejido (en lugar de utilizar el homogeneizador). Se agregó igual volumen de solución salina; posteriormente se congeló, se descongeló y se centrifugó a 10 000 g. por 20 minutos y el sobrenadante se dializó contra solución amortiguadora de salina-fosfatos pH 7.2 y se almacenó a -20°C. Para su empleo en la prueba de medición del factor que inhibe la migración de leucocitos (MIF), se hizo una dilución 1: 1 500 en medio de cultivo TC-199.

IV. Para saber si los linfocitos de los sujetos estudiados estaban sensibilizados a los extractos hepáticos, se utilizó el método de O'Neill y Favour.¹⁷ Se consi-

Cuadro 2 Resultados obtenidos con los extractos hepáticos en la prueba de MIF

Grupos	Pacientes	Hígado normal	Hepatitis tóxica alcohólica	Cirrosis post-necrótica
I	Con cirrosis	15/23 65.2%	13/23 56.5%	15/23 65.2%
II	Sin daño hepático	2/8 25%	1/8 12.5%	0/8 0%
III	Grupo testigo	0/20 0%	0/20 0%	0/20 0%

Cuadro 3 Resultados globales obtenidos con los extractos hepáticos utilizados en la prueba de MIF

Grupo	Pacientes	Positivos a algún extracto hepático	Negativos a todos los extractos hepáticos
I	Con cirrosis	22/23 95.65%	1/23 4.35%
II	Sin daño hepático	3/8 37.5%	5/8 62.5%
III	Grupo testigo	0/20 0%	20/20 100%

deró la prueba positiva (MIF positivo) a la inhibición de la migración celular de 20 por ciento en adelante.

Resultados

En el cuadro 2 se anotan los resultados obtenidos con los diferentes extractos hepáticos que se utilizaron, mediante la prueba de MIF, para detectar si los linfocitos de los sujetos estudiados estaban sensibilizados al tejido hepático normal y patológico. La mayoría de los pacientes con cirrosis respondieron positivamente con los tres diferentes extractos: 65.2 por ciento a H.N. y a C.B.S.M. y 56.5 por ciento a H.T.A. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el grupo de alcohólicos sin daño hepático demostrable. En efecto, de este grupo, 25 por ciento dio resultados positivos a H.N. y 12.5 por ciento reaccionó positivamente a H.T.A. Los sujetos del grupo testigo dieron la prueba negativa.

En el cuadro 3 se observa que solamente un paciente con cirrosis dio la prueba negativa a todos los extractos hepáticos utilizados, es decir, que 95.65 por ciento de los pacientes cirróticos respondieron positivamente a alguno de los extractos hepáticos empleados.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes cirróticos respondieron positivamente a más de uno de los extractos, como se consigna en el cuadro 4.

Discusión

Algunos autores¹⁸ han demostrado que los linfocitos de sujetos alcohólicos están sensibilizados al extracto hepático normal. Sin embargo, se desconocía la respuesta de los linfocitos de estos sujetos a los extractos de hígado con hepatitis tóxica alcohólica y cirrosis biliar secundaria. Tampoco existía información sobre la manera en que responden a los mismos extractos los linfocitos de sujetos alcohólicos que dejan de ingerir bebidas alcohólicas durante varios meses a varios

Cuadro 4 Resultados obtenidos en los pacientes alcohólicos utilizando tres diferentes extractos hepáticos en la prueba de MIF

Extractos hepáticos	Con cirrosis	Sin daño hepático
Hígado normal y hepatitis tóxica alcohólica	2/33 8.69%	0/8 0%
Hígado normal y cirrosis postnecrótica	6/23 26.08%	0/8 0%
Hepatitis tóxica alcohólica y cirrosis postnecrótica	4/23 17.39%	0/8 0%
Hígado normal y hepatitis tóxica alcohólica y cirrosis postnecrótica	5/23 21.73%	0/8 0%
Negativos a todos los extractos hepáticos	1/23 4.35%	5/8 62.5%
Hepatitis tóxica alcohólica	2/23 8.69%	1/8 12.5%
Hígado normal	2/23 8.69%	2/8 25%
Cirrosis postnecrótica	1/23 4.35%	0/8 0%
TOTAL	23/23	8/8

años y que por métodos clínicos y de laboratorio no presentan daño hepático.

Los resultados que se obtuvieron en este trabajo demuestran: *a*) una respuesta positiva de los linfocitos a los extractos hepáticos utilizados (H.N., H.T.A. y C.B.S.M.) en la mayoría de los pacientes con cirrosis y *b*) falta de respuesta de los linfocitos a los extractos de hígado que se emplearon en los pacientes alcohólicos sin daño hepático demostrable.

Estos hechos sugieren que: *a*) en los pacientes cirróticos existe un mecanismo inmunológico autoinmune dirigido contra el hígado, que puede contribuir al daño tisular y a perpetuarlo y *b*) en los pacientes sin daño hepático demostrable posiblemente existe un mecanismo de tolerancia inmunológica dirigido hacia el hígado, que puede proteger a éste órgano.

Aunque en la génesis de la cirrosis alcohólica posiblemente participen diversos mecanismos, entre otros, genéticos, enzimáticos, metabólicos, es indudable que el sistema inmune también está involucrado.

Se sugiere que quizá el mecanismo de tolerancia inmunológica actúa de una manera decisiva para que un sujeto alcohólico desarrolle o no cirrosis, aunado a una buena respuesta inmune celular primaria.¹⁸ Es posible también que el mecanismo autoinmune, suma-

do a deficiente respuesta inmune celular primaria, participe en el desarrollo de la cirrosis alcohólica.

Testimonio de agradecimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los doctores Julio Cueva, José Montes, Héctor Shibayama, Jorge Escoto, a Xóchitl Juárez, al doctor Eduardo Ortega, al grupo de "Alcohólicos Anónimos" y al personal del Centro Automatizado de Análisis Clínicos (CADAC) de la S.S.A., por su valiosa colaboración en la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS

- Lieber, C. S.: *Liver disease and alcohol: fatty liver, alcoholic hepatitis, cirrhosis and their interrelationships*. En: *Medical consequences of alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:63, 1975.
- Williams, K.: *The gastrointestinal system. A. The liver*. En: *Medical consequences of alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:21, 1975.
- Leibach, W. K.: *Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse*. En: *Medical consequences of alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:85, 1975.
- Davidson, C. S.: *Liver disease, alcohol and malnutrition: introductory remarks*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:22, 1975.
- Bailey, R. J.; Krasner, N.; Eddleston, A. L. W. F.; Williams, R.; Tee, D. F. H.; Doniach, D.; Kennedy, L. A., y Batchelor, J. R.: *Histocompatibility antigens, autoantibodies, and immunoglobulins in alcoholic liver disease*. Brit. Med. J. 2:727, 1976.
- Lundy, J.; Raaf, J. H.; Deakins, S.; Wanebo, H. J.; Jacobs, D. A.; Lee, T.; Jacobowitz, D.; Spear, C., y Dettgen, H. F.: *The acute and chronic effects of alcohol on the human immune system*. Surg. Gynec. Obstet. 141:212, 1975.
- Kanagasundaram, N.; Kakumu, S.; Chen, T., y Leevy, C. M.: *Alcoholic hyalin antigen (AHAg) and antibody (AHAb) in alcoholic hepatitis*. Gastroenterol. 73:1368, 1977.
- Leevy, C. M.; Zetterman, R., y Smith, F.: *Newer approaches to treatment of liver disease in the alcoholic*. En: *Medical consequences of alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:135, 1975.
- Rubin, E., y Lieber, C. S.: *Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers*. New Engl. J. Med. 278:869, 1968.
- Leevy, C. M.; Chen, T., y Zetterman, R.: *Alcoholic hepatitis, cirrhosis, and immunologic reactivity*. En: *Medical consequences of alcoholism*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 252:106, 1975.
- Lieber, C. S.: *The metabolism of alcohol*. Scient. Amer. 234:25, 1976.
- Zinneman, H. H., y Levi, D. F.: *Separate autoimmune mechanisms for 7 s and 19 s globulins in Laennec's cirrhosis*. Arch. Intern. Med. 124:153, 1969.
- Sorrell, M. F., y Leevy, C. M.: *Lymphocyte transformation and alcoholic liver injury*. Gastroenterol. 63:1020, 1972.
- Sánchez, E.: *La fenomenología psiquiátrica del alcoholismo*. En: *Alcoholismo*. Poch, G. F., y Rubio, H. H. (Eds.) Buenos Aires, EUDEBA. 1970, p. 101.
- Swenson, W. M., y Morse, R. M.: *The use of a self-administered alcoholism screening test (SAAST) in a medical center*. Mayo Clin. Proc. 50:204, 1975.
- Mihás, A. A.; Bull, D. M., y Davidson, C. S.: *Cell-mediated immunity to liver in patients with alcoholic hepatitis*. Lancet 1:951, 1975.
- O'Neill, E. F., y Favour, C. B.: *Tissue culture analysis of tuberculin hypersensitivity in man*. Amer. Rev. Tuberc. 27:577, 1955.
- Bernal-Madrado, M. A.; Salazar-Mallén, M.; Rivas, G. C.; Cerecedo, C. V.; Larraza, H. O., y Albores-Saavedra, J.: *La respuesta inmune celular in vivo en el enfermo alcohólico crónico*. GAC. MÉD. MÉX. 114:125, 1978.