

Hepatitis alcohólica

I. INTRODUCCION

LUIS MARTÍN-ABREU*

El 26 de abril de 1979 se inició en el Hospital General de México la consulta externa para pacientes alcohólicos, con el objeto de reunir el material clínico necesario para estudiar las diferencias de la respuesta inmune en el enfermo alcohólico.

El doctor Armando Díaz Belmont, miembro de la Clínica para el Estudio de las Enfermedades del Hígado y del Servicio para la Atención de Problemas Relacionados con el Alcohol (SAPRA), ha sido encargado del estudio de la hepatitis alcohólica. La presente comunicación es una idea suya, que se ha desarrollado en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud.

Participan en este simposio la doctora Patricia Alonso de Ruiz del Departamento de Patología de esta institución quien, con el doctor Humberto Cruz Ortíz trabaja en el estudio histológico del problema que nos ocupa; y los doctores Luis Guevara, David Kershenobich, ambos de la Clínica de Hígado del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", quienes disertarán acerca de la caracterización clínica y el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 30 de abril de 1986.

* Académico titular. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

Aun cuando nuestro país no ocupa sitio entre los primeros lugares de consumo de alcohol en el mundo, durante 1984 se consumieron 170 millones de litros de productos destilados (brandy, tequila y ron) y 2500 millones de litros de cerveza. Así, sin considerar el pulque, los vinos de mesa nacionales, las bebidas regionales, las bebidas sin marca, las de producción casera ni las bebidas de importación, a cada mexicano, incluidos los menores de edad, nos tocaron 2.5 litros de bebidas destiladas y 36 litros de cerveza.¹

Estos datos se relacionan íntimamente con los índices de morbimortalidad de la hepatopatía alcohólica en México. Ocupa el cuarto lugar entre las causas de mortalidad en el país; en el Hospital General de México es la primera causa de internamiento en los servicios de medicina interna, la quinta causa de internamiento general de hombres (incluidos niños) y la primera causa de mortalidad hospitalaria.^{2,3} En los Estados Unidos de América es la tercera causa de mortalidad en individuos entre 30 y 60 años de edad.

La consulta externa del Servicio para la Atención de los Problemas Relacionados con el Alcohol (SAPRA) asiste, aproximadamente, a 300 pacientes alcohólicos al mes, de los cuales 25 por ciento consultan por primera vez, y deriva a la Clínica para el estudio de las enfermedades del hígado un gran nú-

mero de enfermos, entre los que se incluyen los enfermos con hepatitis alcohólica.

En el último Congreso Nacional de Gastroenterología, Díaz Belmont y Escotto presentaron un trabajo sobre hepatitis alcohólica, en el cual se estudiaron en forma prospectiva cien casos reunidos durante tres años. Para el estudio que hoy se presenta, se reunieron 24 casos en sólo seis meses.

La ingestión prolongada y abundante de alcohol propicia la aparición, en forma secuencial, de esteatosis, hepatitis y finalmente cirrosis, la cual constituye un estado irreversible, por ser la cicatriz de estados inflamatorios sucesivos con necrosis y fibrosis en mayor o menor grado.⁴ La esteatosis del hígado puede curar totalmente; la cadena se eslabona con la hepatitis alcohólica, afección inflamatoria aguda con necrosis del hepatocito secundaria a la acción del etanol, que es un elemento tóxico directo de la célula hepática.

El etanol utiliza para su metabolismo el 85 por ciento del aporte normal del oxígeno que llega a los hepatocitos, empobreciendo con ello a las células del oxígeno necesario para desarrollar sus demás funciones;⁶ lo que propicia una mayor producción de ácido láctico.⁷ La hipoxia es más aguda en los hepatocitos de la zona perivenular de los acini hepáticos, por lo que son estos los primeros en degenerar y necrosarse. La hipoxia es causante, tanto de la necrosis, la degeneración tisular y la inflamación, como de la acumulación de ácido láctico y la generación de sustancias vasoactivas proinflamatorias como ciertas cininas y prostaglandinas.⁸⁻¹¹ El papel de estas últimas en el daño al hepatocito, se encuentra en estudio.²⁰⁻²⁴

Existen datos de que la respuesta inmunitaria participa en el proceso inflamatorio agudo y crónico. Los linfocitos aislados de pacientes con hepatitis alcohólica o cirrosis, exhiben efectos citotóxicos en cultivo de hepatocitos, particularmente en presencia de acetaldehído.¹² Asimismo se ha demostrado una linfocina que promueve la síntesis de colágena.¹² Los cuerpos de Mallory son capaces de inducir la formación de anticuerpos específicos.¹³ En estudios histológicos se han demostrado complejos inmunitarios dentro y fuera del hepatocito, formados por cuerpos de Mallory y sus anticuerpos rodeados de células inflamatorias, particularmente polimorfonucleares.¹⁴

También se ha encontrado aumento de productos de degradación de la fibrina y del consumo del complemento; disminución de la población de linfocitos T en la sangre periférica, particularmente aquellos con función supresora, y estimulación de la médula ósea por la fracción C3 del complemento, que explicaría la aparición de leucocitosis con neutrofilia en el paciente con hepatitis alcohólica.¹⁵⁻¹⁹

Recientemente se está estudiando el papel de las prostaglandinas y su posible contribución al daño en el hepatocito.²⁰⁻²⁴

Ante la gran cantidad de información que sugiere que, todo parece depender del proceso inflamatorio ocasionado por el etanol, el predominio del infiltrado inflamatorio agudo con grado variable de esteatosis y necrosis en estudios histológicos y la presencia de cuerpos hialinos de Mallory,²⁵⁻²⁷ se puede afirmar que la hepatitis alcohólica es una enfermedad primordialmente inflamatoria.

REFERENCIAS

1. ESCOTTO, N.J.; CAMPUZANO, L.D. y AÑORVE, C.I.: *Tratamiento y rehabilitación del enfermo alcohólico*. En: Hepatología 84. Memoria del primer curso de Hepatología. México, Impresiones Modernas. 1984, pág. 329.
2. ALQUICIRA, T.G. y MILLAN, A.: *Epidemiología del alcoholismo en México*. En: Hepatología 84. Memoria del primer curso de Hepatología. México, Impresiones Modernas. 1984, pág. 293.
3. *Informe estadístico*. Hospital General de México, Secretaría de Salud. 1984-1985.
4. *Criteria Committee, National Council on Alcoholism: Criteria for diagnosis of alcoholism*. Ann Intern Med. 1972; 77:249.
5. *Nomenclature, Diagnosis criteria and diagnosis methodology for diseases of the liver and biliary tract*. Fogarty International Center. Proceeding 22. Washington, U. S. Government. Printing Office. 1976. Pág. 6.
6. LUNDQUIST, F.; TYGSTRUP, N.; WINKLER, K. y col.: *Ethanol metabolism and production of free acetate in human liver*. Clin. Invest. 1962; 41: 955.
7. LIEBER, C.S.: *Metabolism of ethanol*. In: *Metabolic aspects of alcoholism*. Baltimore. capítulo 1. University Park Press. 1977. Pág. 1.
8. RAPPAPORT, A.M.: *Hepatic blood flow*. In: *Liver and biliary tract physiology*. Baltimore. N.B. Javitt. Ed. University Park Press. 1980. Pág. 1.
9. GUMUCIO, J.J. y MILLER, D.L.: *Functional implications of liver cell heterogeneity*. Gastroenterology. 1981; 80:393.
10. JUNGEMANN, K. y KATZ, N.: *Functional hepatocellular heterogeneity*. Hepatology, 1982; 2: 385.
11. SUNGCHUL, J.I.; JOHN, J.; LEMASTERS; VICKIE CRISTENSON y col.: *Periportal and pericentral pyridine nucleotide fluorescence from surface of the perfused liver: Evaluation of the hypothesis that chronic treatment with ethanol produces pericentral hypoxia*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982; 79: 5415.
12. KARAMU, S. y LEEVY, C.M.: *Lymphocyte cytotoxicity in alcoholic hepatitis*. Gastroenterology. 1977; 72: 594.
13. KANAGASUNDARAM, N.; KAKUMU, S.; CHEN, T. y LEEVY, C. M.: *Alcoholic hyalin antigen (AHaG) and antibody (AHab) in alcoholic hepatitis*. Gastroenterology. 1977; 73: 1368.
14. KANAGASUNDARAM, N.; PRAPORT, B. y LEEVY, C.M.: *Intrahepatic lymphocytes: Their response to mitogen*. Gastroenterology. 1980; 79:110.
15. KANAGASUNDARAM, N. y LEEVY, C.M.: *Immunologic aspects of liver disease*. Med. Clin. North Amer. 1979; 63: 631.
16. ZETTERMAN, R.K. y LEEVY, C.M.: *Immunologic reactivity and alcoholic liver injury*. Bull. N.Y. Acad. Scien. 1975. 51:533.

17. DHINGHRA, R.; KANASUNDARAM, N. y LEEVY, C.M.: *Mechanism of intrahepatic polymorphonuclear leukocyte (PML) accumulation in alcoholic hepatitis*. Gastroenterology. 1980; 79: 1013.
18. CHEN, T.; KIERMAN, T. y LEEVY, C.M.: *Regulatory role lymphocytes in hepatic fibrosis*. Gastroenterology. 1980; 79: 110.
19. JAUDINSKI, J.; GANTOR, H. y TADAKUMA, T. y col.: *Separation of helper T cells from suppressor T cells expressing different components. I. Polyclonal activation, suppressor and helper activity of inherent properties of distinct T cell sub-classes*. J. Exp. Med. 1976; 143: 1382.
20. CAPDEVILLA, J.: *Citocromo P-450 y la epoxigenación del ácido araquidónico*. En: Memorias del Segundo Simposium Internacional Hispanoparlante de Hepatología. Centro de Estudios Superiores del I.P.N. 1985. Pág. 47.
21. MALLORY, E.B.: *Cirrhosis of the liver; five different types of lesions from which it may arise*. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1911, 22: 69.
22. SCHAFFNER, F. y POPPER, H.: *Alcoholic hepatitis in the spectrum of ethanol-induced liver injury*. Scan. Gastroenterol. (Supl): 1970; 7: 69.
23. CHRISTOFFERSEN, P. y NIELSEN, K.: *Histological changes in human liver biopsies from chronic alcoholics*. Acta Pathol. Microbiol. Scand. (A) 1972; 80:557.

II. CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

LUIS GUEVARA*

Durante los últimos 20 años, muchos investigadores han descrito las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica. Las variaciones en la selección de los casos (series de autopsias, enfermos con cirrosis hepática alcohólica y hepatitis de la misma etiología, limitación del estudio a aquellos pacientes con signos manifiestos de enfermedad hepática, estudios en hospitales para indigentes) probablemente son responsables de las diferencias en los hallazgos clínicos. La hepatitis alcohólica puede ocurrir sin cambios clínicos significativos o típicos, así como en ausencia de anormalidades de laboratorio importantes o de signos típicos característicos. De modo que cualquier tabulación de síntomas, signos de laboratorio, probablemente no sea reflejo de la verdadera frecuencia del problema en la población general.

En el cuadro I se presentan los principales síntomas que han sido informados. Con frecuencia,

* Académico titular. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

la hepatitis alcohólica se presenta como complicación de la cirrosis por alcoholismo, por lo cual a los síntomas enumerados en el cuadro se deben agregar los datos propios de la enfermedad crónica del hígado.

Cuadro 1

Frecuencia de signos y síntomas	
Síntomas	Por ciento
Debilidad	68
Anorexia	63
Náusea y vómitos	60
Dolor abdominal	48
Pérdida de peso	46
Fiebre y calosfríos	30
Ictericia	30
Hematemesis	25
Diarrea	25

Los síntomas gastrointestinales figuran entre los más comunes. La mayor parte de los enfermos refieren anorexia aunque ésta obviamente no es un síntoma específico de hepatitis alcohólica. La náusea y el vómito se presentan frecuentemente en enfermos alcohólicos, en ausencia de enfermedad hepática importante. El dolor abdominal puede ser vago y pobremente localizado, si bien en aproximadamente 50 por ciento de los pacientes es más importante en el cuadrante superior derecho del abdomen. La frecuencia de otras enfermedades gastrointestinales en el alcoholismo crónico (incluyendo pancreatitis, úlcera duodenal y gastritis) hacen que el dolor difuso o epigástrico sea un síntoma mucho menos específico. La hematemesis puede ser causada por diversas complicaciones del alcoholismo y no implica necesariamente la presencia de hepatitis alcohólica con hipertensión portal secundaria y varices del esófago.

Muchos enfermos relatan pérdida importante de peso, probablemente como resultante de la anorexia, la náusea y la propia enfermedad hepática. Este síntoma puede quedar enmascarado por la presencia de ascitis o edema, sobre todo en casos coexistentes con cirrosis alcohólica, aunque la disminución concomitante de la masa muscular puede revelar reducción de la masa corporal.

Comúnmente, los enfermos pueden presentar escalofríos y fiebre como primer síntoma. En ocasiones, hay fiebre hasta de 39 ó 40°C, en ausencia de infección, probablemente en relación con la necrosis hepática.

En vista de que los alcohólicos son especialmente sensibles a infecciones, (neumonía e infecciones urinarias), antes de atribuir la fiebre a la enfermedad hepática por sí misma, se deben excluir las complicaciones infecciosas.

La ictericia se observa en 30 por ciento del total de los casos. Es más frecuente mientras sea mayor el grado del daño hepático y, sobre todo, cuando el daño agudo se sobrepone al daño hepático crónico. Se acompaña de acolia e hipocolia; ocasionalmente los enfermos presentan cuadros de colestasis grave ocasionada, probablemente, por daño colangiolar simultáneo.

Otros síntomas incluyen debilidad, diarrea, crecimiento abdominal y edema periférico. Estos, como otros datos de presentación del cuadro, son inespecíficos y están relacionados en forma directa con la presencia de enfermedad hepática.

Posiblemente, la combinación de síntomas que sugieren el diagnóstico de hepatitis alcohólica consiste en dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen de un enfermo alcohólico con instalación reciente de fiebre inexplicable e ictericia. Sin embargo, dichas molestias también pueden sugerir enfermedades del árbol biliar, especialmente en pacientes en edad media de la vida que niegan ingestión importante de alcohol.

En el cuadro 2 se presenta una lista de los hallazgos físicos más frecuentes en la hepatitis alcohólica.

Cuadro 2

Signos físicos

Hallazgos físicos	Por ciento
Hepatomegalia	80 a 98
Ictericia	35 a 80
Ascitis	25 a 75
Telangectasias	20 a 70
Fiebre	20 a 50
Esplenomegalia	10 a 40
Asterixis	5 a 35

La variación tan grande entre la frecuencia de datos clínicos en las diferentes series, se debe fundamentalmente al tipo de enfermos con hepatitis alcohólica que se considere y a su asociación con cirrosis hepática alcohólica.

La anomalía más común es la hepatomegalia, frecuentemente dolorosa. La esplenomegalia no se presenta tan a menudo y probablemente es un reflejo del aumento en la hipertensión portal.

La ictericia es un hallazgo extremadamente variable, frecuentemente está ausente y, es poco importante. Entre 15 y 25 por ciento de los enfermos exhiben ictericia importante, de rápida evolución que, en unión del dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, cambios colestáticos, leucocitosis y fiebre, puede sugerir alteración de las vías biliares extrahepáticas. En estos casos, la correcta indicación de exámenes paraclínicos pertinentes (ultrasonografía, colangiografía percutánea y biopsia hepática) permiten establecer el diagnóstico correcto.

Otros signos físicos incluyen ascitis, edema periférico, teleangectasias, eritema palmar y asterixis.

Todos estos signos sugieren enfermedad hepática, pero ninguno es patognomónico de hepatitis alcohólica. Cada vez es más aceptado que la hepatitis alcohólica aguda puede presentarse en ausencia de todo signo físico. Las anomalías de las pruebas bioquímicas de la función hepática pueden ser la única pista que conduzca al diagnóstico. La biopsia hepática es la única prueba concluyente del diagnóstico.

En enfermos con hepatitis alcohólica, se observan frecuentemente otros signos relacionados con el alcoholismo crónico: desnutrición, hipotrofia muscular, miopatía, atrofia testicular, neuropatía periférica y contractura de Dupuytren.

Exámenes de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio más frecuentes son la elevación de la bilirrubina, las transaminasas, la fosfatasa alcalina y los cambios hematológicos. La elevación de la bilirrubina frecuentemente es poco importante y las cifras de bilirrubina conjugada varían entre 1.3 y 5 mg/dl pero, en algunos casos, la elevación puede alcanzar hasta 30, 40 ó más mg/dl. La elevación de las transaminasas habitualmente es moderada, habitualmente en el rango de 500 unidades internacionales.

Llama la atención que, habitualmente, la transaminasa oxaloacética se encuentra por arriba de la transaminasa pirúvica, en proporción de 1 a 2 a 5, en contraste con la hepatitis viral, en que las cifras son más o menos semejantes. Se ha tratado de explicar esta diferencia en el aumento de ambas transaminasas por diversas razones, entre ellas un daño preferencial del alcohol sobre las mitocondrias, pero esta hipótesis no ha sido comprobada en forma adecuada.

Frecuentemente, la fosfatasa alcalina se encuentra elevada en la hepatitis alcohólica aguda (20 a 50 por ciento de los casos) y puede estar en relación con necrosis e inflamación de los conductos biliares intrahepáticos.

Los cambios en las proteínas del suero sanguíneo, con frecuencia, se relacionan con la coexistencia de

hepatitis alcohólica y cirrosis por alcoholismo. En estos casos, es frecuente la hipoalbuminemia con elevación de las globulinas.

El tiempo de protrombina alargado se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad y con el pronóstico. De hecho, se ha postulado que la mortalidad en enfermos en quienes el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina impiden practicar una biopsia hepática, es de 50 por ciento, en tanto que en aquellos enfermos en que la coagulación permite la práctica de biopsia hepática, la mortalidad es inferior al 10 por ciento.

Hay leucocitosis que, en ocasiones, llega a la reacción leucemoide. Frecuentemente, existe también neutrofilia que sugiere infección. El mecanismo de la leucocitosis aún no está bien aclarado, si bien se atribuyen estos cambios a necrosis hepatocelular.

III. BIOPSIA HEPATICA

PATRICIA ALONSO DE RUIZ*
HUMBERTO CRUZ-ORTÍZ

El consumo de bebidas alcohólicas está sumamente extendido en nuestra sociedad, a pesar de que produce serios daños a la salud, sobre todo lesiones hepáticas.

Es bien sabido que las lesiones hepáticas, debidas al consumo de alcohol, van desde la esteatosis, la llamada hepatitis alcohólica y en casos extremos, hasta la cirrosis hepática.

La biopsia efectuada en individuos alcohólicos es un procedimiento de gran utilidad, que da información valiosa respecto al tipo de lesión existente y que además, marca pautas para establecer los procedimientos terapéuticos a seguir. La biopsia hepática puede ser al través de una aguja, y a pesar de que sólo muestra una parte en 5 000 del parenquima hepático, es de gran valor ya que la lesión del órgano es difusa, por lo que la muestra obtenida tendrá que ser representativa. Si la biopsia se efectúa al través de peritoneoscopia o mejor aún, de laparotomía, además de que se podrá evaluar el aspecto exterior del hígado, el fragmento podrá ser de mayor tamaño.

* Académica numeraria. Unidad de Patología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

El manejo del material obtenido tendrá que ser ortodoxo y resulta fundamental efectuar la fijación inmediata en un medio adecuado, tal como solución salina de formol al 10 por ciento a pH neutro.

Si el fragmento es obtenido al través de una aguja, el cilindro deberá ser manejado con extremas precauciones, colocándolo inmediatamente en un papel de filtro para evitar su distorsión, o rotura o bien una retracción exagerada, antes de colocarlo en la solución fijadora.¹

La hematoxilina-eosina es la tinción más usada; otras coloraciones auxiliares, como la de Perles para identificar pigmento férrico; PAS para identificar bilis o lipofuscinas; y tinciones de retículo o Masson para resaltar la presencia de colágena, pueden ser utilizadas, si así se requiere.

Otro requisito indispensable para una buena interpretación morfológica es un corte delgado. Si el caso lo requiere, se puede recurrir al uso de la microscopía electrónica de transmisión o de alta resolución, que provee de cortes muy delgados y que es una técnica híbrida entre la microscopía electrónica y la óptica.

El primer cambio que se presenta en el individuo alcohólico, frecuentemente sin sintomatología clínica o pre-sintomática es la esteatosis, la que hace su aparición en forma de gotas finas en el citoplasma de los hepatocitos, desplazando el núcleo a la periferia. Estos cambios se deben a la acumulación de triglicéridos por falta de oxidación de ácidos grasos. No hay relación entre la cantidad de alcohol ingerida y el tiempo transcurrido con la aparición de este cambio. Pueden presentarse también cambios hidrópicos celulares,²⁻⁴ que al igual que la esteatosis son reversibles a corto plazo.

El siguiente cambio corresponde a la hepatitis alcohólica. En ella la gravedad de la sintomatología está asociada a los cambios hepáticos; el cuadro clínico corresponde casi siempre a ictericia, fiebre y ascitis. Todo alcohólico presenta esteatosis en alguna fase de su alcoholismo, pero sólo de 25 a 50 por ciento de los pacientes con largo tiempo de evolución, exhiben las lesiones características de la hepatitis alcohólica,² la cual ensombrece el pronóstico del paciente, pues tiene una mortalidad del 30 por ciento.

El hígado se agranda y es blando. Los hepatocitos están hinchados, (fig. 1), con gotas de grasa, y en la gran mayoría de los casos contienen un material granular eosinófilo intracitoplásmico, que se conoce con el nombre de hialino de Mallory o hialino alcohólico, (fig. 2). Hay además polimorfocelulares rodeando a los hepatocitos y a los sinusoides. En esta fase puede haber engrosamiento mínimo de las paredes de las venas centrales y sinusoidales (fig. 3), así como áreas de necrosis generalmente centro-lobulillar y colestasis con células de Kupffer prominentes.

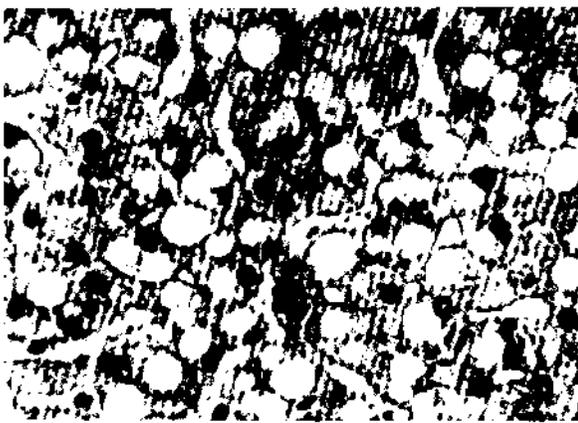


Figura 1. Los hepatocitos muestran dilatación y vacuolación del citoplasma, por depósito de lípidos. HIE X 175.

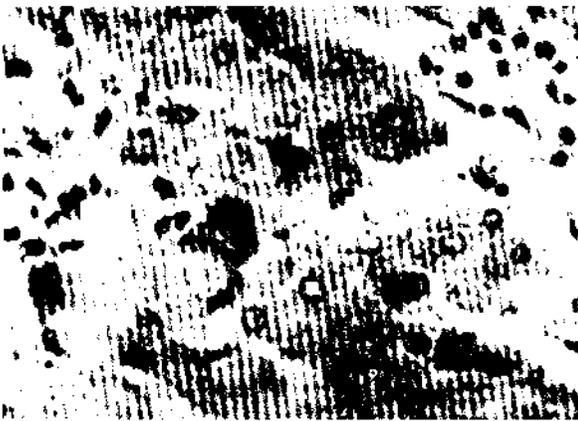


Figura 2. Dos hepatocitos que muestran, en su citoplasma, hialino alcohólico de Mallory XE X 175.

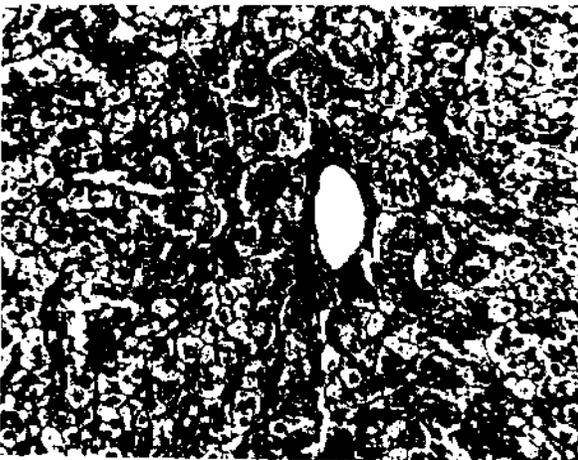


Figura 3. En la parte central se encuentra la vena centro lobulillar con engrosamiento de su pared, que se extiende a los sinusoides. XIE X 125.

El hialino de Mallory dista mucho de ser característico de la hepatitis alcohólica, ya que hay por lo menos 21 circunstancias en las cuales puede aparecer. Estudios con microscopía electrónica, electroforesis de proteínas y determinantes antigénicos, demuestran que corresponde a filamentos intermedios parecidos a queratina,⁵ citoqueratina en especial, con pesos moleculares de 41 000 a 48 000 que corresponden a constituyentes normales de la célula hepática. Se ha supuesto, sin comprobarlo a satisfacción, que esta forma de queratinización patológica sea secundaria a deficiencia de vitamina A, común en alcohólicos crónicos.

El tercer cambio que se observa en estos pacientes es la necrosis hialina esclerosante,⁶ constituida por cambios hidrópicos acentuados y necrosis hialina de localización centrolobulillar, con aparición de numerosos neutrófilos en los sinusoides y alrededor de las células muertas. Existe además depósito de colágena en las áreas centrolobulillares, con obliteración de venas y sinusoides centrales; este cuadro histológico cambia de acuerdo con la secuencia biológica que ocurre después de la muerte celular en el hígado. Al desaparecer las células necróticas, el tejido conectivo se condensa y hay poca respuesta regenerativa. Es de señalar que estos cambios pueden ser regresivos, ya que en algunos casos, el implantarse un régimen de abstinencia alcohólica y medidas médicas adecuadas, los depósitos de tejido conjuntivo desaparecen.

REFERENCIAS

1. SCHEVER, P.J.: *Liver biopsy interpretation*. 2a. ed. Londres. Bailliere, Tindall and Cassell. 1968, pág. 4.
2. BECKETT, A.G.; LIVINGSTONE, A.V.; HILL, K.R.: *Acute alcoholic hepatitis*. Brit. Med. J. 1961; 28:1113.
3. RUBIN, E.; LIEBER, C. S.: *Fatty liver. Alcoholic hepatitis and cirrhosis produced by alcohol in primates*. New Engl. J. Med. 1974; 290:128.
4. STRAHLMAN, E.R.: *Clinical conferences at the Johns Hopkins Hospital. Alcoholic hepatitis*. Johns Hopk. Med. J. 1982; 150:65.
4. AGUIRRE, J.: *La patología del citoesqueleto*. Patología (Méx). 1985; 23:283.
6. EDMONSON, H.A.; PETERS, R.L.; REYNOLDS, T.B.; KUZMA, O.T.: *Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic*. Ann. Int. Med. 1961; 59:646.
7. LIEBER, C.S.: *Precursor lesions of cirrhosis*. Medical Council en Alcoholism. Londres. Pergamon Press. 1983.

IV. MANEJO TERAPEUTICO

DAVID KERSHENOBICH*

El tratamiento de la hepatitis alcohólica puede dividirse en dos aspectos: a) medidas generales y b) tratamiento específico. Mientras que en las primeras existe acuerdo más o menos general, el tratamiento específico es motivo de controversia.

Medidas generales

La intensidad dependerá directamente de la gravedad de la hepatitis alcohólica. En todos los casos se considera que es esencial la abstinencia, medida a la que responden bien los casos moderados. El reposo absoluto sólo es necesario en los casos graves, generalmente aquellos que requieren de hospitalización.

Se acostumbra prescribir una dieta alta en calorías y rica en proteínas, pero es importante reconocer que en las fases agudas, lo más común es que el paciente sólo ingiera entre 400 y 1,000 kilocalorías por día.

Tratamiento específico

Hasta la fecha no se cuenta con medidas terapéuticas específicas para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. De las distintas medidas que se han propuesto, aquellas que han sido evaluadas en estudios clínicos controlados incluyen:

- a) Corticosteroides.
- b) Propiltiouracilo.
- c) Insulina, glucagon.
- d) Hiperalimentación con aminoácidos.
- e) Colchicina.

a) *Corticoesteroides.* Su uso inicial en el tratamiento de la hepatitis alcohólica fue empírico. Posteriormente se han postulado, como posibles mecanismos de utilidad, su acción antiinflamatoria, la disminución en el depósito de colágena, supresión de mecanismos inmunes de daño hepático, y estimulación del apetito. Los resultados de distintos estudios, que analizan un total de 155 pacientes tratados con corticoesteroides y 171 pacientes controles tratados con placebo, muestran que el porcentaje de mortalidad fue muy semejante en los dos grupos. Todos estos pacientes sufrían formas avanzadas de

la enfermedad, lo que subraya la importancia de definir adecuadamente los criterios de inclusión, ya que la mortalidad varía en relación directa a la gravedad de la hepatitis. Algunos autores han sugerido que la existencia de encefalopatía pudiera ser un factor importante, pero la mortalidad es la misma en los tratados con corticosteroides que en lo que son manejados con placebo. Es decir, a la fecha no existe evidencia satisfactoria, a favor del empleo de corticosteroides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

b) *Propiltiouracilo.* Ya que estudios experimentales sugirieron que el propiltiouracilo podría prevenir la necrosis hepática perivenular en roedores alimentados con alcohol, este hecho llevó a evaluar el empleo de esta sustancia en el tratamiento de la hepatitis alcohólica en seres humanos, máxime que en ellos el daño hepático posee un componente hipóxico.

Se ha descrito una reducida concentración plasmática de triyodotironina (T_3) y normal de tiroxina en pacientes con hepatitis alcohólica; mientras más importante es la disminución de la concentración de T_3 , mayor es la mortalidad a largo plazo. Sin embargo, en estudios controlados no se ha demostrado que la administración de 300 mg/día de propiltiouracilo modifique los porcentajes de mortalidad o cambie la frecuencia y tipo de complicaciones.

Quizá este tratamiento podría ser útil durante los episodios de ingestión aguda, de alcohol, cuando supuestamente está ocurriendo el daño hepático por hipoxia.

c) *Insulina-glucagon.* Con el propósito de estimular la regeneración hepática, se ha administrado insulina y glucagon (0.2 mg/h) diluidos en 200 ml de solución glucosada al 5 por ciento, a pacientes con hepatitis alcohólica. No se ha observado diferencia en el por ciento de mortalidad, ni en la frecuencia de complicaciones.

d) *Hiperalimentación con aminoácidos.* Debido a que la prevalencia de desnutrición en pacientes con hepatitis alcohólica grave es cercana al 100 por ciento y que estos pacientes difícilmente ingieren un aporte proteico adecuado, se ha intentado resolver este problema mediante el uso de programas de hiperalimentación. Estos han variado en cuanto a cantidad total de calorías, gramos de proteínas y mezclas de aminoácidos. Se ha informado mejoría en las concentraciones de albúmina y disminución en los valores de bilirrubina del suero, pero no se han modificado los por cientos de mortalidad, además de que es ésta una forma muy cara de tratamiento.

e) *Colchicina.* La utilidad de la colchicina en la hepatitis alcohólica no está aún bien definida. Su empleo se basa fundamentalmente en las propiedades antiinflamatorias y antifibrogénicas de la colchicina y la probable relación que existe entre

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

estos dos procesos en la patogenia del daño hepático por alcohol.

Pronóstico

Los siguientes datos clínicos, de laboratorio e histológicos se han asociado a una mayor mortalidad por hepatitis alcohólica: ascitis, tiempo de protrombina alargado, hepatitis alcohólica grave (crónica agresiva), hallazgo de fibrosis importante o cirrosis en la biopsia de hígado; encefalopatía; niveles bajos de albúmina (menos de 2.5 g/dl), bilirrubina elevada (arriba de 5 mg/dl) y anemia (hematocrito menor a 30 por ciento).

En el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" cuando las pruebas de coagulación eran normales, la letalidad fue superior al 60 por ciento.

Aproximadamente una quinta parte de los pacientes con hepatitis alcohólica tienen cirrosis establecida en el momento del diagnóstico inicial. La mitad de los pacientes que no tenían cirrosis al tiempo del diagnóstico inicial, continúan con hepatitis alcohólica crónica persistente. Estudiados con biopsias seriadas 10 por ciento de ellos, los que permanecen abstemios recuperan una arquitectura hepática normal; 33 a 40 por ciento exhiben hepatitis alcohólica agresiva crónica y desarrollan cirrosis en el curso de tres años; 10 a 15 por ciento desarrollan enfermedad fulminante y fallecen; otros 5 a 10 por ciento mueren después de una enfermedad prolongada.

Las complicaciones tales como encefalopatía, sangrado o retención de líquidos se tratan con medidas de sostén. Su control disminuye la morbilidad de la hepatitis alcohólica.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. SENIOR, J.R.: Ethanol and liver disease, *Postgrad. Med.* 1967; 41:65.
2. RUBIN, E. LIEBER, C.: *Alcohol-Induced hepatic injury in non alcoholic volunteers.* N. Engl. J. Med. 1968; 278:869.
3. KATER, R.M.H.; CURILII, N.; IBER, F.L.: *Differences in the rate of ethanol metabolism in recently drinking subjects.* Am. J. Clin. Nut. 1969; 22:1608.
4. SEIXAS, F.A.; WILLIAMS, K.; EGGLESTON, S.: *Medical consequences of alcoholism.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975; 252:1.
5. WOLPERT, E.; ROBLES, G.; POUCELL, S.; ROSEL, G.; VILLAREAL, E.; LARA, E.: *Hepatitis alcohólica aguda. Estudio comparativo de 50 enfermos con Hepatitis alcohólica y 50 con hepatitis viral.* Rev. Invest. Clin. (Méx.) 1978; 30: 3.
6. KERSHENOBICH, D.; ORILLAC, J.: *Alcohol e hígado.* Rev. Gastroent. Mex. 1982; 47:149.
7. SHERLOCK, S.: *Alcohol and disease.* Br. Med. Bull. 1982; 28:1.
8. PETERS, T.J.: *Ethanol metabolism.* Br. Med. Bull. 1982; 38:17.

9. LIEBER, C.S.: *Medical disorders of alcoholism. Pathogenesis and treatment.* Filadelfia, W.B. Saunders Co. 1982.
10. HALL, P.: *Alcoholic liver disease, Pathobiology, epidemiology and clinical aspects.* Nueva York, John Wiley & Sons. 1985.

V. USO DE ANTIFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

ARMANDO DÍAZ-BELMONT
JORGE ESCOTTO-VELÁZQUEZ

Ante la imposibilidad, de obtener mejoras terapéuticas que disminuyan el proceso inflamatorio y necrótico que desencadena la producción de fibrosis, se pretende demostrar la utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos, ya que la terapéutica con regímenes alimenticios, vitaminas, aminoácidos parenterales, corticosteroides, esteroides androgénicos anabólicos, propiltiouracilo, insulina y glucagon, D-Penicilamina, colchicina, y otras, no ha dado resultados satisfactorios.

El hecho fortuito de haber administrado piroxicam a un sujeto con artropatía dolorosa y observar que mejoraba de manera muy evidente de una hepatitis tóxica alcohólica concomitante, decidió a uno de nosotros a utilizar este fármaco, en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

El piroxicam bloquea la ciclo-oxigenasa, enzima que se requiere para formar prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. También disminuye la migración de monocitos, linfocitos y quimiotaxis. Es además un inmunorregulador, que estabiliza la membrana de los lisosomas de los neutrófilos.

Se postuló la hipótesis de que al reducirse el proceso inflamatorio disminuiría la hipoxia tisular y la lactacidemia, y por lo tanto mejoraría la circulación en el tejido hepático. Al desaparecer los corto circuitos arterio-venosos ocasionados por la inflamación, se mejoraría la microcirculación y disminuiría la producción de sustancias vasoactivas, reduciéndose la producción de factores fibrógenos, la inflamación, la necrosis y la respuesta cicatrizal.

Ambos autores. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

Material y métodos

Se estudiaron 24 enfermos con hepatitis alcohólica sin cirrosis, los cuales fueron manejados mediante indicación de abstinencia de alcohol, dieta rica en carbohidratos y proteínas, así como empleo de espironolactona y furosemida, en el caso de presentar edema o ascitis, complementando esto con vitamínoterapia. Se dividieron en dos grupos de 12 enfermos cada uno: el grupo control, tratado con placebo y el segundo, con piroxicam a dosis de 20 mg diarios, por 60 días; con observaciones clínicas y de laboratorio al inicio y a los 15, 30 y 60 días, se registraron las dimensiones del hígado en centímetros, el grado de edema y de ascitis. Se dosificaron la bilirrubina directa, el tiempo de protombina y la transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO).

Los resultados fueron analizados mediante prueba de X^2 , con 2 grados de libertad y P menor de 0.01.

Resultados

Al inicio del estudio, en el grupo control el hígado medía, en promedio, 7.75 cm y en el grupo en estudio, 9 cm por abajo de la margen costal; a los 15 días disminuyó, en el primero, a 6.75 cm y en el segundo, a 5.5 cm; a los 30 días media 5.66 cm y 5 cm respectivamente; a los 60 días el hígado del grupo control rebasaba la margen costal por 2.5 cm, y el del grupo en estudio 0.16 cm (fig. 1).

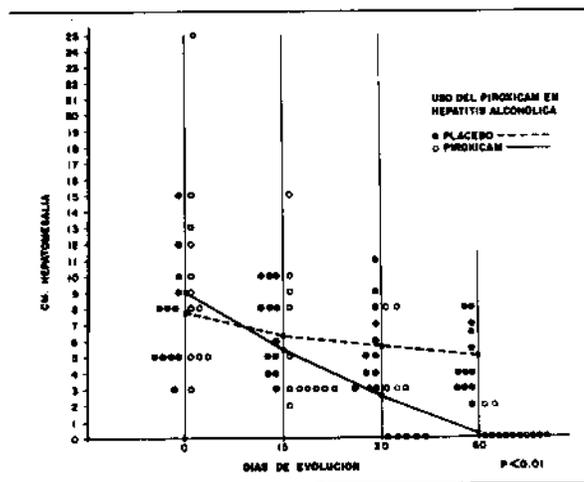


Figura 1

La ascitis se encontró en ocho enfermos del grupo control y en 10 del grupo en estudio, la cual no se modificó en el grupo control mientras que en el grupo en estudio desapareció a los 30 y 60 días; igual situación se presentó con el edema (fig. 2 y 3). Los ni-

veles de bilirrubina y de transaminasa oxaloacética, disminuyeron bruscamente a los 15 días del estudio en el grupo tratado con piroxicam, normalizándose a los 60 días.

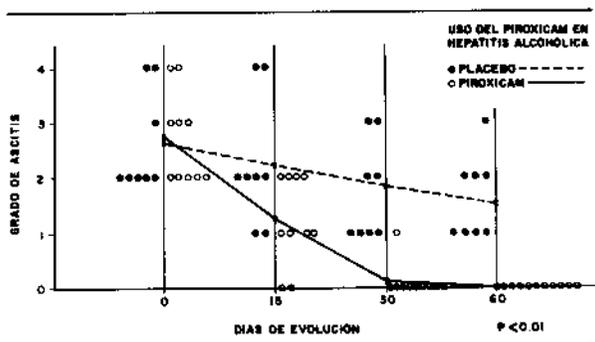


Figura 2

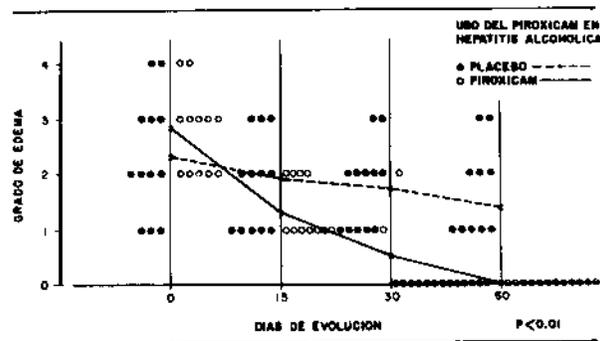


Figura 3

No ocurrió así con el grupo placebo, el cual a los 60 días exhibió 3.37 mg/dl de bilirrubina y 195 U/ml de TGO en promedio (fig. 4 y 5).

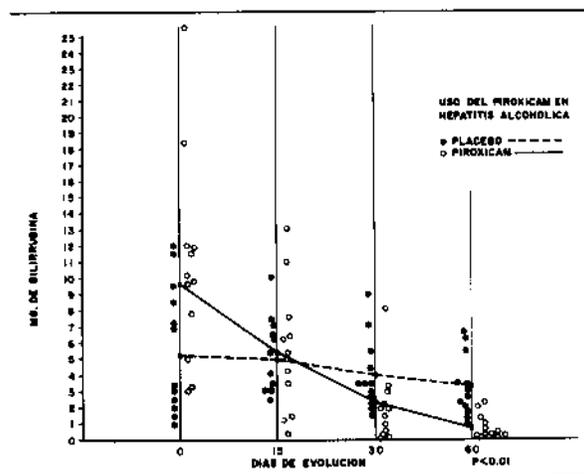


Figura 4

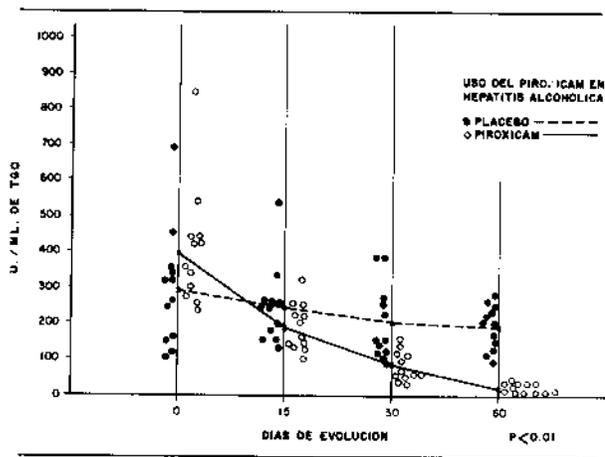


Figura 5

El tiempo de protrombina se encontró alargado al inicio del estudio, tanto en el grupo placebo (5.83 segundos como en el grupo tratado con piroxicam (4.04 segundos); se acortó a 4.33 y 0.33 segundos respectivamente a los 60 días (Fig. 6.)

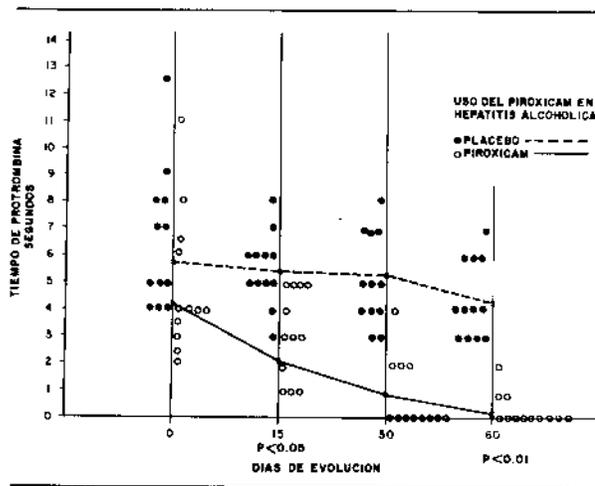


Figura 6

Discusión

Los resultados clínicos y de laboratorio muestran una notable diferencia en el grupo de los enfermos tratados con piroxicam, con P menor de 0.01; aun cuando la muestra es pequeña, estos hechos demuestran el beneficio que puede ofrecer el piroxicam, antiinflamatorio no esteroideo, en el manejo de la hepatitis alcohólica.

La mejoría en los datos clínicos y bioquímicos lograda con piroxicam, parecen confirmar la hipó-

tesis de que el medicamento es útil en el tratamiento de enfermos con hepatitis alcohólica. La mejoría del proceso inflamatorio podría lograr detener la evolución desafortunada de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. SHAW, S.; LIEBER, C.S.: *Effects of ethanol on nutritional status*. En: Hodges, R.E. Human Nutrition. Nueva York. Plenum Press. 1979. Pág. 293.
2. GALAMBOS, J.T.: *Alcoholic Hepatitis. Its Therapy and Prognosis*. En: Popper, H. y Schaffner, F., eds. Progress in Liver Disease. Nueva York. San Francisco y Londres. Grune and Stratton. Vol. 6. 1972. Pág. 567.
3. NASRALLA H.S.M. y GALAMBOS, J.T.: *Aminoacid Therapy of Alcoholic Hepatitis*. Lancet. 1980; 13:2:1276.
4. QUADE, F.: *Glucocorticoid in Liver Disease*. Acta Med. Scand. Supl. 500. 1969; 186:49.
5. PORTER, H.P.; SIMON, F.R.; POPE, C.E. y col.: *Corticosteroid Therapy in Severe Alcoholic Hepatitis*. N. Engl. J. Med. 1971; 284:1350.
6. REYNOLDS, T.B. y EDMONSSON, H.A.: *Alcoholic Hepatitis*. Ann. Intern. Med. 1971; 74:440.
7. CAMPRA, J.K.; HAMLIN, E.M.; KIRSHBAUM, R.J. y col.: *Prednisone Therapy of Acute Alcoholic Hepatitis*. Ann. Intern. Med. 1973; 79:625.
8. BLITZER, B.L.; MUTCHNICK, M.G.; JOSHI, P.H. y col.: *Adrenocorticosteroid Therapy in Alcoholic Hepatitis. A Prospective Double blind randomized Study*. Dig. Dis. 1977; 22:477.
9. THEODOSSI, A.; EDDLESTON, A.L. y WILLIAMS, R.: *Controlled trial of Methyl prednisolone therapy in severe acute Alcoholic Hepatitis*. Gut. 1982; 23:79.
10. WELLS, R.: *Prednisolone and Testosterone Propionate in Cirrhosis of the liver. A Controlled trial*. Lancet. 1960; 1416.
11. ORREGO, H.; KALANT, H.; ISRAEL, I. y col.: *Effect of Propylthiouracil in Treatment of Alcoholic Liver Disease*. Gastroenterology. 1977; 73:1237.
12. ORREGO, H.; KALANT, H.; ISRAEL, Y. y col.: *Effect of Short Term Therapy with Propylthiouracil Patients with Alcoholic Liver Disease*. Gastroenterology. 1979; 76:105.
13. MADDREY, R.H.; BOITNOTT, J.; IBER, F.L. y col.: *Gastroenterology*. 1981; 80b:1569.
14. RESNICK, R.H.; BOITNOTT, J.; IBER, F.L. y col.: *Preliminary Observations of D-penicillamine Therapy in acute Alcoholic Liver Disease*. Digestion. 1974; 11:257.
15. ROJKIND, M.; URIBE, M. y KERSHNOBICH, D.: *Colchicine and the Treatment of Liver Cirrhosis*. Lancet. 1973; I: 38.
16. HUSKISSON, E.C.: *Time Course of Action of Piroxicam*. Eur. J. Rheumatol. Inflammation. 1979; 3:29.
17. DONALD, O.; CASTELL, K.; KEVIN, D. y col.: *Estimation of Liver size by percussion in Normal Individuals*. Ann. Intern. Med. 1969; 70:1183.
18. SUROS, J.: *Semiología médica y técnica exploratoria*. México. Salvat. 1972.
19. MADDREY, W.C.; BOITNOTT, S.K.; MARSHALL, S.B. y col.: *Corticosteroid Therapy of Alcoholic Hepatitis*. Gastroenterology. 1978; 75:193.

VI. CONCLUSIONES

LUIS MARTÍN-ABREU

La posibilidad de que el mecanismo intermediario de desarrollo de la fibrosis en la historia natural de la cirrosis hepática alcohólica, puede ser limitado por la actividad de drogas antiinflamatorias, ha llevado a la clínica a utilizar diversos compuestos con esta acción entre los que sobresalen los glucocorticoides.

Como se ha visto en la exposición del Dr. Kershenobich, la revisión amplia de este asunto no es prometedora, los resultados son, en el mejor de los casos, cuestionables.

Los esfuerzos para encontrar otros caminos se ven asimismo en los trabajos de Rojkind y Kershenobich con sustancias de acción antifibrótica, con un componente antiinflamatorio como es la colchicina.

Nosotros no hemos traído a la Academia una solución al grave problema de la hepatopatía alcohólica, sino solo un intento más en la búsqueda de soluciones para disminuir el proceso inflamatorio y la subsiguiente fibrogenesis, factor irreparable hasta la fecha, que conduce al hígado a la enfermedad cirrótica.

Considerada la hepatitis alcohólica como un padecimiento potencialmente reversible, ningún esfuerzo es bastante.

Sabemos bien que el elemento terapéutico más importante es dejar de beber, condición que sólo se consigue al través de verdaderos esfuerzos de grupos de trabajo médico y paramédico; porque la acción médica aislada se limita generalmente a la prescripción de las medidas higiénicas, dietéticas y de fármacos que considera de mejor utilidad.

Con el interés puesto primordialmente en el desarrollo de mecanismos preventivos y terapéuticos que sean eficientes en el manejo de la enfermedad del hígado relacionada con la ingestión del alcohol, como académicos deseamos promover e integrar la formación de un grupo multidisciplinario dedicado al estudio y tratamiento de la hepatopatía alcohólica, que al estar auspiciado por esta Corporación, podría conjugar positivamente los esfuerzos de los diversos grupos que, en nuestro país, ya están llevando al cabo trabajos en este sentido.