ALCOHOL, NUTRICIÓN Y DAÑO HEPÁTICO ALCOHÓLICO

Daniel Bunout

Aproximadamente el 30% de los alcohólicos desarrollan un daño hepático como consecuencia de la ingesta excesiva del alcohol y no se conocen las razones de la mayor susceptibilidad de algunos individuos a presentar esta complicación. La búsqueda de posibles factores de riesgo para tener daño hepático alcohólico ha dado resultados variables.

Se ha pensado que la frecuencia de daño debería ser proporcional a la dosis total de alcohol ingerido por un individuo. Este hipótesis fue aparentemente confirmada por Leibel, quien publicó curvas demostrando una correlación casi perfecta entre la frecuencia de daño hepático y la dosis acumulativa de alcohol que un individuo ingiere durante su vida. Lamentablemente, éstas no han podido ser reproducidas por otros autores. Muchos han sugerido que el sexo es importante, ya que aparentemente las mujeres son más susceptibles al daño, sin embargo no existen estudios bien controlados que comprueben que las mujeres, a igual cantidad de alcohol ingerido, tengan efectivamente más daño. Los factores genéticos podrían influir y se han buscado marcadores HLA que pudieran relacionarse con el daño. Nuevamente, los resultados han sido negativos o dudosos. Asimismo se ha buscado una relación entre el polimorfismo genético para alcohol dehidrogenasa gástrica y predisposición a daño hepático, al metabolizarse alcohol en el primer paso por el estómago. Existe evidencia para pensar que quienes tienen isoformas de ADH gástricas con un Km bajo para alcohol podrán metabolizar más alcohol en el estómago con una consecuente menor llegada de etanol al hígado. La regulación genética de la aldehido

dehidrogenasa (ALDH) hepática también tiene importancia. Los orientales presentan, con una alta frecuencia una variante polimórfica de la ALDH2 que los hace metabolizar menos acetaldehído y tener reacciones de rubicundez facial similares a las observadas como consecuencia del uso de disulfirano. Ya que al acetaldehído se le ha atribuido un rol importante en la patogenia del daño hepático alcohólico, la mayor concentración de este compuesto que debieran tener estos sujetos podría darles alguna protección contra la generación de daño hepático, al limitar la ingesta de alcohol.

Finalmente, el estado nutritivo de los bebedores excesivos o los efectos nutrimentales del alcohol se han considerado un importante factor de riesgo en la génesis de daño hepático. De hecho, durante mucho tiempo se habló de la cirrosis hepática “alcohólico-nutricia” implicando en forma casi automática a la nutrición en la patogenia del daño alcohólico. Para conocer más acerca de la asociación entre nutrición y daño hepático por alcohol, se revisarán a continuación los efectos nutrimentales del alcohol, aspectos relevantes de la patogenia del daño hepático alcohólico y la posible asociación entre ambos aspectos.

EFFECTOS NUTRIMENTALES DEL ALCOHOL:

Una de las principales causas de desnutrición en adultos en países desarrollados es la ingesta excesiva de alcohol. Un alcohólico llega a reemplazar hasta el 60% de ingesta calórica por alcohol. Este compuesto aporta calorías pero, al parecer, la utilización de las calorías derivadas de alcohol es menos eficiente. Este fenómeno fue demostrado hace muchos años, al observar que individuos normales bajaban de peso si se

reemplazaban parte de sus calorías dietarias por alcohol. Posteriormente, experimentos en animales y humanos mostraron que el alcohol aumentaba la termogénesis. Además, el desplazamiento y malabsorción de nutrientes puede llevar a deficiencias específicas cuya importancia clínica puede ser variable. Dentro de éstas, la deficiencia de vitaminas del complejo B puede llevar a alteraciones del sensorio, neuropatía periférica y alteraciones cardíacas. La deficiencia de vitamina A puede causar alteraciones visuales y gonadales, y la deficiencia de zinc causar problemas inmunológicos.

Además, el alcohol distorsiona el metabolismo de prácticamente todos los nutrientes y las consecuencia de estas alteraciones pueden tener importancia en la génesis del daño hepático.

Hidratos de carbono:

Durante años, la única alteración del metabolismo de carbohidratos inducida por alcohol que se consideraba importante era la inhibición de la neoglucogénesis que podía conducir a hipoglicemias catastróficas. Sin embargo, el fenómeno que mas preocupa es la intolerancia a hidratos de carbono que desarrollan los pacientes alcohólicos.

Se ha observado que los alcohólicos tienen curvas de tolerancia a glucosa endovenosa alteradas cuya causa no es bien conocida. La existencia de resistencia periférica a insulina en estos individuos, medida utilizando la técnica de clamp de glucosa, ha sido demostrada por algunos autores y no por otros. Mas consistente ha sido el hallazgo de una inhibición de la secreción de insulina estimulada por glucosa, causada por el alcohol. Simultáneamente, el alcohol disminuye la producción hepática de glucosa, tanto en

alcohólicos como en individuos normales. En conclusión, el consumo excesivo de alcohol tiene un efecto diabetogénico, causado por una inhibición de la secreción de insulina y menos probablemente por un aumento de la resistencia periférica a esta hormona.

Proteínas:

El efecto global del consumo crónico de alcohol es provocar una pérdida de proteínas. La absorción de proteínas es inhibida a nivel intestinal por el alcohol y la excreción urinaria de nitrógeno aumenta.

Estudios efectuados en animales de experimentación y humanos han mostrado que el consumo de etanol lleva a balances nitrogenados negativos, los que incluso persisten así durante el período de abstinencia reciente. Los alcohólicos tienen un flujo de leucina aumentado al compararlos con sujetos normales. Estos hallazgos sugieren que además de la menor absorción, el consumo crónico de alcohol lleva a una mayor catabolismo proteico.

La causa de este mayor catabolismo no se conoce exactamente. Es posible que el alcohol actúe como un tóxico directo sobre las proteínas musculares dañándolas y produciendo una miopatía que se observa en casi el 50% de los alcohólicos cuando se busca dirigidamente. Es también posible que parte del efecto catabólico del alcoholismo se deba a efectos de citokinas sobre el músculo. El alcoholismo en humanos y animales induce la expresión de mRNA y la secreción de estos péptidos (vide infra).

Lípidos :

El alcohol inhibe la lipólisis reduciendo en forma marcada los niveles de ácidos grasos libres circulantes. Este efecto metabólico fue descrito hace más de 30 años y recientemente fue confirmado por nuestro grupo efectuando estudios de recambio de palmitato marcado. Se ha asociado esta reducción de la movilización de lípidos a la génesis del hígado graso alcohólico, sin embargo no hay evidencias concretas para efectuar este tipo de planteamiento.

Junto con la inhibición de la lipólisis el alcohol aumenta los niveles circulantes de cuerpos cetónicos, un efecto que parece paradójico pero que puede deberse a la conversión del acetato generado durante la metabolización de alcohol en acetoacetato y β hidroxibutirato. El aumento de cuerpos cetónicos es difícil de detectar en clínica ya que ocurre a expensas del β hidroxibutirato, debido a que la relación NADH:NAD aumenta y se tienden a acumular metabolitos reducidos. Este último compuesto que no es detectado por las cintas reactivas para cetonas. La cetosis alcohólica puede ser una causa de acidosis metabólica en alcohólicos en abstinencia reciente, que se debe tener presente.

El consumo de alcohol también afecta los niveles de lípidos séricos, observándose aumento de niveles de triglicéridos que vuelven rápidamente a lo normal con la abstinencia. El mecanismo de aumento de triglicéridos no se conoce, pero se sabe que el aclaramiento por la lipoproteína lipasa no se altera por alcohol. Posiblemente, este efecto se debe a un aumento de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado. Además, debemos recordar que el consumo moderado de alcohol aumenta los niveles de HDL colesterol.

El metabolismo de ácidos grasos también se altera con alcohol. Tanto en animales de experimentación como en humanos, el alcohol cambia la composición de ácidos grasos de lípidos de diversos tejidos en forma relativamente constante, observándose un aumento de los ácidos grasos saturados y una disminución de los poliinsaturados (vide infra).

DAÑO HEPÁTICO POR ALCOHOL :

Existe consenso en que uno de los mecanismos centrales que lleva a la génesis de daño hepático por alcohol es la inducción del sistema microsomal metabolizador de drogas, específicamente el citocromo P 450 IIE1 (CYP2E1).

Una observación clásica es que tanto animales como humanos que consumen alcohol por períodos prolongados aumentan la velocidad de depuración de esta sustancia. Inicialmente se postuló que el aumento de la depuración podría deberse a una mayor reoxidación de NADH, derivada de una activación de la Na^+/K^+ ATPasa de membrana del hepatocito. Los estudios posteriores no han podido comprobar esta hipótesis y actualmente se piensa que el mecanismo más importante para explicar el aumento del metabolismo del alcohol es la inducción del CYP2E1. Existen numerosas evidencias experimentales y clínicas que este citocromo es específicamente inducido por el consumo crónico de alcohol. Las consecuencias de esta inducción que pueden llevar a daño hepático son múltiples :

1. **Hipoxia centrolobulillar :** La necrosis de hepatocitos que ocurre con el consumo hepático de alcohol es predominantemente centrolobulillar, zona donde la disponibilidad de oxígeno es limitada. Es en esta misma zona donde se expresa con mayor intensidad el CYP2E1, por lo que se metaboliza más

alcohol, se requiere más oxígeno y se llega a niveles de hipoxia. El efecto de la falta de oxígeno sobre el hígado ha sido estudiado con modelos de ratas expuestas a ambientes hipóxicos e inducción de anemia para generar daño hepático por alcohol. Recientemente, se ha mostrado que ratas alimentadas por vía intragástrica con dietas que contienen alcohol tienen evidencias histoquímicas de hipoxia centrolobulillar. En humanos, se ha observado que los alcohólicos con mayor daño hepático tienen niveles menores de oxígeno en la vena suprahepática y que el tratamiento con propiltiouracilo, que disminuye el consumo hepático de oxígeno, reduce la mortalidad por daño hepático en alcohólicos.

2. **Peroxidación:** La administración crónica de etanol aumenta los niveles de MDA, dienos conjugados en lípidos de membranas microsomales y productos de peroxidación como el 4 hidroxinonenal en microsomas de células hepáticas. El alcohol per se actúa como antioxidante, como ha sido demostrado en experimentos in vitro e in vivo con ratas alcohólicas, por lo que el aumento de peroxidación depende de la mayor generación de radicales libres durante su metabolización y de una reducción de los sistemas antioxidantes. La metabolización de alcohol por las oxidasas de función múltiple que componen el CYP2E1, puede generar radicales de oxígeno que desencadenarán fenómenos peroxidativos. El uso de anticuerpos monoclonales anti CYP2E1 evita el aumento de MDA en microsomas aislados de ratas alcohólicas. Estos fenómenos peroxidativos pueden potenciarse por el hierro, metal cuya acumulación en el hígado puede ser potenciada por el alcohol. La oxidación de alcohol por la alcohol dehidrogenasa lleva a una producción excesiva de peróxido de hidrógeno también

generando, por lo tanto, fenómenos peroxidativos. El aumento de la razón NADH:NAD puede aumentar la producción mitocondrial de radicales superóxido al aumentar el flujo de electrones a través de la cadena respiratoria de transporte de electrones. En hígados perfundidos, es posible bloquear la peroxidación con 4 metil pirazol, un inhibidor de la alcohol dehidrogenasa. En cuanto a sistemas antioxidantes, la depleción de glutatión reducido, observado en animales y humanos alcohólicos también puede potenciar la peroxidación. También hay evidencias que los niveles intracelulares de vitamina E disminuyen como consecuencia del alcohol, por un posible defecto en el transporte a través de la membrana celular. Los radicales libres generados pueden dañar directamente las membranas al atacar a sus componentes lipídicos. Además, productos de peroxidación como radicales hidroxietilo pueden formar aductos inmunogénicos que causen citotoxicidad mediada por anticuerpos. Finalmente, los radicales libres podrían dañar las mitocondrias, reduciendo la β oxidación de ácidos grasos y contribuyendo a la génesis de esteatosis hepática.

3. **Aumento de concentración de metabolitos del alcohol:** Es posible que el daño por inducción microsomal sea una consecuencia del aumento de niveles circulantes de algunos metabolitos del alcohol. El más estudiado ha sido el acetaldehído, cuyos niveles plasmáticos son difíciles de medir. Esta dificultad se traduce en las múltiples publicaciones que muestran resultados diametralmente opuestos en relación a niveles de acetaldehído en alcohólicos. Mientras que algunos autores informa de niveles más altos que en

individuos normales, otros no encuentran aumento y nosotros hemos encontrado niveles marginalmente menores. El hallazgo que ha sido relativamente constante ha sido la presencia de anticuerpos circulantes en contra de aductos de acetaldehído con hemoglobina. La presencia de estos anticuerpos es más frecuente en alcohólicos con daño hepático por lo que se ha postulado que el efecto tóxico del alcohol en el hígado podría ser mediado inmunológicamente. Esta hipótesis ha motivado el resurgimiento del uso de corticoides en la hepatitis alcohólica, con resultados bastante desalentadores. Otro metabolito con efectos metabólicos deletéreos es el acetato. La inhibición de la lipólisis que causa la ingesta de alcohol es directamente dependiente de los niveles de acetato que se producen, esta menor movilización de lípidos podría contribuir a la génesis de esteatosis. El acetato además puede inhibir la oxidación muscular de glucosa, contribuyendo a la intolerancia a hidratos de carbono.

NUTRICIÓN Y DAÑO HEPÁTICO ALCOHÓLICO:

No existen evidencias para plantear que los alcohólicos desnutridos tienen más riesgo de desarrollar un daño hepático alcohólico. Lo que sí es claro es que la insuficiencia hepática causa desnutrición y emaciación por una serie de causas que van desde anorexia hasta alteraciones metabólicas específicas que provocan un estado hipercatabólico. Existe una relación directa entre el grado de insuficiencia hepática y la magnitud de la desnutrición en pacientes con daño hepático alcohólico. Este fenómeno se presta para confusiones al considerar a la desnutrición una causa y no una consecuencia de daño hepático alcohólico. Es posible desarrollar daño hepático alcohólico en

monos con una dieta completamente balanceada y sin provocar desnutrición, como lo ha comprobado Lieber et al. Los únicos experimentos en animales con manipulaciones nutricionales que provocan daño hepático son aquellos que provocan una deficiencia de colina, condición que también provoca una inducción microsomal similar a la de la ingesta crónica de etanol.

Dado que la insuficiencia hepática tiene un notable efecto sobre el estado nutritivo de los alcohólicos ha sido difícil diseñar experimentos para ver el efecto del estado nutritivo en la génesis del daño. En este sentido, nosotros hemos trabajado con alcohólicos que consultan por su alcoholismo y no por complicaciones médicas. Al efectuar biopsias hepáticas a esos individuos, hemos observado que casi el 30% tiene un daño hepático histológico severo a pesar de la ausencia de estigmas clínicos o de laboratorio de daño hepático. Pensamos que estos individuos constituyen una población ideal para estudiar los posibles factores precursores de daño, ya que aún no han sufrido las consecuencias metabólicas de la insuficiencia hepática.

Obesidad y daño hepático alcohólico:

Desde hace años, nuestro grupo ha investigado la asociación entre el estado nutritivo de alcohólicos y la presencia de daño hepático. Al estudiar pacientes con las características antes descritas, confirmamos la severa distorsión de la dieta de los pacientes alcohólicos, pero no encontramos ninguna relación entre la baja ingesta de algún nutriente específico y la presencia de daño. Sin embargo, lo que llamó la atención es que los alcohólicos obesos tenían alteraciones histológicas más severas y que la incidencia de hepatitis alcohólica o cirrosis en sujetos con un peso sobre el 120% de ideal,

casi duplicaba la de pacientes con un peso normal o bajo. Posteriormente, en un mayor número de pacientes y analizando otras variables que pudieran tener importancia en la génesis de la enfermedad hepática alcohólica utilizando análisis multivariados, confirmamos que el sobrepeso era un predictor independiente y significativo de la presencia de daño. Recientemente, Naveau et al han encontrado igual asociación entre obesidad y daño hepático, confirmando nuestra observación. Ellos estudiaron la asociación entre el sobrepeso presente en los últimos 10 años y el riesgo de desarrollar cirrosis o hepatitis alcohólica en más de mil pacientes alcohólicos. Encontraron que la historia de obesidad confiere un riesgo 2.5 a 3 veces superior para desarrollar lesiones hepáticas.

Hemos intentado buscar asociaciones entre el presencia de obesidad y mecanismos patogénicos de daño hepático. Un antecedente importante para iniciar esta búsqueda lo constituía la llamada esteatohepatitis no alcohólica. Esta condición clínica se observa en diabéticos y obesos y tiene características histológicas indistinguibles del daño hepático por alcohol, con presencia de esteatosis, necrosis peri central y presencia de sustancia de Mallory. Se ha considerado que la esteatohepatitis no alcohólica tiene una evolución benigna con escasa progresión del daño hacia insuficiencia hepática severa o cirrosis clínicamente evidente. Sin embargo se describen evoluciones graves, especialmente después de ayunos prolongados para bajar de peso. Específicamente, un porcentaje de pacientes que eran sometidos a bypass yeyunoileal para reducción de peso morían debido a un cuadro indistinguible de la hepatitis alcohólica.

Este cuadro nos llevó inicialmente a buscar alteraciones metabólicas que fueran compartidas por obesos, diabéticos tipo 2 y alcohólicos. Una de éstas es la intolerancia a hidratos de carbono, presente en los tres grupos de pacientes. Sin embargo, como se dijo antes, las causas que llevan a esta intolerancia son diferentes en alcohólicos. Mientras que en obesos y diabéticos la resistencia a insulina juega un rol central, en los alcohólicos ésta se debe probablemente a una menor secreción de insulina. La única asociación patogénica que pudiera especularse a partir de estos datos es que la reducción de los niveles de insulina en alcohólicos bloquearían el efecto inhibitor de esta hormona sobre el CYP2E1.

Las citokinas pro inflamatorias (factor de necrosis tumoral α e interleukina 1 β) también se han relacionado a la patogenia del daño hepático alcohólico. El alcohol in vitro inhibe la secreción de linfocinas por monocitos en cultivo pero la parecer el efecto in vivo es diferente. La células de Kupfer se activan en animales que consumen alcohol en forma crónica y la expresión de mRNA para la síntesis de linfocinas proinflamatorias aumenta. Las células de Kupfer pueden activarse debido a estrés oxidativo o por una mayor absorción de endotoxinas desde el intestino. Se han investigado cambios en la permeabilidad intestinal en alcohólicos, encontrándose resultados dispares. Asimismo no ha sido universal el hallazgo de niveles de endotoxinas elevado en estos sujetos. Las linfocinas pueden dañar al hígado al estimular las células estrelladas a generar fibrogénesis, a aumentar la migración de células inflamatorias al parénquima hepático o alterar la microcirculación. Se ha demostrado que la interleukina 1 puede estimular a fibroblastos en cultivo. Asimismo, tanto la interleukina 1 como el factor de necrosis tumoral estimulan la lipogénesis

hepática, fenómeno que podría contribuir a la esteatosis secundaria al consumo de alcohol.

La relación entre obesidad y aumento de secreción de linfocinas se basa en dos evidencias. Se ha demostrado que el tejido adiposo puede expresar RNA para la síntesis de TNF α y que esta expresión es directamente proporcional al grado de adiposidad en sujetos no alcohólicos. Nosotros hemos estudiado la secreción *in vitro* de linfocinas por monocitos de alcohólicos en cultivo, encontrando una correlación positiva entre la secreción de interleukina 1 β y el porcentaje de grasa corporal de estos individuos. Similar correlación observamos con el grado de daño hepático histológico de estos individuos. Es posible entonces que los obesos sintetizen mayores cantidades de estos péptidos que a su vez contribuyan al daño hepático.

Otro aspecto que ha cobrado mucha importancia recientemente es la posibilidad que obesos y diabéticos tengan un mayor grado de inducción del CYP2E1 que individuos de peso normal. La evidencia proviene de animales de experimentación, que han mostrado que tanto la diabetes como la obesidad aumentan los niveles de CYP2E1, probablemente debido a una estabilización de las proteínas microsomales. Similarmente, el ayuno también puede inducir este sistema. Existe evidencia reciente que el CYP2E1 también está inducido en humanos obesos. La vía final común de todos estos fenómenos que provocan inducción microsomal es el aumento de los niveles de acetona, acetoacetato y β -hidroxibutirato, los cuales se correlacionan positivamente con el mRNA para CYP2E1.

Las correlaciones clínicas de estos hallazgos experimentales son múltiples e interesantes. Estudios recientes efectuados en nuestro grupo,

utilizando la metabolización de clorzoxazona como marcador clínico de inducción del CYP2E1, has mostrado que obesos tanto alcohólicos como no alcohólicos tienen una mayor inducción, al compararlos con individuos no alcohólicos de peso normal. Es posible postular entonces que tanto la obesidad como el alcoholismo actúan en forma sinérgica para inducir el citocromo. Más aún, la esteatohepatitis no alcohólica se puede agravar en obesos que ayunan y que por lo tanto tienen niveles de ketonas elevados. Como se dijo antes, el consumo de alcohol también aumenta los niveles de ketonas. Toda esta evidencia hace pensar que estos compuestos pueden tener una importancia fundamental en la inducción microsomal observada tanto en obesos como en alcohólicos.

Todas estas explicaciones patogénicas son aún altamente especulativas pero abren caminos de investigación, tanto clínica como experimental, para resolver mecanismos comunes por los cuales la obesidad y el alcoholismo pueden causar daño hepático.

ACIDOS GRASOS Y DAÑO HEPÁTICO:

Ha sido difícil contar con un modelo en ratas de daño hepático alcohólico. Es conocido que estos animales, cuando se les da alcohol como parte de dietas líquidas que ellos ingieren *ad libitum*, no desarrollan un daño hepático similar a que desarrollan los humanos. Inicialmente se logró generar necrosis por alcohol mediante la exposición de estos animales a ambientes hipóxicos o mediante la inducción de anemia, experimentos que sirvieron de base para postular la teoría hipóxica del daño hepático por alcohol. Sin embargo este modelo de daño no siempre era reproducible y en muchos laboratorios, no se logró provocar daño.

Posteriormente French y Tsukamoto propusieron un modelo de infusión intragástrica continua de alcohol en ratas, con lo que obtuvieron alcoholemias mayores a las obtenidas en otros modelos de administración de alcohol a ratas y lograron generar necrosis hepática. Desde entonces este modelo ha sido extensamente usado en investigación.

En este modelo de ratas alcohólicas, se ha observado que el tipo de ácidos grasos que se incluyen en la dieta son fundamentales para poder desarrollar daño hepático. Los animales cuya dieta contiene fundamentalmente ácidos grasos saturados no hacen daño mientras que éste se hace evidente cuando las grasas de la dieta tienen una cantidad importante de ácidos grasos poliinsaturados. Los motivos del mayor daño provocado por los ácidos grasos poliinsaturados pueden ser una mayor inducción del CYP2E1, una mayor peroxidación de estos ácidos grasos o una mayor generación de tromboxanos a partir de ácido araquidónico.

Como se ha dicho antes, existe una estrecha relación entre inducción microsomal y peroxidación. Los animales que reciben la dieta con etanol y ácidos grasos poliinsaturados presentan evidencias de inducción microsomal y mayor peroxidación de ácidos grasos. La administración de inhibidores del CYP2E1 bloquean ambos fenómenos. Asimismo, si se dan grasas saturadas a ratas que han estado con infusión intragástrica de alcohol, los niveles de dienos conjugados, los marcadores de inducción microsomal y el grado de daño hepático se recuperan en forma más rápida que en ratas a las que se les mantiene una dieta rica en grasas poliinsaturadas, a pesar de suspender el alcohol.

Otro de los hechos relativamente constantes en estos experimentos es una reducción de los niveles de ácido araquidónico (C 20:4) en lípidos del hígado, asociado a una disminución de la relación ac araquidónico/ac linoleico (C 20:4/C18:2). Existen diversas explicaciones para este fenómeno, las que se relacionan parcialmente con la génesis del daño hepático. Una de ellas es que el alcohol es un inhibidor de las $\Delta 5$ y $\Delta 6$ desaturasas, por lo que la síntesis de ácido araquidónico disminuye. Las otras opciones apuntan a una mayor degradación de ácido araquidónico hacia productos de peroxidación, basadas en una asociación inversa entre los niveles de ácido araquidónico hepático y niveles de dienos conjugados en microsomas. También se postula que podría aumentar la síntesis de tromboxano A_2 y B_2 , ambos metabolitos del ácido araquidónico. Estos compuestos podrían causar daño por sus efectos vasoconstrictores y agregantes plaquetarios, los que podrían agravar la hipoxia tisular hepática que ocurre con el alcohol. Experimentos recientes han demostrado que el uso de inhibidores de la síntesis o receptores de tromboxanos atenúan el daño hepático observado en ratas sometidas a infusión intragástrica de alcohol, simultáneamente reduciendo la expresión del factor de crecimiento tisular β (TGF β) y de TNF α . Se pueden formar también derivados hidroxilados de ácido araquidónico cuyos efectos, tales como la inhibición de la Na:K ATPasa podrían tener importancia.

Existen antecedentes contradictorios para estas observaciones. Lieber ha informado que la suplementación con *S*-adenosil metionina y una mezcla de fosfolípidos poliinsaturados puede prevenir el daño hepático causado por alcohol en monos. Este autor postula que la *S*-adenosil metionina actuaría como precursor de cisteína para la síntesis de glutatión, cuyos niveles el

alcohol disminuye y que los fosfolípidos contribuirían a recuperar los niveles de fosfatidilcolina hepáticos.

Lamentablemente, existen pocos antecedentes en humanos para corroborar los experimentos antes mencionados en ratas alcohólicas. Algunos autores han encontrado aumento de los niveles de ácidos grasos monoenoicos y reducción de los niveles de los niveles de ácidos grasos poliinsaturados en lípidos circulantes y hepáticos en alcohólicos. Nosotros hemos estudiado la composición de ácidos grasos de lípidos totales de biopsias hepáticas de pacientes alcohólicos. El ideal habría sido estudiar diversas fracciones lipídicas, pero la reducida cantidad de muestra de tejido que pudimos utilizar para estos experimentos (aproximadamente 20 mg) impidió este tipo de análisis. Al comparar alcohólicos sin daño hepático con pacientes con hepatitis alcohólica o cirrosis, observamos que los últimos tenían niveles mayores de ácido oleico (C 18:1), una razón C 18:1/C18:0 mayor y una razón C22:4/C 18:2 menor. Estos cambios son muy similares a los observados en modelos animales de alcoholismo, especialmente en aquellos que desarrollan daño hepático, lo que nos hace pensar que las modificaciones de composición de ácidos grasos en el hígado tienen una relación con la génesis de daño. El aumento de la razón C 18:1/C 18:0 puede reflejar un aumento de la actividad de la $\Delta 9$ desaturasa, como consecuencia de la inducción microsomal. La reducción de la relación C 20:4/C18:2 podría ser reflejo de los cambios metabólicos mencionados en el párrafo anterior. Finalmente la mayor saturación de ácidos grasos como consecuencia del consumo de alcohol o de la obesidad podría inhibir su incorporación a

triglicéridos. Esto fue demostrado por Mavrelis et al quienes observaron que tanto alcohólicos como obesos tenían niveles mayores de ácidos grasos libres tisulares hepáticos y que estos ácidos grasos libres tendían a ser mas saturados que aquellos ácidos grasos incorporados a triglicéridos. Estos autores plantean que los ácidos grasos libres podrían ser hepatotóxicos y con tribuir a explicar el daño hepático visto tanto en obesos como alcohólicos.

Todos estos experimentos empiezan a aclarar la patogenia del daño hepático alcohólico y la razón de la mayor susceptibilidad de los obesos a presentar esta enfermedad. Sin embargo falta por demostrar que obesos no alcohólicos con daño hepático tienen mas evidencias de peroxidación, tienen mas inducido el sistema microsomal y cambios específicos en los lípidos hepáticos que obesos sin daño. Se puede vislumbrar a futuro el desarrollo de terapias para reducir la inducción microsomal, la peroxidación o los cambios en ácidos grasos hepáticos que efectivamente reduzcan los efectos tóxicos del alcohol sobre el hígado. Hasta el momento sin embargo los estudios clínicos con antioxidantes han sido desalentadores. Por otra parte no hay evidencias que el disulfirano, potente inhibidor del CYP2E1, tenga algún efecto sobre el daño hepático por alcohol. Probablemente, los ensayos clínicos de terapias para la hepatopatía alcohólica han intentado resultados en etapas muy tardías del daño y se debe procurar prevenir el daño en alcohólicos cuando aún no hay evidencias clínicas de daño. El diseño de estos ensayos será engorroso y a largo plazo pero podrá dar mas luces acerca de esta enfermedad.