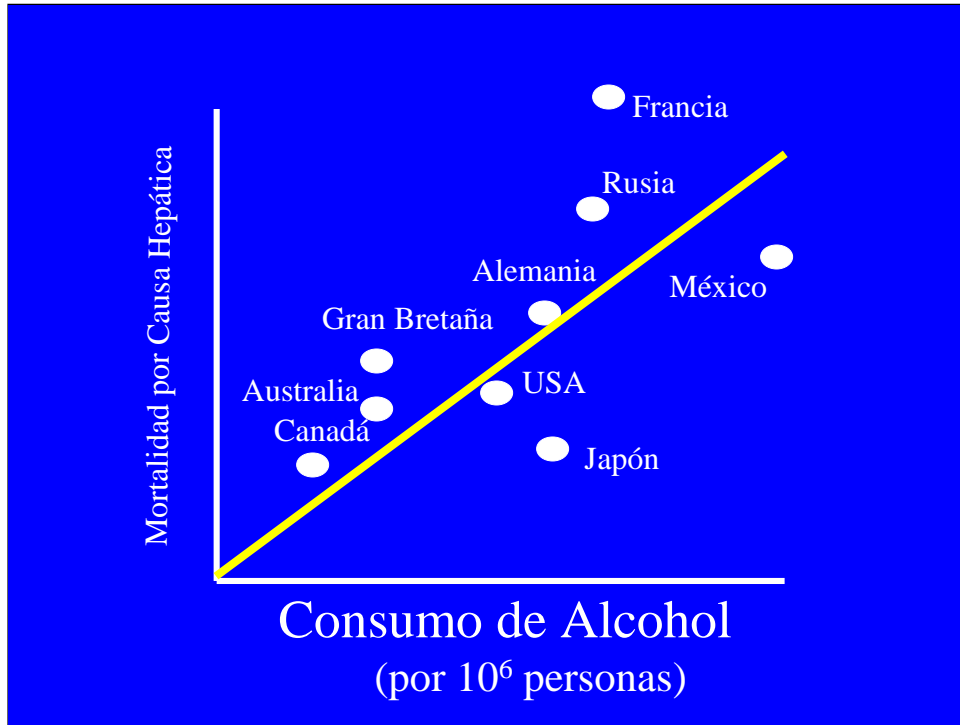


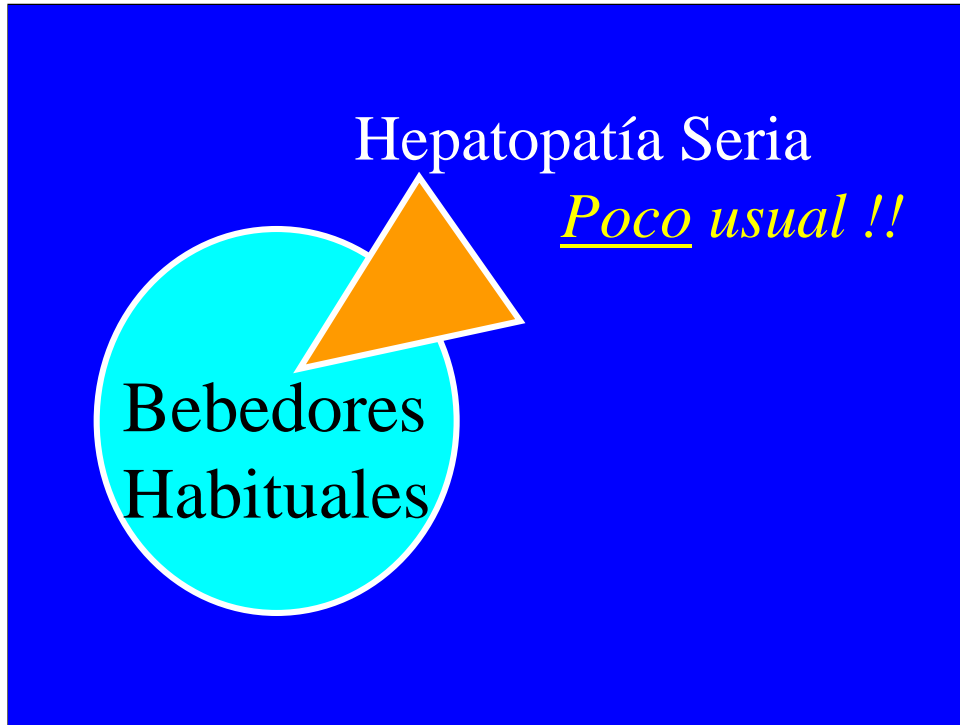
Hepatopatía Alcohólica

Anna Mae Diehl, MD
Johns Hopkins University
Baltimore MD
2001



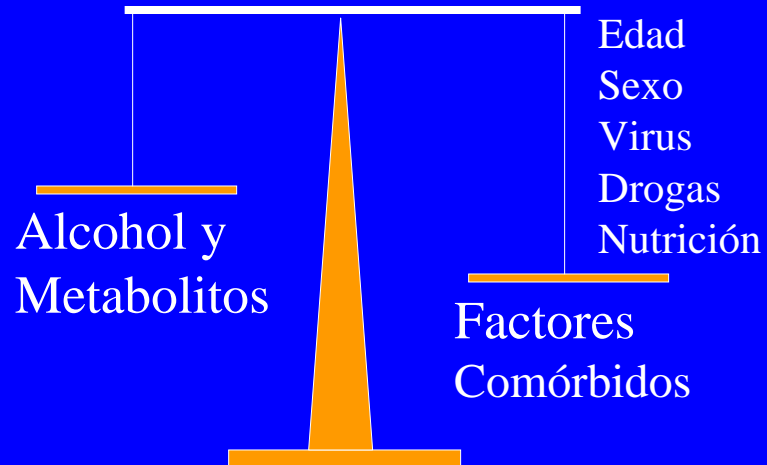
Epidemiología de la hepatopatía alcohólica.

El alcohol es una de las hepatotoxinas más conocidas. En muchas sociedades diferentes, las tasas de mortalidad por hepatopatías se correlacionan bien con el consumo per cápita de bebidas alcohólicas.

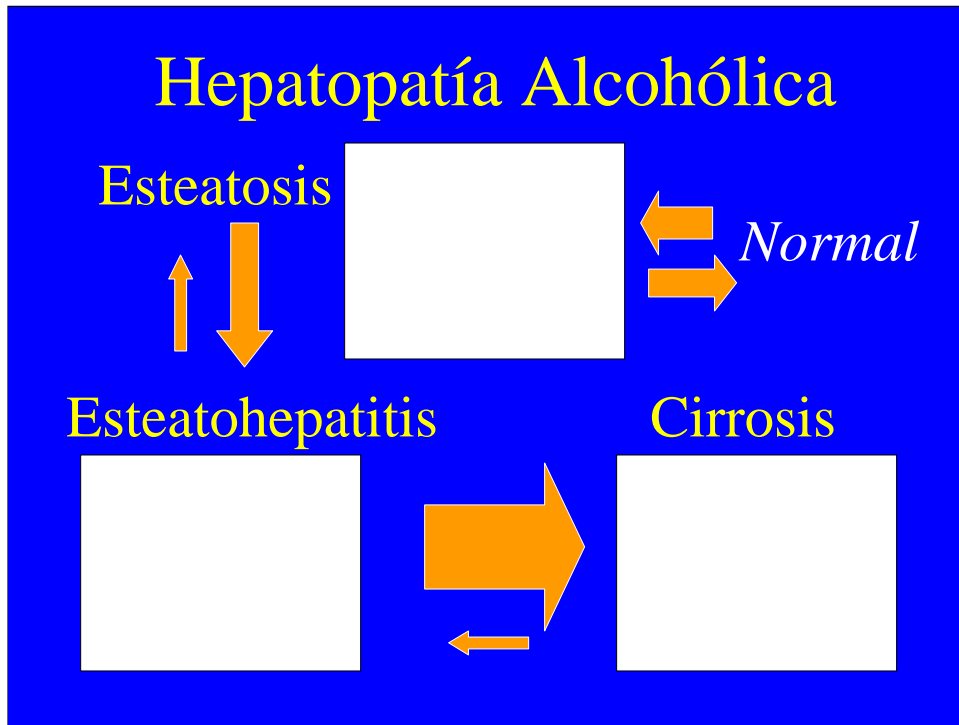


Aunque la ingesta de alcohol está relativamente generalizada, la mayoría de las personas que consume alcohol, incluso en grandes cantidades, no presentan una hepatopatía alcohólica seria.

Daño Hepático

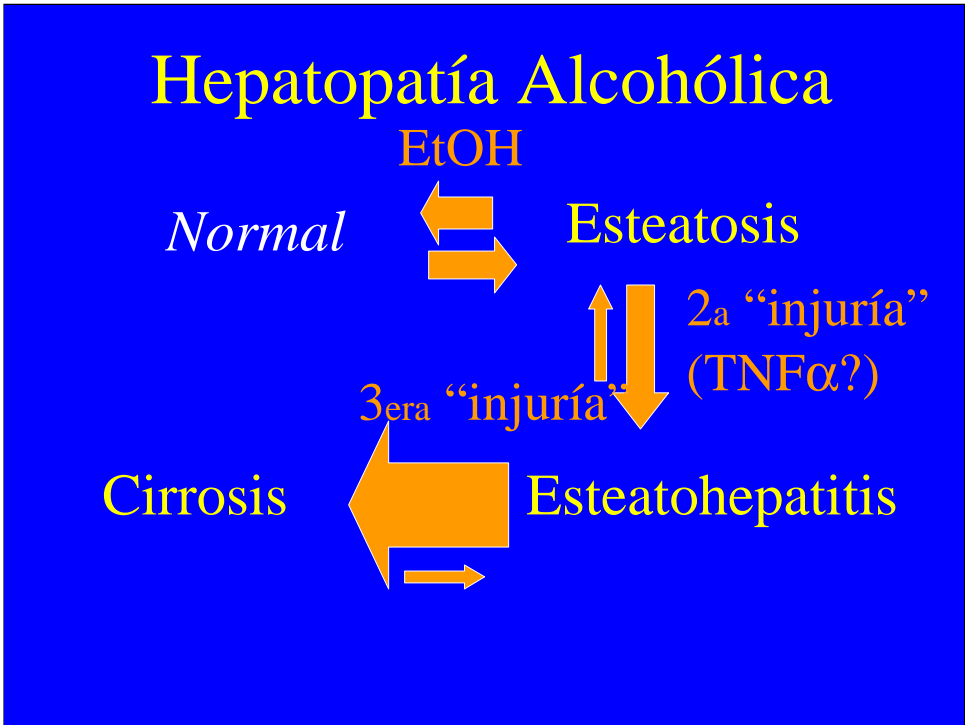


Esta observación indica que los factores del ambiente o del huésped influyen en la susceptibilidad de cada individuo a presentar una enfermedad hepática alcohólica. Las iniciativas para definir estos "factores de comorbilidad" se están convirtiendo en objetivo principal de los investigadores del campo del alcoholismo y deberían ayudar a clarificar los mecanismos que llevarían a que el alcohol dañe los hepatocitos.



Espectro histológico del hígado graso alcohólico

El consumo habitual de alcohol produce un espectro de enfermedades hepáticas, que va desde una simple esteatosis (hígado graso), en un extremo, hasta la cirrosis, en el otro. La esteatohepatitis, hepatopatía caracterizada por esteatosis hepática, inflamación y mayor grado de muerte de hepatocitos, es habitualmente una etapa intermedia entre el hígado graso simple y la cirrosis (diapositiva N°4). La esteatosis es una consecuencia muy común de la ingesta crónica de alcohol, que ocurre en muchos de los seres humanos y animales de experimentación que consumen alcohol diariamente, cuando no en la mayoría de ellos. En cambio, la cirrosis es una consecuencia relativamente poco frecuente del consumo crónico de alcohol. Ha sido difícil causar cirrosis en modelos animales de consumo crónico de alcohol y estas lesiones se han demostrado sólo en 20% de los seres humanos que abusan del alcohol. Como se verá más adelante, se piensa que la ocurrencia dispareja de cirrosis en consumidores crónicos de alcohol reflejaría diferencias entre individuos en la tendencia a presentar esteatohepatitis alcohólica.



Dado que aparecen diferentes grados de daño hepático ante la exposición a "dosis" similares de alcohol, se ha postulado que el avance de formas leves a formas graves de daño hepático alcohólico exige los efectos acumulados de varias noxas separadas (es decir, "múltiples injurias"). Por falta de tiempo, en esta exposición se tratará la manera como el alcohol daña los hepatocitos, que son las células predominantes en el hígado; pero es importante reconocer que otras células, particularmente las células de Kúpffer, macrófagos residentes en el hígado, y las células estrelladas, que producen el tejido fibrótico que se acumula en los hígados cirróticos, también se alteran con la exposición al alcohol.

Esteatosis (Hígado Graso)

- Común
- Reversible
- Pocos síntomas
- Hepatomegalia
- Enzimas levemente ↑

Características clínicas.

La esteatosis es rápidamente reversible, incluso si es crónica; se asocia típicamente con pocos problemas clínicos. En la mayoría de los casos, los pacientes con esteatosis hepática se sienten relativamente bien, aunque puedan tener el hígado aumentado de tamaño o niveles séricos de enzimas hepáticas ligeramente aumentados.

Esteatohepatitis

(Grasa + inflamación y lesión)

- Menos común
- Precursor de cirrosis *
- Generalmente pocos síntomas
- Puede → falla multiorgánica, muerte

* También puede ocurrir en pacientes con cirrosis

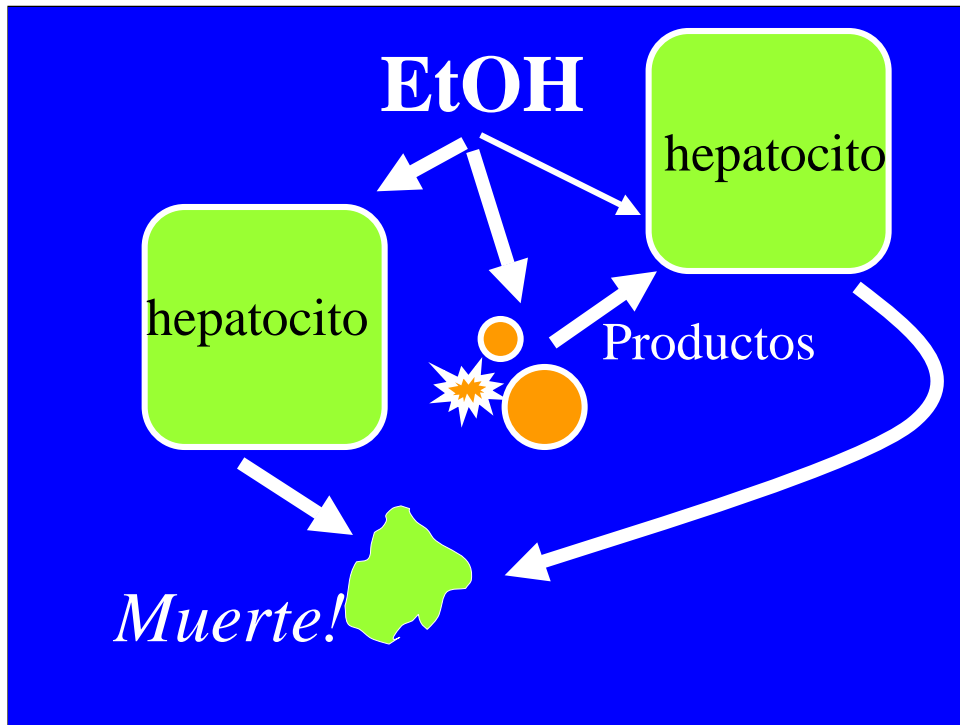
En cambio, la esteatohepatitis rara vez (es decir, < 10% de los casos) recupera una histología hepática normal, ni aun cuando se elimina el cuadro que la precipitó. Al contrario, los pacientes con esteatohepatitis presentan con frecuencia un aumento de la fibrosis hepática y, con el tiempo, ocurre cirrosis en una fracción importante (esto es, cerca de 50%) de estos individuos. En los pacientes con esteatohepatitis ocurre morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado. A menos que se realice una biopsia hepática, es difícil distinguir entre la mayoría de los pacientes con esteatohepatitis y aquellos con una simple esteatosis. No obstante, ciertos pacientes con esteatohepatitis presentan un cuadro agudo, con un síndrome que se parece a una sepsis incontrolable o a una falla orgánica múltiple, y deben ser hospitalizados. Los pacientes, típicamente, presentan fiebre, anorexia, debilidad muscular, hepatomegalia sensible (hígado agrandado) e ictericia. La mortalidad a un mes puede ser hasta de 50%.

Cirrosis

Fibrosis, nódulos

- Finalmente en un 20%
- Morbilidad común
(ictericia, ascitis, hemorragia, infecciones, encefalopatía, caquexia)
- Carcinoma hepático, la mayoría fallece dentro de 10 años

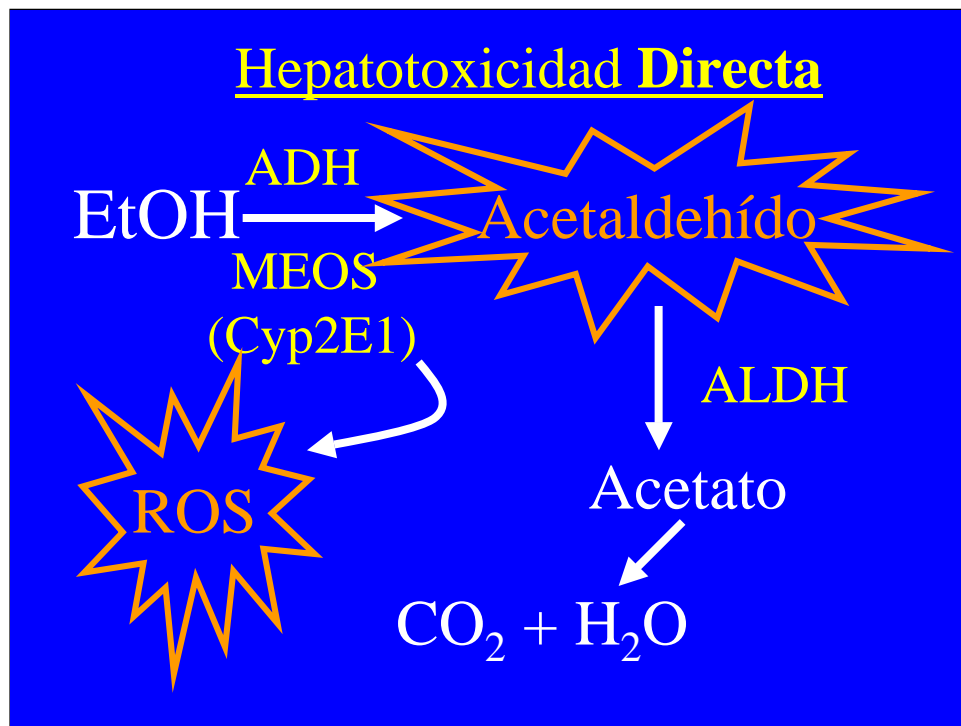
La probabilidad de falla hepática y muerte por esteatohepatitis aumenta significativamente en los pacientes con fibrosis hepática o cirrosis hepática asociada. Así, la transición de una simple esteatosis a una esteatohepatitis representaría un paso limitante en la velocidad de la progresión a cirrosis y hepatopatía clínicamente evidente, en los pacientes con hígado graso alcohólico.



Patogénesis

Los hepatocitos como células que reciben directamente la toxicidad del etanol

Si bien la patogénesis del daño hepático inducido por el alcohol se ha venido investigado durante más de treinta años, los mecanismos celulares y moleculares respectivos están mal comprendidos. El daño hepático podría ser consecuencia de acciones tóxicas directas del etanol o de sus metabolitos al interior de los hepatocitos.



De acuerdo con esta teoría, el etanol se metaboliza a acetaldehído, producto intermedio tóxico, por acción de enzimas del hepatocito (diapositiva 10). En condiciones de exposición infrecuente al etanol, éste se oxida y forma acetaldehído, predominantemente por acción de la alcohol deshidrogenasa (ADH) citosólica, y el acetaldehído resultante es destoxificado rápidamente convirtiéndose en acetato por acción de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) mitocondrial. El acetato, a su vez, pasa a ser un sustrato para el metabolismo intermediario y genera CO_2 y H_2O . Los polimorfismos de ADH/ALDH y los fármacos (Antabuse) que causan la sobreactividad de la ADH respecto a la ALDH, se han asociado con aumento del daño hepático en las personas, lo que apoya la importancia del acetaldehído como sustancia hepatotóxica.

Hepatotoxicidad Directa

Pro's

- Polimorfismos ADH/ALDH
- Inducción de Cyp2E1 α lesión hepática (cronicidad, zonalidad, otras drogas, sobreexpresión de líneas celulares)

Contras

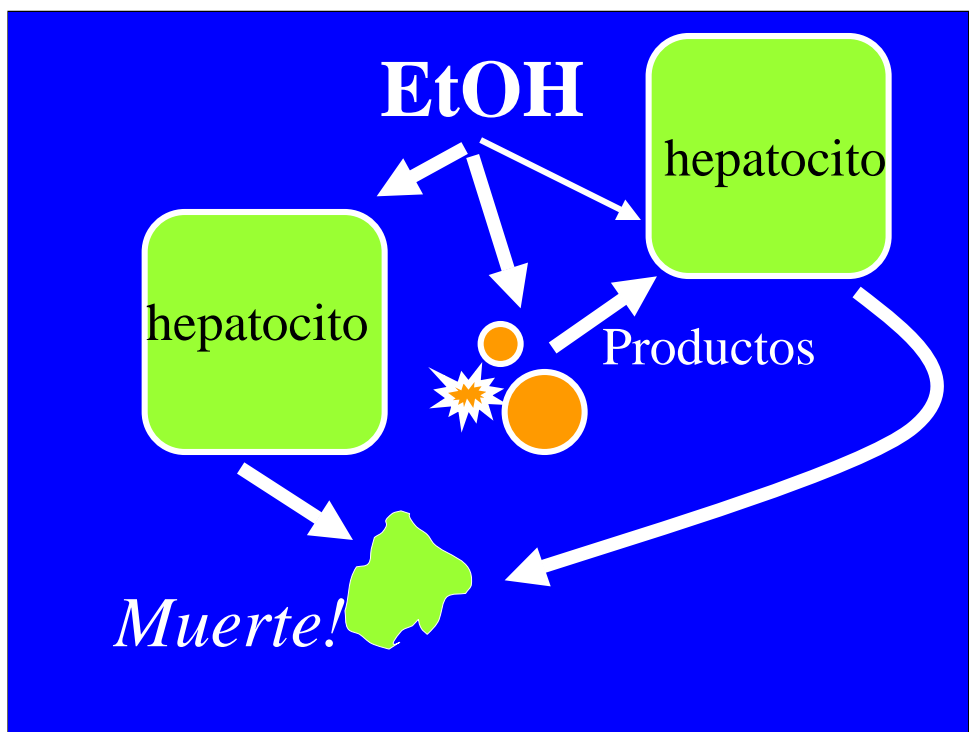
- Efectos dietéticos (CHO, PUFA)
- Depleción de células de Küpffer

No obstante, no está del todo claro cómo el acetaldehído daña los hepatocitos. Cierta evidencia plantea que el acetaldehído forma aductos con moléculas celulares vitales. Esto inhibe las actividades biológicas normales de estas moléculas y también crea antígenos nuevos que se convierten en blancos del ataque inmunológico. Según esta teoría, la activación del sistema inmune por acción de los aductos del acetaldehído también contribuye al daño hepático.

La exposición crónica al alcohol induce sistemas enzimáticos que lo metabolizan, particularmente las isoformas del citocromo microsomal p450, como Cyp2E1, que genera grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) potencialmente tóxicas, además de acetaldehído, durante la oxidación del etanol (diapositiva 10). Se piensa que el aumento del acetaldehído en combinación con ROS (como el radical 1-hidroxi-etilo, el radical superóxido, y H_2O_2), que resultan de la inducción de CypE1, explicaría por qué es probable que la ingesta habitual de alcohol cause más daño hepático que el consumo esporádico. Del mismo modo, la inducción de Cyp2E1 por fármacos (por ejemplo, tetracloruro de carbono, isoniazida, acetaminofeno) o algunas dietas (ricas en grasas insaturadas, ricas en hierro, pobres en hidratos de carbono) podrían explicar por qué estos factores potencian el daño hepático por alcohol (diapositiva 11). Otras observaciones también apoyan la importancia de la inducción de Cyp2E1 en la patogénesis de la hepatotoxicidad del alcohol. En pacientes y en mandriles, la distribución zonal de la expresión del Cyp2E1 concuerda con la distribución zonal de la injuria hepática secundaria al alcohol. La expresión y actividad de Cyp2E1 también se induce en el hígado de ratas durante la administración intragástrica continua de etanol y se correlaciona con la peroxidación de lípidos y daño hepático en este modelo. Además, las líneas de hepatocitos, modificados para sobreexpresar Cyp2E1, mueren cuando se exponen al etanol, no como los hepatocitos normales cultivados que tienen una pobre actividad endógena de Cyp2E1 y son relativamente insensibles a la letalidad inducida por el alcohol. Por otro lado, otros estudios plantean que la inducción de Cyp2E1 *per se* no basta para provocar daño hepático alcohólico (diapositiva 11). Por ejemplo, en ratas, las dietas ricas en carbohidratos inhiben la inducción alcohólica de Cyp2E1, pero no previenen el hígado graso alcohólico. Más aún, el tratamiento de ratas que reciben infusiones intragástricas continuas de etanol con cloruro de gadolinio, un agente que inhibe las células de Küpffer, evita la esteatohepatitis, a pesar de la inducción de Cyp2E1 mediante alcohol. Estas observaciones demuestran que la superinducción de Cyp2E1 no basta para provocar enfermedad hepática alcohólica, incluso ante concentraciones elevadas de etanol, y plantean que debe haber otros factores también. (ver continuación de la explicación en la próxima diapositiva)

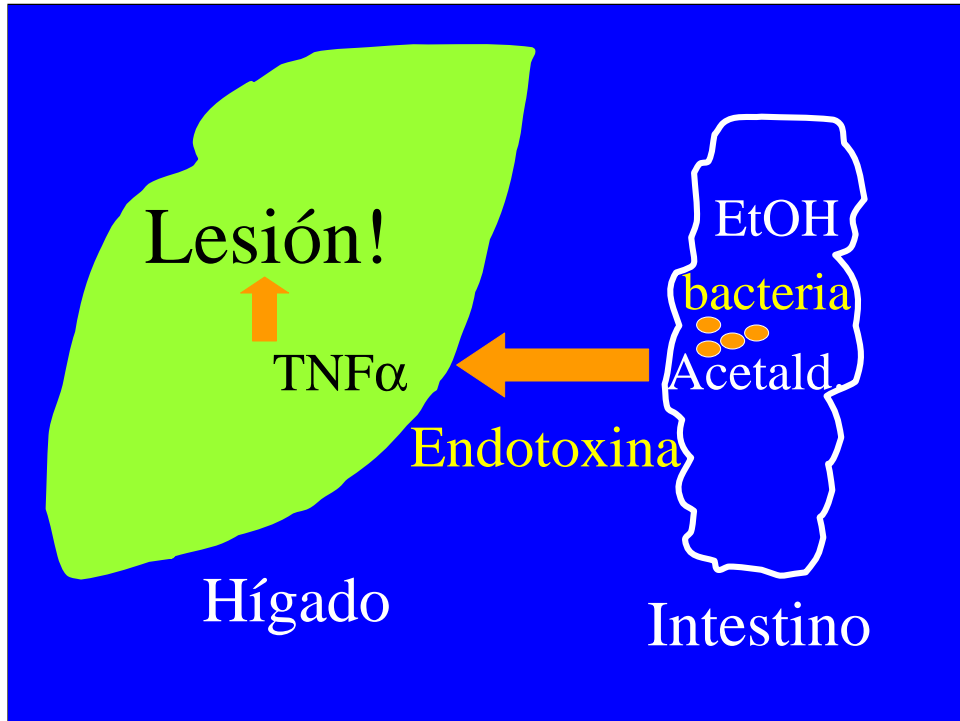
...continuación

- En tal sentido, podría ser potencialmente pertinente la evidencia creciente de que la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) potencia el daño hepático relacionado con alcohol en distintos modelos experimentales. Se sabe que los peroxisomas desempeñan un papel importante en el metabolismo de los PUFA y el etanol también es un sustrato para la catalasa peroxisomal, la que puede generar moléculas potencialmente tóxicas. Las dietas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido linoleico, u oleico, o las situaciones (por ejemplo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2) que elevan el nivel circulante de ácidos grasos libres, también aumentan la actividad de unión del ADN del receptor peroxisomal proliferador alfa (PPARα) en el hígado de ratas y ratones. El aumento en la actividad PPARα, a su vez, induce la expresión hepática de enzimas microsomales reguladas por PPARα, Cyp4A1 y Cyp4A2. Así, es concebible que el aumento de estas otras isoenzimas de p450 pueda "reemplazar" la inducción de Cyp2E1 y producir un resultado tan dañino como el que se atribuye a la activación de Cyp2E1. De hecho, el aumento de la oxidación omega mediada por Cyp4A de los ácidos grasos de cadena larga a ácidos dicarboxílicos tóxicos es uno de los mecanismos que se propone para explicar la asociación entre esteatohepatitis con una actividad aumentada de PPARα en ratones carentes de oxidasa acil CoA oxidasa grasa (AOX).



Lesión de hepatocitos como consecuencia indirecta de los efectos primarios del etanol en otras células

La lesión de los hepatocitos tal vez no necesitaría una interacción directa entre el etanol (o sus metabolitos) y los hepatocitos. De hecho, observaciones clínicas anecdóticas y un cuerpo creciente de evidencia en animales de experimentación apoya la posibilidad de que la hepatotoxicidad relacionada con el alcohol ocurra indirectamente, es decir, como consecuencia de productos que se liberan cuando otros tejidos son afectados por el alcohol.



Estudios en modelos de hepatopatía alcohólica en animales pequeños indican que ciertos productos derivados del intestino, como las endotoxinas bacterianas, son críticos para el daño hepático, porque diversos tratamientos con acción bactericida intestinal impiden que el alcohol dañe el hígado. En estos modelos animales, al menos, las citoquinas inducidas por endotoxinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, son probablemente los mediadores directos de la hepatotoxicidad del alcohol, ya que la administración de alcohol no causa tanto daño hepático cuando se neutraliza el TNFα mediante anticuerpos, o cuando los genes que codifican los receptores tipo 1 de TNF están destruidos.

Con todo, si bien estos descubrimientos son muy emocionantes y plantean nuevos objetivos terapéuticos, numerosas preguntas permanecen sin respuesta. Por ejemplo, primero, dado que todos tenemos endotoxinas bacterianas en los intestinos, ¿cómo, exactamente, lleva el consumo crónico de alcohol a concentraciones elevadas de endotoxinas en la sangre portal o en la circulación sistémica? Segundo, ¿qué evidencia hay de que las endotoxinas o las citoquinas inducidas por endotoxinas dañan los hepatocitos, y cómo ocurre eso? Tercero, ¿cómo podría el consumo crónico de alcohol aumentar la vulnerabilidad de los hepatocitos ante la letalidad de las endotoxinas? La segunda parte de esta exposición se referirá brevemente a estos aspectos.

Hepatotoxicidad Indirecta

Pro's

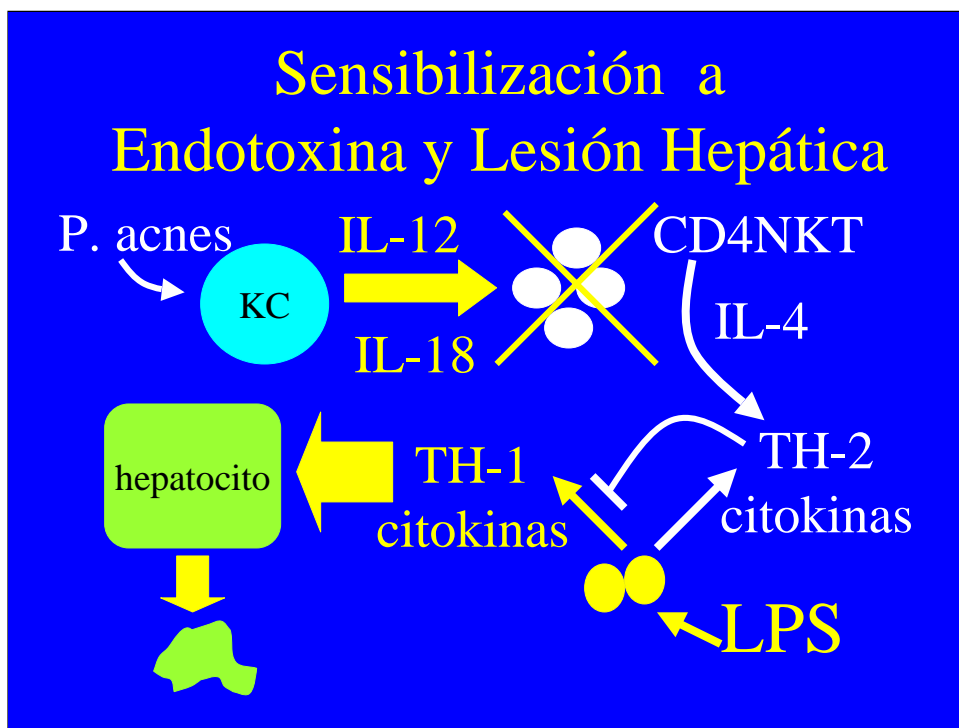
- Factores de riesgo para traslocación bacteriana en enfermedad hepática
- ↑ endotoxina, TNF α , citokinas en pacientes con esteatohepatitis
- Datos experimentales animales

Contras

- Co-localización de EtOH/bacteria
- Efectos usuales de TNF en hepatocitos

El alcohol y las endotoxinas intestinales. Varias observaciones en pacientes con esteatohepatitis clínicamente grave apoyan la posibilidad de que una mayor exposición a productos derivados de bacterias intestinales aumentaría la gravedad del daño hepático alcohólico. Por ejemplo, las características más evidentes de la hepatopatía alcohólica descompensada se manifiestan a menudo en concomitancia con cuadros clínicos que *per se* promueven la traslocación bacteriana intestinal, como la malnutrición, la pancreatitis, o la hipotensión por hemorragia digestiva o insuficiencia cardíaca. Además, se han comunicado concentraciones aumentadas de endotoxinas y de citoquinas inducidas por endotoxinas, como el TNF α e IL-1, y otras citoquinas inducidas por TNF, como IL-6 e IL-8, en pacientes con esteatohepatitis alcohólica. De hecho, distintos grupos han notado una relación inversa entre el grado de aumento de las citoquinas y la gravedad de la hepatopatía alcohólica. La evidencia más directa de que los productos derivados de bacterias intestinales son los causantes de la inducción de citoquinas proinflamatorias que producen daño hepático proviene de animales de experimentación. Cuando se tratan ratas con antibióticos o lactobacilo para limpiar el intestino mientras reciben dietas que contienen alcohol, no se presenta esteatohepatitis. Además, en estos modelos experimentales, el aumento previsto de TNF α e IL-6, en los macrófagos hepáticos, no ocurre. El tratamiento con cloruro de gadolinio, agente que inhibe las células de Kúpfer, también inhibe el daño hepático alcohólico en ratas, lo mismo que el tratamiento con anticuerpos neutralizantes anti-TNF. Por último, los ratones que son genéticamente deficientes en receptores de TNF tipo 1 están absolutamente protegidos contra la hepatitis alcohólica. En conjunto, todos estos resultados plantean que la ingesta crónica de alcohol promueve el escape de endotoxinas desde el lumen intestinal; por otra parte, las endotoxinas extraintestinales inducen la producción de citoquinas en las células hepáticas no parenquimatosas y al menos una de estas citoquinas (es decir, TNF α) daña los hepatocitos.

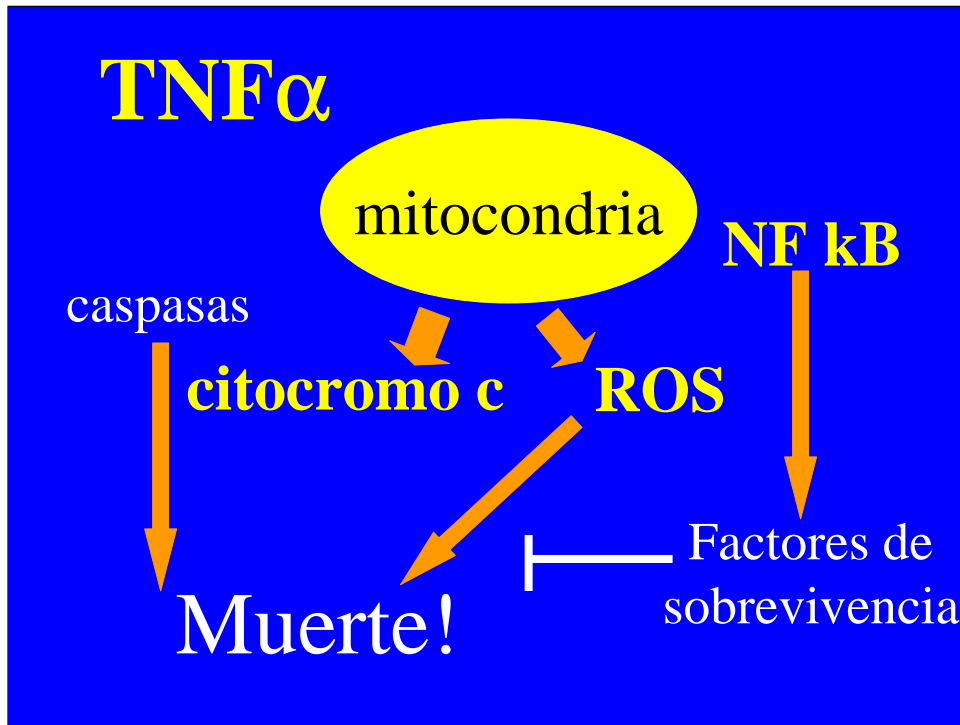
No obstante, hay varias dificultades conceptuales en cuanto a este modelo de hepatitis alcohólica. Primero, las bacterias que son la principal fuente de endotoxinas residen en el colon, pero la mayor parte del alcohol se absorbe en el intestino delgado y se metaboliza en el hígado, por lo que no debe llegar al colon. Una posibilidad es que las concentraciones elevadas de alcohol produzcan un aumento en la permeabilidad del colon. O bien, quizá la ingesta crónica de etanol (o algún cambio en la composición de la dieta relacionado con etanol) altere la motilidad intestinal y promueva estasis en el tracto digestivo superior, lo que favorece la colonización intestinal y el crecimiento excesivo de cepas bacterianas colónicas. Además, dado que determinadas cepas de bacterias colónicas pueden incluso producir etanol durante la fermentación de los hidratos de carbono de la dieta, además de metabolizar etanol a acetaldehído, los cambios en la flora bacteriana relacionados con el etanol podrían promover la acumulación de altas concentraciones de acetaldehído cerca de la superficie del epitelio intestinal. Los efectos tóxicos del acetaldehído en la mucosa intestinal podrían aumentar la permeabilidad intestinal y permitir el escape de bacterias entéricas. Tendremos que esperar una respuesta a estas interrogantes.



El alcohol y la sensibilización al daño hepático por endotoxinas. Otro problema conceptual es la cantidad abrumadora de evidencia experimental en el sentido de que los hepatocitos habitualmente no son eliminados por las endotoxinas ni por la citoquina inducida por endotoxinas, $TNF\alpha$. De hecho, la $TNF\alpha$ actúa como co-mitógeno en hepatocitos normales, y promueve la proliferación de hepatocitos, y no su muerte, tanto *in vivo* como *in vitro*. Por otro lado, está claro que en determinadas situaciones, incluso en el consumo crónico de alcohol, los hepatocitos se vuelven muy vulnerables a la letalidad por TNF . Primero, revisaremos brevemente lo que se sabe acerca de la manera como los factores extra-hepatocitarios regulan la sensibilidad hepática al daño inducido por endotoxinas.

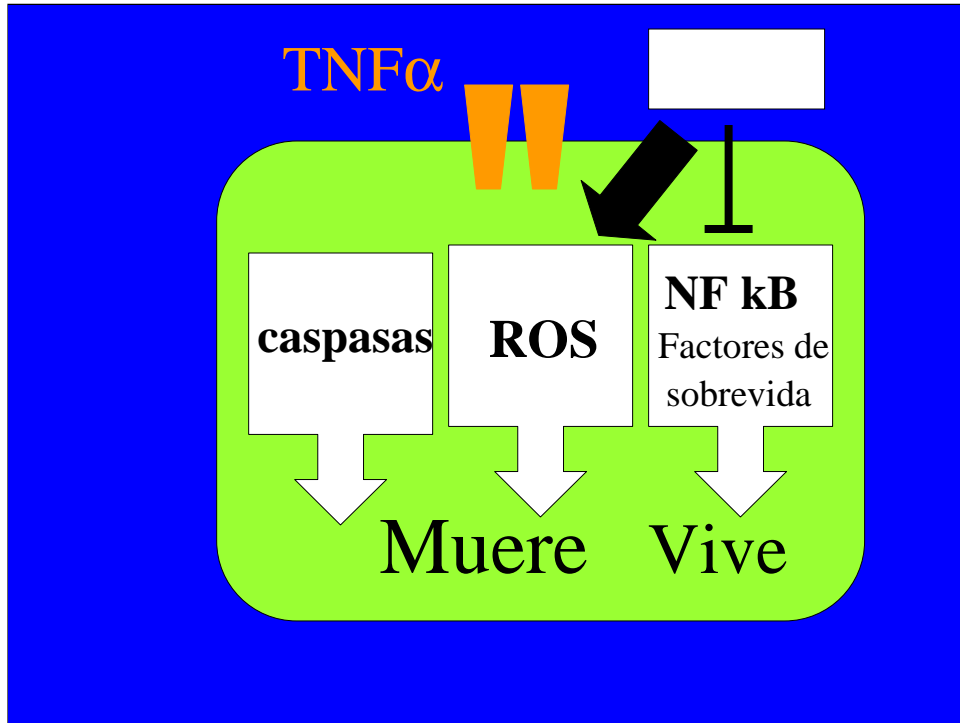
La mayor parte de esta información se ha obtenido con el estudio de un modelo de sensibilización a endotoxinas que se produce infectando ratas sanas con *Propionibacterium acnes*. El *P. acnes*, de por sí, no daña el hígado, pero activa los macrófagos hepáticos (células de Kúpffer) para que produzcan interleuquinas (IL)-12, IL-18. Estas citoquinas colaboran para agotar selectivamente una subpoblación determinada de linfocitos hepáticos, las células T CD4+ NK. Estas células son la principal fuente de IL-4 hepática, la cual modula el equilibrio entre la producción de citoquinas TH-1 (proinflamatorias) y TH-2 (antiinflamatorias) en el hígado. Cuando hay deficiencia de IL-4, las señales inflamatorias, como las endotoxinas, desencadenan una respuesta proinflamatoria sin restricciones, porque la producción de citoquinas antiinflamatorias está inhibida. Así, las citoquinas proinflamatorias, como el interferón γ , se acumulan, porque la producción hepática de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10, es deficiente. La posibilidad que en el daño hepático ocurra un proceso similar, inducido por alcohol, no se ha examinado, pero merece consideración, particularmente desde que investigaciones recientes identificaron varias semejanzas entre el modelo de *P. acnes* y la esteatohepatitis no alcohólica relacionada con la obesidad. De hecho, los cambios relacionados con alcohol en células inmunes y citoquinas reguladoras de TNF podrían explicar ciertas observaciones anteriores en el sentido de que el agente que agota las células de Kúpffer, el cloruro de gadolinio, impide el daño hepático inducido por alcohol en ratas, a pesar de la evidencia que postula que el gadolinio aumenta la expresión hepática de $TNF\alpha$.

Aun en ausencia de cloruro de gadolinio previo al tratamiento, ahora hay evidencia sólida, en animales de experimentación, en el sentido de que la ingesta crónica de alcohol aumenta la expresión de $TNF\alpha$ y de los receptores de TNF en el hígado. En el supuesto de que las investigaciones futuras demostraren que el consumo crónico de alcohol también conduce a otras alteraciones en el microambiente de citoquinas, no está claro cómo estos cambios en el medio local de las citoquinas podrían incrementar la vulnerabilidad de los hepatocitos a la letalidad inducida por TNF . Para comprenderlo, debemos considerar las respuestas celulares y moleculares que determinan la viabilidad de las células expuestas a $TNF\alpha$.



Modulación de la viabilidad de los hepatocitos mediante TNF α

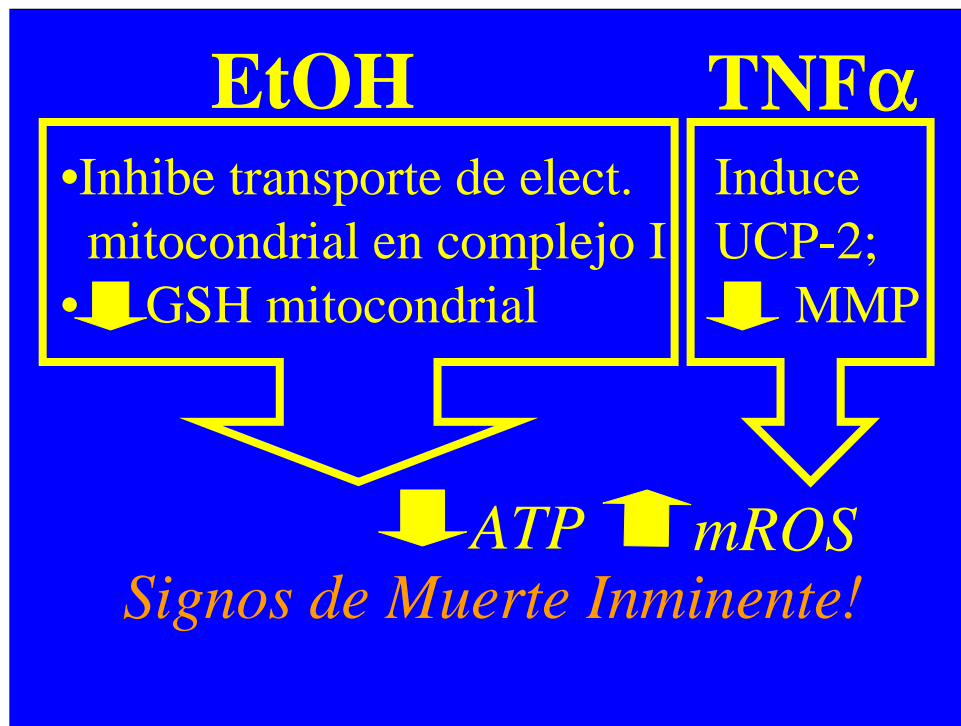
En publicaciones recientes se puede encontrar un análisis detallado de la transducción de señales de TNF α , por lo que no se repetirá aquí. En resumen, ahora se sabe que las mitocondrias son objetivos críticos de la TNF α . En células susceptibles a la muerte por TNF, la liberación mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el citocromo c aumentan a los pocos minutos de exposición a TNF α . A esto sigue rápidamente la activación del efector caspasa, incluso la caspasa 3, y culmina con la apoptosis celular en el transcurso de una hora. La TNF α también activa respuestas celulares que inhiben la apoptosis. La activación del factor de transcripción sensible al estado redox, NF kappa B, desempeña un papel central en la respuesta de supervivencia a TNF, porque varias estrategias experimentales, que anulan la inducción de NF kappa, potencian la letalidad de TNF. Es de presumir que la activación de NF kappa B impide la apoptosis porque aumenta la transcripción de genes de supervivencia, como los miembros de la familia de genes antiapoptóticos bcl-2, la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la manganeso superóxido dismutasa (MnSOD), que limitan la permeabilidad mitocondrial (bcl-2), impiden la activación de caspasas (NO), y destoxifican el anión superóxido (MnSOD). La necesidad de que las células sintetizen factores de supervivencia, con el fin de mantenerse viables tras la exposición a TNF α , explica, probablemente, por qué típicamente se han usado inhibidores farmacológicos de la síntesis de ARN y de proteínas para sensibilizar hepatocitos a la toxicidad del TNF α .



Hay evidencia experimental de que el consumo crónico de dietas que contienen etanol deteriora la inducción de NF kappa B y bcl-xL (miembro de la familia de genes antiapoptóticos Bcl-2), relacionada con TNF, en los hepatocitos. Esto podría ayudar a explicar por qué se ha comunicado un aumento de la apoptosis de hepatocitos en algunos modelos de consumo crónico de alcohol.

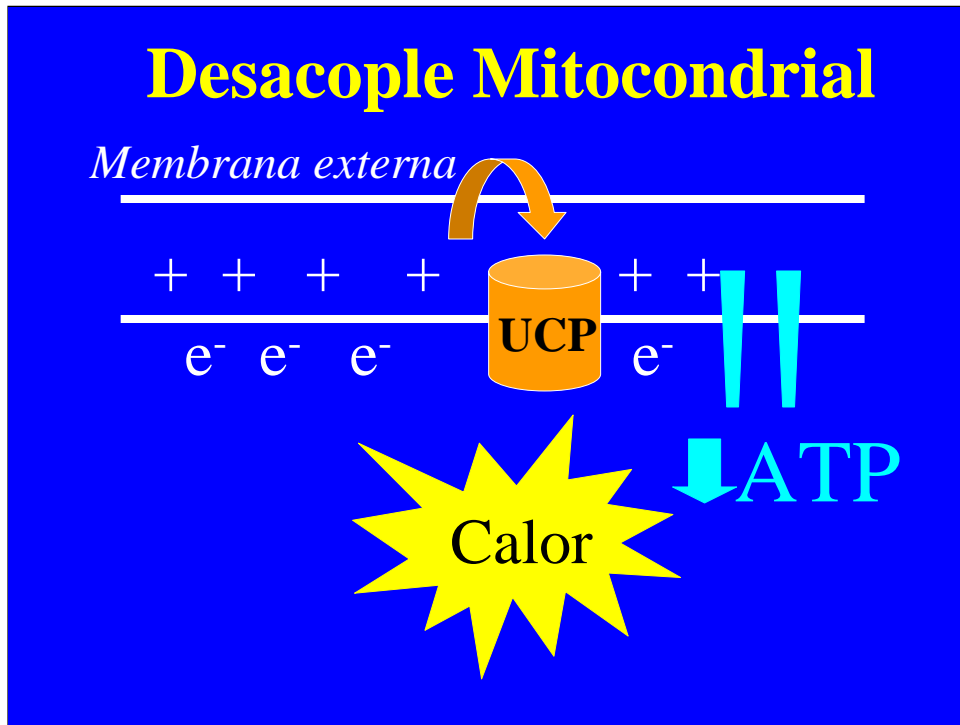
No obstante, también es preciso considerar otras posibilidades porque, si bien la inducción de NF kappa B es necesaria para que las células puedan escapar a la apoptosis iniciada por TNF, no siempre basta para asegurar que sobrevivan. De hecho, en ciertos tipos de células, incluso los hepatocitos, el aumento en la actividad de unión al ADN de NF kappa B precede a la apoptosis. Esta última observación indica que aun cuando ocurre la respuesta de supervivencia inducida por NF kappa B, la protección contra la letalidad es incompleta.

Incluso es posible que toda ventaja transitoria en la supervivencia, que surja de una adaptación a la exposición a TNF- α , podría quedar contrapesada con una mayor vulnerabilidad a otras injurias. Dicho de otra forma, así como la falta de adaptación a TNF α podría ser fatal, las adaptaciones a TNF- α también podrían deteriorar la viabilidad celular.

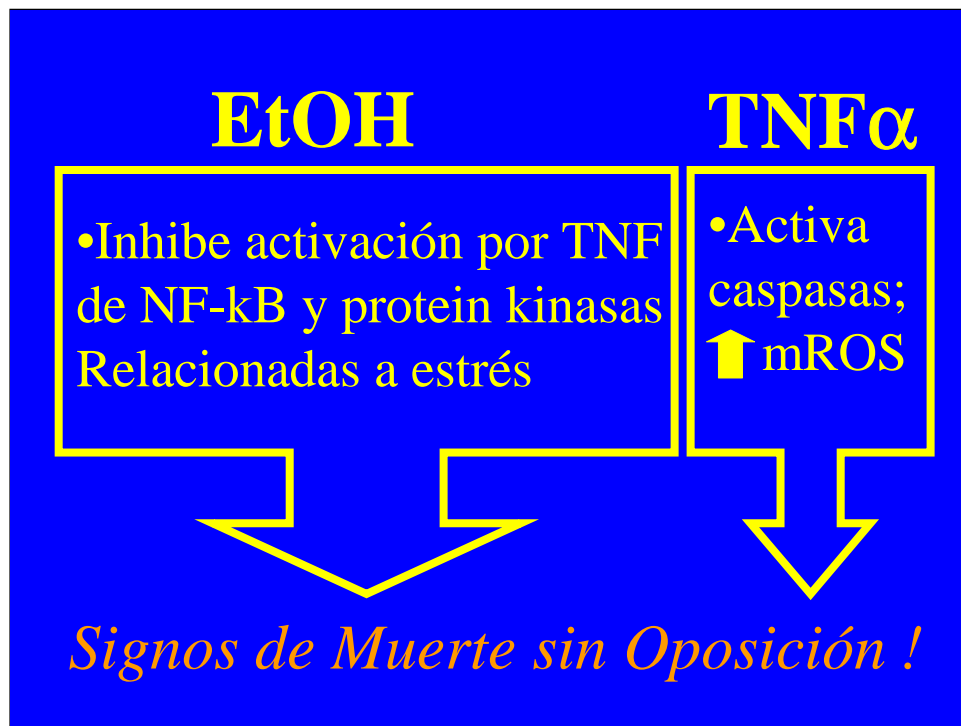


Apoya esta última posibilidad un examen minucioso de los hepatocitos en hígados grasos, conocidos por su exquisita sensibilidad a diversas injurias que despolarizan en parte las mitocondrias del hepatocito. Aun cuando los hepatocitos grasos son generalmente viables, tienen anomalías mitocondriales ultraestructurales (edema, destrucción de crestas) lo que plantea aumento de la permeabilidad mitocondrial. La función mitocondrial también está alterada, como lo comprueba la inhibición de la cadena transportadora de electrones mitocondriales por el complejo 1, la disminución de los depósitos de GSH y el aumento de la liberación de ROS. Además, hay evidencia de que las vías transductoras de señales apoptóticas se han iniciado, como lo demuestra el aumento de la expresión hepatocitaria de proteínas relacionadas con Bcl-2. Lo curioso, sin embargo, es que cuando hepatocitos primarios viables, que estuvieron expuestos a etanol *in vivo*, reciben el ataque de TNF α *in vitro*, la muerte ocurre por necrosis (no apoptosis). Dicha necrosis podría deberse, al menos en parte, al agotamiento de GSH mitocondrial relacionada con el etanol, que limita la detoxificación de las ROS inducidas por TNF. De hecho, los agentes que reabastecen los depósitos mitocondriales de GSH son en alguna medida protectores, pero la necrosis, en último término, es consecuencia de agotamiento celular de ATP, y hay datos humanos, animales y de cultivos celulares, según los cuales la exposición crónica a etanol reduce los depósitos de ATP del hepatocito.

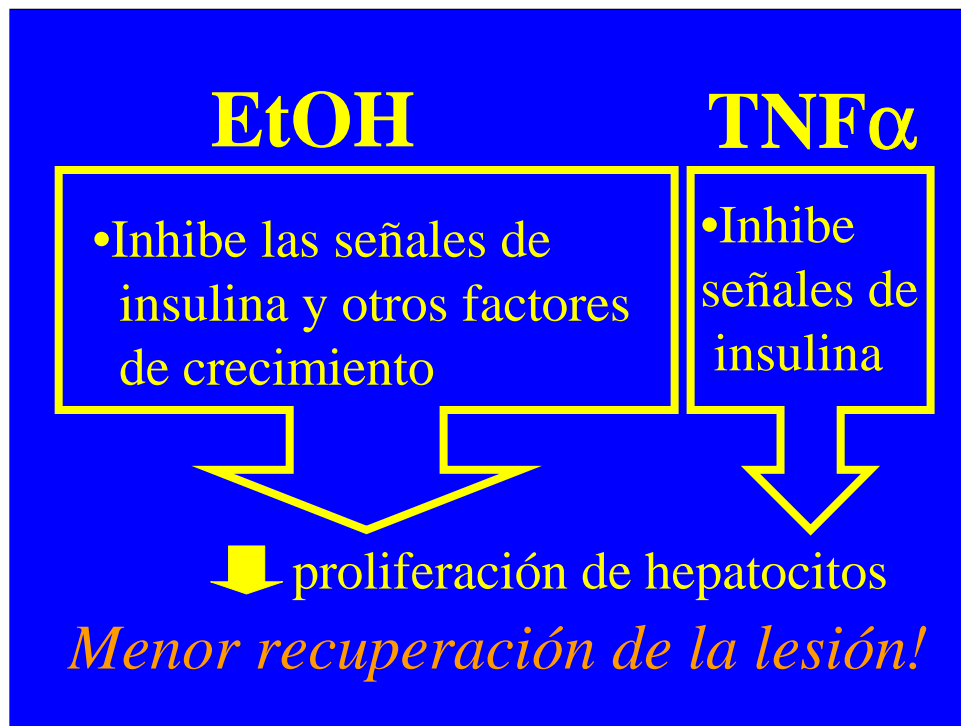
Desacople Mitochondrial



En este aspecto, es interesante notar que TNF produce una regulación positiva de la expresión hepatocitaria de una proteína de la membrana interna mitocondrial, la proteína desacoplante (UCP) 2, la cual disipa en parte el gradiente de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Los aumentos de UCP-2 no son mortales *per se*, pero sí reducen la eficiencia de la síntesis mitocondrial de ATP y, por eso, se les atribuye el potenciamiento de la necrosis cuando las células que expresan UCP-2 se exponen a otras noxas (por ejemplo, etanol, hipoxia) que estorban la actividad de la cadena transportadora de electrones. Esto último plantea otro mecanismo molecular que podría contribuir a la sinergia entre la hepatotoxicidad inducida por etanol y la inducida por TNF.

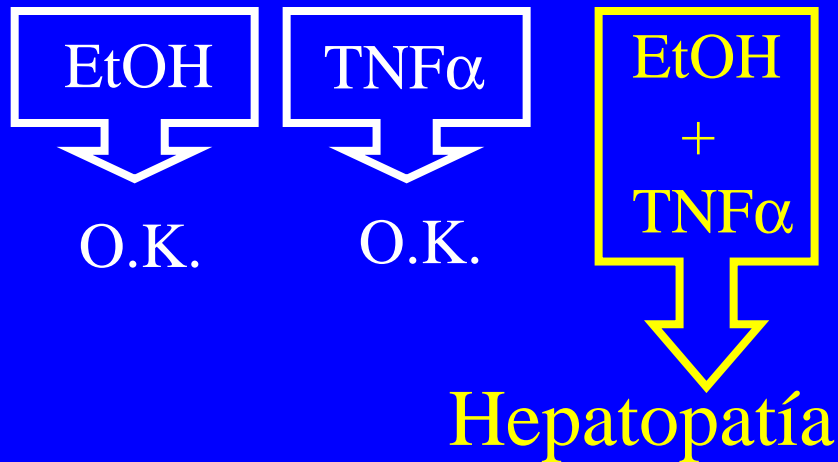


Así, hay por lo menos dos vías mediante las cuales el etanol y TNF α podrían interactuar para matar los hepatocitos: primero, las acciones acumuladas del etanol y TNF α sobre las mitocondrias del hepatocito podrían producir una liberación abrumadora de ROS y agotamiento de ATP; y segundo, la letalidad se manifiesta porque el etanol ha inhibido las defensas celulares antioxidantes y antiapoptóticas normales.



Por último, aun cuando se dedica mucha atención a las vías de señales de TNF α que llevan a la muerte celular, no debemos olvidar que esta citoquina también puede interrumpir las señales de viabilidad que inician ciertos factores de crecimiento, como la insulina, que los hepatocitos necesitan para sobrevivir.

Hipótesis de Múltiples “injurias”



La importancia de la TNF α en la patogénesis de la resistencia insulínica se reconoce bien en seres humanos y animales de experimentación con obesidad y diabetes tipo 2. Se sabe que el etanol también inhibe la propagación de señales desde los receptores de insulina del hepatocito, y se piensa que la inhibición de las señales de insulina es importante para la acción antiproliferante del etanol, pero no está claro si la resistencia insulínica asociada con etanol está mediada por inducción de la TNF α debida al etanol. La resistencia insulínica cumpliría un papel fundamental en la patogénesis del hígado graso no alcohólico (es decir, relacionado con obesidad, diabetes mellitus) porque, en algunos modelos animales, la patología hepática disminuye con diversos tratamientos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los mecanismos moleculares que benefician el hígado son inciertos y actualmente no se sabe si la inhibición de las señales de insulina relacionada con el etanol contribuye al daño hepático alcohólico. No obstante, es probable que las interacciones entre el etanol y factores (como la TNF α y la insulina), que son productos de otras células, colaboren para dañar el hígado. Este modelo concuerda con las observaciones clínicas que indican que se necesitan “injurias” múltiples para desarrollar daño hepático serio a partir de la exposición al alcohol.

Rx	<u>Terapia</u>	
	<u>Pacientes</u>	<u>Animales</u>
Abstinencia	Y(incompleto)	Y
Nutrición	Y/N	??
Antibióticos	??	Y
Anti-TNF	??(esteroids)	Y
Anti-oxidantes	Tal vez	Y
Sensibilizadores a insulina	??	??

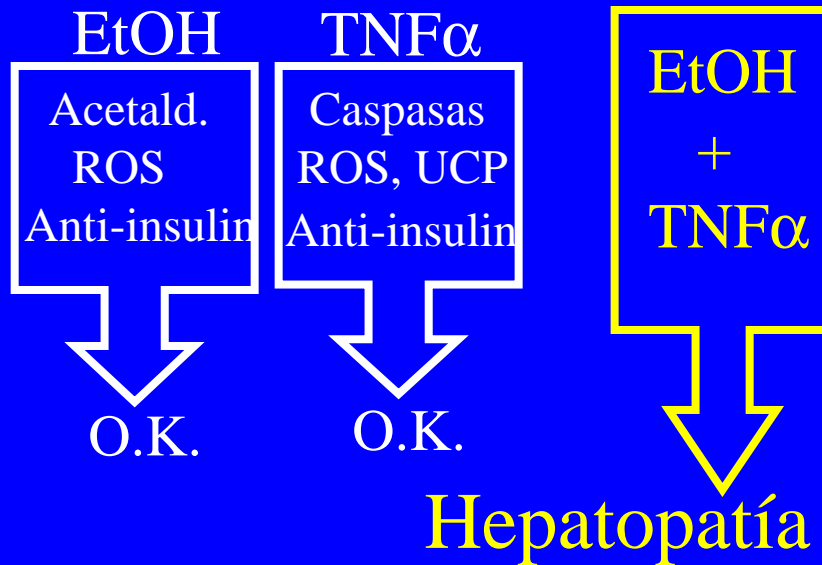
Terapia de la Hepatopatía Alcohólica

La abstinencia al alcohol es un componente central del tratamiento en todas las etapas de la hepatopatía inducida por alcohol. De hecho, la sobriedad mejora la sobrevida de los pacientes, tanto cirróticos como no cirróticos, con daño hepático alcohólico, pero la abstinencia no asegura un buen resultado en los todos los pacientes con daño hepático alcohólico. La recuperación completa de la esteatosis hepática se produce dentro de una a dos semanas de suspender la ingesta alcohólica. El daño hepático se resuelve mucho más gradualmente (en varios meses) en una minoría de pacientes con esteatohepatitis alcohólica. Sin embargo, en casi 90% de los pacientes que dejan de beber luego de haber desarrollado esteatohepatitis, la inflamación y el daño hepático persisten. Al menos una cuarta parte de estos individuos presentarán cirrosis dentro de cinco años.

Las iniciativas dirigidas a optimizar la ingesta calórica, con el fin de alcanzar un balance nitrogenado positivo, son casi la única otra intervención que se ha asociado uniformemente con una mejoría en las pruebas hepáticas y el balance proteico en los pacientes con daño hepático alcohólico. Es difícil interpretar estos resultados, porque se podría argumentar que lo primero es consecuencia (y no causa) de lo último. Queda en pie la posibilidad de que la manipulación de la composición de la dieta se convierta en una estrategia útil en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica. Por ejemplo, se ha comunicado que las dietas enriquecidas con ácidos grasos saturados disminuyen el daño hepático por alcohol en modelos de daño hepático alcohólico en roedores.

Afortunadamente, los estudios en modelos animales de daño hepático alcohólico están comenzando a plantear nuevos objetivos terapéuticos. En animales de experimentación, diferentes estrategias que disminuyen la absorción intestinal de endotoxinas o que impiden un aumento en la actividad de la TNF α , una citoquina inducible por endotoxinas, inhiben la hepatopatía inducida por alcohol; pero, aparte de la utilidad comprobada de los corticoides en subgrupos muy seleccionados de pacientes con una esteatohepatitis gravemente descompensada, hay poca información sobre la eficacia de otros tratamientos antiinflamatorios o moduladores de citoquinas en la prevención o el tratamiento de la hepatopatía alcohólica en seres humanos. En modelos experimentales de daño hepático alcohólico se origina una producción aumentada de especies reactivas de oxígeno por las mitocondrias y microsomas hepáticos. El tratamiento con antioxidantes disminuye el daño hepático en estos sistemas. Los beneficios no concuerdan en los pequeños grupos de pacientes que han recibido tratamiento con agentes similares. Los precursores de la metionina, incluso la S-adenosil-metionina y la fosfatidilcolina, son los antioxidantes estabilizadores de membrana que más prometen, y hay en curso estudios más grandes con estos agentes. Como ya se dijo, los tratamientos que mejoran la resistencia insulínica hepática revierten el hígado graso no alcohólico en algunos modelos animales de la enfermedad, pero no se sabe si la resistencia insulínica tiene importancia en la patogénesis del daño hepático alcohólico.

Hipótesis de Múltiples “golpes”



Es probable que múltiples mecanismos participen en la patogénesis del daño hepático alcohólico. El metabolismo del alcohol mediante sistemas enzimáticos del hepatocito contribuye, probablemente, a la hepatotoxicidad, debido a la generación de metabolitos y especies de oxígeno reactivos que dañan moléculas vitales y agotan los mecanismos de defensa del hígado; pero estas respuestas generalmente no bastan para matar los hepatocitos, como lo demostraron observaciones en el sentido de que el daño hepático serio no es frecuente ni en seres humanos ni en animales que consumen grandes cantidades de alcohol durante largo tiempo. De hecho, investigaciones en modelos animales de daño hepático alcohólico indican que, para que el alcohol cause daño al hígado, se necesita la presencia de la TNF α , una citoquina proinflamatoria. Sin embargo, esta observación también es curiosa, porque la TNF α , habitualmente, no mata hepatocitos. Así, aunque los mecanismos específicos todavía no se comprenden bien, es probable que la TNF α y el etanol actúen en colaboración para producir daño hepático.

Nuevos datos plantean que el consumo crónico de alcohol inhibe algunas de las respuestas protectoras y proliferativas que ocurren normalmente en hepatocitos que han estado expuestos a TNF α . Además, el alcohol y la TNF α también estorban las acciones de los factores de crecimiento y de viabilidad, como la insulina. Los efectos acumulados de estos procesos causan la muerte de los hepatocitos, junto con deteriorar la respuesta regenerativa normalmente robusta del hígado, llevando, a continuación, a daño hepático grave.