

# EL CONSUMO DE ALCOHOL

## Y LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

*Coordinador editorial:* **Miren García Cortés**  
**Carmen Lara Romero**



Con el aval científico de:



Publicado por:

[www.saludigestivo.es](http://www.saludigestivo.es)

# INDICE

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

- » El consumo de alcohol como problema de Salud Pública
- » Tendencias de consumo de alcohol
- » Metabolismo del alcohol
- » Factores genéticos implicados en el daño producido por el alcohol
- » Otros factores que modifican el daño inducido por el alcohol
- » Conclusiones
- » Bibliografía

## CAPÍTULO II: ALCOHOL Y ESÓFAGO

- » Introducción
- » Carcinoma epidermoide esofágico
- » Varices esofágicas
- » Esófago de Barrett
- » Síndrome Boerhaave
- » Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
- » Conclusiones
- » Bibliografía

## CAPÍTULO III: ALCOHOL Y ESTÓMAGO

- » Introducción
- » Motilidad y vaciamiento gástrico
- » Efectos sobre la secreción de ácido gástrico
- » Gastritis aguda
- » Gastritis crónica
- » Infección por *Helicobacter pylori*
- » Cáncer gástrico
- » Dispepsia
- » Conclusiones
- » Bibliografía

## CAPITULO IV: ALCOHOL Y COLON

- » Introducción
- » Alcohol y sus efectos sobre el tracto gastrointestinal
- » Alcohol y Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- » Alcohol y divertículos
- » Alcohol y Síndrome de Intestino Irritable
- » Alcohol y su relación con las lesiones premalignas y malignas del colon
- » Conclusiones
- » Bibliografía

## CAPITULO V: ALCOHOL Y PÁNCREAS

- » Introducción
- » Epidemiología del consumo de alcohol y patología pancreática
- » Mecanismo de la alteración pancreática por el consumo de alcohol
- » Pancreatitis Aguda Alcohólica
- » Pancreatitis Crónica Alcohólica
- » Cáncer de Páncreas.
- » Conclusiones
- » Bibliografía

## CAPITULO VI: ALCOHOL E HÍGADO

- » Introducción
- » Epidemiología
- » Historia Natural
- » Hepatitis Alcohólica
- » Manejo de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol
- » Identificación del trastorno hepático por consumo de alcohol
- » Manejo específico de la Hepatitis Alcohólica
- » Conclusiones
- » Bibliografía

# COMITÉ CIENTÍFICO

## Dirección

- » **Miren García Cortés.** Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga. Universidad de Málaga. Instituto de investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. CIBERehd.
- » **Carmen Lara Romero.** Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real.

## Autores

- » **Silvia Acosta López.** Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.
- » **Carmen Alonso Martín.** Hospital Rio Hortega, Valladolid
- » **Francisco Bellido Muñoz.** Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
- » **Joaquín Cabezas González.** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla – IDIVAL. Santander.
- » **Inés García Carrera.** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla – IDIVAL. Santander.
- » **Beatriz García Muñoz.** Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga.
- » **Yolanda González Amores.** Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga.
- » **María Fernanda Guerra Veloz.** Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
- » **Mileidis San Juan Acosta.** Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

## CAPÍTULO I:

# INTRODUCCIÓN

*Carmen Lara Romero y Miren García Cortés*

En España, la media de consumo de litros de alcohol puro en mayores de 15 años es de 10 litros de media en los últimos 3 años (1). Aunque esta cantidad se ha reducido en las últimas décadas, se han detectado cambios en los patrones de consumo de alcohol, con mayor porcentaje de episodios de ingesta excesiva o “atracones”, especialmente entre la población joven y más pronunciado en el sexo femenino (1).

Los trastornos relacionados con el consumo de alcohol son muy prevalentes, afectando a más del 5% de la población mundial, de ahí la importancia del consumo excesivo de esta sustancia (1). El efecto perjudicial sobre distintos órganos y sistemas es ampliamente conocido, produciendo una gran variedad de enfermedades, principalmente de origen neurológico, psiquiátrico, digestivo y cardiovascular además de haberse relacionado con el desarrollo de cáncer de distintos órganos (tabla 1). En este sentido, durante el año 2016, 3 millones de muertes estuvieron directamente relacionadas con el consumo nocivo de alcohol, siendo la causa de muerte más frecuente la digestiva (21.3% de los casos) (figura 1).

Aunque dicha sustancia puede afectar a todo el organismo, tienen especial relevancia las consecuencias a nivel del tubo digestivo, hígado y páncreas. Por este motivo, desde la Fundación Española del Aparato Digestivo se ha elaborado este documento en el que se hace un abordaje global de los efectos del alcohol en el sistema digestivo.

## ► El consumo de alcohol como problema de Salud Pública

En España el consumo de alcohol está fuertemente arraigado en nuestra sociedad y existe gran tolerancia social sobre el uso de bebidas alcohólicas. Mientras el consumo de alcohol ha aumentado en algunos países como el Reino Unido o Finlandia, otros países como Francia, España y Portugal han conseguido disminuir el número de muertes por enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol (2). Aunque dicho consumo haya disminuido en los últimos años, sigue siendo alto y el alcohol es considerado la sustancia psicoactiva más extendida entre la población española, según la última Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2017/2018, realizada sobre una muestra de 21.249 personas (3). En dicho estudio se estima que más del 90% de los ciudadanos ha tomado bebidas alcohólicas alguna vez en su vida, la prevalencia de consumo de alcohol en el último mes se sitúa en el 62,7% y el 7,4% de la población encuestada declara mantener un hábito de consumo diario de alcohol (3).

La cuantificación del consumo en la práctica clínica diaria es una dificultad añadida. El cálculo se puede realizar mediante la cuantificación de los gramos de alcohol ingeridos o mediante la utilización de la Unidad de Bebida Estándar (UBE) que permite una cuantificación rápida del consumo y su fácil conversión en gramos de alcohol puro (Tabla 2). El valor de la UBE en España se establece en 10 g de alcohol y equivale a una consumición de vino (100 ml), cava (100 ml) o cerveza (200 ml) y a media consumición de destilados o combinados (25 ml) (4).

Por otro lado, establecer un umbral de consumo no perjudicial de alcohol es uno de los grandes problemas de la salud pública actual. A esto no ayuda la evidencia científica que ha surgido en los últimos años sobre el efecto protector del consumo ligero-moderado de alcohol en la enfermedad coronaria, que puede malinterpretarse y parece compensar parte de la extensa evidencia científica existente sobre las consecuencias negativas del alcohol incluso con un consumo leve-moderado (5).



En términos prácticos, la ingesta de alcohol debería limitarse a 2 UBE al día en las mujeres y 3 UBE al día en los hombres, puesto que esa cantidad no se asocia a un aumento del riesgo del desarrollo de cirrosis hepática (6). Pero es cierto que el alcohol es un carcinógeno reconocido e incluso dosis bajas de 10 gr/día se han visto relacionadas con el riesgo de desarrollo de cáncer, como por ejemplo el de mama (7).

## ► Tendencias de consumo de alcohol

El estudio del consumo de alcohol es extraordinariamente complejo y, desde una perspectiva de salud pública, disponer de una aproximación cuantitativa del nivel de consumo, así como su distribución entre los diferentes estratos poblacionales y su tendencia, es una de las principales tareas para planificar las diferentes estrategias de intervención.

Actualmente podría hablarse de varios patrones de consumo:

- » Consumo de riesgo: aquel en el cual no existen consecuencias actuales relacionadas con el consumo de alcohol pero sí riesgo futuro de daño psicológico, social y físico.
- » Consumo perjudicial: aquel que produce un daño a la salud.
- » Consumo excesivo episódico, atracán o binge-drinking: el consumo de 6 UBEs en varones, y 4 UBEs en mujeres, concentrado en una sesión de consumo, durante la que se mantiene un cierto nivel de intoxicación (8).
- » Dependencia del alcohol: conjunto de manifestaciones fisiológicas, de conducta y cognitivas que se desarrollan tras el consumo repetido de la sustancia y que típicamente incluyen un fuerte deseo de consumir, dificultad de controlar el uso, persistencia en el consumo a pesar de consecuencias negativas, reducción o abandono de actividades sociales, ocupacionales o recreativas para consumir o como consecuencia del consumo, aumento de la tolerancia, aparición de síntomas de abstinencia o consumo para evitar los síntomas de abstinencia (9).

En España el porcentaje de personas que realizan consumo episódico excesivo en población adulta es elevado y el número de intoxicaciones etílicas continúa aumentando en la población juvenil (10). Probablemente, de seguir este cambio de patrón, las consecuencias del consumo de alcohol podrían incrementarse en el futuro (11).

## ► Metabolismo del alcohol

El alcohol se absorbe principalmente en el tracto gastrointestinal alto. Una vez ingerido, el 20% se absorbe en el estómago y el 80% es absorbido en el intestino delgado atravesando las membranas del intestino mediante difusión simple y llegando al hígado vía vena porta. Desde aquí alcanza la circulación sistémica y se distribuye por todo el organismo. La rapidez de absorción depende del alcohol que llegue al intestino delgado, de tal manera que distintos aspectos, como la presencia de alimentos en el estómago, factores que dificultan el vaciamiento gástrico, la cantidad de alcohol ingerida y las características de la bebida consumida, influyen en la velocidad de absorción.

El metabolismo del alcohol en humanos se produce en varias fases, un 90% del mismo se produce mediante oxidación en las células hepáticas (Figura 2).

La oxidación de etanol a acetaldehído (sustancia potencialmente tóxica) tiene lugar en la célula hepática mediante tres vías enzimáticas: a) Vía alcohol-deshidrogenasa, vía principal de metabolización del

alcohol, donde la enzima responsable es la alcohol-deshidrogenasa (ADH). La velocidad de conversión está determinada por la cantidad de enzima disponible (70%) y por la disponibilidad del cofactor Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido (NAD) (30%). Este se transforma en su forma reducida, NADH dando lugar a un aumento en la relación NADH/NAD, responsable de muchos de los trastornos metabólicos, la síntesis anormal de ácido láctico, la síntesis de ácidos grasos (esteatosis) o la síntesis de colágeno y la subsiguiente transformación fibrosa del hígado. La ADH, se encuentra principalmente en el citoplasma del hepatocito, aunque también está presente en la mucosa y bacterias intestinales por lo que también se produce acetaldehído en el tracto gastrointestinal, a nivel renal, pulmonar y en pequeñas cantidades en el sistema nervioso central (12). b) El Sistema enzimático microsomal oxidante (MEOS) es una vía secundaria de la metabolización del alcohol en el hepatocito. El principal componente del sistema MEOS es el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), cuyos niveles intrahepáticos aumentan sustancialmente tras la ingesta de etanol. La actividad aumentada del CYP2E1 contribuye al desarrollo de enfermedad hepática crónica. Adicionalmente, el metabolismo del alcohol a través del sistema MEOS también puede producir daño hepático mediante la generación de sustancias tóxicas, como radicales libres de oxígeno (ROS), o por la reducción de los niveles intrahepáticos de sustancias protectoras como el glutatión (GSH) al ser atrapado, junto a la cisteína, por el acetaldehído, y la vitamina E (alfa-tocoferol). c) Una vía metabólica inducible y muy minoritaria es mediante la enzima catalasa, que se localiza en los peroxisomas de los hepatocitos y que requiere la presencia de peróxido de hidrógeno. La oxidación del alcohol por cualquiera de las tres vías metabólicas, da como resultado la producción de acetaldehído que a nivel mitocondrial sufre un nuevo proceso de oxidación que lo transformará en acetato. La enzima responsable de este proceso es la acetaldehído-deshidrogenasa (ALDH), enzima que también precisa de la participación del NAD como cofactor. Sólo una pequeña parte del acetaldehído es capaz de evitar su metabolismo a acetato, pudiendo pasar al torrente circulatorio y alcanzar el sistema nervioso central. La ingesta de cantidades importantes de alcohol de forma aguda o la ingesta de cantidades más discretas en un alcohólico crónico generará en sangre concentraciones elevadas de esta sustancia, lo que posibilitará su paso a través de la barrera hematoencefálica. Por último, se produce la biotransformación del acetato en acetil-CoA mediante la acción de la enzima acetil CoA sintetasa (beta oxidación) localizada a nivel mitocondrial.

En resumen, el estrés oxidativo del alcohol en los hepatocitos produce una alteración del equilibrio NAD/NADH, la concentración de NADH inhibe la oxidación de ácidos grasos y activa la acetil-CoA carboxilasa promoviendo la síntesis de ácidos grasos; genera ROS por el sistema MEOS; y reduce los niveles de glutatión a nivel hepatocelular. El incremento de ROS y el déficit de GSH alteran el metabolismo lipídico, causan peroxidación lipídica y pueden activar la síntesis de citoquinas implicadas en procesos de inflamación y fibrogenesis.

Por otro lado, el metabolismo no oxidativo del alcohol en el intestino por reacción con fosfolípidos de membranas y ácidos grasos libres es menos común, siendo más relevante en el consumo crónico de alcohol (13).

## ► Factores genéticos implicados en el daño producido por el alcohol

Los genes que codifican a la ADH y la ALDH pueden presentar diferentes polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) que modifican su acción enzimática y, por tanto, la capacidad de producir acetaldehído a partir del etanol y de eliminarlo mediante su oxidación a acetato. Por ello, la presencia de estos polimorfismos puede modular la predisposición al desarrollo de cáncer gastrointestinal.

Existen dos alelos del gen que codifica la enzima ALDH2: un alelo normal, denominado *ALDH2\*1*, y su variante inactiva, el *ALDH2\**. Se considera que la presentación del alelo *ALDH2\*2* en homocigosis confiere a sus portadores protección frente al alcoholismo, ya que estos sujetos son incapaces de transformar el acetaldehído a acetato. Es por ello que desarrollan eventos adversos como náuseas, vómitos y *flushing*



tras la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol. Los sujetos heterocigotos para el *ALDH2\*2*, aunque presentan una actividad enzimática muy disminuida, son capaces de metabolizar parte del acetaldehído generado en el metabolismo del etanol (14).

Por todo ello, los sujetos heterocigotos para la *ALDH2\*2* que consumen alcohol presentan una mayor concentración de acetaldehído en sangre y saliva que los homocigotos para *ALDH2* (15). En este sentido, se ha demostrado que los sujetos con la variante *ALDH2\*2* tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de esófago, salvo en aquellos que lo presentan en homocigosis, probablemente por la protección que supone frente al consumo de alcohol (16).

También existen polimorfismos que afectan a los genes que codifican las enzimas alcohol deshidrogenasas *ADH1B* y *ADH1C*. El alelo *ADH1B\*2* confiere una acción enzimática mucho mayor que el alelo *ADH1B\*1*. El alelo *ADH1B\*2* está presente en más del 90% de la población asiática, siendo menos prevalente en la población caucásica y africana (17). Además confiere, al igual que el alelo *ALDH2\*2* en su forma homocigota, protección frente al alcoholismo, ya que se relaciona con la producción de una mayor cantidad de acetaldehído y consecuentemente con una mayor magnitud de efectos adversos tras la toma de alcohol (18). Aunque los estudios que analizan la relación entre las variantes de este gen y la susceptibilidad al cáncer de esófago no son concluyentes, múltiples metaanálisis describen una reducción del riesgo en los sujetos portadores del alelo *ADH1B\*2*, posiblemente por la menor tolerancia que presentan al consumo de alcohol (19-21).

El gen *ADH1C* también puede presentar polimorfismos que afectan a la función de la proteína que codifica. En este sentido, el alelo *ADH1C\*1* tiene una mayor actividad que el alelo *ADH1C\*2*. Sin embargo, su proximidad al gen *ADH1B* hace que en muchos sujetos exista una alteración de ambos genes. No existen estudios que analicen el efecto de un gen frente al otro sobre el metabolismo del etanol, lo que puede haber supuesto una limitación de los estudios epidemiológicos realizados en este sentido (22).

## ▶ Otros factores que modifican el daño inducido por el alcohol

No todos los consumidores de alcohol desarrollan daño por este tóxico. Los efectos deletéreos inducidos por esta sustancia pueden producirse por el alcohol por sí mismo, por sus metabolitos o por las consecuencias de su consumo como los déficits nutricionales que puede acarrear. Por lo tanto, hay numerosos factores que pueden modificar el daño.

La absorción de alcohol aumenta en casos de vaciamiento gástrico rápido, ausencia de proteínas, grasas, o carbohidratos en el estómago (estas sustancias interfieren en el proceso de absorción). Además, la cantidad de alcohol absorbida puede variar según el tipo de bebida y su concentración.

En cuanto al sexo, la actividad de la ADH gástrica es menor en las mujeres que en hombres. Además, la actividad de esta enzima aumenta con la edad y disminuye en situaciones de déficit de proteínas, hecho que podría explicar la disminución de la degradación del alcohol en caso de desnutrición, frecuente en pacientes alcohólicos. Secundariamente, sus niveles en sangre se mantienen elevados durante más tiempo; esta alcoholemia mantenida proporciona una mayor oportunidad para generar lesiones crónicas en el hígado y otros órganos.

Otros factores de la dieta como la avena, con efectos protectores cardiovasculares, podría atenuar el efecto deletéreo del alcohol (23). Lo contrario ocurre con la deficiencia en vitaminas o minerales como el Zinc o vitamina D, asociado con un mayor nivel de endotoxinas en sangre (24).

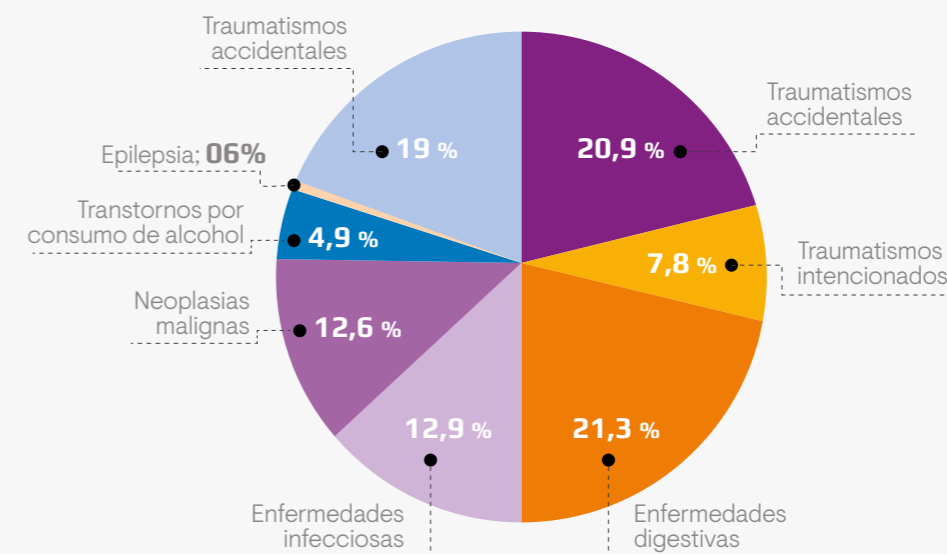


## CONCLUSIONES

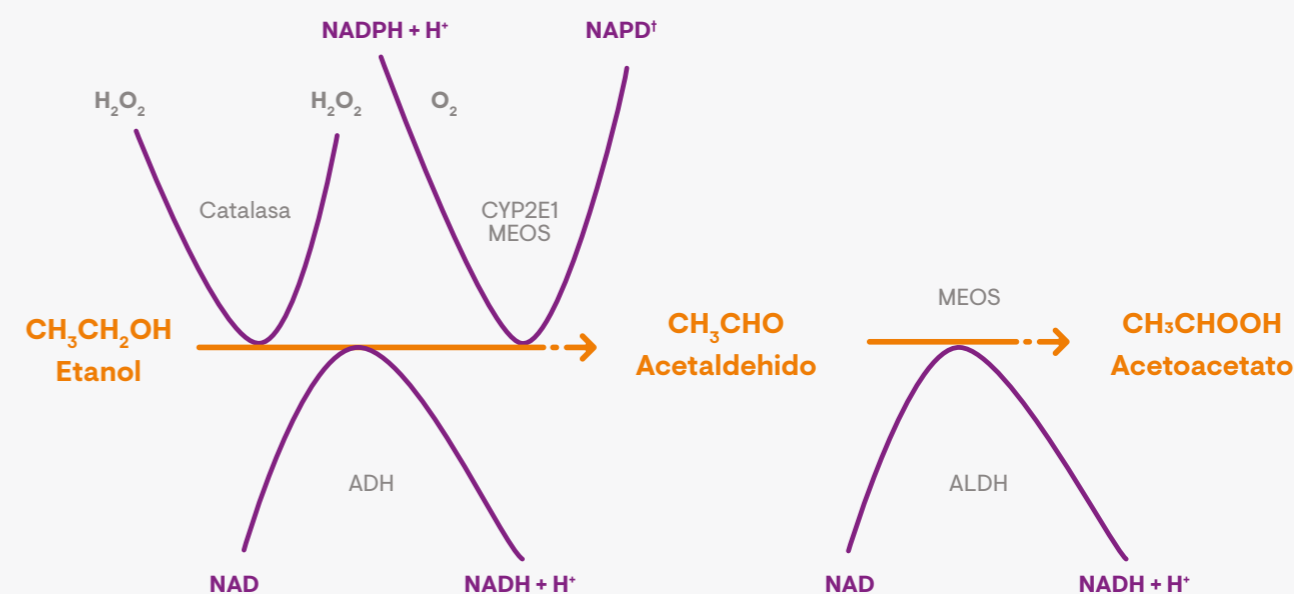
- » **El alcohol produce unas 3 millones de muertes cada año** a nivel mundial (6% del total de muertes) (1).
- » **La cuantificación del consumo** en la práctica clínica diaria mediante la **Unidad de Bebida Estándar** (UBE) resulta de utilidad.
- » Establecer un **umbral de consumo no perjudicial de alcohol** es uno de los grandes problemas de la salud pública actual.
- » **Existen distintos patrones de consumo:** consumo de riesgo, consumo perjudicial, consumo excesivo episódico y la dependencia del alcohol.
- » **El patrón de consumo en España está cambiando**, con un aumento del consumo episódico excesivo e intoxicaciones etílicas.
- » **El efecto perjudicial del alcohol puede afectar a todo el organismo**, aunque tienen especial relevancia las consecuencias a nivel del tubo digestivo, hígado y páncreas.
- » **Una vez ingerido, el 20% del alcohol se absorbe en el estómago y el 80% en intestino delgado**, atravesando las membranas del intestino mediante difusión simple y llegando al hígado vía vena porta.
- » **El 90% del metabolismo del alcohol se produce mediante oxidación en las células hepáticas**, que transforma el etanol en acetaldehído (sustancia potencialmente tóxica).
- » **Existen distintos factores que pueden modificar el metabolismo del alcohol** por polimorfismos en los genes que codifican a la ADH y la ALDH.

## Bibliografía:

1. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Sheron N. Alcohol and liver disease in Europe—Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. *J Hepatol* 2016;64:957–967.
3. Plan nacional sobre drogas. Encuesta estatal sobre alcohol y otras drogas en España (EDADES), 1995–2017. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017. Disponible en [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES\\_2017\\_Informe.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/EDADES_2017_Informe.pdf)
4. Rodríguez-Martos A, Gual A, Llopis Llacer JJ. La Unidad de Bebida estándar: un registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas. *Med Clin (Barc)* 1999; 112(12):446–450.
5. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *J Intern Med* 2015;278:238–250.
6. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev* 2010;29:437–445.
7. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580–593.
8. Rodríguez Martos A, Rosón B. Capítulo 2. Definición y terminología. En: *Prevención de los problemas derivados del alcohol*. 1ª Conferencia de prevención y promoción de la salud en la práctica clínica en España. 2008. Ministerio de Sanidad y consumo.
9. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Version for 2007. En: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
10. Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. Disponible en: [www.pnsd.msc.es/en/Categoria2/observa/pdf/ESTUDES\\_2018.pdf](http://www.pnsd.msc.es/en/Categoria2/observa/pdf/ESTUDES_2018.pdf).
11. Rehm J, Rehm MX, Shield KD, Gmel G, Gual A. Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones*. 2013; 25: 11–8.
12. Cederbaum, A.I. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis*. 2012 Nov;16(4):667–85.
13. Elamin, E.; Masclee, A.; Juuti-Uusitalo, K.; et al. Fatty acid ethyl esters induce intestinal epithelial barrier dysfunction via a reactive oxygen species-dependent mechanism in a three-dimensional cell culture model. *PLoS One* 8(3): e58561, 2013b.
14. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599–612.
15. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Jun;24(6):873–7
16. Zuo W, Zhan Z, Ma L, Bai W, Zeng S. Effect of ALDH2 polymorphism on cancer risk in Asians: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(13):e14855. // Suo C, Yang Y, Yuan Z, Zhang T, Yang X, Qing T, et al. Alcohol Intake Interacts with Functional Genetic Polymorphisms of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) and Alcohol Dehydrogenase (ADH) to Increase Esophageal Squamous Cell Cancer Risk. *J Thorac Oncol*. 2019 Apr;14(4):712–25.
17. Bosron WF, Li T-K. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*. 1986 May;6(3):502–10
18. Lee S-L, Höög J-O, Yin S-J. Functionality of allelic variations in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism. *Pharmacogenetics*. 2004 Nov;14(11):725–32
19. Tan B, Ning N. Association of ADH1B Arg47His polymorphism with the risk of cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019 Apr 30;39.
20. Zhang G, Mai R, Huang B. ADH1B Arg47His polymorphism is associated with esophageal cancer risk in high-incidence Asian population: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2010 Oct 27;5(10):e13679.
21. Mao N, Nie S, Hong B, Li C, Shen X, Xiong T. Association between alcohol dehydrogenase-2 gene polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016 Dec 22;14(1):191.
22. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599–612
23. Keshavarzian, A.; Choudhary, S.; Holmes, E.W.; et al. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Nov;299(2):442–8.
24. Zhong, W.; Zhao, Y.; Sun, X.; et al. Dietary zinc deficiency exaggerates ethanol-induced liver injury in mice: Involvement of intrahepatic and extrahepatic factors. *PLoS One*. 2013 Oct 14;8(10):e76522.



**Figura 1:** Porcentaje de muertes atribuibles al alcohol como porcentaje de todas las muertes relacionadas con el consumo de alcohol, por categoría general de enfermedades. (Extraído de *Global status report on alcohol and health 2018*. World Health Organization, 2018).



**Figura 2:** Metabolismo oxidativo del alcohol a nivel hepático.

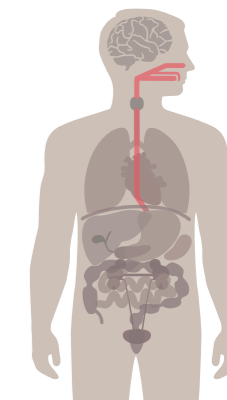
**Abreviaturas:** ADH: Alcohol deshidrogenasa; ALDH: Acetaldehído deshidrogenasa; H<sub>2</sub>O: agua; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Peróxido de hidrógeno; MEOS: Sistema enzimático microsomal oxidante; NAD: nicotinamida adenina dinucleótido; ROS: Radicales libres del oxígeno.



## CAPÍTULO II:

# ALCOHOL Y ESÓFAGO

Mileidis San Juan Acosta y Silvia Acosta López



## ► Introducción

Los trastornos relacionados con el consumo de alcohol son muy prevalentes, y afectan a 5 % de la población mundial (1). El consumo a dosis tóxicas se relaciona con una importante discapacidad y una alta mortalidad (2). A pesar de las importantes consecuencias que tienen los trastornos relacionados con el consumo de alcohol en salud pública, se trata de uno de los trastornos mentales sobre los que menos se interviene desde un punto de vista sanitario (3).

El consumo de alcohol, tanto de forma aguda como crónica, puede dañar el esófago. Este efecto nocivo puede ser directo, por el contacto del etanol con la mucosa esofágica, o indirecto, a través de sus metabolitos y otros componentes de la bebida alcohólica, como productos de fermentación (4). El consumo de alcohol se ha relacionado con múltiples trastornos esofágicos como el carcinoma epidermoide esofágico, las varices esofágicas, esófago de Barret (EB), síndrome de Boerhaave y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

## ► Carcinoma epidermoide esofágico

El cáncer de esófago es el séptimo cáncer más frecuente a nivel mundial, con una incidencia de 572.034 casos/año (figura 1). Se trata de un tumor muy agresivo, por lo que la mortalidad prácticamente iguala a su incidencia, con 508.585 muertes/año (5). Existen dos tipos histológicos principales: el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide de esófago (6). Sin embargo, solo se ha descrito una relación causal directa entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de carcinoma epidermoide (7-9). En este sentido, diferentes estudios describen un mayor riesgo de desarrollo de carcinoma epidermoide de esófago cuanto mayor es la intensidad (9,10) y la duración del consumo de alcohol (11).

Existen diferentes mecanismos carcinogénicos del alcohol sobre el tejido esofágico. En primer lugar, el acetaldehído es un agente carcinogénico reconocido en los tumores del tracto aerodigestivo superior (6,12,13). Esta sustancia está presente fundamentalmente en el alcohol, pero también se puede encontrar en otros productos como el queso o el café (14). Aunque el alcohol tiene grandes cantidades de acetaldehído libre que puede actuar directamente sobre el tejido, la fuente principal de acetaldehído es el etanol, que es metabolizado por la enzima alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B), y posteriormente transformado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) (15-17) (Figura 2). Los genes que codifican ambas enzimas pueden presentar diferentes polimorfismos de nucleótido único que modifican su acción enzimática y, por tanto, la capacidad de producir acetaldehído a partir del etanol y de eliminarlo mediante su oxidación a acetato (3,18). Por ello, la presencia de estos polimorfismos puede modular la predisposición al desarrollo de cáncer esofágico.

Como se ha comentado en el capítulo anterior, existen dos alelos del gen que codifica la enzima ALDH2: un alelo normal, denominado ALDH2\*1, y su variante inactiva, el ALDH2\*2 (18). La homocigosis de este último alelo confiere protección frente al alcoholismo, probablemente debido a la intolerancia a la ingesta etílica que presentan ya que estos sujetos son incapaces de transformar el acetaldehído a acetato. Sin embargo, los sujetos heterocigotos para el ALDH2\*2 presentan cierta actividad enzimática aunque disminuida, por lo que son capaces de metabolizar parte del acetaldehído generado (18), alcanzando una mayor concentración de este metabolito en sangre y saliva (19) y por lo tanto aumentando el riesgo de presentar cáncer de esófago (20,21).

## AFECTACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS POR EL CONSUMO DE ALCOHOL

<b>Digestivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tracto gastrointestinal alto: esófago, estómago</li> <li>- Tracto gastrointestinal bajo</li> <li>- Páncreas: diabetes, insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda y crónica</li> <li>- Hígado: cirrosis y sus complicaciones</li> </ul>
<b>Sistema cardiovascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corazón: cardiomiopatía, arritmia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca</li> <li>- Sistema vascular periférico: claudicación intermitente, accidentes cerebrovasculares</li> </ul>
<b>Sistema inmune</b>	Inmunodeficiencia
<b>Hueso</b>	Osteoporosis
<b>Sistema nervioso central</b>	Síndrome de abstinencia neonatal, demencia, Parkinson, Alzheimer, síndrome de Wernicke-Korsakoff, polineuropatía, ataxia.
<b>Sistema Endocrino</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario tiroideo, adrenal, gonadal, hormonas de crecimiento.</li> <li>- Tejido adiposo y páncreas endocrino.</li> </ul>
<b>Riñones</b>	Insuficiencia renal
<b>Cáncer</b>	Mama, colorrectal, esófago-gástrico, páncreas, hígado, cabeza y cuello.

**Tabla 1:** Enfermedades relacionadas con el consumo nocivo de alcohol.

## CUANTIFICACIÓN CANTIDAD DE ALCOHOL

### Gramos de alcohol:

$$\text{Gramos} = \text{Graduación} \times \text{Volumen (cl)} \times 0,8 / 10$$

Unidad de Bebida Estándar (UBE)

1 UBE = 10 gramos de alcohol

<b>1 UBE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» - 1 vaso pequeño de vino (100 ml)</li> <li>- 1 cerveza (200 ml o un quinto)</li> </ul>
<b>2 UBE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» - Media copa de coñac o similar (25 ml)</li> <li>- 1 jerez, cava o vermouth (50 ml)</li> <li>- 1 carajillo (25 ml)</li> <li>» - 1 vaso de vino (200 ml)</li> <li>- 1 copa de coñac o similar (50 ml)</li> <li>- Un cuba-libre o similar (50 ml)</li> <li>- 1 whisky o similar (50 ml)</li> </ul>

**Tabla 2:** Cuantificación de cantidad de alcohol mediante el cálculo de gramos de alcohol y de la Unidad de Bebida Estándar (UBE).



También existen polimorfismos que afectan a los genes que codifican las enzimas alcohol deshidrogenasas ADH1B y ADH1C. El alelo ADH1B\*2 confiere una acción enzimática mucho mayor que el alelo ADH1B\*1 (18). El alelo ADH1B\*2 está presente en más del 90% de la población asiática, siendo menos prevalente en la población caucásica y africana (menos del 20% de la población es portadora de este alelo) (22). Confiere, al igual que el alelo ALDH2\*2 en su forma homocigota, protección frente al alcoholismo, ya que se relaciona con la producción de una mayor cantidad de acetaldehído y los efectos adversos descritos tras la toma de alcohol (18,23). Aunque los estudios que analizan la relación entre las variantes de este gen y la susceptibilidad al cáncer de esófago no son concluyentes, múltiples metaanálisis describen una reducción del riesgo en los sujetos portadores del alelo ADH1B\*2, posiblemente por la menor tolerancia que presentan al consumo de alcohol (24–26). El gen ADH1C también puede presentar polimorfismos que afectan a la función de la proteína que codifica. En este sentido, el alelo ADH1C\*1 tiene una mayor actividad que el alelo ADH1C\*2 (18). Sin embargo, su proximidad al gen ADH1B hace que en muchos sujetos exista una alteración de ambos genes. No existen estudios que analicen el efecto de un gen frente al otro sobre el metabolismo del etanol, lo que puede haber supuesto una limitación de los estudios epidemiológicos realizados en este sentido (18).

Además de los polimorfismos que afectan a los genes relacionados con el metabolismo del etanol, en los últimos años se ha estudiado el papel de la microbiota del tubo digestivo en la carcinogénesis esofágica. Existen evidencias que relacionan el microbioma intestinal con el desarrollo y progresión de diferentes tumores gastrointestinales por medio del daño al DNA, activación de rutas oncogénicas e inhibición de la respuesta inmune antitumoral (27). En relación al cáncer de esófago, es ampliamente conocida la capacidad de las bacterias existentes en la saliva de metabolizar el etanol dando lugar a acetaldehído (28). Este hecho, asociado a la escasa capacidad de transformación del acetaldehído en acetato que tienen estas bacterias, hace que la concentración de dicho carcinógeno sea mucho más elevada en la saliva que en la sangre (18,28). Asimismo, se ha demostrado que el consumo de etanol modifica la microbiota a nivel del tracto digestivo superior, incrementando los microorganismos encargados de sintetizar una mayor cantidad de acetaldehído (28). Por último, en diversos estudios se ha descrito un cambio en las características de la microbiota esófago-gástrica de los pacientes con cáncer de esófago en comparación a los controles sanos (29,30). Todo ello apoya la posible implicación de la microbiota en el desarrollo del cáncer de esófago asociado al consumo de alcohol.

## ► Varices esofágicas

Aunque se tratará con mayor profundidad en el capítulo dedicado al impacto del alcohol sobre el hígado, es ampliamente conocido que el consumo de alcohol a dosis tóxicas puede inducir fibrosis y finalmente cirrosis hepática (31). Las varices esofágicas (VVEE) afectan a más del 40% de los pacientes compensados en el momento del diagnóstico de la cirrosis, y hasta un 90% de los pacientes las desarrollarán durante la evolución de la enfermedad (32). La formación de las VVEE depende fundamentalmente del aumento de la presión y flujo sanguíneo en el territorio portal, secundaria a factores estructurales (por la desestructuración del parénquima hepático) y funcionales (por un desbalance en la producción de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras) (33).

La hemorragia secundaria a la rotura de varices esofagogástricas afecta al 25–35% de los cirróticos, siendo la causa más frecuente de hemorragia digestiva en estos pacientes (33). Es por ello que el consumo de alcohol de forma crónica y el desarrollo posterior de cirrosis hepática con hipertensión portal, puede derivar en la aparición de una patología esofágica muy incidente y con importantes implicaciones pronósticas.

## ► Esófago de Barrett

La asociación entre consumo de alcohol y riesgo de esófago de Barrett es controvertida. Los resultados de estudios publicados informan asociaciones positivas con un ingesta moderado-alta y/o consumo específico de bebidas (34–37), y otros que informan asociaciones inversas (39–42). No obstante, muchos de estos estudios utilizan diferentes categorizaciones de exposición, no evalúan en su mayoría los subtipos de alcohol, o tienen un poder estadístico limitado para evaluar las interacciones entre alcohol y EB.

Ritenbaugh (34) describió tanto la asociación del consumo de licor con la aparición del EB como con la ERGE. Entre los mecanismos potenciales a través de los cuales el licor pueda asociarse a EB están la menor probabilidad de combinarlo con alimentos, lo cual puede producir daño en la mucosa esofágica de forma directa provocando esofagitis. Otra posibilidad, es la relación entre consumo de altas dosis de licor con estilos de vida no saludables o el índice de masa corporal alto, que potencien la asociación de riesgos (44). Sin embargo, un análisis realizado por international Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma (BEACON) Consortium incluyendo 1.282 controles sanos, 1.418 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y 1.169 pacientes con esófago de Barrett concluye que el consumo de alcohol no aumenta el riesgo de esófago de Barrett (45). De igual manera, en otro metaanálisis, se concluye que el consumo de alcohol puede ser un factor de riesgo de BE sólo en hombres de origen asiático (46).

## ► Síndrome Boerhaave

Esta patología, fue descrita por primera vez en 1724 por Hermann Boerhaave, tras presenciar la muerte de un varón como consecuencia de una perforación esofágica espontánea tras una transgresión dietética e ingesta de alcohol. La ruptura espontánea del esófago es una afección rara que resulta del barotrauma del esófago inferior durante el esfuerzo de vomitar (47). La afectación es transmural, localizada en el tercio distal esofágico y más frecuentemente en el lado izquierdo. Las manifestaciones clínicas que hacen sospechar el diagnóstico son la presencia de un dolor violento retroesternal tras una crisis de vómitos que sigue a una comida copiosa en un paciente alcohólico. La mortalidad es alta si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoces (48).

## ► Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

El papel del alcohol en el desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sigue siendo controvertido. Algunos estudios apoyan que el consumo de alcohol favorece el desarrollo de la ERGE al debilitar la motilidad esofágica y reducir la presión del esfínter esofágico inferior (49). Sin embargo, otros estudios describen que no existe relación entre la exposición al alcohol y riesgo de reflujo (50). Además, otros autores concluyen que el cese de ingesta de alcohol no se sigue de una mejoría en el pH esofágico o en los síntomas de reflujo (51).

Se ha observado, que la correlación entre el consumo de alcohol y el ERGE erosivo fue más fuerte que el del ERGE no erosivo. Algunos estudios indican que el consumo de alcohol podría aumentar la exposición esofágica al ácido, fisiopatología principal del reflujo erosivo (52). Sin embargo, los pacientes con ERGE no erosivo son propensos a tener baja exposición al ácido, presión normal del EEL y anomalías mínimas de la motilidad esofágica. (53). Varios estudios proponen factores patogénicos relevantes de la ERGE no erosiva, como hipersensibilidad esofágica, supresión de ácido incompleta, resistencia anormal de los tejidos entre otros (54,55). El alcohol, por su efecto hiperosmótico, es una causa de hipersensibilidad esofágica. Puede romper las uniones estrechas entre las células epiteliales del esófago para que el ácido gástrico penetre fácilmente entre las células epiteliales y estimular las terminales nerviosas cuando exista reflujo (56). En un metaanálisis reciente estudian la frecuencia de consumo de etanol, en comparación con los que bebieron <3-5 veces o días por semana, y concluyen que aquellos sujetos que beben con mayor frecuencia presentaron una correlación más fuerte con ERGE (57).





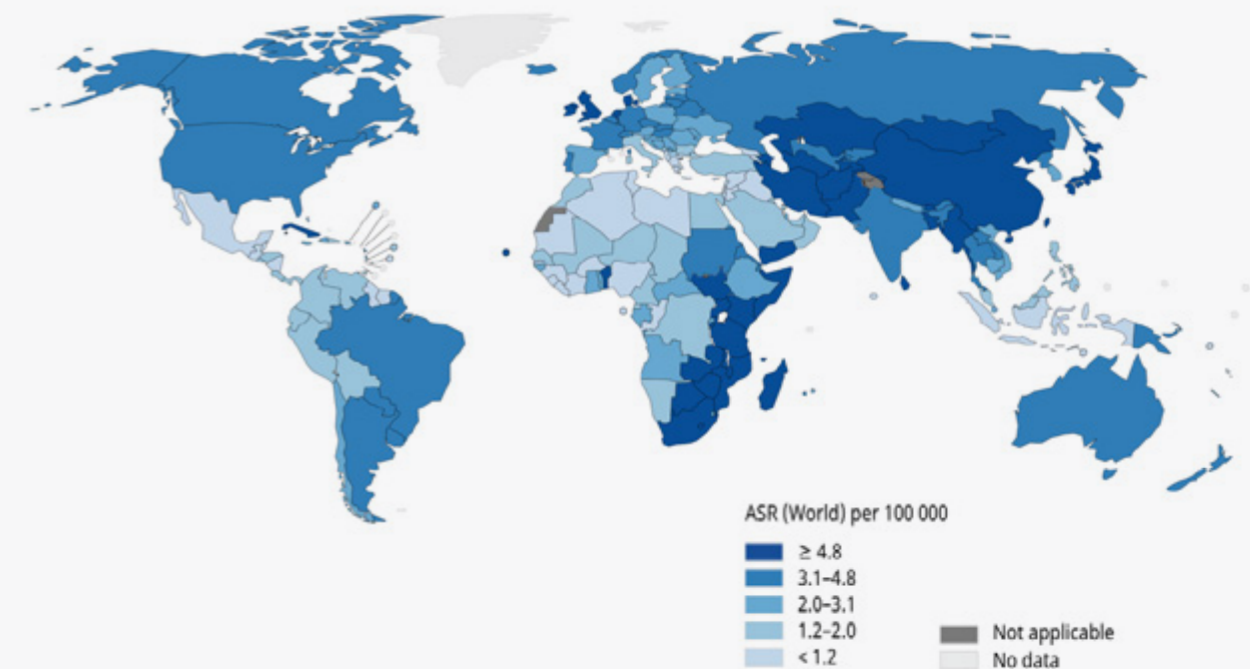
## CONCLUSIONES

- » **El consumo de alcohol se ha relacionado con el desarrollo de cáncer epidermoide de esófago**, debido al efecto carcinogénico del acetaldehído y a factores relacionados con la microbiota.
- » **El consumo de alcohol de forma frecuente parece estar relacionado con la ERGE**. La relación con el Esófago de Barret parece algo más controvertida.
- » Las medidas enfocadas a una **disminución del consumo de alcohol son fundamentales en la prevención** de una parte importante de la patología esofágica.

## Bibliografía:

1. WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 30]. Available from: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/gsr\\_2018/en/](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/gsr_2018/en/)
2. Samokhvalov A V, Popova S, Room R, Ramonas M, Rehm J. Disability associated with alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 Nov;34(11):1871-8.
3. Carvalho AF, Heilig M, Perez A, Probst C, Rehm J. Alcohol use disorders. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10200):781-92.
4. Rocco A. Alcoholic disease: Liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14652.
5. Cancer Fact Sheets-IARC [Internet]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
6. Matejic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. *Carcinogenesis*. 2017 Sep;38(9):859-72.
7. Cayuela A, Vioque J, Bolumar F. Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1991 Dec;45(4):273-6.
8. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut*. 2010 Jan;59(1):39-48.
9. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93.
10. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol*. 2007 Jun 15;165(12):1424-33.
11. Kumagai N, Wakai T, Akazawa K, Ling Y, Wang S, Shan B, et al. Heavy alcohol intake is a risk factor for esophageal squamous cell carcinoma among middle-aged men: A case-control and simulation study. *Mol Clin Oncol*. 2013 Sep;1(5):811-6.
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog risks to humans. 2010;96:3-1383.
13. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009 Nov;10(11):1033-4.
14. Uebelacker M, Lachenmeier DW. Quantitative determination of acetaldehyde in foods using automated digestion with simulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. *J Autom Methods Manag Chem*. 2011;2011:907317.
15. Ohashi S, Miyamoto S, Kikuchi O, Goto T, Amanuma Y, Muto M. Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1700-15.
16. Mizumoto A, Ohashi S, Hirohashi K, Amanuma Y, Matsuda T, Muto M. Molecular Mechanisms of Acetaldehyde-Mediated Carcinogenesis in Squamous Epithelium. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 10;18(9).
17. Linderborg K, Salaspuro M, Väkeväinen S. A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. *Food Chem Toxicol*. 2011 Sep;49(9):2103-6.
18. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007 Aug;7(8):599-612.
19. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 Jun;24(6):873-7.
20. Zuo W, Zhan Z, Ma L, Bai W, Zeng S. Effect of ALDH2 polymorphism on cancer risk in Asians: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Mar;98(13):e14855.
21. Suo C, Yang Y, Yuan Z, Zhang T, Yang X, Qing T, et al. Alcohol Intake Interacts with Functional Genetic Polymorphisms of Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) and Alcohol Dehydrogenase (ADH) to Increase Esophageal Squamous Cell Cancer Risk. *J Thorac Oncol*. 2019 Apr;14(4):712-25.
22. Bosron WF, Li T-K. Genetic polymorphism of human liver alcohol and aldehyde dehydrogenases, and their relationship to alcohol metabolism and alcoholism. *Hepatology*. 1986 May;6(3):502-10.
23. Lee S-L, Höög J-O, Yin S-J. Functionality of allelic variations in human alcohol dehydrogenase gene family: assessment of a functional window for protection against alcoholism. *Pharmacogenetics*. 2004 Nov;14(11):725-32.
24. Tan B, Ning N. Association of ADH1B Arg47His polymorphism with the risk of cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019 Apr 30;39(4).
25. Zhang G, Mai R, Huang B. ADH1B Arg47His polymorphism is associated with esophageal cancer risk in high-incidence Asian population: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2010 Oct 27;5(10):e13679.
26. Mao N, Nie S, Hong B, Li C, Shen X, Xiong T. Association between alcohol dehydrogenase-2 gene polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016 Dec 22;14(1):191.
27. Baba Y, Iwatsuki M, Yoshida N, Watanabe M, Baba H. Review of the gut microbiome and esophageal cancer: Pathogenesis and potential clinical implications. *Ann Gastroenterol Surg*. 2017 Jun;1(2):99-104.
28. Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A, Shimada H, Kashiwase Y, Sasaki H, et al. Acetaldehyde production by non-pathogenic *Neisseria* in human oral microflora: implications for carcinogenesis in upper aerodigestive tract. *Int J cancer*. 2000 Nov 1;88(3):342-50.

29. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A, Shakeri R, Sotoudeh M, Fahimi S, et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Sci Rep*. 2015 Mar 6;5:8820.
30. Chen X, Winckler B, Lu M, Cheng H, Yuan Z, Yang Y, et al. Oral Microbiota and Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Area of China. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143603.
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease*. *J Hepatol*. 2018;69(1):154–81.
32. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;19(4):475–505.
33. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Bañares R, Berzigotti A, et al. Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;35(6):421–50.
34. Ritenbaugh C, Sampliner R, Aickin M, et al. Risk factors for Barrett's oesophagus: a life history approach to behavioural assessment in the distant past. *Eur J Cancer Prev*. 1995; 4:459–468. [PubMed: 8580781]
35. Conio M, Filiberti R, Bianchi S, et al. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study. *Int J Cancer*. 2002; 97:225–229. [PubMed: 11774268]
36. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005; 129:1825–1831. [PubMed: 16344051]
37. Veugeliers PJ, Porter GA, Guernsey DL, et al. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus*. 2006; 19:321–328. [PubMed: 16984526]
38. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, et al. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 136:799–805. [PubMed: 19162028]
39. Kubo A, Levin TR, Block G, et al. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2009; 136:806–815. [PubMed: 19111726]
40. Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, et al. Lifetime alcohol consumption and risk of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:1220–1230. [PubMed: 21427711]
41. Thrift AP, Kramer JR, Richardson PA, et al. No significant effects of smoking or alcohol consumption on risk of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2013; 59:108–116. [PubMed: 24114046]
42. Yates M, Cheong E, Luben R, et al. Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a UK prospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2014
43. Lee HS, Jeon SW. Barrett esophagus in Asia: same disease with different pattern. *Clin Endosc*. 2014;47:15–22.
44. Thrift AP, Pandeya N, Smith KJ, et al. Lifetime alcohol consumption and risk of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1220–1230.
45. Thrift AP, Cook MB, Vaughan TL, et al. Alcohol and the risk of Barrett's esophagus: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2014 Oct;109(10):1586–94. doi: 10.1038/ajg.2014.206.
46. Xu Q, Guo W, Shi X, et al. Association Between Alcohol Consumption and the Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32): e1244
47. Caballero M, Jervez P, Valverde F, et al. Rotura espontánea del esófago tras ingesta de alcohol. *RAPD Online*. Vol40. N° 3. Mayo-Julio 2017.159–160
48. Adams, B. D., Sebastian, B. M. and Carter, J. (2006), Honoring the Admiral: Boerhaave-van Wassenae's syndrome. *Diseases of the Esophagus*, 19: 146–151
49. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, et al. (2004) Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease—oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 20:14–25.
50. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. (2004) Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 53:1730–5.
51. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. (2006) Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 166:965–71.
52. Fass R. (2007) Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 41:131–7.
53. Wong WM, Lai KC, Hui WM, et al. (2004) Pathophysiology of gastroesophageal reflux diseases in Chinese—role of transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor dysfunction. *Am J Gastroenterol* 99:2088–93
54. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. (2001) Nonerosive reflux disease—current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 96:303–14.
55. Moayyedi P, Talley NJ. (2006) Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 367:2086–2100
56. Barlow WJ, Orlando RC. (2005) The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 128:771–8
57. Pan J1,2, Cen L1,2, Chen W1,2, Yu C1,2, Li Y1,2, Shen Z1,2. Alcohol Consumption and the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alcohol Alcohol*. 2019 Jan 1;54(1):62–69.



**Figura 1.** Heatmap de los nuevos casos del cáncer de esófago en el año 2018. (Extraído de Cancer Fact Sheets-IARC [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>).



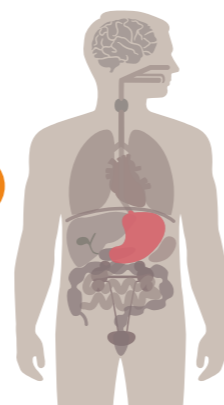
**Figura 2.** Metabolismo del etanol: El etanol es metabolizado por la enzima alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B) a acetaldehído, que posteriormente es oxidado a acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2). El acetaldehído es un carcinogénico reconocido, por lo que los polimorfismos genéticos de las enzimas que intervienen en su metabolización pueden aumentar o reducir sus niveles tras la ingesta de alcohol y por tanto ser factor protector o de riesgo para el desarrollo de cáncer. El alelo *ADH1B\*2* confiere menor riesgo para el desarrollo de cáncer de esófago debido a la mayor metabolización del etanol a acetaldehído y por lo tanto escasa tolerancia de estos individuos a la ingesta de alcohol. En cambio la heterocigosis en el alelo *ALDH2\*2* confiere mayor riesgo para el desarrollo de cáncer esofágico.



## CAPÍTULO III:

# ALCOHOL Y ESTÓMAGO

Carmen Alonso Martín



## ► Introducción

El estómago es, junto con el esófago, el primer órgano que se ve afectado tras la ingesta del alcohol ya que su mucosa se expone de manera íntegra a la sustancia previo al inicio a su metabolización. Aproximadamente, un 20% de la absorción y distribución hacia el torrente sanguíneo tendrá lugar en el estómago (el resto se realizará en el duodeno y yeyuno), donde además se produce el primer paso de su metabolismo por la activación de la alcohol deshidrogenasa (ADH) que se encarga de su transformación, mediante oxidación, en acetaldehído.

La afectación del alcohol a nivel gástrico dependerá de la presencia o no de alimentos y de la cantidad y de la graduación de la bebida consumida, ya que todos estos factores, condicionarán en mayor o menor medida el tiempo de exposición del mismo sobre la mucosa gástrica.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, parece lógico que el consumo de alcohol, tanto moderado como abusivo, se haya asociado a múltiples efectos nocivos en el estómago como trastornos funcionales y de la motilidad, alteraciones sobre la secreción de ácido, gastritis y desarrollo de tumores que serán descritos a lo largo de este capítulo.

## ► Motilidad y vaciamiento gástrico

Se conoce la capacidad del alcohol para causar síntomas digestivos tales como la pirosis, el reflujo, la náuseas, vómitos, dispepsia o diarrea. Estos síntomas se pueden deber a dos factores asociados al consumo de alcohol: el daño mucoso por un lado y la dismotilidad gastrointestinal por otro. Si tenemos en cuenta que muchos de estos síntomas han sido reportados en sujetos alcohólicos en los que se describe la integridad de la mucosa gastrointestinal, la dismotilidad gastrointestinal puede ser responsable, al menos en parte, de los diversos síntomas gastrointestinales que se han informado tras la ingesta de alcohol. En un estudio, por ejemplo, se constató que 1 de cada 2 alcohólicos crónicos tenían náuseas y vómitos, en torno a un 40% presentaban plenitud posprandial y el 30% refería dolor epigástrico (1). Todos estos síntomas desaparecieron progresivamente tras un periodo de 3 a 14 días de sobriedad, lo que apoya la teoría de que estos síntomas se deban a alteraciones funcionales ya que, en el caso del daño tisular, tardaría más en revertir los efectos (1).

La disfunción gastrointestinal inducida por el alcohol no es llamativa ya que se sabe que el etanol puede afectar profundamente la función de los músculos y los nervios en varios órganos. En este sentido, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en animales de experimentación y sólo los más clásicos han examinado este efecto en seres humanos. En ambos casos, las conclusiones parecen ser convergentes y se ha demostrado que los diferentes resultados dependen tanto de la graduación de la bebida ingerida como del tipo de hábito (agudo frente a crónico). De esta manera, bebidas con más concentración (por encima de 15%) parecen inhibir la motilidad gástrica mientras que las bebidas con menos proporción aceleran el vaciamiento (2).

Este efecto parece estar condicionado por tres factores relacionados con los efectos del alcohol a altas concentraciones: 1) en ratas de laboratorio se ha observado una inhibición de la síntesis de proteínas contráctiles del músculo. 2) Así mismo parece disminuir e incluso abolir la contracción a nivel antral inducida por acetilcolina y 3) favorece el espasmo a nivel de la musculatura pilórica secundaria a los

cambios en la conductancia de la membrana, haciendo además que la absorción que se produce a nivel gástrico sea mayor (3).

No se conoce con exactitud por qué las bebidas con menos concentración pueden acelerar el vaciamiento gástrico. Se propone que este efecto a dosis bajas se deba a la estimulación del sistema colinérgico, la estimulación tópica de las células parietales con un aumento en la producción de AMP cíclico y la liberación de histamina. Es posible que también tengan importancia los productos no- alcohólicos presentes en determinadas bebidas como el vino o la cerveza. Sin embargo, su consumo en altas proporciones ejercerá igualmente un efecto inhibitorio sobre el vaciamiento gástrico. Por tanto, aunque puede parecer que el tipo de bebida alcohólica influye en el vaciado gástrico, parece ser que es el nivel de alcohol en sangre (conocido en sus siglas en inglés como -BAL: *Blood alcohol level*), un factor aún más crítico que el tipo de bebida, requiriéndose un mínimo de entre 80 y 100 mg/dl para retrasar el vaciado gástrico. Curiosamente, un BAL superior a 100 mg/dl no parece ejercer efectos adicionales (4).

Por otro lado cabe destacar el efecto variable del alcohol en función de si su consumo se produce de manera aguda (puntual) o crónica. De esta manera, en el consumo puntual la dismotilidad y el retraso en el vaciamiento gástrico se verán influenciados por el contenido calórico, la osmolaridad y el pH de la comida que se ingiera de manera concomitante. En el caso del consumo crónico, los ensayos son escasos. El más conocido es el desarrollado por el grupo de Keshavarzian et al (5). Utilizaron una técnica de radionucleótidos y usaron huevos con azufre marcados con <sup>99m</sup>Tc para valorar el vaciado gástrico. Demostraron que este no era significativamente diferente en los alcohólicos en comparación con los voluntarios sanos de 3 a 10 días después de que los alcohólicos ingresaron en la unidad de desintoxicación. Solo 1 de cada 10 alcohólicos (10%) tuvo un retraso en el vaciado gástrico, sin embargo 5 de cada 10 (50%) describían náuseas y plenitud posprandial en el momento del ensayo. Además, no hubo correlación entre el tiempo medio de vaciamiento gástrico y la presencia o gravedad de los síntomas. Por lo tanto, parece que el efecto inhibitorio del etanol en el consumo crónico es modesto y ocurre solo en una minoría de sujetos (10 a 24%). Esto sugiere el desarrollo de tolerancia a los efectos del etanol en el vaciado gástrico. No obstante, es importante informar de un sesgo importante en la realización del ensayo ya que, por motivos éticos se estudiaron los consumidores crónicos que se habían abstenido de consumir alcohol durante varios días, y por tanto, cabe la posibilidad de la resolución del efecto del alcohol tras varios días de abstinencia como apoyan otros autores, siendo el efecto únicamente producido en ingestas agudas (6).

## ► Efectos sobre la secreción de ácido gástrico

A pesar de las múltiples hipótesis existentes en cuanto al papel del consumo de alcohol sobre la secreción de ácido en el estómago, los resultados de los diferentes estudios siguen siendo contradictorios. Mientras algunos ensayos afirman que el consumo de alcohol no tiene ningún efecto sobre la secreción de ácido, estudios más recientes sugieren la posibilidad de un incremento de ácido gástrico y liberación de gastrina en población sana. El efecto del etanol sobre la liberación de gastrina, depende tanto de la concentración como de la destilación del mismo, habiéndose demostrado un efecto inversamente proporcional en cuanto al efecto-concentración de alcohol. De esta manera, bebidas como el whisky o el coñac (con concentraciones en torno al 40%) no parecen tener ningún efecto sobre la liberación de gastrina (7). Por el contrario, algunas de las bebidas que únicamente han sufrido un fenómeno de fermentación causan una liberación pronunciada de la gastrina, aumentando así mismo la producción de ácido (8,9). En el caso del vino, tanto blanco como tinto, la liberación de ácido debido a la estimulación de pentagastrina llega a favorecer el 61% de la salida máxima de ácido, siendo más acusado en el caso de la cerveza que llega al 95%. Sin embargo, las bebidas de más alta graduación también tienen efectos nocivos ya que favorecen la secreción de ácidos dicarboxílicos como el ácido maléico y el ácido succínico, que se generan en procesos de fermentación y destilación y que son potentes estimulantes de la producción de ácido gástrico.



## ► Gastropatía aguda

A pesar de que comúnmente utilizamos el término gastritis para definir a las lesiones erosivas o hemorrágicas producidas por agentes químicos y físicos, no se encuentran signos histológicos de inflamación significativos en los consumidores de alcohol, por lo que el término correcto para describir estas alteraciones debería ser el de gastropatía.

Más allá de la hiperproducción de ácido gástrico y la liberación de gastrina, el mecanismo de acción del daño que produce el etanol sobre la mucosa gástrica es en parte desconocida, habiéndose descrito varios factores que pueden inducir daño sobre la misma (tabla 1) (10).

Estudios clásicos sobre voluntarios sanos han descrito el desarrollo de gastropatía en forma de eritema, erosiones y petequias en la endoscopia tras 6 horas de la ingesta en un 80% de los sujetos expuestos, especialmente a nivel antral (figuras 1 y 2).

Este daño, produce hiperemia focal y hemorragia superficial, lo cual implica alteraciones en el flujo sanguíneo incrementando la permeabilidad vascular y la liberación de mediadores de la inflamación. Gran parte de estos cambios son reversibles entre los 3 días y las 3 semanas siguientes al consumo de alcohol. La curación mucosa o el desarrollo de lesiones más profundas a nivel de la muscular dependerán del grado de afectación de la barrera mucosa y de la concentración y el tiempo que el ácido esté en contacto con la mucosa afecta. (11)

Los estudios sobre la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de úlcera publicados, ofrecen resultados contradictorios. Existen abundantes pruebas clínicas que indican que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de úlcera péptica ya que afecta a los mecanismos de defensa de la mucosa, si bien el consumo moderado no parece afectar al desbalance entre factores agresivos y de protección. La hiperproducción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el aumento de la apoptosis y el incremento de la peroxidación lipídica inducida por radicales libres se han descrito como los factores más influyentes en el daño a la mucosa debidas al alcohol, si bien, no se ha descrito ninguna evidencia concluyente de que el etanol, por sí mismo, cause úlcera péptica (figura 4). Sin embargo, se ha descrito una tendencia a incidencias más altas de úlcera gástrica en aquellos pacientes con mayor número de bebidas alcohólicas consumidas. En un análisis prospectivo ruso se demostró que, comparados con los individuos que consumían menos de 1,5 unidades de alcohol a la semana, los individuos que consumían >63 unidades de alcohol a la semana tenían cuatro veces más posibilidades de padecer úlcera sangrante (12). Por otro lado, varios estudios prospectivos a gran escala han indicado el efecto protector del consumo moderado de alcohol (una o dos unidades diarias) en el desarrollo de la úlcera gástrica (13).

No obstante, hay que tener en cuenta que el desarrollo de la úlcera gástrica se debe a un mecanismo multifactorial donde otros factores ambientales, asociados con frecuencia al alcoholismo, como el consumo de tabaco o la malnutrición tienen un papel clave, siendo menos frecuentes estas asociaciones en población con consumo esporádico. Así mismo, los mecanismos defensivos de la mucosa también se ven alterados tras la ingesta de otros irritantes gástricos como AAS o los antiinflamatorios no esteroideos pudiendo potenciar los efectos del alcohol y aumentar el riesgo de hemorragia. Otro factor importante para el desarrollo de gastritis erosiva hemorrágica después de la ingesta aguda de etanol es la presencia de cirrosis hepática por la asociación frecuente con el desarrollo de gastropatía por hipertensión portal.

## ► Gastritis crónica

Aunque la gastritis crónica se ha relacionado con el abuso de alcohol, no hay datos epidemiológicos, histológicos o endoscópicos que permitan confirmarlo. La gastritis crónica se describe en los alcohólicos crónicos del 10 al 70%. Sin embargo, en 1981, Brown et al. informaron que la prevalencia de gastritis crónica no es más alta en pacientes con cirrosis alcohólica que en controles sanos (14). No hay duda de que el abuso agudo de etanol daña la mucosa gástrica humana, incluidas las erosiones hemorrágicas tras la ingesta de etanol altamente concentrado, pero estas lesiones sanan rápidamente. Tampoco hay evidencia directa de que la gastropatía alcohólica afecte de manera significativa a la infección por *Helicobacter pylori* (HP),

el factor etiológico más común de la gastritis (15). No obstante, aunque ciertamente, la proporción de gastritis crónica en alcohólicos puede ser muy prevalente, no se puede explicar únicamente por el efecto aislado del alcohol, pudiendo estar causada por otros factores como una dieta inadecuada, malabsorción, reflujo biliar, etc. El alcoholismo crónico no está asociado con cambios hiperplásicos o hipertróficos en la mucosa gástrica.

## ► Infección por *Helicobacter pylori*

A día de hoy, existe mucha controversia acerca de la asociación entre infección por HP y el consumo de alcohol. Algunos autores, apuntan que podría existir cierto efecto protector de la infección con el consumo moderado de etanol (menos de 75g/semana). En este sentido, el estudio más amplio llevado a cabo en Inglaterra, reclutó a 10.537 sujetos que se sometieron a pruebas de aliento con <sup>13</sup>C-urea para detectar infección activa con HP y proporcionaron datos sobre el tabaquismo, el consumo semanal habitual de alcohol y la ingesta diaria de café (16). El consumo total de alcohol se asoció con una disminución pequeña en las probabilidades de infección, aunque no estadísticamente significativa. Los sujetos que bebieron de 3 a 6 unidades de vino / semana tuvieron un riesgo 11% menor de infección en comparación con aquellos que no tomaron vino. El mayor consumo de vino se asoció con una reducción adicional del 6% en el riesgo de infección. La ingesta de 3-6 unidades de cerveza por semana se relacionó con una reducción similar en el riesgo de infección en comparación con la abstinencia (16). Estos resultados, han sido respaldados por otros meta-análisis que demuestran la relación inversa entre el consumo de alcohol y la infección por HP (en torno a una disminución del 22%) independientemente del sexo, la edad, las áreas geográficas, los métodos de detección o los tipos de bebidas (17).

Son varios los posibles mecanismos biológicos que explicarían los efectos protectores del consumo moderado de alcohol frente a la infección por este germen: 1) La ingesta moderada de alcohol fortalece la defensa de las mucosas por su efecto sobre las prostaglandinas. 2) El incremento de la secreción gástrica y el consiguiente aumento de producción de ácido gástrico refuerzan la actividad antibacteriana. 3) El efecto antibacteriano que poseen ciertas bebidas alcohólicas, como el vino. Presumiblemente, y en consecuencia de lo expuesto, la ingesta moderada de alcohol facilitaría la erradicación de la bacteria (18).

## ► Cáncer gástrico

Al igual que sucede con otros campos de estudio a nivel de la afectación del consumo de alcohol en el estómago, existen dudas sobre el papel del consumo enólico y el riesgo de desarrollo de cáncer. En 1988, un grupo de trabajo de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) concluyó que no había resultados concluyentes que permitiesen afirmar la hipótesis de la carcinogenicidad del alcohol a nivel gástrico. Más tarde, en 2007, al reevaluar la oncogenicidad de las bebidas alcohólicas, este mismo grupo concluyó que para el cáncer de estómago “había indicios de que el consumo de alcohol podría estar asociado con un mayor riesgo, pero no se podía descartar la confusión por fumar y los hábitos alimenticios” (19).

Una relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico es viable, ya que el etanol es liposoluble y puede dañar la mucosa gástrica. Su metabolito acetaldehído puede tener un efecto tóxico local que podría causar cambios celulares a nivel de la mucosa y predisponer al cáncer. Sin embargo, no está claro si existe alguna relación potencial entre la ingesta de grandes cantidades de alcohol y el riesgo de cáncer de estómago o es debido a factores de confusión asociados como el tabaco. Además, no se sabe si el alcohol ejerce un efecto carcinógeno diferente en distintas partes del estómago, especialmente en el cardias. A favor de esta teoría, varios trabajos describen una relación dosis-dependiente entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer gástrico. En el meta-análisis publicado por Tramacere et al (20), en el que se revisaron más de 60 publicaciones, con 34557 casos de cáncer gástrico, no se encontró asociación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico, pero sí una asociación



positiva con el consumo excesivo de alcohol y esta neoplasia. Así mismo, se describieron riesgos relativos más altos para los tumores cardiales que para el adenocarcinoma gástrico de otras localizaciones, donde no hubo indicios de asociación. Estos resultados, parecen avalados así mismo por otros trabajos en los que se encontró una asociación entre el consumo excesivo de alcohol, definido como el consumo de más de 4 bebidas / día, (aproximadamente 50 g / día de etanol) y el riesgo de cáncer gástrico (21,22).

Sin embargo, existe también evidencia de que dosis más bajas de alcohol pueden predisponer al adenocarcinoma gástrico. Otro meta-análisis más reciente publicado por un grupo asiático, indicó que no beber no aumenta el riesgo de cáncer gástrico, sin embargo el riesgo relativo para el consumo moderado fue de 1,30 y de 1.58 para el consumo excesivo, lo que indica que beber moderadamente y beber en exceso puede aumentar el riesgo de cáncer gástrico (23). No obstante se ha de tener en cuenta el aumento de la predisposición al desarrollo de tumores gástricos en la población asiática debido a la mutación de la aldehído-deshidrogenasa (ALDH2). La ALDH2 es una enzima mitocondrial que presenta actividad catalítica para la oxidación de acetaldehído, encargándose de la oxidación de más del 90% del acetaldehído producido por la oxidación del etanol. Esta mutación está asociada con baja actividad específica y por tanto, la oxidación del acetaldehído es menos eficiente, generando la acumulación de este metabolito que puede ser potencialmente carcinógeno.

En contra del papel del alcohol en la carcinogénesis gástrica, otros autores defienden el papel protector de algunas bebidas como el vino. Un grupo sueco, estudió prospectivamente la relación entre la cantidad y el tipo de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico (24). En él se analizó una base de datos agrupada de tres estudios poblacionales realizados entre 1964 y 1992 y en el que participaron un total de 15236 hombres y 13227 mujeres. Durante el seguimiento se identificaron 122 casos incidentes de cáncer gástrico. La ingesta total de alcohol en sí no se asoció con el cáncer gástrico, pero el tipo de alcohol consumido sí parecía influir en la disminución del riesgo. En comparación con los que no beben vino, los participantes que bebieron 1-6 copas de vino semanales tenían una relación de riesgo relativo de 0,76 mientras que los que bebieron más de 13 copas de vino por semana tenían un cociente de riesgo de 0,16. La regresión lineal mostró una asociación significativa con una relación de riesgo relativo de 0,60 (IC del 95%: 0,39 a 0,93) por copa de vino bebido por día. Estas relaciones persistieron después del ajuste por edad, género, nivel educativo, índice de masa corporal, tabaquismo y actividad física. No hubo asociación, ni a favor ni en contra, entre el consumo de otras bebidas como cerveza o licores y el cáncer gástrico (24).

En este sentido, otro estudio epidemiológico de salud pública llevado a cabo en población estadounidense y sobre el que se realiza un análisis prospectivo, incluyendo a más de 490600 adultos de entre 50 y 70 años. Se describieron 662 tumores de cardias y 713 de cuerpo y antro gástrico. Tampoco se encontró asociación del cáncer con el consumo de alcohol. De hecho, se observó un riesgo menor para el desarrollo de tumores no cardiales en aquellos que consumían 1 bebida al día (RR 0,81) en comparación con los no bebedores (25).

## ► Dispepsia

La dispepsia representa un problema sanitario de primera magnitud, fundamentalmente por su elevada prevalencia y el notable consumo de recursos sanitarios que producen. Se sospecha que los hábitos de estilo de vida influyen en la presencia y el grado de los síntomas. En este sentido, el alcohol se ha posicionado, junto con otros irritantes de la mucosa gástrica, como factor precipitante para la dispepsia orgánica de origen extradigestivo ya que favorece el riesgo de desarrollo de gastropatía como ya se ha comentado.

Sin embargo, otros autores le han otorgado también un papel en el desarrollo de dispepsia funcional ya que se ha hipotetizado sobre la posible relación de consumo de alcohol como potenciador de alteraciones en el eje neuro-gastrointestinal. Si bien, hay poca evidencia a este respecto, sí que se han encontrado ciertas asociaciones entre el alcohol y la presencia de dispepsia funcional, especialmente en el género femenino y en sujetos con estados depresivos (26). Paralelamente a lo que sucedía con la motilidad, un

consumo moderado no parece haberse relacionado con el desarrollo de trastornos funcionales si bien a dosis altas (>7 unidades por semana) es un factor independiente para el desarrollo y empeoramiento de los síntomas (27). En cualquier caso, y sea cual fuere el mecanismo por el que se favorece la dispepsia, la mayoría de guías clínicas proponen las medidas higiénico-dietéticas, haciendo especialmente hincapié en la abstinencia alcohólica, como la base de tratamiento en pacientes con síntomas dispépticos.



## CONCLUSIONES

- » **El alcohol tiene diversos efectos a nivel gástrico**, siendo estos variables en función del tipo y la cantidad de bebida consumida.
- » **La ingesta de alcohol a grandes dosis retrasa el vaciamiento gástrico, disminuye la motilidad, aumenta la secreción de gastrina** y favorece el desarrollo de gastropatía aguda (si bien no ha demostrado ser causante de úlcera péptica). Además, **empeora los síntomas dispépticos y puede favorecer el desarrollo de cáncer de estómago**, especialmente a nivel del cardias.
- » El consumo moderado de alcohol puede **favorecer la motilidad gástrica**.
- » La ingesta de **vino a bajas dosis parece que puede tener un papel protector frente a la infección por *Helicobacter Pylori*** y otras bacterias enteropatógenas e incluso para el desarrollo de tumores no cardiales.

## Bibliografía:

1. Fields J Z, Turk A, Durkin M, et al. Increased gastrointestinal symptoms in chronic alcoholics. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 382.
2. Bujanda, L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2000 Dec;95(12):3374-82.
3. Izbéki F, Wittmann T, Csáti S, et al. Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol Alcohol.* 2001;36(4): 304-308.
4. Franke A, Harder H, Teysen S, et al. Effect of ethanol and alcoholic beverages on gastric emptying in men. *Gastroenterology* 2002;122: A559.
5. Keshavarzian A, Fields J Z, Vaeth J, et al. The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. *Am. J. Gastroenterol.* 1994, 89. 2205.
6. Grad S, Abenavoli L, Dumitrascu DL. The Effect of Alcohol on Gastrointestinal Motility. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2016;11(3):191-195.
7. Teysen S, Singer MV. Alcohol-related disease of the oesofagous and stomach. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003;17: 557-573.
8. Teysen S, González-Calero G, Schimiczek M, et al. Maleic acid and succinic acid in fermented alcoholic beverages are the stimulants of gastric acid secretion. *Journal of Clinical Investigation* 1999;103:707- 713.
9. Teysen S, Lenzing T, González-Calero G, et al. Alcoholic beverages produced by alcoholic fermentation but not by distillation are powerful stimulants of gastric acid secretion in humans. *Gut* 1997; 40: 49-56.
10. Glavin GB, Szabo S. Effects of the Ca<sup>2+</sup> chelators EGTA and EDTA on ethanol- or stress-induced gastric mucosal lesions and gastric secretion. *Eur J Pharmacol* 1993;233(2-3):269-73.
11. Gottfried EB, Korstein MA, Lieber CS. Alcohol-induced gastric and duodenal lesions in man. *Am J Gastroenterol* 1978;70:587-592.
12. Andersen IB, Jørgensen T, Bonnevie O, et al. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000, 11:434-9.
13. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis.* 2000;181(4):1359-63.
14. Brown R. C., Hardy G. J., and Temperly J. M. Gastritis and cirrhosis: no association. *J. Clin. Pathol.* 1981, 34, 744.
15. Uppal R., Lateef S., Korsten M. Chronic Alcoholic Gastritis Roles of Alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med.* 1991;151(4):760-764.
16. Murray L.J, Lane A.J, Harvey I.M. Inverse relationship between alcohol consumption and active *Helicobacter pylori* infection: the Bristol *Helicobacter* project. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2750-2755.
17. Liu SY, Han XC, Sun J, et al. Alcohol intake and *Helicobacter pylori* infection: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Infect Disease.* 2016;48(4):303-309.
18. Ogihara A, Kikuchi S, Hasegawa A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and smoking and drinking habits. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:271-276.
19. IARC Working Group. Alcohol drinking. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Report 14/002. 2014.
20. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of Oncology* 2012;23:28-36.
21. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk. A pooled analysis within the StoP Project consortium. *Int J Cancer* 2017;141(10):1950-1962.
22. Ferro A, Morais S, Rota M, et al. Alcohol intake and gastric cancer: Meta-analyses of published data versus individual participant data pooled analyses (StoP Project). *Cancer Epidemiol* 2018; 54:125-132.
23. Ma K, Baloch Z, He TT, et al. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 238-246.
24. Barstad B, Sørensen TI, Tjønneland A, et al. Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:239-243.
25. Wang S, Freedman ND, Loftfield E, et al. Alcohol consumption and risk of gastric cardia adenocarcinoma and gastric noncardia adenocarcinoma: A 16-year prospective analysis from the NIH-AARP diet and health cohort. *Int J Cancer* 2018;143(11):2749-2757.
26. Ohlsson B. The role of smoking and alcohol behaviour in management of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31(5):545-552.
27. Halder SL, Locke GR, Schleck CD, et al. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18:1001-1008.

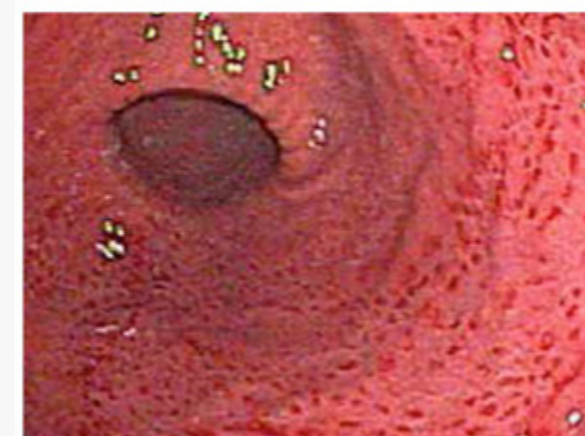


Figura 1.

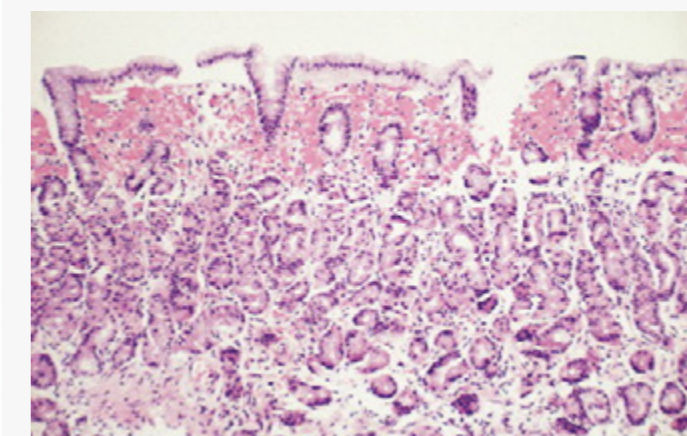


Figura 2.

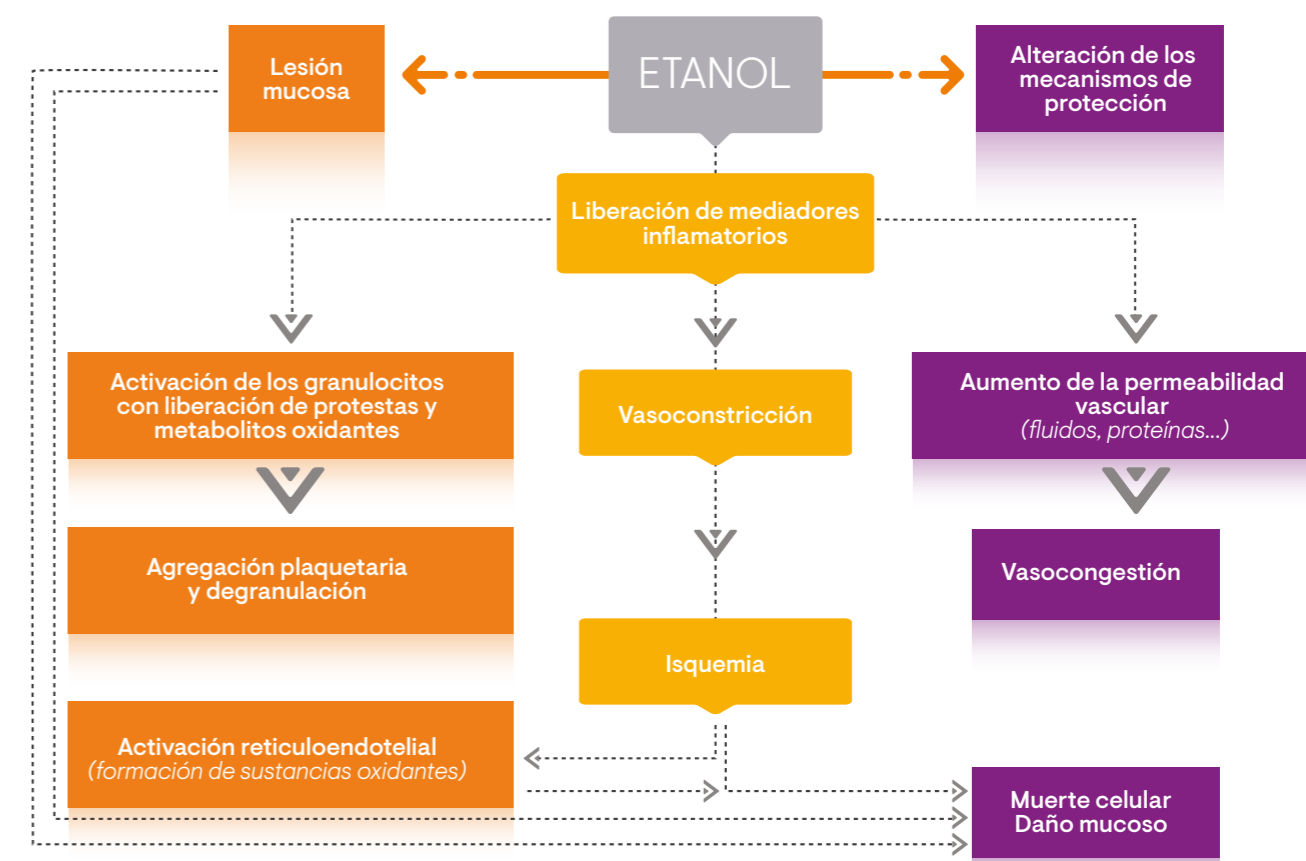


Figura 3.

**Figura 1:** Los pliegues gástricos muestran edema y sangrado submucoso. La mucosa superficial es lisa sin daño histológico.

**Figura 2:** Edema de la lámina propia con banda de extravasación eritrocitaria. No alteraciones histológicas de gastritis.

**Figura 3:** Fisiopatología del daño mucoso del etanol a nivel gástrico.



## FACTORES INVOLUCRADOS EN EL DAÑO CAUSADO POR EL ETANOL A LA MUCOSA GÁSTRICA

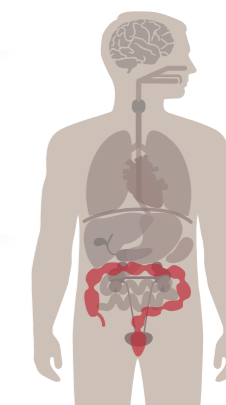
- Reducción del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica
- Aumento de la isquemia
- Aumento de la permeabilidad vascular
- Reducción de la producción de moco en la mucosa
- Incremento en la difusión del ácido
- Disminución de la producción de prostaglandinas y de GSH
- Aumento de la producción de radicales libres, leucotrieno y de liberación de histamina
- Disminución de la diferencia de potencial a través de la mucosa
- Reducción de la motilidad gástrica
- Aumento de la liberación de 5-hidroxiaminotriptamina
- Aumento del eflujo de sodio y potasio
- Aumento del influjo de calcio

**Tabla 1:** Factores involucrados en el daño causado por el etanol a la mucosa gástrica.

## CAPÍTULO IV:

# ALCOHOL Y COLON

*Yolanda González Amores y Beatriz García Muñoz*



## ► Introducción

El tracto gastrointestinal constituye la principal superficie de intercambio y comunicación entre el medio externo y el interno, por lo que está particularmente en riesgo de ser dañado por toxinas como el alcohol y sus metabolitos. Además, el tubo digestivo tiene dos importantes funciones: la nutrición, mediante la digestión y la absorción de nutrientes ingeridos; y la función inmunológica, por el reconocimiento de agentes externos y el desarrollo de sistemas de prevención. De hecho una pobre salud gastrointestinal puede tener consecuencias más allá del intestino. El alcohol, especialmente en su consumo crónico, induce un proceso inflamatorio sistémico que se inicia en el intestino (1).

El objetivo de este capítulo es realizar una revisión de los efectos que el alcohol tiene específicamente sobre el colon. Los mecanismos por los que la ingesta crónica de alcohol conduce a la inflamación intestinal son diversos; de manera directa sobre las células intestinales e integridad de la barrera intestinal y otra indirecta, mediante la modificación de la flora intestinal habitual y la función inmune.

## ► Alcohol y sus efectos sobre el tracto gastrointestinal

Como se ha explicado anteriormente, el alcohol es absorbido principalmente en estómago e intestino delgado, por tanto, aunque existe cierto efecto directo del alcohol en intestino delgado y colon, el daño producido a dicho nivel se debe principalmente a sus niveles en sangre (Tabla 1).

### a) Efecto directo del alcohol sobre la mucosa del colon

Tanto el intestino delgado como el colon pueden dañarse por el alcohol y sus metabolitos como resultado del metabolismo oxidativo y no oxidativo. El alcohol puede en sí romper la homeostasis hacia un estado de inflamación crónica (2,3). Por otro lado, una barrera intestinal intacta formada principalmente por el epitelio es crítica para la función fisiológica normal y la prevención de enfermedades. La barrera intestinal regula el paso de materias, incluido productos microbianos y macromoléculas, desde la luz del intestino hacia el interior de las células y vasos sanguíneos entéricos. Según Keshavarzian, las personas con abuso de alcohol e incremento de la permeabilidad intestinal están más expuestas al desarrollo de una enfermedad hepática (4).

El alcohol incrementa la permeabilidad intestinal de dos formas: vía transepitelial, dejando paso directamente a través de las propias células intestinales, o vía paracelular, a través de las uniones de membrana. El alcohol y sus metabolitos causan de forma directa muerte celular, esto incluye ulceraciones, erosiones y pérdida del epitelio, principalmente vellosidades de membrana. Por otro lado, el acetaldehído desestabiliza las uniones de membrana mediante la redistribución o expresión de proteínas que forman parte del citoesqueleto celular (5).

### b) Efecto indirecto del alcohol sobre la mucosa del colon



### Efecto sobre la microbiota

El intestino humano es el hábitat natural de una población numerosa, diversa y dinámica de microorganismos. El término “microbiota” hace referencia a la comunidad de microorganismos “vivos” reunidos en un nicho ecológico determinado. Cuando el equilibrio entre bacterias “buenas” y “patógenas” se alteran por diversos factores hablamos de disbiosis. También un crecimiento excesivo de bacterias (sobrecrecimiento bacteriano) puede alterar el hábitat intestinal. Varios estudios demuestran que el alcohol promueve tanto la disbiosis como el sobrecrecimiento bacteriano (6,7), que en último término lo que da lugar es a un incremento de endotoxinas producida por las bacterias gram negativas (3), promotoras de la cascada inflamatoria que se inicia en el intestino. Además, las bacterias intestinales pueden de manera independiente metabolizar el alcohol, produciendo exceso de acetaldehído en el colon, metabolito proinflamatorio intestinal. Las endotoxinas son grandes moléculas de lipopolisacáridos, y como era de esperar, hay estudios que han encontrado que los niveles de endotoxinas estaban incrementados de forma paralela al incremento de la permeabilidad intestinal (8).

El sobrecrecimiento bacteriano puede ser estimulado directamente por el alcohol, pero también por la deficiente función intestinal que ocurre en el alcoholismo, como consecuencia de una alteración en la motilidad intestinal o la menor producción de ácidos biliares (9). Estudios con secuenciación de DNA concluyen que el alcohol modifica la ratio entre bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* y las patógenas. Se ha demostrado un incremento en *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y el filo *Proteobacteria* (10), utilizando la secuenciación con genes 16S rRNA encontraron que la composición de la flora microbiana era significativamente diferente en pacientes con cirrosis hepática con respecto a individuos sin enfermedad hepática, con una menor cantidad de filo *Bacteroidetes* y mayor de *Proteobacteria*. Esta disbiosis puede contribuir al incremento de la permeabilidad intestinal, la translocación bacteriana y de productos microbianos de las bacterias gram negativas desde la luz intestinal al sistema circulatorio (11).

Estos hallazgos sugieren que existen diferencias entre la composición de la microbiota entre alcohólicos y alcohólicos con cirrosis (e.g., *Fusobacteria*, *Clostridium*), lo que podría contribuir al desarrollo de enfermedad hepática o ser un biomarcador que indicara la existencia de enfermedad hepática. Se requieren más estudios para determinar la relación causa efecto entre la composición de la microbiota y la enfermedad hepática. En este sentido, los probióticos y simbióticos podrían estimular el crecimiento de bacterias beneficiosas (12).

### Efecto sobre inmunidad

El alcohol y sus metabolitos pueden afectar al sistema inmune de la mucosa intestinal mediante una cascada de mecanismos, haciéndola más susceptible a los patógenos intestinales. Suprimiendo una de las primeras líneas de defensa contra las bacterias, las células de Paneth, que secretan moléculas antimicrobianas, se permite el sobrecrecimiento bacteriano y la producción de endotoxinas (7); mediante la supresión de la interleukina 22, que tiene efectos negativos sobre péptidos antimicrobianos (13) e inhibiendo la señal sobre las células T, se suprime la respuesta inmune humoral (14).

## ► Alcohol y enfermedad inflamatoria intestinal

La etiopatogenia de esta enfermedad es compleja e incluye múltiples factores genéticos y ambientales. La teoría más aceptada es que la enfermedad es el resultado de una respuesta inflamatoria inmunomediada incontrolada en pacientes genéticamente predispuestos, frente a factores ambientales diversos, como antígenos propios y ajenos (bacterias, virus y componentes de la dieta) (15). Entre los factores ambientales, la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con el tabaquismo es mejor conocida que con el alcohol. En el caso de la enfermedad de Crohn, el consumo de tabaco es un factor ambiental que se asocia de forma independiente a la enfermedad, ya que tiene efectos negativos en el desarrollo, curso,

manifestaciones extraintestinales y recaídas, influye en un mayor uso de terapia corticoidea y duplica la necesidad de hospitalización. También aumenta el uso de inmunosupresores y terapia biológica, aumenta la necesidad de tratamiento quirúrgico y es un factor de riesgo en las recidivas tras la cirugía (16).

Para la colitis ulcerosa (CU) parece haber una disminución de riesgo en pacientes que nunca han fumado o para pacientes con tabaquismo activo, siendo factor de riesgo el cese en el consumo de tabaco (se calcula un incremento de riesgo de desarrollo del 60% en estos últimos). Este incremento va disminuyendo con el tiempo. El porqué de esta asociación no está bien establecida. A pesar de estos datos sobre tabaco y CU, se aconseja dejar de fumar a estos pacientes dadas las complicaciones cardiovasculares y respiratorias que puede producir (17).

Con respecto al alcohol, el aumento de su consumo generalizado y el aumento en la incidencia en EII puede llevar a pensar que existe una asociación entre ambas, como ocurre con el tabaco. De hecho, muchos pacientes diagnosticados de EII evitan el consumo de alcohol intentando evitar brotes y síntomas de la enfermedad, aunque el patrón de consumo es similar entre los pacientes con EII no activa y los controles sanos (18). Sin embargo, el alcoholismo no es más prevalente en los pacientes con EII que en la población general adulta, de hecho es similar, incluso si se estratifica a los pacientes en función de la cantidad de alcohol consumida (19, 20).

Se sabe que el consumo de alcohol puede empeorar los síntomas gastrointestinales en pacientes en EII (dolor abdominal, reflujo y diarrea), pero también lo hace en pacientes sin esta patología (21). Si el alcohol mejora, empeora o no ejerce ningún efecto sobre la actividad de la enfermedad sigue siendo un tema controvertido. Existen publicaciones que apuntan a un efecto negativo sobre la enfermedad o que no la modifican. Otros estudios sugieren que pueda actuar como factor protector. De hecho, un consumo moderado de vino tinto parece reducir los niveles de calprotectina fecal, lo que se ha intentado explicar por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. No obstante, y dado el conocido daño que el alcohol puede provocar sobre la permeabilidad intestinal y la microbiota, hacen falta más estudios para ver los efectos a largo plazo del consumo de alcohol sobre la actividad de la enfermedad (18, 22).

Entre las publicaciones que concluyen que el alcohol puede tener un efecto perjudicial sobre los síntomas en pacientes con EII, algunas lo asocian con ingredientes que pueden encontrarse en el alcohol, más que en el alcohol en sí. Concretamente los sulfitos y azúcares. Sin embargo, estos estudios suelen evaluar los síntomas subjetivos del paciente tras la toma de alcohol, pero no evalúan datos objetivos sobre la actividad de la enfermedad inflamatoria (22).

A pesar de no tener datos concluyentes, al igual que ocurre con el tabaco y la colitis ulcerosa, debemos advertir a nuestros pacientes sobre el alcohol, sobre todo si el consumo es abusivo, pues en el caso de desarrollo de complicaciones cardiovasculares o hepáticas, el manejo de estos pacientes se tornaría todavía más complejo.

Además de las comorbilidades hepáticas y biliares que son más prevalentes en pacientes con EII, (colangitis esclerosante primaria, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune o síndromes de solapamiento, trombosis portal, colelitiasis, amiloidosis hepática), los inmunosupresores y fármacos anti-TNF tienen potencial hepatotóxico o incluso pueden despertar mecanismos autoinmunes a nivel hepático, por lo que el diagnóstico diferencial de hipertransaminasemia en estos casos se vuelve más difícil si añadimos al diagnóstico diferencial la enfermedad hepática relacionada con el alcohol (23, 24).

El alcohol incrementa el riesgo de cáncer a nivel hepatobiliar. En pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria este riesgo es mayor que en la población general. Aunque no se ha evaluado el impacto de eliminar este hábito en estos pacientes, es una recomendación establecida en su manejo. Así mismo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal (CCR), pero no hemos encontrado estudios que evalúen si en estos pacientes se incrementa todavía más el riesgo de CCR con el consumo de alcohol (25).





Por último, el consumo excesivo de alcohol activo puede estar asociado con una peor adherencia a los tratamientos, un seguimiento irregular o con el consumo de otros tóxicos de forma concomitante. Estos factores sí afectan claramente a la evolución de la enfermedad (26).

## ▶ Alcohol y divertículos

Dados los efectos que el alcohol tiene sobre el colon, ya mencionados previamente, la pregunta es si su ingesta puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de divertículos, diverticulitis o alguna de sus complicaciones. Entre los factores que se han visto involucrados en el desarrollo de divertículos y sus complicaciones, los hay de riesgo y protectores, unos dependen del paciente y otros son ambientales. De entre todos, es interesante conocer los que son modificables, sobre los que podemos actuar.

Sobre el efecto que el alcohol tiene sobre los divertículos hay controversia, con publicaciones que no encuentran relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de divertículos o sus complicaciones y otras que así lo apuntan. Un reciente metaanálisis de 2017 ha estudiado el efecto del consumo de alcohol sobre el desarrollo de enfermedad y sangrado diverticular; aunque no se encontró asociación entre el consumo de alcohol con el desarrollo de divertículos ni un mayor riesgo de sangrado diverticular, señala que otros estudios previos sí la encontraron (27). Song y cols. advirtieron que los pacientes que consumían alcohol tenían un riesgo incrementado de diverticulosis 2.2 veces mayor que los pacientes que no consumían alcohol, aunque no estudiaban el tipo, cantidad ni duración del consumo (28). En el estudio prospectivo de Aldoori et al (29), encontraron un riesgo del 36% de enfermedad diverticular en pacientes que consumían más de 30g de alcohol al día comparado con pacientes que no bebían, pero la diferencia no fue significativa. Sin embargo, la diferencia sí fue significativa cuando tenían en cuenta el tipo de alcohol consumido, encontrando que no había relación con la enfermedad diverticular para vino y cerveza pero sí con el consumo de licores (29).

## ▶ Alcohol y Síndrome de Intestino Irritable

A la hora de estudiar si el alcohol puede afectar a este tipo de patología, encontramos factores de confusión frecuentes en estos pacientes, como la presencia concomitante de enfermedades psiquiátricas del tipo ansiedad o depresión y los fármacos usados en su manejo. Con respecto al efecto del alcohol sobre el síndrome de intestino irritable (SII), existen muchos estudios que no muestran su asociación, incluso cuando se tiene en cuenta la cantidad de alcohol consumido (30). También se ha visto que la prevalencia de SII es más elevada en pacientes con trastorno por consumo de alcohol que en pacientes que no lo consumen o lo hacen de forma moderada (31). Otro estudio en adultos japoneses con SII encontró relación entre la toma de alcohol y el inicio de síntomas, pero sólo en el subgrupo de SII con diarrea, que fue el subgrupo de pacientes más amplio (32). Un estudio en estudiantes de este mismo país, también mostró relación del SII con el alcohol, pero para el subgrupo de SII mixto. Ninguno de estos últimos estudios consideró la cantidad de alcohol ingerida (33).

En resumen, la ingesta de alcohol puede inducir síntomas en pacientes con SII, que va en la línea de los efectos tóxicos ya bien establecidos que el alcohol produce sobre el tracto gastrointestinal.

## ▶ Alcohol y su relación con las lesiones premalignas y malignas del colon

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo ya que supone el 10,2% de todos los tumores (34). Es importante establecer qué factores ambientales, y por tanto modificables, están relacionados con su génesis con el fin de crear estrategias preventivas al respecto.

Hay síndromes que producen predisposición genética para CCR como el síndrome de Lynch, o enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal, pero en la mayoría de los casos (hasta el 75% de los CCR) están en relación con el estilo de vida y factores de riesgo modificables (35). El consumo de carne roja, alimentos procesados, la obesidad, el índice de grasa a nivel abdominal, el consumo de tabaco y alcohol, han demostrado ser factores de riesgo (36).

El riesgo relativo de CCR es superior en pacientes bebedores de alcohol que en pacientes no bebedores o bebedores ocasionales. Esta relación además es dosis dependiente, siendo el RR de 1.07 (95% IC, 1.02-1.13), 1.23 (95% IC, 1.15-1.32) y 1.37 (95% IC, 1.26-1.49) para un consumo de alcohol leve, moderado o severo respectivamente (37, 38). No sólo parece aumentar el riesgo de CCR, sino que su consumo habitual se ha asociado con un desarrollo de CCR a edades más tempranas, una media de hasta 5.2 años más precozmente para pacientes con consumo activo y de 2.1 años antes para exbebedores (39). La aparición de diarrea tras la ingesta de alcohol es algo habitual por motivos ya desarrollados anteriormente. Hay un estudio que sugiere que estos pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollo de CCR que los pacientes con ingesta de alcohol en los que no se desencadena diarrea. Aunque se precisan más estudios para determinar el mecanismo de esta asociación, polimorfismos genéticos de las enzimas ADH y ALD parecen estar implicados. Aunque los datos son inconsistentes, en diversas poblaciones se ha encontrado que el polimorfismo de la enzima ALDH2\*2 es más frecuente (hasta el 21.7%) en pacientes con CCR y alcoholismo que en pacientes con alcoholismo sin CCR (9%) (40, 41). Por otro lado, la asociación entre alcohol y cáncer parece ser más fuerte en estudios realizados en población asiática, lo cual podría estar en relación con una mayor prevalencia de polimorfismos del gen que codifica el ALDH en esta población (38).

Con respecto al tipo de alcohol, parece que el consumo de vino tinto, de forma moderada, puede actuar como factor protector para CCR, siendo esta asociación más fuerte para el cáncer localizado a nivel rectal (42).

Si consideramos las lesiones preneoplásicas, varios estudios han relacionado el consumo de alcohol con el desarrollo de pólipos, tanto adenomatosos como serrados. Diferentes metaanálisis han mostrado un aumento del riesgo relativo para desarrollo de adenomas colorrectales en pacientes bebedores con respecto a no bebedores, con independencia del género. Al igual que en el CCR, esta relación es dosis-dependiente. En el metaanálisis de Zhu y cols, se estratificaron los pacientes según el consumo diario entre 10, 25, 50 y 100 gramos, siendo el RR para desarrollo de adenomas de 1.02 (IC 95%, 0.89-0.16), 1.06 (IC 95%, 0.92-1.2), 1.16 (IC 95%, 1.02-1.33) y 1.61 (IC 95%, 1.42-1.84) respectivamente (43). Respecto de los pólipos serrados, Bailie y sus colaboradores (44) realizaron un metaanálisis encontrando una relación entre el consumo de alcohol y su desarrollo, con un RR 1.33 (IC 95%, 1.17-1.52) al comparar pacientes con consumo de alcohol leve y severo. El aumento en el RR fue mayor para pólipos serrados que para hiperplásicos (44). Hay que remontarse al metabolismo del alcohol para intentar justificar por qué ocurre esto (tabla 1). El alcohol *per se* produce alteraciones de la barrera mucosa, el sistema inmune y la microbiota a nivel intestinal, aumentando la permeabilidad y generando endotoxinas. Además esta microbiota y su composición tiene importancia en el metabolismo del alcohol, pues tanto ésta como la mucosa intestinal tienen actividad ADH y pueden generar acetaldehído en la luz intestinal, mencionado previamente como carcinógeno. Como resultado del metabolismo oxidativo hepático del alcohol se deriva la producción de acetaldehído, un aumento de radicales libres del oxígeno y del coeficiente NADH/NAD. Además, en estos pacientes suele haber déficit de folato. Estos cambios producen un estado proinflamatorio a nivel



intestinal, estrés oxidativo, cambios en el ADN y en la regulación de la metilación del mismo, lo que influye en la expresión/supresión de genes. Todo ello justifica la relación del alcohol con el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer, pero también con la migración, invasión, angiogénesis y proliferación de células malignas (45).



## CONCLUSIONES

- » **El consumo de alcohol produce síntomas gastrointestinales** mediados por cambios en la permeabilidad, secundarios al daño directo sobre la mucosa, o de forma indirecta a través de alteraciones de la microbiota o del sistema inmune a nivel intestinal, así como por los efectos nocivos de los metabolitos originados del metabolismo del etanol.
- » Se ha intentado relacionar el consumo de alcohol y la **exacerbación de otras patologías concomitantes a nivel intestinal**, siendo en general difícil determinar cuándo los síntomas experimentados por el paciente son por alcohol o por **un empeoramiento de la enfermedad**.
- » **El alcohol puede empeorar ciertas patologías intestinales** o dificultar significativamente su manejo.
- » **El alcohol aumenta el riesgo y reduce la edad de debut de cáncer de colon y de lesiones preneoplásicas**. La asociación es dosis-dependiente y una vez desarrollada una lesión neoplásica,

parece favorecer los fenómenos de migración, angiogénesis y proliferación.

## Bibliografía

1. Patel S, Behara R, Swanson GR et al. Alcohol and the Intestine. *Biomolecules*. 2015 Oct 15;5(4):2573-88.
2. Dguzeh U, Haddad NC, Smith KTS et al. Alcoholism: A Multi-Systemic Cellular Insult to Organs. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 May 28;15(6).
3. Rao, R.K.; Seth, A.; and Sheth, P. Recent advances in alcoholic liver disease: I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 286(6):G881-G884, 2004.
4. Keshavarzian, A.; Holmes, E.W.; Patel, M.; et al. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: A possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):200-7.
5. Elamin, E.; Masclee, A.; Juuti-Uusitalo, K.; et al. Fatty acid ethyl esters induce intestinal epithelial barrier dysfunction via a reactive oxygen species-dependent mechanism in a three-dimensional cell culture model. *PLoS One* 8(3): e58561, 2013b.
6. Mutlu, E.A.; Gillevet, P.M.; Rangwala, H.; et al. Colonic microbiome is altered in alcoholism. *American Journal of Physiology. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 May 1;302(9):G966-78.
7. Schnabl, B., and Brenner, D.A. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1513-24.
8. Parlesak, A.; Schäfer, C.; Schütz, T.; et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):742-7.
9. Xie, G.; Zhong, W.; Li, H.; et al. Alteration of bile acid metabolism in the rat induced by chronic ethanol consumption. *FASEB J*. 2013 Sep;27(9):3583-93.
10. Engen PA, Green SJ, Voigt RM et al. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*. 2015;37(2):223-36.
11. Mutlu, E.; Keshavarzian, A.; Engen, P.; et al. Intestinal dysbiosis: A possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Oct;33(10):1836-46.
12. Forsyth, C.B.; Farhadi, A.; Jakate, S.M.; et al. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*. 2009 Mar;43(2):163-72.
13. Rendon JL, Li X, Akhtar S, Choudhry MA. Interleukin-22 modulates gut epithelial and immune barrier functions following acute alcohol exposure and burn injury. *Shock*. 2013 Jan;39(1):11-8.
14. Trevejo-Nunez, G.; Chen, K.; Dufour, J.P.; et al. Ethanol impairs mucosal immunity against *Streptococcus pneumoniae* infection by disrupting interleukin 17 gene expression. *Infect Immun*. 2015 May;83(5):2082-8.
15. Malik TA *Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors*. *Surg Clin North Am*. 2015 Dec;95(6):1105-22.
16. Severs M, van Erp SJ, van der Valk ME et al. Smoking is Associated With Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Apr;10(4):455-61.
17. Berkowitz L, Schultz BM, Salazar GA et al. Impact of Cigarette Smoking on the Gastrointestinal Tract Inflammation: Opposing Effects in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Immunol*. 2018 Jan 30;9:74.
18. Khasawneh M, Spence AD, Addley J et al. The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):553-559.
19. Bergmann MM, Hernandez V, Bernigau W, et al. No association of alcohol use and the risk of ulcerative colitis or Crohn's disease: data from a European Prospective cohort study (EPIC). *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr;71(4):566.
20. Han DY, Fraser AG, Dryland P et al. Environmental factors in the development of chronic inflammation: a case-control study on risk factors for Crohn's disease within New Zealand. *Mutat Res*. 2010 Aug 7;690(1-2):116-22.
21. Swanson GR, Sedghi S, Farhadi A et al. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol*. 2010 May;44(3):223-8.
22. Mantzouranis G, Fafiora E, Saridi M et al. Alcohol and narcotics use in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec;31(6):649-658.
23. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(10):972-9.
24. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7327-40.
25. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):659-671.
26. Lee J, Jee SR, Kim HW et al. Busan Ulsan Gyeongnam Intestinal Study Group Society (BIGS). Factors associated with low



adherence to oral 5-aminosalicylic acid in patients with ulcerative colitis. *PLoS One*. 2019 Mar 22;14(3):e0214129.

27. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Association between Alcohol Consumption and Diverticulosis and Diverticular Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hawaii J Med Public Health*. 2017 Aug;76(8):211-219.
28. Song JH, Kim YS, Lee JH, et al. Clinical characteristics of colonic diverticulosis in Korea: a prospective study. *Korean J Intern Med*. 2010;25:140-146.
29. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB et al. A prospective study of alcohol, smoking, caffeine, and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Ann Epidemiol*. 1995 May;5(3):221-8.
30. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Talley NJ. Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2006 Nov;18(11):1001-8.
31. Masand PS, Sousou AJ, Gupta S, et al. Irritable bowel syndrome (IBS) and alcohol abuse or dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1998 Aug;24(3):513-21.
32. Kubo M, Fujiiwara Y, Shiba M et al. Differences between risk factors among irritable bowel syndrome subtypes in Japanese adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;23:249e54.
33. Yamamoto R, Kaneita Y, Osaki Y, et al. Irritable bowel syndrome among Japanese adolescents: a nationally representative survey. *JGH* 2015;30:1354e60.
34. International Agency for Research on Cancer. Cancer Fact Sheets. Available online: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Last access: July 4, 2019.
35. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A et al. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14;20(22):6786-808.
36. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009 Nov;22(4):191-7.
37. Wang Y, Duan H, Yang H et al. *Int J Clin Exp Med*. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. 2015 May 15;8(5):6878-89.
38. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958-72.
39. Zisman AL, Nickilov A, Brand RE, et al. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco. *Arch Intern Med* 2006;166:629.
40. Shiotani A, Ishikawa H, Mutoh M et al. Impact of Diarrhea after Drinking on Colorectal Tumor Risk: A Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Mar 26;20(3):795-799.
41. Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 May 24;18(6).
42. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):561-568.
43. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY et al. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:325-37.
44. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):92-104.
45. Na HK, Lee JY. Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 May 24;18(6)

## ALCOHOL, METABOLISMO Y SUS EFECTOS SOBRE EL COLON

Metabolismo del alcohol				
	No oxidativo Intestinal	- Reacción con fosfolípidos de membrana y ácidos grasos libres	- ↑ Permeabilidad - Etanol, acetaldehído y ROS: daño enterocitos y sus uniones intercelulares	
	Oxidativo Hepático	ADH + Catalasa + MEOS (CYP2E1) ↓ Acetaldehído  Acetaldehído ↓ ↑NADH/NAD ↑ROS ↓GSH	Acetaldehído ↓ ALDH + MEOS ↓ Acetoacetato	Acetoacetato ↓ AcetilCoA sintetasa ↓ AcetilCoA
EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL COLON				
<b>Daño Directo</b>	Absorción	Estómago 20% ID 80% ↓ Daño directo alcohol sobre TGI	Porta ↓ Hígado (90% metabolismo)	Circulación sistémica ↓ Daño directo de metabolitos del alcohol sobre TGI
<b>Daño Indirecto</b>	Microbiota	Efectos del Alcohol sobre la microbiota	↑ Disbiosis ↑ Sobrecrecimiento bacteriano	↑ Endotoxinas ↑ Permeabilidad intestinal
	Inmunidad	Metaboliza Alcohol	Alcohol y sus metabolitos	↑ Acetaldehído en TGI Alteración del sistema inmune de la mucosa

**Tabla 1:** Alcohol, su metabolismo y los efectos del mismo sobre el tubo digestivo inferior.

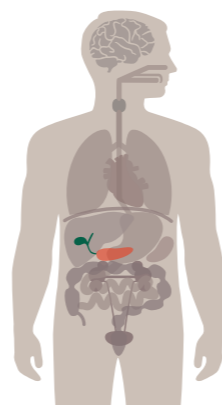
**Abreviaturas.** TGI: Tracto gastrointestinal. ID: Intestino delgado. ADH: Alcohol deshidrogenasa. ALDH: Acetaldehído deshidrogenasa. NAD: nicotinamida adenina dinucleótido. MEOS: Sistema enzimático microsomal oxidante. ROS: Radicales libres del oxígeno. GSH: Glutatión reducido.



## CAPÍTULO V:

# ALCOHOL Y PÁNCREAS

Francisco Bellido Muñoz y María Fernanda Guerra Veloz



## ► Introducción

El páncreas es una glándula mixta localizada en la cavidad abdominal en el retroperitoneo, que tiene una función tanto exocrina como endocrina (1). La porción endocrina del páncreas representa el 1%-2% del órgano, y está compuesto por los islotes de Langerhans. El páncreas endocrino es el responsable de la producción de glucagón e insulina, hormonas que regulan la homeostasis de la glucosa. El componente exocrino que representa el 80-85% del volumen pancreático y está compuesto por células acinares, ductales y estrelladas. Cada unidad funcional básica está formada por células secretoras acinares, células centroacinares y células ductales, dispuestas en grupos redondeados o tubulares. El epitelio ductal se extiende hasta la luz del acino, con la célula centroacinar situada entre el epitelio ductal y el acino. La función de la célula centroacinar no está establecida, pero puede desempeñar un papel en el suministro de células progenitoras para los linajes de las células pancreáticas (1-3).

Las células acinares producen enzimas digestivas que se sintetizan como zimógenos inactivos y se secretan a través de los conductos hacia el duodeno donde se activan, además en su membrana basolateral poseen receptores para hormonas y neurotransmisores que estimulan la secreción de estas enzimas (1). Las células ductales contienen las mitocondrias que colaboran en el transporte de iones. Además, producen y secretan grandes cantidades de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) y forman una red de conductos para el suministro de las enzimas digestivas al duodeno. Las células estrelladas pancreáticas sintetizan y degradan las proteínas de la matriz extracelular (2).

La síntesis de las enzimas digestivas tiene lugar en el retículo endoplasmático rugoso, donde son transportadas al aparato de Golgi sufriendo procesos de glicosilación. Tras estos se transportan a los gránulos de zimógeno como proenzimas inactivas evitando la autodigestión. También el páncreas secreta el péptido inhibidor de la tripsina, evitando la activación de la tripsina antes de llegar al duodeno. El tripsinógeno por acción de la enterocinasa se convierte en tripsina en el duodeno, la cual interviene en la activación del resto de proenzimas pancreáticas (Fig. 1).

## ► Epidemiología del consumo del alcohol y patología pancreática

La incidencia y prevalencia de enfermedades pancreáticas relacionadas con el alcohol es difícil de precisar, debido a que la cantidad de ingesta y el tipo de bebida varía en los diferentes países (4). No obstante, se conoce que la prevalencia de pancreatitis aumenta cuatro veces entre los sujetos con antecedentes de alcoholismo en comparación con los que no lo tienen. El riesgo de desarrollar una pancreatitis secundaria a consumo de alcohol es menor que el riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas crónicas, presentándose en un 2 al 5% de sujetos con consumo excesivo (5).

Se conoce que el riesgo de desarrollar pancreatitis está relacionado con las dosis crecientes de alcohol (6), sin embargo varios estudios epidemiológicos muestran que solo un bajo porcentaje (10%) de los alcohólicos crónicos desarrollarán una pancreatitis crónica (7). Se ha intentado identificar el valor mínimo del consumo del alcohol que podría iniciar el daño pancreático, no obstante, los datos son muy variados. Algunos han definido un rango entre 50-80g/d durante un mínimo de 6 a 12 años, con rangos menores para mujeres (8). Irving et al (9), en un metaanálisis publicado en 2009 concluyeron que el umbral de riesgo

de pancreatitis y el consumo de alcohol estaba en 4 bebidas diarias. En una revisión sistemática publicada en el 2015 (10), con 157.026 controles y 3618 casos de pancreatitis, confirmaron que las relaciones dosis-respuesta entre el consumo de alcohol y los diferentes tipos de pancreatitis en hombres y mujeres son diferentes. Se encontró una relación lineal entre pancreatitis aguda y crónica con el consumo de alcohol en hombres, pero no lineal para pancreatitis aguda en mujeres. El consumo de alcohol por debajo de 40 g / día se asoció con un menor riesgo de pancreatitis aguda en mujeres, pero con un riesgo muy aumentado si se sobrepasa este umbral.

Takeyama et al (11), demostró que después de un primer episodio de pancreatitis aguda alcohólica, el riesgo de progresión a pancreatitis crónica fue de un 14% en aquellos con abstinencia completa o bebedores ocasionales, de un 23% en aquellos con consumo reducido pero diario y de un 41% en quienes continuaban bebiendo en la misma medida que en el primer ingreso (11).

## ► Mecanismo de la alteración pancreática por el consumo de alcohol

### a) Metabolismo del etanol

No se conoce el mecanismo exacto como el alcohol induce daño pancreático, pero se cree que éste puede ser consecuencia tanto de un efecto tóxico directo en la glándula, como relacionado con factores de susceptibilidad en bebedores excesivos. El efecto nocivo del etanol se atribuye a los subproductos producidos durante su metabolismo. Las células acinares pancreáticas al igual que los hepatocitos en el hígado tienen la capacidad de metabolizar el etanol por vías oxidativas y no oxidativas (12). Dos enzimas (alcohol deshidrogenasa y el citocromo P450 2E1) son las encargadas de catabolizar por vía oxidativa el alcohol en el páncreas, lo que resulta en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y en acetaldehído. La expresión de estas enzimas es mucho menor en el páncreas que en hígado por lo que el metabolismo oxidativo es más bajo que en el hígado. El aumento de ROS y una reducción de las proteínas que eliminan este ROS conducen al estrés oxidativo y al daño resultante en los tejidos (13-14). El metabolismo no oxidativo del etanol se realiza por los ésteres etílicos de ácidos grasos (EEAG) sintetizadas, cuya actividad pancreática es alta. En el metabolismo se combina EEAG con ácidos grasos generando altas concentraciones de EEAG (Figura 2).

#### » Alteraciones en la movilización calcio.

La activación intracelular del tripsinógeno y otras enzimas digestivas son el evento inicial para la pancreatitis aguda. La secreción de zimógenos se controla mediante la liberación local de pequeñas cantidades de calcio de los gránulos que contienen zimógeno. En el metabolismo no oxidativo del etanol se produce un aumento sostenido de los niveles de calcio citoplasmático lo que genera un cambio patológico en las células acinares generando una activación enzimática inapropiada, alteraciones a nivel del retículo endoplasmático (lugar de depósito intracelular calcio), activación de la permeabilidad mitocondrial, depleción de las bombas de ATP y necrosis celular (11-12).

Se ha demostrado en varios estudios que la estimulación de los receptores de trifosfato de inositol tipo 2 y 3, y en menor medida, los receptores de rianodina, ubicados en los gránulos de retículo endoplasmático y zimógeno, producen la liberación de calcio.

#### » Disfunción mitocondrial.

En las células acinares las mitocondrias ocupan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Las mitocondrias periacinares absorben el calcio citosólico liberado durante los picos de calcio y responden aumentando la producción de ATP, este ATP se utiliza para impulsar las bombas que restauran los niveles de calcio intracelular, evitando la propagación de la señal celular. Si la concentración elevada



de calcio intracelular es sostenida, no se puede mantener el mecanismo compensatorio celular, lo que provoca la muerte celular.

El calcio mitocondrial excesivo puede causar permeabilización de la membrana mitocondrial, lo que desencadena el inicio de la vías apoptótica y necrótica de muerte celular (14). El metabolismo oxidativo del etanol a través de la producción de acetaldehído disminuye el cociente  $NAD^+ / NADH$ , produciendo la despolarización mitocondrial y disminución de la producción de ATP por una vía distinta al aumento del calcio. Además, los ésteres etílicos de ácidos grasos se unen a la membrana mitocondrial interna inhibiendo la producción de ATP, lo que impide recuperar la homeostasis de calcio.

#### » **Alteración retículo endoplasmático.**

Para la síntesis de las enzimas digestivas se requiere una extensa red de retículo endoplasmático. En el aparato de Golgi estas enzimas sufren modificaciones adicionales antes de ser transportadas a gránulos de zimógeno u otros orgánulos celulares. Para las modificaciones y plegamiento de estas proteínas se necesitan niveles apropiados de calcio intraluminal y ATP. La alteración en estos factores ambientales por el aumento del calcio intracelular da como resultado la producción de proteínas mal plegadas y modificaciones en el retículo endoplasmático, esto a su vez disminuye la producción de proteínas celulares y genera muerte celular y lesión tisular (15).

#### » **Autofagia deteriorada.**

La autofagia es un proceso celular importante por el cual los componentes u orgánulos celulares innecesarios o dañados son secuestrados en vacuolas autofágicas y dirigidos a los lisosomas para su degradación (16). Se conoce que en la pancreatitis este proceso está alterado.

La catepsina L degrada el tripsinógeno y la tripsina y la catepsina B escinde el tripsinógeno formando tripsina activa. La actividad de estas dos enzimas tiene un papel fundamental en la actividad de la tripsina, la que al activarse inicia el proceso inflamatorio, como es visto en la pancreatitis alcohólica. El etanol puede inhibir la expresión de proteínas lisosomales, alterando el proceso de autofagia y permitiendo el acumulo de vacuolar (15).

Los metabolitos del etanol conducen a una exocitosis deteriorada mediada por disfunción microtubular inducida por acetaldehído y reorganización del citoesqueleto apical en células acinares. Además, estos metabolitos aumentan la sensibilidad de las células acinares a la colecistoquinina (CCK) generando mayor susceptibilidad a la activación prematura de los zimógenos (16-17).

### **b) Efecto alcohol en células estrelladas (Fibrosis)**

Las células estrelladas sintetizan proteínas de la matriz extracelular, manteniendo la arquitectura estructural, tanto para el depósito como la degradación de componentes de la matriz extracelular. En respuesta al daño tisular estas células se transforman en miofibroblastos, lo que produce fibrosis. Las células estrelladas expresan la enzima alcohol deshidrogenasa, activándose a acetaldehído con la ingesta del etanol, lo que a su vez induce la síntesis de citocinas y factores de crecimiento, perpetuando la activación de estas células. El alcohol a su vez induce la secreción de colágeno tipo 1 y metaloproteinasas de matriz extracelular, todo esto favoreciendo al desarrollo de fibrosis. También por la vía no oxidativa los ésteres etílicos de ácido grasos aumentan los niveles de proteínas de la matriz extracelular debido a la inhibición de proteínas encargadas de la degradación de estos componentes (17-18). Cuando inicia el daño pancreático el aumento del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , factor de crecimiento derivado de plaquetas y las citocinas proinflamatorias estimulan la proliferación de las células estrelladas, estas células estrelladas activas también secretan citocinas endógenas que por vía autocrina perpetúan su activación, generando aumento de las proteínas de la matriz extracelular, en especial MMP2 que son las encargadas de degradar el colágeno. En la fibrosis pancreática se observa depósitos de colágeno en la membrana (18-19). Se cree además que los lipopolisacáridos que expresan las bacterias Gram negativas

como *Escherichia coli*, podrían activar las células estrelladas y alterar su apoptosis en pacientes con consumo de alcohol. El alcohol y las endotoxinas bacterianas podrían hacer sinergia en la activación y apoptosis de las células estrelladas, todo ello contribuyendo a la fibrosis pancreática (19).

### **c) Efecto del alcohol células ductales**

El aumento sostenido en los niveles de calcio intracelular y el agotamiento del ATP producto de ingesta de alcohol inhibe la expresión, localización y actividad del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y la secreción de bicarbonato en las células ductales (16,20).

### **d) Efecto del alcohol en la reparación pancreática**

Las células acinares pueden actuar como células progenitoras, lo que es esencial para la reparación del páncreas exocrino ante las lesiones. Se precisa de la desdiferenciación de las células acinares maduras y de un cambio a un nuevo fenotipo. El consumo etílico crónico retrasa esta regeneración estructural, asociado a la disminución de la expresión de factores reguladores y la alteración de la señalización de las vías de activación (18-21).

### **e) Efecto en la regulación respuesta inflamatoria**

Los metabolitos oxidativos y no oxidativos del etanol son los responsables de la activación de factores de transcripción, factor nuclear  $\kappa B$  (FN- $\kappa B$ ) y activación de la proteína-1, los que intervienen en la respuesta inflamatoria por la activación de citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), inflamatorio de macrófagos proteína-1 (MIP-1) y proteína quimiotáctica de monocitos-1) (16-20) El FN- $\kappa B$  regula además genes involucrados en la supervivencia celular, la replicación celular y la inmunidad.

### **f) Susceptibilidad individual a la pancreatitis**

La evidencia hasta ahora sugiere que el alcohol es un factor que contribuye al inicio y desarrollo de la pancreatitis aguda y crónica; pero sabemos dado el bajo porcentaje de pacientes con consumo elevado de alcohol que presentan alteraciones pancreáticas que el alcohol por sí solo no puede causar pancreatitis a menos que esté acompañado de factores genéticos y / o ambientales adicionales. Por lo tanto, se cree que el alcohol "sensibiliza" o "prepara" el páncreas para el proceso inflamatorio. Factores adicionales, como fumar cigarrillos, factores genéticos, y / o dieta, podrían iniciar el proceso inflamatorio en un páncreas sensibilizado (17,21).



## ► Pancreatitis Aguda alcohólica

La incidencia anual de pancreatitis aguda varía de 13 a 45 / 100,000 personas, con variaciones demográficas importantes por sexo y por etiología. La pancreatitis relacionada con el alcohol es más común en Occidente y Japón, en comparación con otros países asiáticos y con países occidentales (22), y es la segunda causa de pancreatitis aguda tras la etiología litiasica. En un estudio inglés se mostró una tasa de ingresos hospitalarios por pancreatitis aguda alcohólica durante el período de Navidad y Año Nuevo, asociado a picos de consumo etílico importante, no obstante, se mostraron resultados opuesto en otros estudios (23).

Desde la clasificación de Atlanta de 1992, se han registrado importantes cambios en la definición y clasificación de la pancreatitis aguda. El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere al menos la presencia de dos de los tres criterios siguientes: a) dolor abdominal compatible con la enfermedad, b) evidencia bioquímica de pancreatitis (amilasa y / o lipasa sérica mayores a tres veces el límite superior de la normalidad) y c) hallazgos característicos de la imagen abdominal. La pancreatitis aguda presenta dos fases distintas una temprana (dentro de 1 semana), caracterizado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y / o insuficiencia orgánica; y otra tardía (> 1 semana), caracterizada por complicaciones locales (coleciones, necrosis pancreática/peripancreática y pseudoquistes).

Aunque la patogénesis de la pancreatitis aguda no se conoce completamente, se ha descrito previamente como los metabolitos del etanol por vía oxidativa y no oxidativa inician el daño en las células acinares produciendo la activación inapropiada del tripsinógeno, y generando la inflamación (15-20).

En el 85% de los sujetos con pancreatitis aguda cursaran con una enfermedad leve, con una mortalidad menor al 3%. Los pacientes con pancreatitis aguda presentan dolor epigástrico, constante, con radiación en la espalda, el pecho o los flancos. La intensidad y la ubicación del dolor no se correlacionan con la gravedad. A menudo el curso clínico de un paciente con pancreatitis alcohólica suele ser con episodios repetidos de dolor abdominal, y trastornos nutricionales cuando los episodios son más graves.

Tras el diagnóstico de pancreatitis aguda, el tratamiento es el mismo independiente de la etiología (24). Se recomienda la hidratación intravenosa temprana 250-500ml/h durante las primeras 12 a 24h, se ha sugerido el uso del con Lactato Ringer por su capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria (SIRS) durante las primeras horas en comparación con la solución salina (25).

Los pacientes que presentan pancreatitis aguda leve deben recibir una dieta regular al ingreso. En casos de pancreatitis aguda grave, la nutrición enteral debe comenzar lo antes posible después del ingreso (dentro de las 48 h). se ha comprobado que la sonda nasoyeyunal no es superior a una sonda de alimentación nasogástrica; por lo tanto, el inicio de la alimentación no debe retrasarse con el fin de colocar dicha sonda. Se recomienda la alimentación enteral sobre la nutrición parenteral (24, 26).

No se recomiendan los antibióticos profilácticos en pacientes con pancreatitis aguda leve o grave, estos se deberán usar en casos de complicaciones como colecciones sobreinfectadas o necrosis sobreinfectadas. La sospecha de estas complicaciones es clínica (fiebre, aumentos reactantes agudos), y se precisa un correcto diagnóstico basado en pruebas de imagen como TC abdominal (gas visible en colección) o ecoendoscopia con punción con aguja fina. Se deberá iniciar el antibiótico al momento del diagnóstico, así como el correcto drenaje de estas por vía ecoendoscópica, radiología intervencionista o quirúrgica según cada caso. Se prefiere por menor mortalidad el uso de técnicas menos invasivas como la ecoendoscopia (26).

La terapia antimicrobiana debe adaptarse según el cultivo de la punción por ecoendoscopia; o de forma empírica con antibióticos activos contra los patógenos más comunes en la necrosis pancreática infectada (*Escherichia coli*, especies de *Bacteroides*, especies de *Enterobacter*, especies de *Klebsiella* y *Streptococcus faecalis*, así como otros organismos gram positivos, como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*) (24).

En la última revisión de la guía americana publicada en 2018, se recomienda una intervención sobre el consumo de alcohol durante el ingreso, con impacto positivo en disminuir la tasa de reingresos por esta causa (24-26).

## ► Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad del páncreas en la que tienen lugar episodios recurrentes de inflamación que generan un reemplazo del parénquima pancreático por tejido conectivo fibroso, lo que conduce a una progresiva insuficiencia exocrina y endocrina.

Para conocer la etiología de esta entidad es importante realizar una exhaustiva historia clínica en la que se recojan datos acerca de la historia familiar, consumo de alcohol habitual y tabaquismo, así como de otras enfermedades que pueda presentar el paciente. En caso de existir historia familiar de pancreatitis crónica o un inicio precoz de la misma (menos de 20 años) se debe indicar un estudio genético para descartar variantes conocidas asociada tales como, PRSS1, SPINK 1, CPA1, CTSC, CEL y CFTR. Posteriormente, datos de laboratorio pueden ayudar (incluir niveles de calcio y triglicéridos en sangre) al igual que estudios de imagen (ecografía abdominal, tomografía computarizada de abdomen y colangiografía por resonancia magnética) (27).

El consumo de alcohol, el tabaquismo y la predisposición genética son los mayores factores de riesgo de PC (28), siendo el primero de ellos el que clásicamente se ha considerado como más frecuente. El avance acontecido en los últimos años en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad ha generado una disminución progresiva de los casos atribuidos al consumo enólico e idiopáticos, frente al aumento significativo de los casos autoinmunes, relacionados con mutaciones genéticas y con el consumo de tabaco.

Como ocurre en la mayoría de las enfermedades crónicas, estimar la prevalencia de la enfermedad es más complicado, aunque sí existen en la literatura de las dos últimas décadas series de casos de pacientes seleccionados a nivel mundial que nos intentan proporcionar información de la magnitud de esta entidad y a su vez, datos sobre la relación del consumo de alcohol y PC. Existe cierta variabilidad geográfica en los datos publicados; en un estudio publicado en 2011, que estudiaba la prevalencia de PC en Estados Unidos utilizándose una población de pacientes de la Clínica Mayo, se relacionó al alcoholismo como el causante del 50% de los casos (29); de igual forma, en los países asiáticos, es demostrativo un estudio de más de 2500 pacientes de población japonesa que atribuía un 55% de PC al enolismo (30).

En series europeas publicadas, las tasas de pacientes relacionadas con el alcoholismo son generalmente mayores, aunque con oscilaciones en el número dependiendo de los diferentes países. Destacamos el trabajo de Frunolli et al, que evaluó a un total de 853 pacientes diagnosticados de esta enfermedad durante 5 años en un Hospital de Verona (Italia) demostrándose hasta un 79% la etiología enólica, siendo por tanto la principal causa de enfermedad (31).

En España, existe un estudio antiguo publicado en el Hospital Marqués de Valdecilla de Santander donde se estudiaron 164 pacientes en 1997, atribuyéndose al alcohol como principal causa de PC en un 89%, con predominio claro en el sexo masculino(32); pero sin más datos hasta 2014 cuando se dan a conocer los resultados de un estudio multicéntrico, nacional, que estima la prevalencia e incidencia de PC, reclutándose datos provenientes de seis unidades de páncreas de diferentes hospitales españoles, y obteniéndose como conclusión en relación a todo lo anterior, que la etiología más frecuente fue la tóxica (tabaco y/o alcohol) siendo considerada la causa de enfermedad en tres de cada cuatro casos(33).

En muchos de estos estudios, se enfatiza el papel del tabaquismo no sólo como agente etiológico independiente, sino como cofactor junto al alcohol, acelerando la evolución de la enfermedad y aumentando la mortalidad (34)(35); y se pone de manifiesto la diferencia entre sexos, con una mayor incidencia de PC en hombres que en mujeres, llegando hasta casi alcanzar el doble(36).

La mayoría de los estudios europeos se han realizado en un período de consumo generalmente en ascenso; pero es importante enfatizar que en los últimos años parece existir una cierta tendencia a la disminución del abuso de alcohol, particularmente en el sur de Europa, aun así, siendo relativamente alto en comparación con el resto del mundo(37).

El diagnóstico de PC es limitado dado que el índice de sospecha clínica en ausencia de un hábito enólico crónico suele ser bajo. En un primer intervalo de tiempo que puede durar hasta décadas y en el que progresivamente se está generando cambios a nivel del parénquima pancreático, no existen signos ni



síntomas específicos; salvo que tengan lugar episodios agudos recurrentes. La etiología de la enfermedad puede relacionarse con la edad de presentación clínica, como ocurre en las formas hereditarias que se describen con alta frecuencia en las dos primeras décadas de la vida. El dolor abdominal es el síntoma más común, y presente hasta en el 85% de los pacientes(38), localizándose en epigastrio e irradiado a espalda. Aunque clásicamente se ha catalogado como un dolor de predominio postprandial, no siempre tiene que guardar una clara relación con la ingesta, obedeciendo este hecho a que su causa predominante es la infiltración inflamatoria de los nervios intrapancreáticos(39); si el dolor es claramente postingesta se debe sospechar un proceso obstructivo ductal como factor desencadenante más probable. En ocasiones se puede asociar a náuseas y vómitos.

La presencia de diarrea crónica con esteatorrea es una manifestación tardía de la enfermedad, dado que el páncreas presenta una gran reserva funcional y hasta que no se alcanzan cifras de lipasa por debajo de un 15-10% con respecto al valor normal no suele ocurrir(40). Esta pérdida de la función exocrina se produce de forma muy progresiva a lo largo de años.

La insuficiencia pancreática endocrina se manifiesta en forma de hipoglucemia y diabetes mellitus insulino dependiente. Este hallazgo es poco específico de PC, pero cualquier diabetes con tendencia a la hipoglucemia debe hacer sospechar la presencia de esta enfermedad(40).

La clave diagnóstica en la PC es una adecuada sospecha clínica, y en el caso de ser elevada se deben aplicar métodos diagnósticos de imagen que determinen las lesiones histopatológicas que han ido condicionando alteraciones tanto ductales como parenquimatosas a lo largo del tiempo. En la actualidad, se considera la eco endoscopia como el método más sensible y eficaz para el diagnóstico de esta entidad, detectando cambios precoces en el parénquima pancreático. Actualmente se utilizan los criterios ecoendoscópicos de PC basados en la clasificación de Rosemont(41).

La colangiopancreatografía por resonancia magnética, asociada a la RM con gadolinio, ofrece eficacia diagnóstica similar a la ultrasonografía endoscópica; siendo por tanto la decisión de realizar una u otra, dependiendo de la disponibilidad y experiencia en cada centro hospitalario.

Es importante también tener al alcance pruebas que nos permitan valorar la función exocrina del páncreas. A pesar de la alta reserva funcional pancreática que permite no generar síntomas específicos como la esteatorrea hasta la pérdida de más de un 90% de función glandular exocrina, sí que los pacientes con un moderado grado de insuficiencia pueden tener ciertos déficits nutricionales, a tener en cuenta la reducción de vitaminas liposolubles con su implicación clínica correspondiente. La colangiografía con secretina permite, además de objetivar alteraciones morfológicas típicas, disponer de información indirecta sobre la capacidad funcional del páncreas exocrino mediante la evaluación del volumen de secretina. En la práctica clínica, la prueba de cuantificación de grasa fecal (test clásico de van de Kamer) se continúa aceptando como el patrón de oro aún sin ser completamente específico. La cuantificación de elastasa fecal se ha convertido en una prueba de cribado de PC en pacientes con sospecha de esta entidad, valores elevados de esta enzima permiten excluir con alta probabilidad el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina. Recientemente, ha surgido el test de aliento con triglicéridos mixtos marcado con C<sup>13</sup> (13C-MTG, <sup>3</sup>C, mixed triglyceride breath test) como alternativa al test de cuantificación de grasa fecal, dado que es más fácil de realizar en práctica clínica diaria y a su vez es muy útil para el control de la eficacia del tratamiento enzimático sustitutivo(27).

Con respecto al tratamiento, las primeras medidas deben ir encaminadas a paliar el síntoma más debilitante que es el dolor abdominal. Comenzando con cambios estilo de vida, excluir por completo el alcohol de la dieta y dejar de fumar para prevenir la progresión de la enfermedad sin tres pilares básicos de inicio. En segundo lugar, los fármacos analgésicos son la base de la terapia, pudiendo usarse AINEs y progresando a opioides de mayor potencia. También se han descrito beneficios con amitriptilina, en relación con su efecto sobre el dolor neuropático, al igual, que lo demostrado con la pregabalina. La terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas puede usarse también para el alivio del dolor, siendo los datos algo controvertidos.

Si todo lo anterior no consigue controlar el dolor se pueden realizar medidas más invasivas para su manejo. La descompresión endoscópica con esfinterotomía y stent para pacientes con cálculos obstructivos y/o estenosis ductal; y, el bloqueo del nervio celíaco guiado por pruebas de imagen, son una de ellas.

Las opciones quirúrgicas también deben contemplarse ante refractariedad del dolor, teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollar en este caso efectos adversos, como insuficiencia endocrina y exocrina.

## ► Cáncer de Páncreas

El cáncer de páncreas (CP) es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en los países desarrollados y una de las neoplasias malignas más letales en todo el mundo. La incidencia y mortalidad del CP en todo el mundo se correlaciona con el aumento de la edad y es ligeramente más común en hombres que en mujeres. En las últimas décadas, la mortalidad por esta neoplasia maligna ha aumentado en ambos sexos (42).

Atendiendo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los tumores pancreáticos se pueden dividir en función de sus características histopatológicas y morfología macroscópica (neoplasias sólidas y quísticas)(43). De ellos, el más frecuente es el adenocarcinoma ductal del páncreas, representando el 85% de los tumores pancreáticos en adultos.

Las causas del CP aún no se conocen suficientemente, aunque se han identificado ciertos factores de riesgo, como fumar, antecedentes familiares y genética positivos, diabetes mellitus, obesidad, factores dietéticos, consumo de alcohol e inactividad física(44).

Mientras que la asociación entre consumo abusivo de alcohol y PC está bien identificada, la relación entre alcohol y CP está menos establecida y genera controversia. Estudios epidemiológicos evaluados han mostrado clásicamente resultados inconsistentes. En 2009 se publican datos agrupados de 2187 pacientes con CP, provenientes de 14 estudios de cohortes, observándose un moderado efecto de la ingesta de alcohol (más 30 gramos de etanol al día) en mujeres, pero no en hombres, aunque la diferencia en los resultados por género no fue estadísticamente significativa. Tampoco se encontraron diferencias entre diferentes tipos de bebidas alcohólicas(45). En otros dos estudios algo más recientes se avalan las conclusiones del previo, sugiriendo que los grandes bebedores (más 30-40 gramos de etanol/día) pueden aumentar el riesgo de CP(46,47). Los autores concluyen que en una población con un consumo abusivo de alcohol entre el 10-15%, podrían atribuirse dicho consumo como el factor etiológico causante de entre el 2-5% de todos los casos de CP(46-47).

En un reciente estudio prospectivo de amplio tamaño muestral, se ha evaluado de nuevo la asociación entre ingesta enólica a lo largo de la vida y el riesgo de CP, evaluando también el tipo de bebidas alcohólicas y la posible interacción con el tabaquismo (48). Como resultado se observa que el consumo de alcohol se asocia positivamente con el riesgo de CP en los hombres, siendo impulsadas esta asociación principalmente por niveles extremos de alcohol (> 60 g / día), sugiriéndose a su vez, estimaciones de riesgo más pronunciadas para la cerveza y licores frente a la ingesta de vino(48).

La PC independientemente de la etiología, supone por sí misma un factor de riesgo de CP, habiéndose descrito un riesgo relativo respecto a la población general del 25%(49). En un 5-10% de los casos existe un componente hereditario dentro de los cuales se encuentra la pancreatitis hereditaria que es una enfermedad autosómica dominante (mutación PRSS1) que muestra un riesgo de 60-100 veces superior de desarrollar CP, en especial si la herencia es de origen paterno y en fumadores. En la fibrosis quística (mutación CFTR) existe un riesgo asociado de cáncer en torno al 5%(50).

Los síntomas de esta enfermedad son inespecíficos, siendo frecuentes el dolor abdominal y la pérdida de peso. La mayoría de los pacientes se encuentran en una etapa avanzada en el momento del diagnóstico, persistiendo una tasa de supervivencia a los 5 años del 8,2%. Tan sólo el 9% de los pacientes presentan una enfermedad localizada, que puede ser sometida a resección quirúrgica y quimioterapia posterior, ofreciendo en este caso el mejor escenario alcanzándose tasa de supervivencia a 5 años del 31,5%(51).

Las técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) multicorte, ultrasonografía endoscópica (USE) y resonancia magnética abdominal (RM) constituyen los métodos de elección para establecer un diagnóstico de CP.

USE presenta una mayor sensibilidad en el diagnóstico de CP, con especial interés en las etapas más precoces de la enfermedad, aportando imágenes de alta resolución incluso de lesiones de hasta 2-3 mm. A su vez, permite la toma de biopsia con aguja fina para alcanzar una confirmación histológica, lo cual es necesario en pacientes que van a ser subsidiarios de quimioterapia.



La cirugía desempeña un papel muy importante en el tratamiento del CP y muchos avances en la técnica quirúrgica han conllevado una reducción en la morbimortalidad perioperatoria. El tratamiento va a diferir según se trate de un tumor localizado (resecable), localmente avanzado o metastásico. En los tumores localizados se realiza la duodeno pancreatocistomía cefálica (intervención de Whipple) con o sin preservación pilórica. Los tumores de cuerpo y cola requieren pancreatocistomía distal (52).

Los CP localmente avanzados “en el límite de la resecabilidad” engloban aquellos tumores irresecables por invasión del tronco celíaco o infiltración de la vena mesentérica superior en más de 180° que serán sometidos a un manejo agresivo con quimioterapia neoadyuvante posibilitando posteriormente en algunos casos la cirugía.

Junto a lo anterior el tratamiento de soporte debe ser imprescindible, con un adecuado manejo del dolor, favorecer drenaje vía biliar y enzimas pancreáticas en caso de insuficiencia exocrina marcada.



## CONCLUSIONES

- » **El alcohol constituye un agente tóxico potente para la glándula pancreática.**
- » **Una ingesta excesiva tanto de forma aguda como crónica puede provocar daños severos** en el mismo, generando no sólo inflamación sino incluso alteraciones histológicas irreparables.
- » **El alcohol es la segunda causa más frecuente de pancreatitis aguda** por detrás de la biliar.
- » **El alcohol, el tabaquismo y la predisposición genética son los factores de riesgo** más importantes para el desarrollo de pancreatitis crónica.
- » Estas alteraciones pueden generar un **daño irreparable en la función del órgano** relacionándose con una **alta morbimortalidad en el paciente.**

## Bibliografía

1. Sastre L, Sabater L, Aparisi L. Fisiología de la secreción pancreática. *Gastroenterología y hepatología* Vol 28 Num.SE2 (2005).
2. Williams JA. Regulation of acinar cell function in the pancreas. *Curr Opin Gastroenterol.* 26:478-483 2010
3. Sleisenger and Fortran's. *Gastrointestinal and Liver disease: pathophysiology/diagnosis/management.* 10 edición. Volumen 1 (969-993) ISBN 978-1-4557-4692-7.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-1261.
5. Kristiansen L, Gronbaek M, Becker U, et al. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:932-7.
6. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 880-889
7. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1198-210
8. Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J.Gastroenterol.* 2000;vol. 35(no. 2):136-141
9. Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP* 2009; 10: 387-392
10. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine.* 2015;2(12):1996-2002.
11. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:S15-7
12. Krüger B, Albrecht E, Lerch MM. The role of intracellular calcium signaling in premature protease activation and the onset of pancreatitis. *Am J Pathol* 2000; 157: 43-50
13. Clemens DL, Schneider KJ, Arkefeld CK, et al. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):48-58. doi:10.4291/wjgp.v7.i1.48
14. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Which way to die: the regulation of acinar cell death in pancreatitis by mitochondria, calcium, and reactive oxygen species. *Gastroenterology.* 2011;140:1876-1880
15. Lugea A, Waldron RT, French SW, et al. Drinking and driving pancreatitis: links between endoplasmic reticulum stress and autophagy. *Autophagy.* 2011;7:783-785.
16. Mareninova OA, Hermann K, French SW, et al. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis. *J Clin Invest.* 2009;119:3340-3355.
17. Pandol SJ, Lugea A, Mareninova OA, et al. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(5):830-837. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01408.x
18. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Bañales JM, et al. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):638-647. doi:10.3748/wjg.v19.i5.638.
19. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;25(12):1816-26.
20. Maléth J, Balázs A, Pallagi P, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427-39.e16.
21. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1816-1826
22. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, et al. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):539-548. doi:10.1111/apt.12408
23. Bertilsson S, Håkansson A, Kalaitzakis E. Acute Pancreatitis: Impact of Alcohol Consumption and Seasonal Factors. *Alcohol.* 2017 May 1;52(3):383-389.
24. Crockett, Seth D. Crockett, Seth et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology* 2018;154:1096-1101
25. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:710-717
26. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016;59(2):128-140. doi:10.1503/cjs.015015.
27. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018 Dec;18(8):847-54.
28. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2016 May 7;387(10031):1957-66.
29. Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011 Dec;106(12):2192-9.



30. Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2000;35(2):136-41.
31. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R, et al. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis.* 2009 Apr;41(4):311-7.
32. de las Heras Castaño G, Sánchez Antolín G, et al. Relationship between the presenting symptoms and age at diagnosis in alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis: analysis of 164 patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 1997 Apr;89(4):269-79.
33. Domínguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, et al. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Apr;106(4):239-45.
34. Yadav D, Slivka A, Sherman S, et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2011 Mar 1;10(6):713-9.
35. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreas.* 2010 Nov;39(8):1205-10.
36. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur Gastroenterol J.* 2014 Oct;2(5):345-54.
37. European Commission. Report on Alcohol in Europe. [http://ec.europa.eu/health-eu/news\\_alcoholineurope\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health-eu/news_alcoholineurope_en.htm) (accessed 16 March 2012). 2012.
38. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007 Jun;36(2):335-64, ix.
39. Dimagno EP, go VLW, Summerskill WHJ. Relations between Pancreatic Enzyme Outputs and Malabsorption in Severe Pancreatic Insufficiency. *N Engl J Med.* 1973 Apr 19;288(16):813-5.
40. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7276-81.
41. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE, Castiñeira-Alvaríño M, et al. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2013 Oct;45(10):781-8.
42. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9694-705.
43. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2019 Aug 21;
44. Pancreatic cancer. Hidalgo M. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1605-17.
45. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: A pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Mar;18(3):765-76.
46. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2012 Feb;23(2):374-82.
47. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: A pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control.* 2010 Aug;21(8):1213-25.
48. Naudin S, Li K, Jaouen T, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J cancer.* 2018;143(4):801-12.
49. Malka D. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002 Dec 1;51(6):849-52.
50. Bartsch DK, Gress TM, Langer P. Familial pancreatic cancer current knowledge. Vol. 9, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 2012. p. 445-53.
51. Chu LC, Goggins MG, Fishman EK. Diagnosis and Detection of Pancreatic Cancer. *Cancer J.*;23(6):333-42.
52. Ramacciato G, Mercantini P, Petruccianni N, et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2009 Apr;16(4):817-25.
53. Mohammed S, Van Buren G, Fisher WE. Pancreatic cancer: advances in treatment. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9354-60.

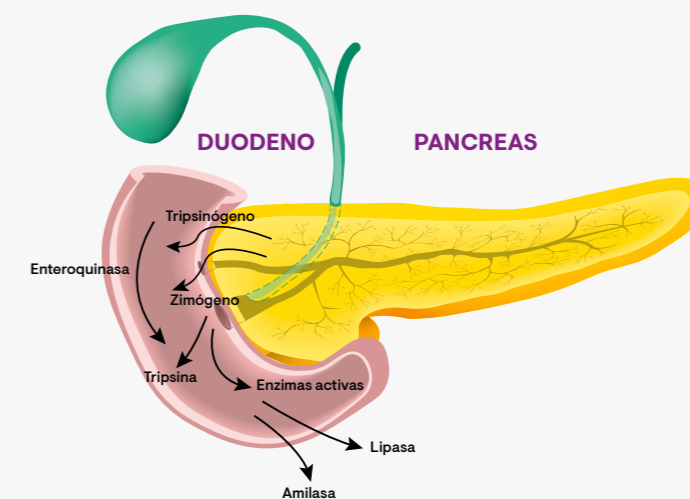


Figura 1: Función exocrina del páncreas.

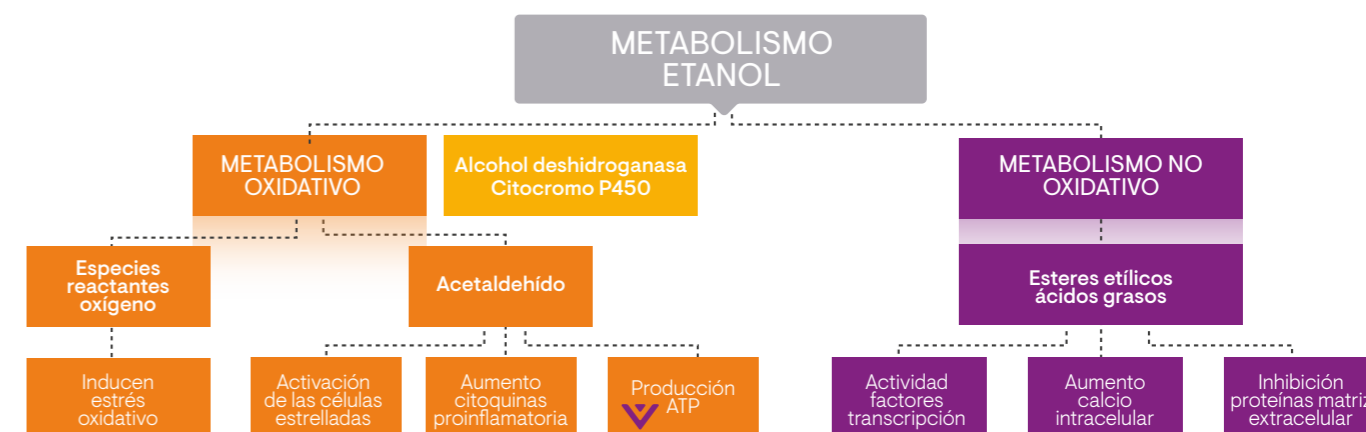


Figura 2: Metabolismo del etanol, vías oxidativa y no oxidativa.

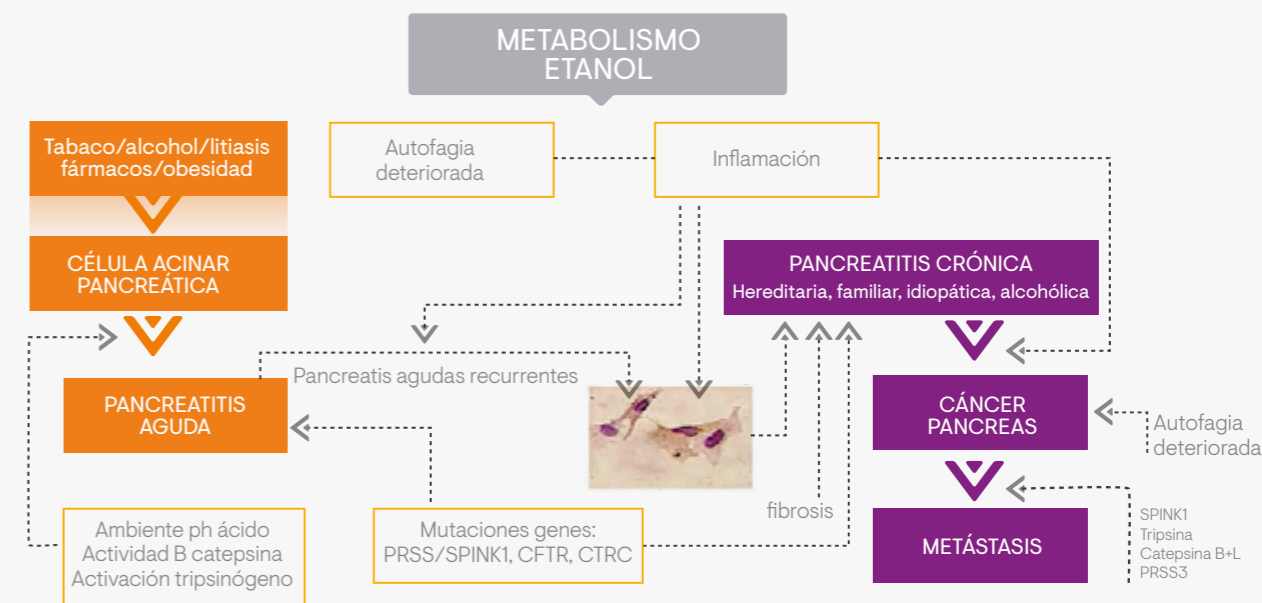


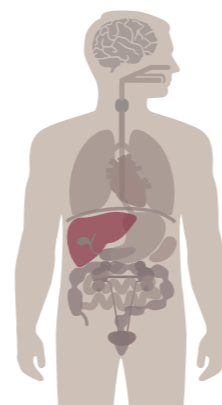
Figura 3: Fisiopatología del daño pancreático crónico.



## CAPÍTULO VI:

# ALCOHOL E HÍGADO

Joaquín Cabezas González e Inés García Carrera



### ► Introducción

La enfermedad hepática alcohólica o recientemente acuñada enfermedad hepática relacionada con el alcohol (EHrA) es la causa más frecuente de enfermedad hepática avanzada o de desarrollo de cirrosis hepática(1, 2). La historia natural de esta enfermedad hepática engloba desde la esteatosis simple, esteatohepatitis, y cirrosis hasta aparición de hepatocarcinoma. Además, sobre una situación de fibrosis avanzada el consumo continuado de alcohol puede provocar el desarrollo de episodios de hepatitis alcohólica, lo que asocia a una elevadísima morbimortalidad. En España, según la OMS, la fracción de cirrosis hepática relacionada con el alcohol se sitúa en casi tres cuartos en hombres y más de la mitad en mujeres.

La evaluación del consumo de alcohol es heterogénea y habitualmente los pacientes infraestiman el consumo, no dicen la verdad o la historia clínica no lo recoge adecuadamente. Por un lado, se debe estandarizar su cuantificación empleando los gramos por día o la unidad de bebida estándar (UBE) que equivale a 10g. Aunque estas UBE varían en su contenido dependiendo del país donde se estime(3). Esto hace todavía más necesario la implementación de biomarcadores de consumo de alcohol(4).

La mayoría de los pacientes con EHRa se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad(5) y esto se debe a la ausencia de programas o estrategias de diagnóstico precoz; siendo la fibrosis el mayor determinante del pronóstico a largo plazo (6, 7). A diferencia de hepatopatías de otras causas, la enfermedad hepática relacionada con el alcohol no goza de la atención que se le prestan a otras entidades(8) como la hepatitis C o la recientemente denominada enfermedad hepática metabólica o MAFLD(9) por su siglas en inglés.

En aquellos pacientes con consumo continuado de alcohol que desarrollan una hepatitis alcohólica grave, el único tratamiento que aumenta la supervivencia es la prednisolona. Sin embargo, menos de la mitad de los pacientes responden al tratamiento. Y aquellos que no responden, tienen una mayor probabilidad de desarrollar infecciones bacterianas, fallo multiorgánico y mortalidad a corto plazo. Por ello es necesario desarrollar estrategias de diagnóstico precoz y nuevas terapias dirigidas para esta entidad.

En el último escalón de tratamiento de la EHRa se encuentra el trasplante hepático, que en tiempos recientes se está incluyendo como opción para un grupo altamente seleccionado de pacientes con hepatitis alcohólica grave no respondedores.

En último lugar y no menos importante, el mejor tratamiento es la abstinencia de consumo de bebidas que contengan alcohol, para lo cual es de vital importancia el desarrollo de equipos multidisciplinares que aglutine a hepatólogos, adicciones, psiquiatras, así como entidades no médicas como asistentes sociales u organizaciones/asociaciones de pacientes.

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol está cobrando interés como muestran las recientes publicaciones de guías de manejo de esta entidad (1, 2, 10, 11) que no hacen sino mostrar lo mucho que hay por hacer(12).

### ► Epidemiología

La prevalencia de la hepatopatía relacionada con el alcohol ha seguido un discreto incremento en los últimos años(3, 13, 14). En Estados Unidos, si bien la esteatosis hepática relacionada con el alcohol se ha mantenido estable entre 2001-2016, afectando a un 4,7% de los adultos en 2015-2016, la prevalencia de enfermedad significativa/avanzada en lo que a fibrosis se refiere (F2, F3) se ha incrementado significativamente en este último periodo, presentándose en 1,5% y 0,2% de los adultos respectivamente(15). En España, la proporción de cirrosis hepática atribuible al alcohol se sitúa en 73,8% en varones y en 56,3% en mujeres en 2016(16).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe el consumo de alcohol en litros de alcohol puro per cápita. España sitúa su consumo en torno a 9-10L, y se ha reducido discretamente (0,5L) en 2015-16 respecto a 2009-11. Sin embargo, es importante resaltar el cambio en los patrones de consumo(17). Es decir, el consumo en atracones o *binge drinking*(18), por su término anglosajón (consumos que superan los 60g de alcohol en al menos una ocasión al mes, o definido de forma más precisa 5 bebidas de 14g/unidad en el hombre y 4 en la mujer, en un periodo de unas 2 horas), se está extendiendo entre la juventud. En contraposición se reduce el consumo de riesgo, clásicamente definido por más de 20g al día en la mujer y 40g de alcohol en el hombre. Se desconoce con detalle el impacto de estos patrones de consumo en la enfermedad hepática, además de la necesidad de homogeneizar la definición(19).

El alcohol es la principal causa de muerte por cirrosis en Europa(20). En España, la tasa de mortalidad de causa hepática para el hombre es de 15,2/100.000 habitantes y para la mujer de 5,6(21). O de otra forma, el alcohol se relacionó con muerte prematura en uno de cada 8 hombres y una de cada 12 mujeres(21).

Está claro que la EHRa es un problema de salud pública, que afecta en torno al 2% de la población general en España, siendo la causa más frecuente de cirrosis hepática. Proporción que crecerá en los próximos años gracias a las mejoras diagnósticas y terapéuticas de las enfermedades hepáticas virales y metabólicas.

### ► Historia natural

El consumo de riesgo de alcohol para considerar EHRa, se sitúa en ingesta de más de 20g al día para la mujer y más de 40g para el hombre. Sobre este consumo de alcohol el desarrollo de la EHRa abarca un amplio rango de estadios, desde la esteatosis hepática simple, pasando por la esteatohepatitis alcohólica con más o menos fibrosis, cirrosis y desarrollo de hepatocarcinoma(22) (lo que se resume en la Figura 1). Sin olvidar la posibilidad de añadirse el síndrome clínico de hepatitis alcohólica (HA).

Los patrones de consumo también tienen su importancia en la evolución de la enfermedad. Especial interés suscita el consumo en atracones que está de moda en el momento actual, para lo cual hacen falta más estudios(19, 23). Si bien la definición de consumo en atracones, no está claramente definida y difiere ligeramente el concepto de la OMS y del NIAAA(National Institute in Alcohol and Alcoholism)(23).

Lo que está claro es que no hay una cantidad segura de consumo de alcohol(24), si bien la literatura resulta en ocasiones contradictoria. La prevalencia de bebedores y el consumo de alcohol al día es mayor en países con nivel socioeconómico elevado, como se muestra en España, el consumo medio en mujeres (2-3 UBE/día) y en hombres (4-5 UBE) es superior al de los países analizados(25), lo que dista de ser un consumo sin riesgo.

La forma de presentación más frecuente es la esteatosis, generalmente microvesicular [Figura 1]. A lo que puede añadirse cierto grado de daño hepático que se manifiesta como balonización y cuerpos de Mallory-Denk e infiltrado inflamatorio típicamente neutrófilos. Sobre ello y con la persistencia en el consumo de alcohol se produce el desarrollo de fibrosis -máximo exponente del pronóstico de la enfermedad, de característica localización pericelular y finalmente cirrosis. De forma significativa, la mayoría de los



pacientes se diagnostican en fases avanzadas de fibrosis lo que impacta negativamente en la mortalidad a largo plazo(26).

La progresión de la enfermedad por los diferentes estadios es variable y se puede ver modificada por multitud de factores [Figura 1]. El 90% de las personas con un consumo de riesgo desarrolla una esteatosis simple, y de forma menos frecuente progresan a esteatohepatitis(27), y finalmente a cirrosis entre un 10-20% de los casos. De nuevo, otro factor que puede condicionar la progresión de la enfermedad es la superposición de episodios de Hepatitis Alcohólica, cuya mortalidad puede alcanzar a corto plazo un 20-30% y un 50% al año(28); es esta situación el mayor exponente pronóstico a corto plazo es la gravedad del episodio(29) y la abstinencia a largo plazo(30).

Si bien la progresión de la EHrA no es lineal, existen diversos factores modificadores, genéticos y ambientales(31). La obesidad y el consumo de tabaco se relacionan con la evolución a cirrosis(32). Así mismo el consumo de alcohol se relaciona con el desarrollo de obesidad(33), y de forma específica el consumo en atracones(34).

La susceptibilidad genética se puede analizar a diferentes niveles, modificando la ingesta de alcohol a través de neurotransmisores o en la metabolización del mismo. Polimorfismos de la alcohol-deshidrogenasa o la aldehído-deshidrogenasa se han relacionado con el desarrollo de alcoholismo(31). En un segundo lugar los genes implicados en diferentes mecanismos, como el estrés oxidativo o la modificación de la actividad de citocinas o endotoxinas, se encuentran: PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3), TM6SF5 (transmembrane 6 superfamily member 2), y MBOAT7 (membrane-bound O-acetyltransferase domain 7), y se han relacionado con la progresión de la EHrA a cirrosis(35-37).

En último lugar y no menos importante, está la microbiota. El estudio del microbioma en la enfermedad hepática por depósito de grasa es un campo en gran desarrollo(38). Es conocido el impacto del consumo de alcohol en la permeabilidad de la barrera intestinal y lo que esto supone en el desarrollo de endotoxemia y sus consecuencias sobre el hígado, pero no es el único factor implicado. El consumo excesivo de alcohol provoca una marcada disbiosis caracterizada por un aumento relativo de *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* y disminución de *Firmicutes*, de forma específica disminuyen especies beneficiosas como *Lactobacillus* spp. y aumentan *Enterobacteriaceae*, con potencial patógeno(39).

La interacción microbioma-EHrA no se puede entender sin el impacto que tiene el alcohol sobre la permeabilidad intestinal. Como hemos mencionado anteriormente, esta se encuentra aumentada facilitando el paso a la circulación productos bacterianos como la endotoxina(40). Las características que definen a nivel histológico esta permeabilidad aumentada es un aumento de monocitos/macrófagos en la lámina propia(41), más llamativo en intestino delgado proximal; y a nivel más profundo un daño directo del alcohol/acetaldéhidro de las uniones intercelulares o *tight junctions*(42).

Por un lado, la disbiosis, y por otro el aumento de la permeabilidad intestinal, tienen como resultado final un paso desmesurado de productos bacterianos, endotoxina entre ellos, y en su conjunto los denominados PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*). A través de la circulación portal estas moléculas estimulan los receptores de reconocimiento de patrones, llamados Toll-Like Receptors (TLR) que se han relacionado con rutas de progresión de inflamación y fibrosis; sirva de ejemplo la vía que el lipopolisacárido es capaz de estimular a través de TLR4 y la reacción ductular lo que se correlaciona con la progresión de la enfermedad(43).

El desarrollo pormenorizado de la fisiopatología de la EHrA excede el objetivo de esta revisión. Sin embargo, los principales actores del desarrollo y progresión de la enfermedad se resumen en la Figura 2, de forma que permitan comprender e integrar las bases para el tratamiento de esta entidad.

## ► Hepatitis Alcohólica

En la evolución de la EHrA, es de especial interés conocer la entidad clínica que se denomina hepatitis alcohólica. Suele acontecer en personas con enfermedad hepática avanzada, pero no necesariamente con cirrosis. Se caracteriza por: la aparición repentina de ictericia (bilirrubina total mayor de 3mg/dl), y asocia una elevación moderada de transaminasas de predominio aspartato aminotransferasa (AST) en una persona con consumo elevado y habitual de alcohol. Este consumo de alcohol se ha estipulado – no se conoce con detalle – que debe ser mayor de 60g/día de alcohol en el hombre y de 40g en la mujer en los últimos 6 meses y ausencia de abstinencia en los 60 días previos al desarrollo del cuadro(1, 2).

Desde el punto de vista analítico, las transaminasas no suelen superar valores de 400UI/ml y el cociente aspartato aminotransferasa (AST) / alanino aminotransferasa (ALT) tiene que ser mayor de 1,5. El diagnóstico se debe completar con la exclusión de otras causas: biliares (mediante ecografía abdominal), virales, autoinmunes y metabólicas (Enfermedad. Wilson entre otras)(44). En este punto de la valoración diagnóstica nos encontraríamos ante una hepatitis alcohólica **probable** si se han descartado razonablemente otras causas; de lo contrario nos encontraríamos ante una hepatitis alcohólica **posible**. En caso de duda diagnóstica y ausencia de contraindicación, sería necesaria la realización de una biopsia hepática.

En la biopsia hepática podemos encontrar los siguientes datos histológicos: esteatohepatitis con esteatosis macrovesicular y al menos uno de los siguientes: infiltrado neutrofílico, balonización de hepatocitos, y cuerpos de Mallory-Denk. Y de forma característica se observa fibrosis pericelular y bilirrubinostasis. El valor de la biopsia es doble, el mencionado diagnóstico de confirmación – hepatitis alcohólica **definitiva** – y su valor pronóstico(27).

## ► Manejo de la enfermedad hepática relacionada con el alcohol

En un primer lugar necesitamos de un alto índice de sospecha para evaluar un paciente con posible EHrA. Recoger con precisión en la medida de lo posible los hábitos de consumo de alcohol tanto en cantidad como en patrón. Si bien, los pacientes pueden no reconocer un consumo elevado de alcohol, disponemos de ciertos estigmas que nos pueden hacer sospechar: hipertrofia parotídea, enfermedad de Dupuytren, arañas vasculares, eritema palmar, ginecomastia, circulación colateral... características que nos deben hacer sospechar enfermedad hepática avanzada asociada. La entrevista clínica es el primer escalón diagnóstico, pero en ocasiones son alteraciones analíticas las que traen al paciente a la consulta y que nos pueden dar una pista: 1.- consumo elevado de alcohol (elevación de AST por encima de ALT, típicamente el doble, elevación de gammaglutamil transpeptidasa (GGT), elevación de volumen corpuscular. 2.- enfermedad hepática, frecuentemente avanzada: elevación de bilirrubina, descenso de actividad de protrombina (o elevación de INR) y descenso de albúmina (que ha de evaluarse en el contexto nutricional de los pacientes, que en caso de los pacientes con EHrA suele asociarse con cierto grado de desnutrición/ malnutrición).

Teniendo en cuenta lo anterior, lo que debería completar la evaluación es la determinación de un biomarcador de consumo de alcohol que dote de objetividad al diagnóstico etiológico(4). Estos biomarcadores se pueden dividir en directos e indirectos. Los primeros, la determinación de etanol se puede hacer en diferentes fluidos corporales o aire exhalado pero su vida media es muy corta, por lo que su no resulta de utilidad para un consumo habitual. Y en segundo lugar tenemos biomarcadores indirectos, el etilglucuronido, fácilmente medible en orina, está ampliamente extendido. Sin embargo, no resulta útil para consumos bajos de alcohol y puede verse alterado por la degradación bacteriana o la insuficiencia renal. Es opinión de los autores, que el fosfatidiletanol puede ser un buen candidato a poder aplicarse en la práctica habitual: se correlaciona muy bien con el consumo de alcohol incluso en consumos bajos, con una ventana tras el consumo de hasta 4 semanas. Se puede determinar en sangre capilar mediante gota seca,



lo que facilita su recolección y evita su degradación. Como limitación para su incorporación a la clínica habitual es la necesidad de técnicas de espectrometría de masas, lo que eleva su coste y disponibilidad general; así como escasos estudios en pacientes con enfermedad hepática y cirrosis.

En segundo lugar, determinar la presencia de esteatosis hepática. La técnica más sencilla y económica es la ecografía abdominal. Esta técnica tiene baja sensibilidad para detectar esteatosis leve. Y en tercer lugar, el parámetro de atenuación controlada (CAP por sus siglas en inglés) tiene mayor sensibilidad(45), aporta un valor cuantitativo de esteatosis y tiene la ventaja de realizarse asociado a la elastografía de transición (ET, Fibroscan®) para la determinación de la fibrosis. En línea con lo previo, tras la evaluación de la esteatosis se debe evaluar la fibrosis, y si se dispone de Fibroscan®, dispondremos de datos de fibrosis y esteatosis en un solo acto de forma no invasiva. La ET tiene más precisión diagnóstica para evaluar fibrosis avanzadas (F3-4), siendo más útil para descartarla, es decir con elevado valor predictivo negativo(46). El consumo reciente de alcohol o ingesta de alimentos, valores de ALT por encima de 200UI/ml, valores elevados de bilirrubina y la presencia de esteatohepatitis pueden influir en valores elevados de elastografía(47). Los puntos de corte más empleados para evaluar la fibrosis en la EHrA se pueden consultar el Figura 3.

Volviendo a la ecografía, que hemos empleado para la valoración de la esteatosis, esta también puede ayudarnos a identificar signos de enfermedad hepática avanzada o cirrosis: como son la presencia de borde hepático nodular, esplenomegalia, y circulación colateral. Situación que se puede complementar con valores elastográficos superiores a 11,5kPa, como se muestra en la Figura 3.

## ► Identificación del trastorno hepático por consumo de alcohol

Al mismo nivel en que evaluamos la enfermedad hepática debemos comenzar la identificación de un posible trastorno por consumo de alcohol.

La evaluación de la dependencia del alcohol dispone de escalas de mayor a menor complejidad de aplicación. Cabe destacar la más extendida – AUDIT(48-50), que tiene su versión corta para facilitar aún más su aplicación – AUDIT-C(51) y FAST(52). Y dispone de manuales para su adecuada utilización(53).

La puntuación de AUDIT nos permitiría determinar el manejo. Como propone Babor et al.(53, 54) las intervenciones específicas son: Zona I (0-7 puntos) – educación sobre el alcohol; Zona II (8-15) – asesoramiento; Zona III (16-19) – asesoramiento, counseling breve y monitorización estrecha; y Zona IV (20-40) – derivación a especialista.

En este punto lo más interesante para el médico es conocer las escalas y disponer de un equipo multidisciplinar que incluya compañeros de psiquiatría y adicciones para un adecuado manejo de estos pacientes.

## ► Manejo específico de la Hepatitis Alcohólica

Como mencionábamos con anterioridad, se trata de una entidad clínica con mal pronóstico, y que no dispone de estrategias de diagnóstico precoz. El manejo inicial tras identificar el cuadro es establecer la gravedad del cuadro mediante las escalas apropiadas o disponibles en el momento del diagnóstico. En el caso de presentarse como una forma grave (MELD >21, Maddrey >32) se debe contemplar el inicio de corticoides (Prednisona 40mg al día durante 4 semanas) si no hay contraindicación. Situación que puede ser frecuente dada la alta incidencia de infecciones que presentan estos pacientes(55). Si bien un correcto tratamiento y control de la infección no debe evitar el inicio de los corticoides, lo que mejora el pronóstico.

Y es que las infecciones predisponen al desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y se ensombrece el pronóstico(56). Debemos hacer una evaluación exhaustiva de la presencia de infecciones en estos pacientes y en ausencia de clínica o resultado microbiológico, valores de procalcitonina por encima de 0,45ng/mL pueden ayudarnos. De igual forma debemos hacer una evaluación y monitorización estrecha de la función renal, ya que es otro factor pronóstico muy importante(57, 58). No está ampliamente validado, pero existen estudios sólidos que apoyan el empleo de N-acetil-cisteína en la hepatitis alcohólica grave(59) y creemos que podría incluirse como un tratamiento de primera línea ante sus escasos efectos secundarios.

Al mismo tiempo que consideramos medidas específicas, debemos completar esta batería de medidas generales: adecuada nutrición y manejo de las complicaciones de la cirrosis como se muestra en la Figura 4.

Puesto todo en marcha e iniciado el tratamiento específico se debe evaluar la respuesta a los corticoides mediante la escala de Lille y en caso de ausencia de respuesta, suspenderlo y considerar si es posible ensayos clínicos (existen terapias prometedoras como s-adenosil-metionina, factor estimulante de colonias, trasplante de microbiota fecal, antibióticos – rifaximina, amoxicilina/clavulánico- pero necesitan más estudios de validación) o evaluación para trasplante hepático, en casos muy seleccionados(60) en centros de referencia.

En último lugar, y no menos importante, se debe considerar durante todo el espectro de la EHrA es el manejo del trastorno por consumo de alcohol. La abstinencia es el factor pronóstico más importante, y es especialmente importante tras un episodio de hepatitis alcohólica(30), lo que es lo mismo, la recaída en el consumo de alcohol es un marcador pronóstico a largo plazo(29). Y para mejorar el éxito en el manejo de estos pacientes, tanto tras un episodio de hepatitis alcohólica como en el resto de los estadios de la enfermedad es capital el desarrollo de equipos multidisciplinares y el apoyo objetivo de biomarcadores de consumo de alcohol(61, 62).



## CONCLUSIONES:

- » Nos encontramos ante un problema de salud pública que **requiere una atención inmediata.**
- » **La ausencia de programas de diagnóstico precoz** provoca la detección de esta enfermedad en fases avanzadas lo que eleva la morbi-mortalidad.
- » La complejidad de la enfermedad hace que el abordaje **precise de equipos multidisciplinares que permitan una atención continuada de nuestros pacientes** y conseguir un abandono definitivo del consumo de alcohol y una monitorización adecuada de la EHrA.
- » La investigación(63) debe ser el eje conductor para el desarrollo de **terapias más efectivas y seguras.**



## Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee and European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154-181. 2018/04/10. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
2. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 175-194. 2018/01/18. DOI: 10.1038/ajg.2017.469.
3. Mellinger JL. Epidemiology of Alcohol Use and Alcoholic Liver Disease. *Clinical Liver Disease* 2019; 13: 136-139. DOI: 10.1002/cld.806.
4. Cabezas J, Lucey MR and Bataller R. Biomarkers for monitoring alcohol use. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2016; 8: 59-63. 2016/10/02. DOI: 10.1002/cld.571.
5. Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, et al. Alcohol-related Liver Disease is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 2019/02/02. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.01.026.
6. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2017; 66: 610-618. 2016/11/30. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.011.
7. Lackner C and Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 294-304. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.003.
8. Ndugga N, Lightbourne TG, Javaherian K, et al. Disparities between research attention and burden in liver diseases: implications on uneven advances in pharmacological therapies in Europe and the USA. *BMJ open* 2017; 7: e013620. 2017/03/25. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013620.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2020 2020/02/12. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
10. Bataller R, Cabezas J, Aller R, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterología y hepatología* 2019; 42: 657-676. 2019/11/28. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.006.
11. Arab JP, Roblero JP, Altamirano J, et al. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann Hepatol* 2019; 18: 518-535. 2019/05/06. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.04.005.
12. Thursz M, Kamath PS, Mathurin P, et al. Alcohol-related Liver Disease: Areas of Consensus, Unmet Needs and Opportunities for Further Study. *J Hepatol* 2018. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.041.
13. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 524-530 e521; quiz e560. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
14. Collaborators USBoD, Mokdad AH, Ballestros K, et al. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2018; 319: 1444-1472. 2018/04/11. DOI: 10.1001/jama.2018.0158.
15. Wong T, Dang K, Ladhani S, et al. Prevalence of Alcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 2001-2016. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2019; 321: 1723-1725. 2019/05/08. DOI: 10.1001/jama.2019.2276.
16. Geneva: World Health Organization 2018. Global status report on alcohol and health 2018, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf?ua=1> (2018).
17. Galan I, Gonzalez MJ and Valencia-Martin JL. [Alcohol drinking patterns in Spain: a country in transition]. *Revista española de salud pública* 2014; 88: 529-540. DOI: 10.4321/S1135-57272014000400007.
18. Mathurin P and Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009; 58: 613-617. DOI: 10.1136/gut.2007.145573.
19. Llerena S, Arias-Loste MT, Puente A, et al. Binge drinking: Burden of liver disease and beyond. *World J Hepatol* 2015; 7: 2703-2715. 2015/12/09. DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2703.
20. Ascione A, Fontanella L, Imperato M, et al. Mortality from cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Western Europe over the last 40 years. *Liver Int* 2017. DOI: 10.1111/liv.13371.
21. Rehm J, Rehm MX, Shield KD, et al. Alcohol consumption, alcohol dependence and related harms in Spain, and the effect of treatment-based interventions on alcohol dependence. *Adicciones* 2013; 25: 11-18.
22. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 16. 2018/08/18. DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
23. Ventura-Cots M, Watts AE and Bataller R. Binge drinking as a risk factor for advanced alcoholic liver disease. *Liver Int* 2017; 37: 1281-1283. DOI: 10.1111/liv.13482.
24. Zuluaga P and Colom J. Is moderate alcohol consumption healthy? The evolution of evidence. *Medicina clinica* 2019; 152: 442-443. 2019/02/28. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.01.008.
25. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 392: 1015-1035. 2018/08/28. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2.
26. Stein E, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide. *J Hepatol* 2016; 65: 998-1005. 2016/10/19. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.018.
27. Altamirano J, Miquel R, Katoonizadeh A, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1231-1239 e1231-1236. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.018.
28. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2747-2756. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02104.x.
29. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al. Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis: A prospective study. *Hepatology* 2017; 66: 1464-1473. 2017/05/02. DOI: 10.1002/hep.29240.
30. Altamirano J, Lopez-Pelayo H, Michelena J, et al. Alcohol abstinence in patients surviving an episode of alcoholic hepatitis: Prediction and impact on long-term survival. *Hepatology* 2017; 66: 1842-1853. 2017/06/25. DOI: 10.1002/hep.29338.
31. Anstee QM, Daly AK and Day CP. Genetics of Alcoholic Liver Disease. *Seminars in liver disease* 2015; 35: 361-374. DOI: 10.1055/s-0035-1567832.
32. Altamirano J and Bataller R. Cigarette smoking and chronic liver diseases. *Gut* 2010; 59: 1159-1162. 2010/07/24. DOI: 10.1136/gut.2008.162453.
33. Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity Update 2017, <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm> (2017).
34. Arif AA and Rohrer JE. Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *BMC public health* 2005; 5: 126. DOI: 10.1186/1471-2458-5-126.
35. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nature genetics* 2015; 47: 1443-1448. 2015/10/21. DOI: 10.1038/ng.3417.
36. Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 Gene Polymorphism Is Associated With Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 846-856. 2015/05/13. DOI: 10.1038/ajg.2015.137.
37. Stickel F, Buch S, Lau K, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; 53: 86-95. 2011/01/22. DOI: 10.1002/hep.24017.
38. Schnabl B and Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology* 2014; 146: 1513-1524. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.020.
39. Yan AW and Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome associated with alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012; 4: 110-118. 2012/05/09. DOI: 10.4254/wjh.v4.i4.110.
40. Parlesak A, Schafer C, Schutz T, et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease. *J Hepatol* 2000; 32: 742-747. 2000/06/14. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80242-1.
41. Lippai D, Bala S, Catalano D, et al. Micro-RNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2217-2224. 2014/08/27. DOI: 10.1111/acer.12483.
42. Samak G, Gangwar R, Meena AS, et al. Calcium Channels and Oxidative Stress Mediate a Synergistic Disruption of Tight Junctions by Ethanol and Acetaldehyde in Caco-2 Cell Monolayers. *Scientific reports* 2016; 6: 38899. 2016/12/14. DOI: 10.1038/srep38899.
43. Odena G, Chen J, Lozano JJ, et al. LPS-TLR4 Pathway Mediates Ductular Cell Expansion in Alcoholic Hepatitis. *Scientific reports* 2016; 6: 35610. 2016/10/19. DOI: 10.1038/srep35610.
44. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.042.
45. de Ledinghen V, Vergniol J, Capdepon M, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* 2014; 60: 1026-1031. 2014/01/01. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.018.
46. Moreno C, Mueller S and Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 273-283. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.025.
47. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 614-625. 2018/07/10. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30124-9.
48. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, et al. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 613-619. 1997/06/01.
49. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993; 88: 791-804. 1993/06/01. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
50. Saunders JB, Aasland OG, Amundsen A, et al. Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--I. *Addiction* 1993; 88: 349-362. 1993/03/01. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb00822.x.
51. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). *Alcohol Use Disorders Identification Test. Archives of internal medicine* 1998; 158: 1789-1795. 1998/09/17. DOI: 10.1001/archinte.158.16.1789.
52. Meneses-Gaya C, Crippa JA, Zuardi AW, et al. The fast alcohol screening test (FAST) is as good as the AUDIT to screen alcohol use disorders. *Subst Use Misuse* 2010; 45: 1542-1557. 2010/07/02. DOI: 10.3109/10826081003682206.



53. World Health O. AUDIT : the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary health care / Thomas F. Babor ... [et al.]. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
54. Babor TF and Higgins-Biddle JC. Alcohol screening and brief intervention: dissemination strategies for medical practice and public health. *Addiction* 2000; 95: 677-686. 2000/07/08. DOI: 10.1046/j.1360-0443.2000.9556773.x.
55. Louvet A, Wartel F, Castel H, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137: 541-548. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.062.
56. Michelena J, Altamirano J, Abraldes JG, et al. Systemic inflammatory response and serum lipopolysaccharide levels predict multiple organ failure and death in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2015; 62: 762-772. DOI: 10.1002/hep.27779.
57. Altamirano J, Fagundes C, Dominguez M, et al. Acute kidney injury is an early predictor of mortality for patients with alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 65-71 e63. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.09.011.
58. Sujan R, Cruz-Lemini M, Altamirano J, et al. A Validated Score Predicts Acute Kidney Injury and Survival in Patients With Alcoholic Hepatitis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2018; 24: 1655-1664. 2018/08/29. DOI: 10.1002/lt.25328.
59. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 1781-1789. DOI: 10.1056/NEJMoa1101214.
60. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *The New England journal of medicine* 2011; 365: 1790-1800. DOI: 10.1056/NEJMoa1105703.
61. Magistri P, Marzi L, Guerzoni S, et al. Impact of a Multidisciplinary Team on Alcohol Recidivism and Survival After Liver Transplant for Alcoholic Disease. *Transplantation proceedings* 2019; 51: 187-189. 2019/02/10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.02.212.
62. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, et al. Liver transplantation in alcoholic patients: impact of an alcohol addiction unit within a liver transplant center. *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37: 1601-1608. DOI: 10.1111/acer.12117.
63. Mandrekar P, Bataller R, Tsukamoto H, et al. Alcoholic hepatitis: Translational approaches to develop targeted therapies. *Hepatology* 2016; 64: 1343-1355. 2016/03/05. DOI: 10.1002/hep.28530.

Dominio	Número de pregunta	Contenido del Item	Preguntas y Respuestas (puntuación)
Consumo de riesgo de alcohol	1	Frecuencia del consumo	¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica? (0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10) (1) Una o menos veces al mes (2) De 2 a 4 veces al mes (3) De 2 a 3 veces a la semana (4) 4 o más veces a la semana
	2	Cantidad típica	¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal? (0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7, 8, o 9 (3) 10 o más
	3	Frecuencia del consumo elevado	¿ Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0
Dominio	Número de pregunta	Contenido del Item	Preguntas y Respuestas (puntuación)
Síntomas de dependencia	4	Pérdida del control de consumo	¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario
	5	Aumento de la relevancia del consumo	¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario
	6	Consumo matutino	¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario

Consumo perjudicial de alcohol	7	Sentimiento de culpa tras el consumo	¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario
	8	Lagunas de memoria	¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo? (0) Nunca (1) Menos de una vez al mes (2) Mensualmente (3) Semanalmente (4) A diario o casi a diario
	9	Lesiones relacionadas con el alcohol	¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año
	10	Otros se preocupan por el consumo	¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber? (0) No (2) Sí, pero no en el curso del último año (4) Sí, el último año.

**Tabla 1:** AUDIT completo.

**AUDIT. Interpretación – Sin problemas:** Hombres 0-7 puntos y mujeres 0-5 puntos. Bebedor de riesgo: hombre 8-12; mujer 6-12; Problemas físico-psíquicos con la bebida/Probable dependencia alcohólica: para ambos sexos 13-40.

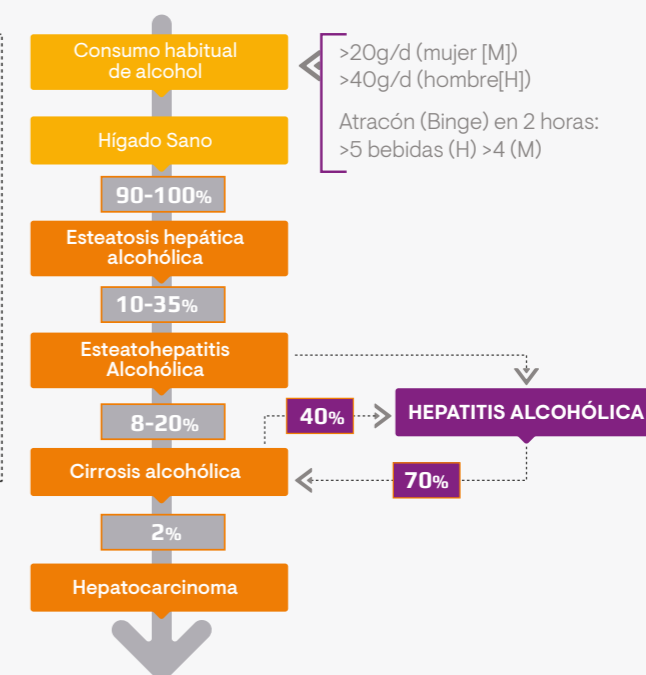
Preguntas	(Puntos) Respuesta
¿Cuántas veces tomó alcohol en el último año?	(0) Nunca (1) Menos de 1 al mes (2) 2-4 veces al mes (3) 2-3 veces a la semana (4) Más de 4 veces a la semana
¿Cuánta copas tomó en un día típico en el último año?	(0) 1 o 2 (1) 3 o 4 (2) 5 o 6 (3) 7 o 9 (4) Más de 10
¿Cuántas veces tomó 6 o más copas en una ocasión el último año?	(0) Nunca (1) Menos de 1 al mes (2) Mensualmente (3) Semanal (4) A diario

**Tabla 2:** AUDIT-C. versión corta.

**AUDIT-C. Interpretación** – consumo de riesgo en la mujer si puntuación mayor o igual a 3 y a 4 en el varón. Entre 7-10 posible dependencia.

### FACTORES MODIFICADORES:

- ▶ Genéticos
  - PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7
- ▶ Género
- ▶ Etnia
- ▶ Obesidad
- Enfermedad hepática sobreañadida:
  - Hepatitis virales...
- ▶ Situación nutricional
- ▶ Niveles de hierro
- ▶ Drogas u otras sustancias
  - Productos de herboristería
- ▶ Tabaco



**Figura 1:** Historia natural. La enfermedad hepática relacionada con el alcohol engloba estadios desde la mera infiltración grasa, esteatosis simple a fases avanzadas de la enfermedad con cirrosis, descompensación y desarrollo de hepatocarcinoma. Sobre las fase avanzadas, y no necesariamente cirrosis, se pueden desarrollar episodios de hepatitis alcohólica. En la imagen se describen factores que modifican la progresión de la enfermedad, lo que explica la heterogenicidad en la evolución de la misma (22).



**Figura 2:** Fisiopatología. La producción PAMPs, como es el LPS, ligado de TLR4 activa la vía de NF-KB, que estimula la producción de citocinas y quemoquinas, entre las que se encuentra CCL2 e IL-8 como principales reclutadoras de neutrófilos y macrófagos al parénquima hepático. Esta vía también se ha implicado en la reacción ductular. Además, esta vía induce la producción de TNF-alfa e IL-6; producción de IL-1B por la vía del inflammasoma. PAMP- Patogen associated molecular pattern / DAMP - Damage-associated molecular pattern. LPC - liver progenitor cells markers. SAME: S-adenosyl-metionina.

### ➤ EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL.

- ▶ Cuantificar el consumo / describir el patrón de consumo (binge drinking).
  - Gramos de alcohol /día o Unidad de Bebida Estándar /día [10g/d]
- ▶ Evaluar la presencia de trastorno por consumo de alcohol
  - Cuestionario AUDIC-C → AUDIT.

### ➤ EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA:

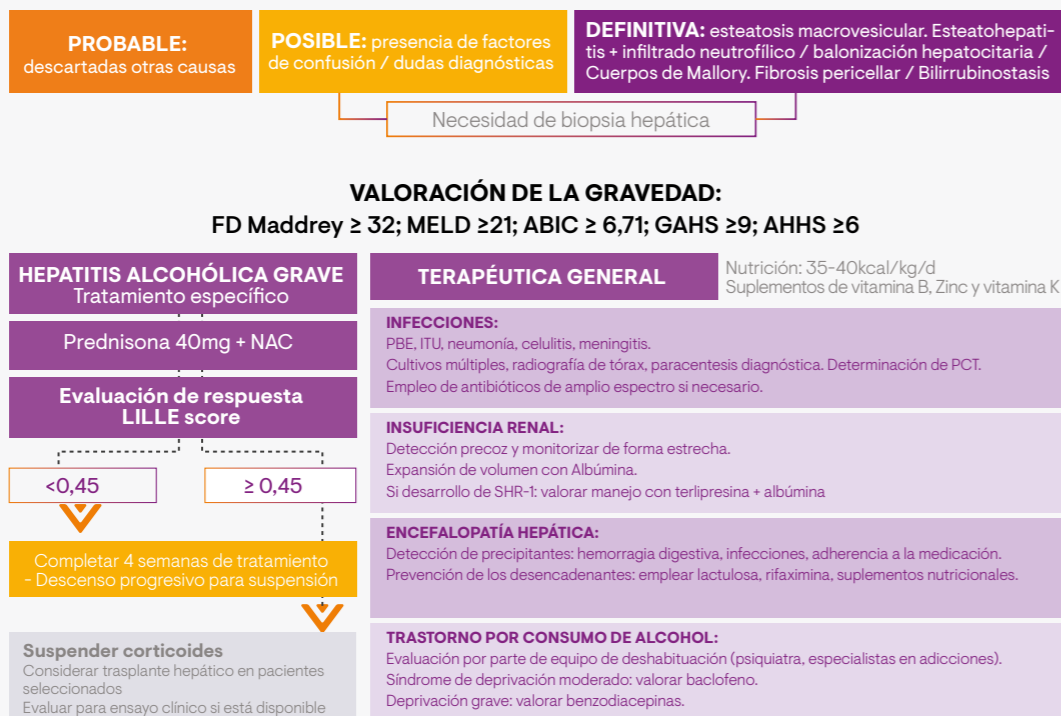
- ▶ Determinar la presencia de esteatosis: Ecografía abdominal / CAP.
- ▶ Evaluar otras causas de hepatopatía
- ▶ Evaluar la fibrosis: elastografía de transición (ET) y test serológicos

TÉCNICA	F3	F4	PRUEBAS SEROLÓGICAS	F4	SENS. / ESP. (%)
ET (kPa)	8-17,5	11,5-25,8	APRI	>1	54/78
2D-SWE(kPa)	10,2	16,4	FIB-4	>3,25	16/99
ARFI (m/seg)	1,84	1,94			

**Figura 3:** Manejo diagnóstico de la EHrA. Adaptado de Bataller et al. Guías AEEH (10). Punto de corte para evaluación de fibrosis por métodos no invasivos, por imagen y serológicos.

**ET:** elastografía de transición (en casi todos los casos el área bajo la curva para la determinación de F4 se encuentra por encima de 0.90); **2D-SWE:** Two dimension share wave elastography; **ARFI:** Accoustic Radiation Force Impulse; **APRI:** (AST/límite alto de AST)/(plaquetas x 100); **FIB-4:** (edad x AST)/(plaquetas x (ALT<sup>1/2</sup>)); **CAP:** Controlled Atenuation Parameter; **Sens:** Sensibilidad; **Esp:** Especificidad.

**Diagnóstico Clínico Hepatitis Alcohólica:** ictericia (>3mg/dl BT)+Consumo elevado de alcohol: mujer >40g/d, hombre >60g/d; en los últimos 6 meses. AST/ALT >1,5 [ $<400$  UI/ml]



**Figura 4:** Manejo de la hepatitis aguda alcohólica. Adaptado de Bataller et al, Guías AEEH (10).

**AST:** aspartato aminotransaminasa; **ALT:** alanina aminotransaminasa; **FD:** función discriminante; **MELD:** model of end stage liver disease; **ABIC:** Age, bilirubin, INR, Creatinine score; **GAHS:** Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; **AHHS:** Alcoholic Hepatitis Histologic Score. NAC: N-acetilcisteína. **PBE:** peritonitis bacteriana espontánea; **ITU:** infección del tracto urinario; **SHR:** síndrome hepatorenal; **PCT:** Procalcitonina.



# EL CONSUMO DE ALCOHOL

## Y LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS



**Primera edición.**

© 2020. Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).  
Edita: Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).  
ISBN: 978-84-09-31205-4

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción (parcial o total), distribución, comunicación pública o transformación de esta obra, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD) ([www.saludigestivo.es](http://www.saludigestivo.es); 91 402 13 53) si necesita fotocopiar o escanear fragmentos de esta obra.

Con el aval científico de:



Publicado por:



[www.saludigestivo.es](http://www.saludigestivo.es)