

Curso 2012/13
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/22
I.S.B.N.: 978-84-15910-89-3

MARÍA CANDELARIA MARTÍN GONZÁLEZ

**Cambios del estado nutricional y citocinas
en pacientes alcohólicos:
valor clínico y pronóstico**

Directores

**CARLOS EMILIO GONZÁLEZ REIMERS
FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ
ELENA GARCÍA-VALDECASAS CAMPELO**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	1
1.-Concepto e historia de alcoholismo.....	3
2.- Diagnóstico de alcoholismo.....	4
3.- Epidemiología del alcoholismo.....	8
4.- Efecto del alcohol en órganos y sistemas.....	9
5.- Hepatopatía etílica.....	13
5.1.- Factores condicionantes.....	13
5.2.- Efectos directamente relacionados con el metabolismo del etanol y el acetaldehído.....	18
5.2.1.- Vías metabólicas del alcohol.....	18
5.2.3.- Efectos tóxicos del acetaldehído.....	24
5.3.- Consecuencias del incremento de permeabilidad intestinal.....	26
5.3.1.- Factor de necrosis tumoral- α	28
5.4.- Importancia del estrés oxidativo en el desarrollo de hepatopatía alcohólica.....	38
5.5.- Esteatosis hepática alcohólica.....	45
5.6.- Progresión: Fibrosis, hepatitis y cirrosis alcohólica.....	48
6.-Malnutrición.....	53
6.1.- Malnutrición: concepto y causas.....	53
6.2.- Fisiopatología de la malnutrición.....	56
6.3.- Efectos de la malnutrición en órganos y sistemas.....	58
6.4.- Malnutrición en el alcohólico crónico.....	61
6.5.- Patogenia de la malnutrición en la hepatopatía alcohólica.....	62
6.6.- Valoración del estado nutricional.....	72
7.- Alteraciones del sistema inmune en la hepatopatía alcohólica.....	79
OBJETIVOS	82
MATERIAL Y MÉTODOS	83

1.- Descripción de la muestra.....	83
2.- Datos generales de los pacientes.....	85
3.- Valoración de la función hepática.....	85
4.- Estado nutricional.....	87
5.- Situación proinflamatoria.....	88
6.- Productos de peroxidación lipídica.....	89
7.-Análisis estadístico.....	90

RESULTADOS.....91

I.- Descripción de la muestra en el momento de la inclusión.....	91
a) Pacientes.....	91
b) Diferencias entre pacientes y controles.....	97
1. Índice de masa corporal.....	97
2. Composición corporal total.....	97
3. Citoquinas.....	99
II.- Análisis del efecto de la abstinencia en el cambio de los parámetros nutricionales.....	100
1) Análisis de la composición corporal.....	100
1.a.- Análisis del cambio de masa magra.....	100
1.b.- Análisis del cambio de masa grasa.....	103
2) Análisis del cambio en el índice de masa corporal.....	106
3) Análisis del cambio en la valoración nutricional subjetiva.....	106
4) Análisis del cambio del pliegue tricípital.....	107
5) Análisis del cambio del perímetro braquial.....	107
6) Análisis del cambio de la dinamometría.....	108
III.- Valor pronóstico de las variables nutricionales al ingreso.....	109
1) Parámetros densitométricos.....	109
2) Índice de masa corporal (BMI).....	120
3) Valoración nutricional subjetiva.....	121
4) Antropometría.....	121
4.1.- Perímetro braquial.....	121
4.2.- Pliegue tricípital.....	123

5) Dinamometría.....	124
IV. Valor pronóstico del cambio en el estado nutricional.....	127
1) Composición corporal.....	127
1.a.- Análisis del cambio de masa magra.....	127
1.b.- Análisis del cambio de masa grasa.....	140
2) Análisis del cambio del índice de masa corporal.....	152
3) Análisis del cambio en valoración nutricional subjetiva.....	154
4) Antropometría.....	156
4.1.- Análisis del cambio en el perímetro braquial.....	156
4.2.- Análisis del cambio en el pliegue tricipital.....	158
5) Análisis del cambio en la dinamometría.....	160
V. Análisis de medidas repetidas.....	162
1.- Masa magra.....	162
2.- Masa grasa.....	165
3.- Índice de masa corporal.....	169
4.- Valoración nutricional subjetiva.....	169
5.- Antropometría.....	170
5.1.- Pliegue tricipital.....	170
5.2.- Perímetro braquial.....	170
6.- Dinamometría.....	171
VI. Situación proinflamatoria.....	172
V.I.1.- Análisis de citoquinas en la situación basal. Relación con la supervivencia.....	172
V.I.1.1.- Factor de Necrosis tumoral- α	172
VI.1.2.-Interleuquina 6.....	173
VI.1.3.-Interleuquina 8.....	174
VI.1.4.-Interleuquina 4.....	175
VI.1.5.-Interferón gamma.....	176
VI.2.-Análisis de los cambios de los niveles de citoquinas tras la segunda determinación. Relación con la supervivencia.....	177
V.I.2.1.- Factor de Necrosis tumoral- α	177
VI.2.2.-Interleuquina 6.....	178
VI.2.3.-Interleuquina 8.....	180

VI.3.- Niveles de citoquinas en la segunda determinación. Diferencias entre pacientes y controles.....	181
VI.4.- Niveles de citoquinas y causas de muerte. Diferencias entre muertos, supervivientes y controles.....	182
VI.4.1.- Citoquinas y muerte por insuficiencia hepática.....	182
VI.4.2.- Citoquinas y muerte por cáncer.....	182
VI.4.3.- Citoquinas y muerte por enfermedad cardiovascular..	183
VII. Análisis global de supervivencia.....	184
VIII. ¿Por qué el cambio de los valores antropométricos se asocia a mayor mortalidad?.....	186
1.- Función hepática.....	186
1.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con la función hepática.....	189
2.- Consumo de alcohol.....	191
2.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con el consumo de alcohol.....	193
3.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con hábitos nutricionales y situación social.....	194
4.- Situación proinflamatoria.....	196
4.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con la respuesta inflamatoria.....	198
IX. Análisis multivariante.....	205
DISCUSIÓN.....	207
CONCLUSIONES.....	230
BIBLIOGRAFÍA.....	232

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El alcoholismo crónico tiene una tremenda repercusión sanitaria en nuestro medio ya que el consumo per cápita de bebidas alcohólicas en las Islas es muy elevado y el alcohol tiene efectos multisistémicos. Uno de ellos es la alteración del estado nutricional tema que abordaremos en este estudio.

El estado nutricional juega un papel fundamental en la supervivencia. La grasa corporal es necesaria como fuente de calorías y el músculo proporciona aminoácidos para la síntesis hepática de glucosa, reactantes de fase aguda, de transportadores de vitaminas y hormonas y mediadores inflamatorios indispensables para la respuesta frente a microorganismos (Qiu et al., 2008). Se sabe que la malnutrición calórico-proteica es una situación frecuente en el paciente alcohólico y que guarda una fuerte asociación con complicaciones graves de la cirrosis hepáticas como son el desarrollo de ascitis, encefalopatía o síndrome hepatorenal (Mendenhall C et al, 1995; Stickel F. et al, 2003).

Por otro lado, la relación entre el índice de masa corporal y la mortalidad se adapta a una curva en J (Jee SH. Et al, 2006). Como veremos a lo largo de esta exposición el índice de masa corporal no es un parámetro útil en la valoración nutricional del paciente alcohólico ya que complicaciones asociadas a la cirrosis hepática y otras entidades relacionadas con el alcoholismo pueden artefactar su interpretación. Por eso muchos autores han estudiado la masa magra y la masa grasa por separado, habiendo encontrado relación entre cada una de ellas y la mortalidad (Noori N. et al, 2011; Pischon T. et al, 2008). La patogenia de las alteraciones de ambos compartimentos es compleja y los resultados son en cierta manera discordantes ya que en el alcohólico se ha descrito la “malnutrición de tipo obeso” cuya significación será comentada más adelante. Además, la distribución relativa de la grasa y su predominio en uno u otro compartimento corporal guarda relación diferente con la mortalidad, por lo que es pertinente su estudio individualizado.

Cada vez es mayor la evidencia de que en el alcohólico crónico existe una situación proinflamatoria subyacente, en la que no es necesario que exista una hepatopatía clínicamente relevante –aunque la presencia de ésta agrava la situación-. Este estado proinflamatorio se refleja en una alteración del perfil de citoquinas como el TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, INF- γ entre otras, en una elevación de los niveles séricos de malondialdehído (MDA) –expresión de la peroxidación lipídica-, y de proteína C reactiva –reactante de fase aguda inespecífico-. Muchas de las citoquinas mencionadas tienen efectos directos sobre el catabolismo proteico y el metabolismo lipídico por lo que son nuevos factores a considerar en el estudio del estado nutricional del paciente alcohólico. Además, algunos datos apuntan a que esta elevación de citoquinas pueda derivar de ciertas áreas del tejido graso, generadoras así de una mayor respuesta inflamatoria y, por ende, de una mayor alteración del estado nutricional. Por esto es pertinente analizar la relación del perfil de citoquinas con los compartimentos grasos.

En relación con todo lo anteriormente expuesto y quizá de mayor interés por haber sido menos estudiado es el análisis del efecto de la abstinencia sobre el comportamiento de la masa magra y la masa grasa. Un objetivo importante del presente trabajo es estudiar si el cambio del estado nutricional a lo largo de un periodo de tiempo determinado se relaciona o no con la supervivencia, considerando en este análisis el efecto de la abstinencia, dada la importancia pronóstica reconocida de este parámetro.

A continuación se realiza una revisión del concepto de alcoholismo, de la malnutrición en estos pacientes y de la situación proinflamatoria subyacente.

1.-CONCEPTO E HISTORIA DE ALCOHOLISMO.-

El alcohol está presente en la sociedad desde la antigüedad; de hecho, existe evidencia de que el uso de bebidas alcohólicas data del año 4000 a.C. Fue un médico sueco, Magnus Huus, quien observó en 1849 que "numerosas afecciones gastroenterológicas, neurológicas, psiquiátricas y cardiológicas aparecían manifiestamente unidas a la absorción desmesurada de aguardiente de alto grado alcohólico " y acuñó el término "Alcoholismo", rompiendo de esta forma la concepción de que el alcohol era únicamente causante de problemas exclusivamente éticos como se pensaba hasta entonces. Un siglo más tarde, en 1952, la OMS lo define como todo daño orgánico o psíquico derivado del consumo de etanol. En los años 50 y 60 Jellinek postula que se puede afirmar que el alcoholismo es una enfermedad si se cumplen los criterios siguientes: que haya adaptación del metabolismo celular al alcohol, que se adquiera una tolerancia metabólica progresiva, que haya síntomas de abstinencia si se abandona el hábito y ausencia de control o de la capacidad de abstinencia. Además, lo define como todo uso o abuso de bebidas alcohólicas que originan un perjuicio al individuo, a la sociedad o a ambos (Jellinek E.M., 1960).

Múltiples estudios y definiciones posteriores hacen referencia tanto al concepto de alcohol por sí mismo, a las consecuencias derivadas de su consumo excesivo, a criterios de dependencia o craving y al concepto sindrómico de "síndrome de dependencia alcohólica". Con todas estas investigaciones, tanto en lo referente a la dependencia psíquica al alcohol como a la orgánica, se llegó al conocimiento de los efectos lesivos del alcohol. Este conocimiento ha tenido un desarrollo importante en los últimos años habiéndose identificado la relación del consumo crónico de alcohol con el desarrollo de tumores (tanto hepatocelulares como de esófago u otras localizaciones), su papel en la cirrosis hepática, la relación con alteraciones cognitivas, cardíacas, endocrinas o malnutrición, y se ha profundizado en la investigación de los mecanismos conducentes a la lesión de estos órganos. También se ha hecho hincapié en el análisis de los factores sociales. Mención especial merece el peculiar estilo de vida del paciente alcohólico que a nuestro juicio guarda una cierta relación el medio geográfico y cultural. Así, pensamos que el estereotipo del alcohólico en nuestro medio difiere del que puede encontrarse en grandes regiones urbanas como Barcelona, más proclive a asociarse a

consumo de otras drogas. Esto puede tener importancia cuando se analizan determinado tipo de lesiones orgánicas que presentan estos pacientes aunque su estudio pormenorizado no se aborda en este trabajo.

En cualquier caso el entorno socioeconómico condiciona en parte la patología que presenta el alcohólico por la importancia que tiene la ruptura de lazos familiares y sociales (malos tratos tanto a su pareja como a sus hijos, abandono personal y social y marginación) (Foran H.M. y O'Leary K.D., 2008; Hertzua et al., 2011), la pérdida de poder adquisitivo, traumatismos y/o accidentes de tráfico (González-Reimers et al., 2011; Razvodovsky Y.E., 2012) e irregularidades en los hábitos alimenticios (Santolaria et al., 2000). Todo esto implica que esta patología constituya un problema médico y social, siendo una de las principales causas de mortalidad en la población adulta (la tercera a nivel mundial) lo que refuerza la consideración del consumo crónico de alcohol como un problema sanitario de vital importancia.

Es importante conocer tres definiciones:

- **Abuso de alcohol:** es la necesidad de consumir alcohol (habitualmente en exceso) para poder llevar a cabo cualquier actividad y a pesar de las consecuencias derivadas del mismo (dependencia psicológica no física).
- **Dependencia:** se emplea este término cuando ya existen signos de tolerancia o abstinencia (temblor, ansiedad o sudoración).
- **Alcoholismo:** dependencia con consumo de alcohol en cantidad suficiente para producir problemas de cualquier índole (familiares, laborales, físicos o legales).

2.-DIAGNÓSTICO DE ALCOHOLISMO.-

Para hacer el diagnóstico de alcoholismo es imprescindible hacer una anamnesis completa (aunque muchas veces el alcohólico minimiza o niega el consumo), sospechar

la posibilidad de que exista un abuso de alcohol y la frecuencia y cantidad que se ingiere de éste, preguntar por el entorno social del paciente (con quien vive o si viene sólo o acompañado a la consulta), por los hábitos alimenticios, por qué tipo de trabajo tiene,... Además, se debe recoger las enfermedades asociadas e identificar si alguna de ellas pudiera estar en relación con el alcoholismo. En definitiva realizar una anamnesis dirigida a identificar este problema.

Existe una serie de criterios que definen la dependencia al alcohol, de acuerdo al Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM-IV) y a la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD10) (American Psychiatric Association, 2000; WHO, 1992; Schuckit M.A., 2009), que son los siguientes:

DSM-IV:

- Tolerancia al alcohol.
- Síndrome de abstinencia.
- Mayor consumo de alcohol del que se tiene intención.
- Deseo de consumir alcohol e incapacidad para controlar el consumo.
- Empleo de mucho tiempo en conseguir y consumir alcohol y recaer en el consumo.
- Abandono social, del trabajo o del ocio.
- Uso continuado de alcohol a pesar de problemas físicos o psicológicos.

ICD-10:

- Deseo intenso o compulsivo de consumir alcohol.
- Incapacidad para controlar el consumo.
- Síndrome de abstinencia.
- Tolerancia al alcohol.
- Abandono de placeres o intereses.
- Uso continuado de alcohol a pesar de problemas físicos o psicológicos.

La dependencia al alcohol se define como tres o más de estos criterios en un período de 12 meses. También se pueden emplear una serie de cuestionarios, que si bien no sustituyen a la anamnesis, pueden usarse para identificar el consumo. Estos

cuestionarios son: el CAGE, el más corto, y cuyas siglas son un acrónimo en inglés de las preguntas que realiza:

- ¿Ha sentido la necesidad de reducir la cantidad de alcohol que consume?
- ¿Le han criticado por su consumo de alcohol?
- ¿Ha tenido sentimientos de culpabilidad en relación con el consumo?
- ¿Ha tenido necesidad de consumir alcohol alguna vez al despertarse para calmar los nervios o la resaca?

La respuesta afirmativa a dos de estas preguntas hace que el resultado del test sea positivo (sensibilidad del 53% en los grandes bebedores y de un 77% en pacientes con dependencia al alcohol, con especificidad igual o superior al 80%). Otro de estos test es el AUDIT, un cuestionario basado en 10 preguntas donde una puntuación igual o superior a 8 identifica a consumidores tóxicos de alcohol y a aquellos con problemas relacionados con el alcoholismo con una sensibilidad que oscila entre el 50-90% y una especificidad del 80% (Reinert D.F. y Allen J.P., 2007); el test FAST que utiliza cuatro de los ítems del test anterior, con similar precisión al anterior o el cuestionario TWEAK que evalúa la tolerancia en el paciente alcohólico (Schuckit M.A., 2009).

Respecto a la exploración física se debe identificar estigmas de alcoholismo como rinofima, hipertrofia parotídea, Dupuytren, *spiders* o arañas vasculares, eritema palmar, *caput medusae*, dermatitis seborréica (Smith K.E. y Fenske N.A., 2000; Liu et al; 2010), pérdida de piezas dentarias o signos de malnutrición. Es de vital importancia identificar la presencia de edemas y/o ascitis, esplenomegalia y hepatomegalia ya que ésta es con frecuencia el primer signo que se encuentra en la exploración física. La presencia de ictericia o dolor abdominal pueden identificarse en pacientes con hepatopatía avanzada.

Las alteraciones de laboratorio que se encuentran en el paciente alcohólico y que ayudan al diagnóstico son:

- ***Gamma glutamiltranspeptidasa (GGT)***: marcador muy sensible para detectar la dependencia alcohólica. Es la enzima que se eleva más

precozmente, de hecho, aparece hasta en un 50-70% de los pacientes que consumen alcohol a dosis tóxicas, sin alteración de otras enzimas. Además se ha descrito que tiende a aumentar más en bebedores regulares que en bebedores episódicos (Morgan M.Y., 1980; Vaswani M. y Rao R.V., 2005). Pueden dar falsos positivos la presencia de insuficiencia cardíaca, ciertos fármacos como los anticonceptivos o que exista hepatopatía subyacente. Es de destacar que si cesa el consumo y no hay hepatopatía, sus valores vuelven a la normalidad en días o semanas, por lo que puede utilizarse como marcador de abstinencia y como criterio de evaluación en los tratamientos de deshabitación (Mundle et al., 1999).

- ***Aspartato aminotransferasa (AST o GOT) y Alanina aminotransferasa (ALT o GPT e índice GOT/GPT)***: son marcadores de citolisis. En el paciente alcohólico suelen estar elevadas y se considera marcador de alcoholismo un índice GOT/GPT es mayor de 1. Esto obedece a que el alcohol induce la síntesis de GOT.
- ***Volumen corpuscular medio (VCM)***: se considera marcador de alcoholismo, su aumento justifica la macrocitosis típica del alcohólico aunque también puede estar elevado por múltiples causas como el déficit de B12 o ácido fólico o algunos fármacos. Tarda más tiempo en descender con la abstinencia que la GGT o que la CDT y se ha visto que su aumento es más útil como biomarcador en mujeres que en hombres alcohólicos (Mundle et al., 2000).
- ***Transferrina deficiente en carbohidratos (CDT)***: es un biomarcador de ingesta etílica crónica de más de 60 g/OH/día. Se ha descrito que es superior a la GGT y al VCM, con marcada especificidad, pero baja sensibilidad por lo que no es útil para realizar un screening de consumo de alcohol en la población general. (Salaspuro M., 1999; Golka K. y Wiese A., 2004; Hock et al., 2005).

3.- EPIDEMIOLOGÍA DEL ALCOHOLISMO.-

La ingesta del alcohol es altamente prevalente en todo el mundo, y las calorías derivadas de su consumo constituyen aproximadamente el 5% del total de calorías de la dieta en la mayoría de los países occidentales (Mitchell and Herlong, 1986). La mortalidad debida a la cirrosis hepática en estos países es directamente proporcional al consumo (más elevado en España y Francia -30 muertos/100000 habitantes/año- y más bajo en países de Europa del norte -5 muertos/100000 habitantes/año) (Bruha et al., 2012). Por sexos, la prevalencia es muy superior en hombres aún cuando se observa recientemente en la sociedad occidental un cambio en este sentido, especialmente debido a un mayor consumo de alcohol por parte de mujeres jóvenes (Calafat A., 2007). Aún así, la mortalidad es mayor en hombres de edades comprendidas entre 35-64 años y más baja en mujeres (Bosetti et al., 2007) reflejando la mayor prevalencia en el sexo masculino ya que hay datos que sugieren que a igualdad de ingesta el alcohol es mucho más lesivo en la mujer (Epstein et al., 2007; Mancinelli et al., 2009). En cualquier caso, el consumo de alcohol constituye la tercera causa en el mundo de enfermedad e incapacidad.

En España, el consumo de bebidas alcohólicas y los problemas derivados del alcohol tienen especial importancia tanto por la prevalencia del consumo, incluido muchas veces como parte habitual de la dieta del individuo, como por el porcentaje de mortalidad asociada ya que en el período comprendido entre 1999 y 2004 la mortalidad atribuible al consumo de alcohol, ajustada a la población estándar europea, fue de 2,1% (2,9% en varones y 1,1 % en mujeres) estando Canarias entre las comunidades con mayor tasa de mortalidad atribuible al alcohol (Fierro et al., 2008).

Como se señaló anteriormente, la prevalencia del consumo es alta en todo el mundo, incluso en países donde no existía este hábito previamente en la sociedad, como en China, donde en los últimos 30 años se ha incrementado tanto la producción de bebidas alcohólicas como el consumo (Zhou et al., 2009). En Canarias, estudios previos de nuestro grupo revelan que la ingesta de bebidas alcohólicas es común, particularmente en pequeños pueblos rurales, con una prevalencia de un 65%

(Santolaria et al., 1997) y de 81% (Tejera et al., 1991) y que más de un 33% de los hombres de uno de estos pueblos consumía más de 80 g/día de alcohol. Otro estudio revela que aproximadamente el 10% de ingresos hospitalarios en 2 años fueron derivados de complicaciones orgánicas secundarias a una ingesta excesiva de alcohol (Jarque-López, et al., 2001).

4.- EFECTO DEL ALCOHOL EN ÓRGANOS Y SISTEMAS.-

El consumo tóxico de alcohol puede afectar a prácticamente todos los órganos de la economía. Repasamos a continuación de forma sucinta las principales repercusiones orgánicas:

- ***Miocardopatía alcohólica***: se ha constatado una prevalencia de miocardopatía dilatada hasta en el 40% de los pacientes (Iacovoni et al., 2010). Es una patología específica del músculo cardíaco que ocurre en dos etapas: el alcohólico que bebe más de 90 g/OH/día durante más de 5 años está en riesgo de desarrollar una miocardopatía dilatada asintomática (primera fase); si se continúa el consumo, esta disfunción puede progresar y entrar en la fase sintomática con desarrollo de insuficiencia cardíaca (Piano M.R., 2002). Los mecanismos fisiopatológicos son complejos y no se conocen con exactitud pero comprenden entre otros la pérdida de miocitos ventriculares por apoptosis y disfunción de éstos, y efectos derivados de la acción de las citoquinas y tal vez óxido nítrico, que a nivel del músculo cardíaco actúan como depresoras (Alqahtani et al., 2008). Además, recientemente se ha objetivado que la regulación al alza de una proteína como la miostatina puede inhibir la proliferación de miocitos, con una pérdida neta de la masa ventricular total y disfunción ventricular progresiva (Fernández-Solà et al., 2011). La abstinencia y el empleo de fármacos, fundamentalmente de soporte, puede mejorar la función ventricular y el pronóstico de estos pacientes (Mølgaard et al., 1990; Piano M.R., 2002), aunque también se ha observado que basta el descenso del consumo para lograr la mejoría de la función cardíaca (Nicolás et al., 2002). También se ha descrito mayor riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica (Roerecke M. y Rehm J.,

2011) y mayor disfunción endotelial y riesgo cardiovascular a pesar de una abstinencia prolongada (Di Gennaro et al., 2007).

- ***Miopatía alcohólica***: el consumidor de alcohol a dosis tóxicas con frecuencia tiene alteraciones en la marcha, dolores musculares, calambres y pérdida de masa muscular. A veces este cuadro, especialmente tras ingesta masiva de alcohol se acompaña de rabdomiolisis configurando la denominada miopatía aguda del alcohólico (o pseudotromboflebitis). Esta afectación es rara especialmente si la comparamos con la miopatía crónica, que se da en aproximadamente el 50 - 60% de los alcohólicos (Peters et al., 1985; Preedy et al., 2001a) y aparece de forma independiente a la polineuropatía o a la malnutrición. Algunos autores describen que el alcohol es tóxico para el músculo de manera dosis – dependiente (Urbano-Marquez et al., 1989). Se caracteriza por una atrofia selectiva de las fibras musculares tipo II (reducción en el diámetro de la fibra) (Preedy et al., 2001b) y por una reducción de la masa muscular superior a un 30%. En la patogenia de la miopatía están implicados mecanismos complejos dentro de los que destaca:
 - El alcohol y el acetaldehído son potentes inhibidores de la síntesis de proteínas musculares. Se observa también una disminución de RNA muscular.
 - Las ROS aumentan el daño a la membrana de la célula muscular, lesionándola por peroxidación lipídica, en lo que influye la reducción de niveles séricos de algunos antioxidantes.
 - Se induce apoptosis muscular (Fernández-Sola et al., 2007).

Todos estos cambios tienen consecuencias metabólicas ya que el músculo esquelético constituye hasta el 40% de la masa corporal total (Preedy et al., 2001). Como se señalará posteriormente, la atrofia muscular está relacionada estrechamente con la malnutrición y tiene importante implicación pronóstica.

- ***Polineuropatía alcohólica:*** producida también por el consumo mantenido a dosis elevadas, que origina lesión de nervios periféricos caracterizada por dolor espontáneo quemante, hiperalgesia o alodinia. El mecanismo fisiopatológico no es bien conocido pero se cree que la intervención del estrés oxidativo, unido al déficit de ciertas vitaminas (fundamentalmente la tiamina) y el efecto tóxico directo del alcohol están implicados en su patogenia. El aporte de vitaminas B y, sobre todo, la abstinencia son útiles en su tratamiento (Chopra K. y Tiwari V., 2012), aunque en la evolución es extremadamente tórpida y a veces condiciona confinamiento en cama por tetraparesia.
- ***Atrofia cerebral:*** hallazgo común en el alcohólico crónico, que puede estar en relación con el propio etanol, con la malnutrición, con la hepatopatía, con cambios hormonales inducidos por el propio alcohol y con citoquinas (García-Valdecasas-Campelo et al., 2007). De hecho, se ha encontrado asociación de un polimorfismo del TNF con la atrofia cerebral del paciente alcohólico (Yamauchi et al., 2001) y niveles elevados de TNF α e IL-1 a nivel cerebral. Como comentaremos posteriormente, la persistencia de niveles elevados de TNF a nivel cerebral durante largos períodos de tiempo (Qin et al., 2007) es objeto de intensa investigación en el momento actual, ya que los mismos antígenos que generan el incremento de producción de citoquinas proinflamatorias por la célula de Kupffer parecen estar también involucrados en la acumulación del TNF en el cerebro (Qin et al., 2008). Esta hipótesis parece cobrar cada día mayor verosimilitud, y es un factor importante en el deterioro cognitivo observado en los “binge-drinkers” (el consumo excesivo en cortos períodos de tiempo), como es frecuente en países escandinavos. Una única inyección de LPS que activaría al toll-receptor 4 de la célula de Kupffer generando la producción de TNF por parte de ésta sería también capaz de provocar la estimulación de la microglia cerebral con producción local y duradera de TNF (Quin et al., 2008; Quin et al., 2012).
- ***Osteopatía alcohólica:*** caracterizada fundamentalmente por osteoporosis. Se produce en aquellos bebedores inveterados. Como en cualquier otra forma de osteoporosis se puede considerar que obedece a un desequilibrio entre síntesis y

destrucción ósea. En su patogenia intervienen sin lugar a dudas la malnutrición acompañante (González-Reimers et al., 2011), ya que la escasez de aminoácidos disponibles dificulta la síntesis de osteoide (sin hablar del eventual déficit dietético de vitamina D o de calcio y del hiperparatiroidismo secundario) pero tanto en trabajos clásicos (Sampson et al., 1998; Diamond et al., 1989; Wezeman et al., 2003) como en otros más recientes (Santori et al., 2008; Fini et al., 2012) se demuestra que el alcohol ejerce un efecto directo inhibitor de la síntesis ósea, que se expresa por el descenso de los niveles de osteocalcina que presenta el alcohólico crónico. Con respecto a la destrucción ósea los resultados son más controvertidos (Chakkalakal D.A., et al., 2005; Maurel et al., 2012) aunque se tiende a aceptar que la osteoporosis del alcohólico es una osteoporosis de bajo recambio, en la que la destrucción ósea está descendida, aunque desacoplada de una síntesis más comprometida aún. Además de la malnutrición influye también el hipercortisolismo (Lamberts et al., 1979; Kirkman S. y Nelson D.H., 1988) y el hipogonadismo (González Reimers et al., 1994; Martínez Riera et al., 1995), clásicas alteraciones del paciente alcohólico. Como en otros aspectos de la patogenia de la lesión orgánica del alcohólico crónico hay que tener en consideración el papel de las citoquinas proinflamatorias (Díez-Ruiz et al., 2010) ya que alguna de las cuales como por ejemplo el TNF α y la IL-6 (Dai et al., 2000) ejercen efectos directos sobre la actividad osteoclástica.

Se han descrito otras alteraciones, como las del *sistema endocrino*, donde, además del hipercortisolismo y del hipogonadismo antes descritos se evidencia alteración del eje GH-IGF-1, encontrándose niveles más bajos de IGF-1 y de IGFBP-3 en los alcohólicos y particularmente en los cirróticos además de una correlación negativa entre niveles séricos de IGF-1 e IGFBP-3 y el deterioro de la función hepática (Santolaria et al., 1995). Además, algunos autores señalan que tanto el IGF-1 como el IGFBP-3 tienen importancia pronóstica en la supervivencia (Møller et al., 1996); también *alteraciones psiquiátricas* como cambios en el comportamiento, trastorno de personalidad, agresividad y malos tratos a familiares inherentes a la propia dependencia alcohólica y al particular estilo de vida que adquieren estos pacientes; y alteraciones en el *tracto gastrointestinal y páncreas* y en el *sistema inmune*, que se explicarán con detalle en el apartado correspondiente. También se ha descrito la afectación cutánea del

alcohólico, la mayor tendencia a la enfermedad periodontal y al cambio de flora bucal (con crecimiento de gérmenes gram negativos). En definitiva, el consumo tóxico de alcohol afecta a todos los órganos del individuo condicionando un deterioro progresivo e irreversible si no cesa el consumo con importante morbi-mortalidad asociada.

Pero sin duda el órgano diana por excelencia del alcoholismo es el hígado. En la hepatopatía etílica y especialmente en la hepatitis aguda alcohólica constituyen entidades en las que la liberación de citoquinas, la peroxidación lipídica y los trastornos derivados se exageran constituyendo sin lugar a dudas una enfermedad proinflamatoria. Por eso nos detendremos un poco más en explicar su patogenia y mecanismos fisiopatológicos que se van a relacionar de forma directa con el estado nutricional.

5.- HEPATOPATÍA ETÍLICA.-

5.1.- Factores condicionantes.-

Muchos estudios concluyen que la cantidad de alcohol ingerido y la duración del consumo están estrechamente relacionados con el desarrollo de cirrosis hepática (Bruha et al., 2012; Prakash and Nelson, 2002). Respecto a la cantidad de alcohol, se estima una media de ingesta entre 40 g/día y 60-80 g/día para producir daño hepático (3-5 bebidas/día) en hombres y 20 g/día en mujeres (menos de 2 bebidas/día, donde una bebida se define como 354 mL de cerveza, 148 mL de vino o 44 mL de bebidas destiladas, conteniendo cada una 12 gramos de alcohol) con un tiempo de consumo de más de 10 años. Sin embargo, las formas graves de hepatopatía alcohólica (cirrosis) se describen en el 20-30% de alcohólicos tras 15-30 años de consumo (Bunout et al., 1983) Se describe un incremento de riesgo dosis-dependiente, más pronunciado en mujeres, con un umbral de 14-27 bebidas/semana en hombres y entre 7-13 bebidas/semana en mujeres (Becker et al., 1996; 1997). La ingestión de más de 160 g/día conlleva un incremento de riesgo de 25 veces de desarrollar cirrosis hepática.

Factores de riesgo.-

Un factor que contribuye es el sexo, pues está ampliamente documentado que la enfermedad hepática alcohólica aparece más precozmente y progresa más rápido en mujeres que en hombres con historia similar de consumo (Nakamura et al., 1979); de hecho, se constata que existe un incremento del riesgo de cirrosis hepática en el sexo femenino independientemente de la cantidad de alcohol y de infecciones por virus hepatotropos (Corrao et al., 1997). Se postula que esta diferencia entre sexos pueda ser debida al diferente metabolismo gástrico y hepático del alcohol, como ocurre con la alcohol deshidrogenasa, enzima presente en ambos sexos pero con menor actividad en mujeres jóvenes, lo que posiblemente contribuya a la disminución del primer paso gástrico del metabolismo del etanol y al incremento de niveles de alcohol en sangre que se observa en las mujeres (Seitz et al., 1993). Además, pueden contribuir factores hormonales poco conocidos, sociales, inmunológicos, nutricionales y del hospedador.

Otros factores involucrados son la raza, ya que los varones hispanoamericanos tienen una tasa de mortalidad ajustada por edad mucho mayor en Estados Unidos por cirrosis hepática alcohólica que los blancos no hispanoamericanos o los negros; la genética, ya que se han realizado varios estudios en gemelos donde se objetiva que polimorfismos genéticos como los de la deshidrogenasa alcohólica o el citocromo P4502E1 pueden influir tanto en la predisposición a la dependencia como a ser más susceptible de desarrollar enfermedad hepática (Lumeng K. y Crabb D.W., 1994; Prescott C.A. y Kendler K.S., 1999; Hansell et al., 2005). También, en relación con la raza y la genética, encontramos que se ha descrito en la población japonesa y otros orientales, pero no en la población caucásica, polimorfismos genéticos de las dos principales enzimas que metabolizan el alcohol, como son la isoenzima ADH2 y la ALDH2. En el 90% de los orientales la actividad de la ADH es mucho más alta que en la población caucásica y en el 50% de los orientales la ALDH2 no tiene actividad. Esto tiene dos consecuencias: por una parte, la toxicidad del acetaldehído (derivado de la alta actividad de la ADH), que produce enrojecimiento facial, palpitations, hipotensión y náusea, condiciona que la persona desarrolle aversión al consumo de alcohol y, por tanto, menor riesgo de enfermedades hepáticas relacionadas con el mismo (Shibuya A. y

Yoshida A., 1988); pero por otro lado, como es precisamente el acetaldehído el principal o uno de los principales mediadores de la toxicidad hepática y sistémica del alcohol el paciente oriental que continúe el consumo está más expuesto a desarrollar enfermedad orgánica que el de otras razas (Clarke et al., 1990). Otro hecho destacable es que la presencia del alelo ADH1B*1 de la alcohol deshidrogenasa triplica el riesgo de dependencia al alcohol mientras que tener el alelo ALDH2*2 disminuye en 10 veces el riesgo de dependencia al mismo (Bruha et al., 2012). Además, se ha descrito que polimorfismos del TNF α pueden ser corresponsables del incremento de riesgo para el desarrollo de cirrosis hepática (Arteel et al., 2003).

Un agente importante en la patogenia de la cirrosis hepática alcohólica es la infección por el virus de la hepatitis C. La prevalencia de esta infección es de 170 millones de personas en el mundo (Choi J., 2012) y en pacientes con hepatopatía alcohólica existe una elevada prevalencia de infección por este virus, aunque ha disminuido en los últimos años: desde casi un 80% en una serie de 140 pacientes cirróticos con hepatocarcinoma (siendo el etanol el factor etiológico más frecuente) (Castells et al., 1993), hasta un 7,7% de 111726 pacientes con hepatitis alcohólica (Singal et al., 2012), si bien estos hallazgos dependen de los test de screening empleados que se han ido perfeccionando en estos años. Aunque hay heterogeneidad de las cifras (Poynard et al., 1997; Lieber C.S., 2001; Campollo O., 2002; Reggiardo et al., 2012), hasta un 80% de las infecciones agudas por el virus de la hepatitis C evolucionan a infección crónica, que es una causa de daño hepatocelular progresivo y evolución a fibrosis y cirrosis (Szabo et al., 2010). Los pacientes con cirrosis tienen un muy alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. En pacientes infectados por el virus C, el abuso de alcohol continuo es el factor de riesgo más importante para acelerar el curso de la hepatopatía (Siu et al., 2009) y la fracción de cirrosis atribuible al consumo de alcohol oscila entre un 36,1% y más de un 50% (Innes et al., 2013). El daño hepático conjunto de estos dos factores ocurre a través de la implicación de la inmunidad innata y las células dendríticas, de la activación de fenómenos intracelulares fundamentales para el hepatocito y de la respuesta inmune celular, incluyendo la activación mitocondrial y del proteasoma. Los mecanismos moleculares comunes subyacentes comprenden la modulación de la producción de citoquinas, la señalización del lipopolisacárido-TLR4 y

la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, la respuesta inflamatoria crónica frente al lipopolisacárido no es sólo el principal agente causal de la progresión del daño hepático sino que puede contribuir al cambio del medio tisular y promover el desarrollo de hepatocarcinoma (Machida et al., 2009). Todos estos procesos potencian un deterioro de la respuesta inmune frente al virus e incrementan el daño hepatocelular, con activación de la proliferación y la desdiferenciación celular (Szabo et al., 2010). También se ha observado que la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B es mayor en pacientes alcohólicos que presentan lesión hepática que en los alcohólicos sin hepatopatía (De Oliveira et al., 1999; Kwon et al., 2012).

La malnutrición, a la que se dedica un capítulo posteriormente, está presente en un alto porcentaje de pacientes cirróticos (en algunos estudios, hasta un 65% mostraba signos de malnutrición calórico-proteica [Lautz et al., 1992]) y es más frecuente en etapas avanzadas de la hepatopatía. Los mecanismos por los que se produce son multifactoriales y con frecuencia empeora durante un ingreso hospitalario debido fundamentalmente a complicaciones derivadas de la hepatopatía, como puede ser el desarrollo de encefalopatía hepática. Además, también ocurre en pacientes con cirrosis no asociada a alcohol (McClain et al., 2011) y hay autores que concluyen que a pesar de que la malnutrición está estrechamente relacionada con el deterioro de la función hepática no se puede considerar como un factor de riesgo de mortalidad independiente en una población general de cirróticos (Merli et al., 1996) o que no hay diferencias entre el grado de malnutrición que se encuentra en bebedores moderados y bebedores intensos (Manari et al., 2003). Se sabe que para que se produzca el daño hepático por alcohol no es necesaria la malnutrición ni tampoco es imprescindible la obesidad. Ambos factores, sin embargo, pueden jugar un papel en la génesis de la esteatosis hepática del alcohólico por la inhibición de la insulina asociada a la primera y el exceso de la cantidad absoluta de ácidos grasos relacionada con la segunda. De hecho, hay autores (Bunout et al., 1983) que encuentran que hay una mayor incidencia de daño hepático en los alcohólicos obesos y que la obesidad por sí misma constituye un factor predictor independiente de hepatopatía alcohólica (Bunout D., 1999).

Se ha propuesto la importancia de otras hepatotoxinas, consumidas conjuntamente con el etanol, como puede ser el paracetamol a dosis terapéuticas, el cual podría inducir hepatotoxicidad pero sin que haya resultados concluyentes en tal sentido (Rumack et al., 2012). Otro tema de estudio que no ha arrojado resultados de importancia clínica hasta el momento es el consumo de determinados oligoelementos con las bebidas alcohólicas (Navarro-Alarcón et al., 2007). Otro aspecto destacable es que ciertas bebidas como el vino tinto poseen isoflavonas y otros antioxidantes que podrían teóricamente aminorar la lesión hepática inducida por alcohol (Marfella et al., 2006; Zhang et al., 2012).

Enlazando con lo que hemos dicho anteriormente, otro factor que se ha relacionado con el desarrollo de hepatopatía es el exceso de hierro. El consumo crónico de alcohol parece aumentar los niveles de hierro del organismo, no sólo en bebidas ricas en hierro (como el vino) sino con el consumo de cualquier bebida alcohólica (Wu D. y Cederbaum A., 2003). El etanol promueve la absorción de hierro a nivel intestinal y aumenta su captación por parte del hígado, estando la homeostasis de este mineral regulada por la interacción de la hepcidina y la ferroportina, que es el exportador de hierro (De Domenico et al., 2011). Además, debido a la ausencia de mecanismos de excreción, favorece su acumulación en diversos órganos, predominantemente en el hígado. El exceso de hierro conlleva la formación de radicales libres inestables debido a su capacidad de actuar como donante de electrones que lesionan las membranas y estimulan la producción de citoquinas, entre las que se incluyen agentes quimiotácticos para los neutrófilos, contribuyendo al aumento de la respuesta inflamatoria (Stål et al., 1993). La sobrecarga hepática de hierro se ha asociado a un aumento de la peroxidación lipídica y del depósito de grasas en hígado (Cederbaum A.I., 2003). El potencial fibrogenético del hierro aumenta cuando actúa de forma concomitante con el alcohol y potencia la progresión de la hepatopatía. El estrés oxidativo inducido por el hierro puede actuar bien como causa primaria de necrosis de las células del parénquima hepático o bien como activador de células efectoras (como las células estrelladas) o bien incrementando la producción de citoquinas por parte de las células de Kupffer tanto en fases iniciales como en fases finales de la enfermedad ya que también se involucra en la fibrogenesis (Pietrangelo A., 2003).

Los mecanismos lesivos podrían agruparse en aquellos derivados del metabolismo del etanol y del acetaldehído y aquellos otros derivados del incremento de la estimulación del receptor TLR4 de la célula de Kupffer por gérmenes intestinales.

5.2.- Efectos directamente relacionados con el metabolismo del etanol y el acetaldehído.

Dependen de la metabolización del alcohol, por lo que procede que revisemos sucintamente algunos aspectos.

5.2.1.- Vías metabólicas del alcohol.-

El alcohol es una hepatotoxina directa, de carga débil que difunde con facilidad a través de las membranas celulares, y el hígado es el principal órgano donde se metaboliza. Se absorbe rápidamente en estómago e intestino delgado y debe ser catabolizado aproximadamente un 90% en el hígado y un 10% se elimina por el riñón, piel y pulmones. Hay circunstancias que pueden modificar la absorción, como un rápido vaciamiento gástrico (que se produce en el ayuno o con la ingesta de bebidas espumosas). El alcohol se metaboliza en el hígado a través de tres vías: por la vía de la alcohol deshidrogenasa, por el citocromo P4502E1 (CYP2E1 - sistema microsomal oxidativo del etanol (MEOS)) y por la catalasa mitocondrial.

Vía de la alcohol deshidrogenasa.-

En esta vía la alcohol deshidrogenasa convierte el etanol a acetaldehído mediante la eliminación de una molécula de hidrógeno, usando como aceptor de protones a la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). La ADH es una enzima dimérica que resulta de la combinación de siete subunidades diferentes existiendo varias isoformas (ADH1-ADH7). El papel que cumple este polimorfismo

explica la gran variabilidad de concentración de etanol entre sujetos a igual dosis (Lieber C., 2005).

Parte de la actividad de esta enzima se desarrolla en la mucosa gástrica, constituyendo una “barrera protectora” y disminuyendo la biodisponibilidad del etanol, lo que se conoce como primer paso del metabolismo del alcohol. Esta barrera disminuye en parte en el paciente alcohólico debido al vaciamiento gástrico acelerado y al descenso de la actividad de la ADH; y está abolida tras gastrectomía (Caballeria et al., 1989). La actividad de la ADH también disminuye tras la administración de algunos anti-H2 (Hernández-Muñoz et al., 1990) y otros fármacos como la aspirina o el paracetamol (Lieber et al., 1994). Se ha descrito un descenso de la actividad de esta enzima en mujeres jóvenes, pero los niveles entre hombres y mujeres llegan a igualarse por encima de 50 años (Seitz et al., 1993).

Respecto a las isoformas, la ADH1 y la ADH2 son fundamentalmente hepáticas y, como se señaló anteriormente, están descritos polimorfismos genéticos en la población asiática que condicionan mayor susceptibilidad a la toxicidad del acetaldehído. Merece una mención especial la ADH4, que se localiza exclusivamente en la mucosa gástrica donde tiene lugar la mayor parte de la metabolización extrahepática y la ADH-7, presente también en la mucosa del tracto digestivo e interviene en el metabolismo de los retinoides. La ADH-5 se ha determinado en el cerebro, la placenta y los testículos. La ADH-6 presente en el hígado, con funciones aún por dilucidar (Lands W.E.M., 1995). Se ha postulado que la cirrosis hepática puede estar en relación con determinados polimorfismos de la ADH (genes ADH3*2/*2 y quizás con la ADH2*1/*1). Ambos genes codifican enzimas de menor actividad que pueden asociarse al desarrollo de cirrosis a través de un retraso en la formación del acetaldehído (con altas ingestas de alcohol) o desviar el metabolismo del alcohol hacia otras rutas.

La actividad enzimática de la alcohol deshidrogenasa tiene lugar en el interior del citoplasma de los hepatocitos y su actividad se ve reducida si existe hepatopatía

alcohólica. El acetaldehído, derivado de la actividad oxidativa de la ADH, es una molécula muy inestable que tiende a interactuar con otras sustancias dando lugar a la formación de “adductos”, que son compuestos derivados de la unión del acetaldehído a moléculas constitutivas habituales de la célula, con actividad enzimática o no. Así, pueden inactivarse enzimas, o pueden alterarse proteínas estructurales generando neoantígenos o el descenso de compuestos con propiedades antioxidantes (Lieber C., 2005, Tanno M.E. y Ferretti S., 2005). Por tanto, el acetaldehído es un potente metabolito tóxico del alcohol. Posteriormente una segunda enzima, la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en la mitocondria hepática oxida el acetaldehído a acetato mediante la eliminación de un hidrógeno adicional y la adición de oxígeno. Esta enzima utiliza también como cofactor a la NAD y, al igual que la ADH, presenta múltiples isoformas con diferente grado de actividad. Como se señaló previamente, en el 50% de los orientales la isoenzima ALDH2 no tiene actividad, por lo que no se produce esta reacción de oxidación y aparecen síntomas tipo disulfiram (Shibuya A. y Yoshida A., 1988).

Durante la transformación de acetaldehído a acetato, el NAD^+ se convierte en NAD reducido (NADH), produciendo de nuevo pérdida de hidrogeniones, la mayoría de los cuales se liberan al torrente sanguíneo. Esto conlleva un desequilibrio redox en el hepatocito que, a su vez, resulta en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y en la aparición de otras alteraciones metabólicas relacionadas con el alcohol (Lieber CS, 1993; Prakash O. y Nelson S., 2002):

- *Hiperlactacidemia*: la mayor proporción de NADH / NAD incrementa el asa lactato / piruvato lo que conlleva a la hiperlactacidemia debida tanto al exceso de producción como a la disminución de eliminación del lactato. La hiperlactacidemia contribuye a la acidosis, inhibe la eliminación renal de ácido úrico provocando una hiperuricemia secundaria. Además, el alcohol produce cetosis y mejora la degradación de las purinas, lo que también contribuye a la hiperuricemia. De hecho, no es infrecuente la aparición de ataques de gota en

pacientes consumidores de alcohol en exceso. La hiperlactacidemia es posible que estimule también la producción de colágena.

- *Aumento de la síntesis de ácidos grasos y de alfa-glicerofosfato:* la mayor proporción de NADH / NAD incrementa la concentración de α -glicero-fosfato, el cual favorece la acumulación hepática de triglicéridos mediante la captura de ácidos grasos. Además, el NADH promueve la síntesis de ácidos grasos.
- *Disminución de la oxidación de ácidos grasos:* se produce un depósito en el hígado de la grasa proveniente de la dieta y, debido a las incapacidades funcionales derivadas de los cambios producidos en la mitocondria aparece una disminución de la capacidad para oxidar los ácidos grasos.
- *Induce los enzimas involucrados en la síntesis de triglicéridos:* por lo tanto, por tres vías diferentes dentro del hepatocito, el alcohol promueve el depósito de triglicéridos. A esto hay que unir la alteración en la secreción de VLDL debida fundamentalmente a la disfunción de proteínas estructurales relacionadas con la secreción proteica (Zhong et al., 2012).
- *Inhibición de la neoglucogénesis:* las intoxicaciones alcohólicas agudas en ocasiones causan hipoglucemias graves. La hipoglucemia aparece cuando un individuo lleva en ayunas más de 12 horas y cuando, en condiciones normales, necesita que su hígado fabrique glucosa a partir de la neoglucogénesis, es decir a partir del lactato muscular, o de los aminoácidos que llegan al hígado. En ese momento, si hay consumo de etanol, éste bloquea la neoglucogénesis como consecuencia de la utilización prioritaria del NAD para su metabolización. No obstante, bajo ciertas condiciones, no de ayuno, es posible que el etanol acelere la neoglucogénesis y es posible encontrar hiperglucemia en el alcohólico (Kallas P. y Sellers E.M., 1975).
- Otros efectos de menor importancia en este estudio son la interferencia con el metabolismo de la galactosa, serotonina y otras aminas: también puede atribuirse a la producción de NADH; y la alteración del metabolismo esteroideo hepático

(Iranmanesh et al., 1989) y testicular por disminución de testosterona (Välimäki et al., 1982).

Vía del sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS).-

Esta vía involucra a un complejo enzimático ubicado en la membrana del retículo endoplásmico liso, conocido como citocromo P450 reductasa. Este complejo microsomal actúa en la metabolización de diferentes fármacos (como el paracetamol, anestésicos halogenados, la fenilbutazona, y algunas vitaminas como el retinol y su precursor, el β -caroteno) y posee una porción con actividad inducible por alcohol. A dicha porción se la designa con el nombre de *sistema oxidativo microsomal del etanol* (MEOS) y de las enzimas que componen este sistema la más estudiada es la CYP2E1, que utiliza el NADPH y lo convierte en NADP^+ mediante oxidación del NADPH, utilizando también NAD como cofactor. Requiere oxígeno que obtiene a través del ATP con el consecuente consumo de energía química. De esta manera, oxida el etanol en acetaldehído con la liberación de radicales libres de oxígeno como subproductos y de calor. Así, la inducción del CYP2E1 resulta en un incremento de las tasas de oxidación de NADPH lo que implica un incremento en la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) (Prakash O., y Nelson S., 2002; Tanno M.E. y Ferretti S., 2005). Este sistema oxidativo tiene poca importancia cuando el consumo de alcohol es leve-moderado. Se induce progresivamente por el consumo prolongado de etanol, de forma que en el alcohólico crónico llega a ser responsable de hasta un 50% del metabolismo de dicha sustancia. El incremento de la actividad del MEOS causa alteraciones de diversas sustancias endógenas y exógenas así como el desarrollo de efectos implicados directamente en la lesión hepática. Destaca la metabolización acelerada de algunas vitaminas como la vitamina A o de sustancias extrañas (fármacos como los señalados anteriormente) en metabolitos hepatotóxicos que pueden contribuir a la lesión hepática; la alteración del metabolismo proteico y la inducción de la síntesis de colesterol.

Es importante destacar que a diferencia de la alcohol deshidrogenasa la metabolización del alcohol por el MEOS implica el consumo de oxígeno y la

generación de calor. Esto puede tener importancia en la malnutrición del paciente alcohólico así como en alteraciones estructurales en el área 3 de Rappaport.

El sistema MEOS se expresa tanto en la célula de Kupffer como en el hepatocito y prevalece en la zona 3 del lobulillo hepático (Lieber C.S., 2005). Es de destacar que cuando se produce la activación de la CYP2E1 y convierte el etanol en acetaldehído hay una generación continua de ROS, que en condiciones fisiológicas serían neutralizados por compuestos antioxidantes, constituyendo un equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. En el alcohólico crónico esto no sucede existiendo una mayor proporción de ROS, lo que se conoce como estrés oxidativo.

Vía de la catalasa.-

El hepatocito contiene catalasa fundamentalmente en los peroxisomas y en la mitocondria. Esta enzima es capaz de oxidar el etanol en presencia de un sistema generador de H₂O₂, se genera por oxidación de la hipoxantina y NADPH, reacciones catalizadas por la *xantino oxidasa* y la *NADPH oxidasa*. Así, en presencia de agua oxigenada el etanol se oxida dando lugar a acetaldehído. Se genera una cantidad limitada de peróxido de hidrógeno. Bajo condiciones fisiológicas el papel de la catalasa es escaso y constituye aproximadamente un 2% del total.

Además de estas rutas, hay otras que intervienen en la metabolización hepática del alcohol pero con escasa relevancia. Son: la glucuronoconjugación, sulfoconjugación y la esterificación de los ácidos grasos.

Por lo tanto, la metabolización del etanol tiene una serie de consecuencias directas en el hígado. Por una parte, la acumulación de grasa en el hepatocito está favorecida por tres mecanismos (inducción de la síntesis, disminución de la oxidación, aumento de la síntesis de triglicéridos) y su exportación, comprometida. Por otra parte, el excesivo consumo de oxígeno hace que haya una situación de isquemia relativa en la región pericentral, donde el menor aporte de oxígeno intensifica las alteraciones

grasas anteriormente mencionadas. A todo esto hay que añadir el eventual efecto fibrogénico del lactato y –como se detallará luego- el efecto lesivo del exceso de ROS.

5.2.2.- Efectos tóxicos del acetaldehído.-

El acetaldehído es el primer y principal producto específico de la oxidación del etanol, mediante las tres vías señaladas anteriormente. Además del etanol exógeno, existen fuentes endógenas de producción de acetaldehído como son las aldolasas deoxipentosafofato, la piruvato deshidrogenasa y la actividad fosforilfosfoetanolamina fosforilasa así como la capacidad de microorganismos comensales de producir a partir de azúcares etanol y acetaldehído. Otra vía, aunque menor y que se realiza en el citosol, es la conversión de la treonina a glicina y acetaldehído mediante la treonina aldolasa (Lieber CS., 1993). El 90% del acetaldehído generado se metaboliza en el hígado.

El acetaldehído es metabolizado en el hígado fundamentalmente por dos vías enzimáticas distintas: la enzima aldehído-deshidrogenasa hepática (ALDH), localizada en la mitocondria y en el citosol, oxida al acetaldehído mediante la utilización del cofactor NAD, generando acetato; la xantino-oxidasa, que durante el proceso produce radicales superóxido. El acetato generado posteriormente se convierte en acetil-coenzima A mediante el ciclo de Krebs.

La elevada toxicidad del acetaldehído es conocida y, tras generarse en el hígado, pasa al torrente circulatorio llegando a muchos tejidos extrahepáticos, afectándolos. Pero los cambios más importantes que produce involucran fundamentalmente al propio hígado:

- ***Promoción de la peroxidación lipídica:*** la metabolización del acetaldehído genera radicales libres, jugando un papel importante la sobrecarga férrica. Estos radicales libres son capaces de ejercer multitud de efectos nocivos, cuyos mecanismos principales están mediados por la lesión del DNA y por la peroxidación de los

lípidos de membrana. Además el acetaldehído forma complejos hemiacetal con la glutatión peroxidasa, inactivando de esta manera este sistema antioxidante.

- ***Adductos acetaldehído-proteínas y efectos sobre la actividad enzimática:*** Nomura y Lieber (1981) describieron la formación de enlaces covalentes entre el acetaldehído y productos de peroxidación lipídica, proteínas de membrana o enzimas. Especial mención merece la unión a la tubulina, proteína fundamental en la formación de microtúbulos, impidiendo la capacidad de ésta de polimerizar, por lo que se produce un deterioro de la capacidad de transporte intracelular de proteínas y de su secreción. Esto es un mecanismo importante en la esteatosis ya que se inhibe de esta manera la exportación del exceso de lípidos al que como vimos está sometido el hepatocito en esta entidad. Explica también que la exportación de proteínas por parte del hepatocito esté comprometida. Por lo tanto en el hepatocito se acumula grasa, proteínas y por el efecto oncótico de estas, agua, todo lo cual genera un aumento de tamaño del mismo fenómeno que se conoce como balonamiento hepatocitario, que es más acusado en el área 3 de Rappaport.

Los adductos también se unen a proteínas circulantes como la albúmina y la transferrina afectando a la capacidad funcional de estas proteínas. Estos adductos se comportan como neoantígenos y condicionan la aparición de una respuesta inmune (Hoerner et al., 1988; Lieber CS, 1993). Se ha detectado la presencia de estos neoantígenos en el suero de pacientes con hepatopatía alcohólica (Viitala et al., 2000; Rolla et al., 2000).

A los efectos tóxicos derivados del etanol hay que sumar por lo tanto otros derivados de su principal metabolito, el acetaldehído, mucho más lesivo que el primero, ya que como acabamos de exponer afecta a la estructura y función enzimática del hígado y también está incriminado en la génesis de neoantígenos que en cierta manera perpetúan e intensifican la lesión hepatocelular.

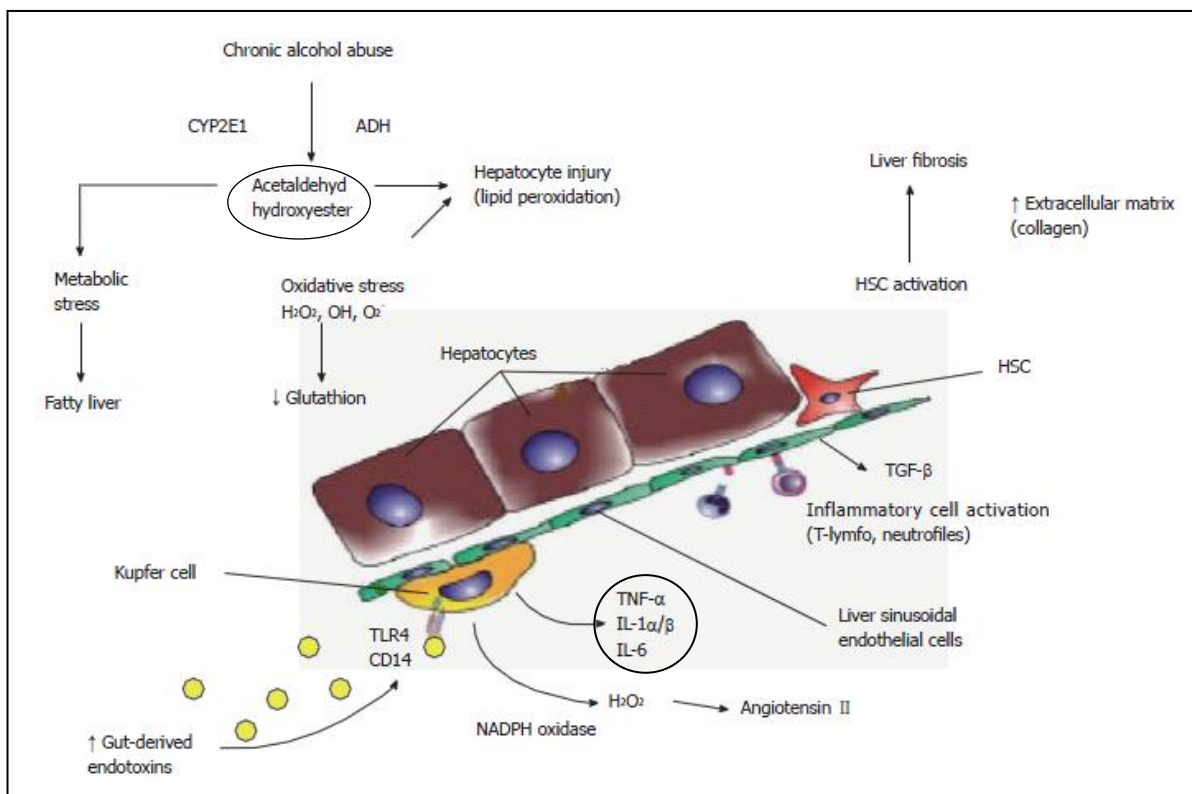


Imagen 1: Cambios inflamatorios en la hepatopatía alcohólica (modificado de Bruha et al; 2010)

5.3.- Consecuencias del incremento de permeabilidad intestinal.-

Constituye ya un cuerpo de doctrina establecido el conocimiento de que en el alcohólico crónico se produce un incremento del paso de los gérmenes intestinales a los vasos portales, debido a un aumento de la permeabilidad intestinal. Esto condiciona una llegada masiva de gérmenes gran negativos a la célula de Kupffer. En esta célula hay muchos tipos de *toll like receptors* (TLR) siendo específicamente los receptores de membrana TLR4 y CD-14 que son activados por el lipopolisacárido (LPS). La unión del LPS a estos receptores condiciona la activación de esta célula con incremento de su capacidad fagocítica, aceleración de su metabolismo, producción de ROS y producción de citoquinas proinflamatorias que incluyen fundamentalmente a TNF α , IL-6 y también a IL-8. La IL-8 es una quimioquina que atrae a otras células fagocíticas a la zona mientras que TNF α e IL-6 ejercen efectos pleiotrópicos proinflamatorios capaces de activar igualmente a los linfocitos y monocitos.

La cantidad de LPS que llega a la célula de Kupffer está condicionada por tres factores que influyen en mayor o menor medida en este hecho:

- 1) ***Tránsito intestinal enlentecido***: el consumo de alcohol por un lado puede dar lugar a cuadros diarreicos o erosiones por alteración de la mucosa. También se ha visto que el alcohol disminuye la motilidad intestinal favoreciendo el paso de bacterias a la sangre (Bode C. y Bode J.C., 2003).

- 2) ***Sobrecrecimiento bacteriano***: el enlentecimiento comentado previamente puede fomentar el sobrecrecimiento de gérmenes gram negativos, condicionando mayor proporción del LPS derivado de su pared. Se ha encontrado evidencia de que, tanto en animales y pacientes cirróticos con ascitis, existe un enlentecimiento de la velocidad de tránsito intestinal y una tasa de sobrecrecimiento bacteriano en torno al 50-70% (Guarner et al., 1997; Pardo et al., 2000).

- 3) ***Aumento de la permeabilidad intestinal***: el fenómeno más importante y factor causal paso de gérmenes a vasos portales, y, por tanto, del aumento del LPS. Este hecho ha sido descrito por múltiples autores (Keshavarzian et al., 1999; Rao et al., 2004) e incluso se ha constatado que la alteración de la permeabilidad intestinal inducida por el etanol se asocia con niveles elevados de endotoxina en plasma y con daño hepático (Mathurin et al., 2000; Keshavarzian et al., 2001).

Existen evidencias experimentales que sustentan que el principal mecanismo es el aumento de permeabilidad intestinal. Dos tipos de uniones celulares configuran la barrera que impide normalmente el paso de bacterias desde la luz a la sangre: las uniones estrechas paracelulares o “tight

junctions” (TJ -a nivel superficial-) y “adherens junctions” (AJ -a nivel profundo-). La alteración de las TJ incrementa la permeabilidad intestinal a alérgenos, toxinas y patógenos. Este hecho aparece como un mecanismo común implicado en la patogénesis de multitud de enfermedades gastrointestinales como en la hepatopatía alcohólica o en la enfermedad inflamatoria intestinal entre otras. Varios autores (Rao R.K., 1998; Atkinson K.J. y Rao R.K., 2001) han estudiado el posible efecto del etanol sobre la permeabilidad y la alteración de las TJ en un modelo de cultivo celular del epitelio intestinal (la monocapa celular *Caco-2*) y evaluaban la permeabilidad paracelular midiendo la resistencia eléctrica transepitelial (TER) y el flujo unidireccional de marcadores extracelulares como la inulina y el manitol. Así, constataron que una concentración del 5% de etanol producía aproximadamente un 10% de descenso en la TER, pero que el acetaldehído en mínimas proporciones (0,1-0,6 nM) es capaz de reducir la TER hasta en un 70% y de cuadruplicar la permeabilidad paracelular (Rao et al., 2004). Además, la flora bacteriana intestinal juega un papel determinante pues tiene una capacidad disminuida para oxidar acetaldehído a acetato, si se compara con la de otros tejidos. Se encuentran niveles elevados de acetaldehído en la mucosa de pacientes alcohólicos (Salaspuro M., 1996), por lo que el acetaldehído parece ser el responsable de este aumento de permeabilidad, generando una alteración de las uniones paracelulares que facilita el paso de macromoléculas a través de la barrera intestinal.

5.3.1.- Factor de necrosis tumoral- α :

Una vez superada la barrera intestinal, el LPS como comentamos se une al TLR-4 y activa la cascada de JAK2/STAT3, promoviendo la síntesis y liberación de citoquinas, pero sobre todo, del factor de necrosis tumoral (TNF- α).

Este proceso contrarresta el efecto directo que ejerce el etanol. Merece mención especial hacer hincapié en que el etanol *per se* no estimula la secreción de TNF, sino que la disminuye: se ha visto que en animales no tratados con etanol, la administración

de TNF no se asocia con la muerte de hepatocitos sino con proliferación celular (Kirillova et al., 1999; Argast et al., 2004) (en concordancia con el efecto proliferante del TNF) (Gaur U. y Aggarwal B.B., 2003; Ren et al., 2008; Luo et al., 2012). Lo mismo se ha encontrado en estudios in vitro con hepatocitos de sujetos sanos (Laso et al., 2005).

Pese al efecto inhibitorio del alcohol sobre la secreción de TNF la liberación de este mediador gracias a la activación de las células de Kupffer por el LPS predomina en el alcohólico.

El TNF es considerado como el factor más importante implicado en la patogenia de la hepatopatía alcohólica, sintetizado en monocitos y macrófagos aunque también puede ser producido por linfocitos T y B, células NK, fibroblastos o mastocitos, entre otras. De forma general, el TNF α induce shock por endotoxina, caquexia, fiebre y todas las consecuencias derivadas de una reacción de fase aguda intensa, estimulando la síntesis de reactantes de fase aguda, activando el endotelio induciendo, la expresión de moléculas de adhesión y dando lugar a un aumento en la permeabilidad, entre otras funciones que mencionaremos de forma más detallada posteriormente. Como se ha señalado, tras previa activación, las células de Kupffer son capaces de producirlo en el hígado. Ejerce su acción tras unirse a sus receptores, TNFR1 y TNFR2, siendo los primeros los que se encuentran de forma predominante en el hepatocito.

El TNF α tras interactuar con su receptor TNFR1 puede dar lugar a la activación de varias vías de transducción entre las que destacan:

- 1) Activación del sistema de cinasas Jun que produce fosforilación del *proto-oncogen c-Jun*, favoreciendo la proliferación celular. Esto afecta, entre otras células a los fibroblastos (Mohamed et al., 2002; Trierweiler et al., 2012).

- 2) El TNFR1 está estrechamente relacionado con la proteína TRADD, que a su vez interactúa con la proteína FADD, dando lugar a la activación de la *caspasa 8* y a una serie de reacciones intermedias la cual activa la *caspasa 3* que induce apoptosis en última instancia (Aggarwal et al., 1999).

- 3) La inducción de ceramida y esfingomielinasas por el TNF- α produce incremento de la producción mitocondrial de ROS con la consecuente peroxidación lipídica y necrosis celular.

- 4) El factor NF κ B suele estar unido a su inhibidor, el I κ B. La activación de proteincinasas en el interior de la célula y el incremento de ROS promovido por la acción del TNF- α contribuye a la separación de su inhibidor y al paso al núcleo del NF κ B. Éste es un factor de transcripción de genes diana que expresan no sólo al TNF y a otras citoquinas sino también a inhibidores de la apoptosis (Osawa et al., 2002). Por lo tanto, existe un mecanismo autocrino que incrementa “en espiral” la producción de TNF- α .

- 5) El TNF α también está implicado en la disfunción endotelial que se pone de manifiesto en el aumento de permeabilidad vascular y en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los sinusoides hepáticos (Adams D.H., 1994; Ohki et al., 1998). Todo esto está favorecido por la IL-8 y otras quimioquinas (Neuman et al., 2001).

Como consecuencia de todo esto el TNF- α induce mayor liberación de citoquinas, apoptosis de hepatocitos, peroxidación lipídica; promueve la fibrosis y estimula la producción de ROS.

Además de los factores señalados, la propia metabolización del etanol promueve la secreción de TNF. Aunque esto pueda parecer contradictorio con el efecto inhibitorio que antes señalamos, no lo es dado que la estimulación obedece a los ROS que se generan como consecuencia del metabolismo del etanol (Hoek J.B. y Pastorino J.G., 2002). El estrés oxidativo también es capaz de promover por sí solo necrosis y apoptosis hepatocelular. Además, la propia endotoxina potencia la formación de ROS por la célula de Kupffer.

No sólo se produce un exceso de la producción de TNF sino que además varios factores modulan su acción incrementando la sensibilidad a esta citoquina. Así, los hepatocitos en un sujeto sano son resistentes a la apoptosis inducida por el TNF- α , sin embargo, se ha visto que en ratas con esteatosis hepática de origen alcohólico, existe una rápida muerte celular tras la exposición a concentraciones pequeñas de TNF- α (Fernández-Checa et al., 1997). Se han propuesto varios mecanismos entre los que destacan los que implican a la mitocondria, organela fundamental en el daño hepático inducido por alcohol y relacionada con los fenómenos de apoptosis y necrosis inducidos por el TNF α . Así, se ha encontrado un aumento en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, que permite el paso al citoplasma del citocromo C (activador de caspasas inductoras de apoptosis) (Higuchi et al., 2001); una disminución de antioxidantes, como el glutatión (García-Ruiz et al., 1994), aumento de sustancias oxidantes (Bruguera et al., 1977), alteraciones en el DNA (Fromenty B. y Pessayre D., 1997) o incluso una menor producción del NF κ B, que también puede actuar como factor de transcripción en la síntesis de proteínas antiapoptóticas (Laso et al., 2005).

Es decir, las acciones del TNF proapoptóticas, proinflamatorias, profibrogénicas, prooxidantes e inductoras de la síntesis de citoquinas son moduladas por diversos factores sensibilizantes.

Algunas de estas citoquinas son las que comentaremos brevemente a continuación:

- **IL-6:** producida por macrófagos, monocitos, fibroblastos, linfocitos B, células endoteliales y la mayor parte de los epitelios. Tiene como células diana, además de los distintos tipos de linfocitos y células del sistema mononuclear fagocítico, al hepatocito. La IL-6 tiene un efecto dual, actuando tanto como citocina antiinflamatoria como proinflamatoria. Este efecto antiinflamatorio se ha encontrado recientemente y se asume que juega un papel en la regeneración hepática (Drucker et al., 2010). Otros investigadores (El-Assal et al., 2004) señalan que esta citocina protege a ratones del daño hepático inducido por alcohol; y que, además, cumple una función importante en la reparación del DNA mitocondrial (Zhang et al., 2010), que se altera por la producción de ROS inducida por el etanol (Bansal et al., 2010). En cualquier caso, es bien conocido que esta citocina ejerce también efectos proinflamatorios induciendo la síntesis hepática de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva. Respecto a la hepatopatía alcohólica la secreción de IL-6 es más elevada y se correlaciona, junto con el TNF α , con mayor mortalidad en la hepatitis alcohólica (Hill et al., 1992; Sheron et al., 1991; Fujimoto et al., 2000), aunque este hallazgo no es refrendado por otros autores (Mortensen et al., 2012) ni tampoco en trabajos previos de nuestro grupo (Sánchez Pérez et al., 2006; González Reimers et al., 2007; González Reimers et al., 2012).

En pacientes cirróticos se objetiva que existe un aumento en los niveles séricos de esta citocina, lo que se correlaciona con niveles de IgA elevados. De hecho, se sabe que la hipergammaglobulinemia observada con frecuencia en el paciente cirrótico es consecuencia del exceso de producción de IL-6 (Deviere et al., 1989; Nicolaou et al., 2004). De la misma forma que pasaba en el paciente alcohólico no cirrótico también hay cierto grado de disparidad relativo a los niveles de la IL-6 en pacientes cirróticos (Laso et al., 1997; Daniluk et al., 2001).

- **IL-8:** es una quimiocina proinflamatoria que pertenece a la familia de quimiocinas tipo CXC, por lo que también se denomina CXCL8. Las quimiocinas son citocinas que tienen acción sobre la circulación y migración leucocitaria. Es sintetizada por varios tipos celulares, incluyendo linfocitos T,

monocitos/macrófagos, fibroblastos, células de Kupffer y hepatocitos. Se trata de una quimiocina que estimula la quimiotaxis de neutrófilos y en la liberación de enzimas lisosomales. Además, influye en la modificación del citoesqueleto celular, en la capacidad de eludir señales apoptóticas y en la capacidad de proliferación celular (Vaugh D.J. y Wilson C., 2008). El etanol induce por efecto directo su síntesis (Shiratori et al., 1993); de hecho, está descrito por varios autores que niveles elevados de IL-8 se relacionan con deterioro de la función hepática y con la supervivencia (Hill et al., 1993; Huang et al., 1996).

Esta quimiocina se ha implicado también en la patogenia de otras entidades como la arterioesclerosis (Gerszten et al., 1999), la coronariopatía (Romuk et al., 2002), la diabetes mellitus (Zozulińska et al., 1999) y la obesidad abdominal (Strackowski et al., 2002; Bruun et al., 2004).

Uno de los efectos de estas citoquinas, especialmente del TNF y de la IL-8 es que promueven la activación de los linfocitos T (Rotondi et al., 2013). Esto conecta con el relevante papel que la activación del sistema inmune específico tiene en la hepatopatía etílica, siendo probablemente uno de los factores condicionantes de la mayor propensión a infecciones y de una mayor mortalidad. Los principales actores de esta respuesta inmune excesiva y alterada en el paciente alcohólico son los linfocitos T y, en concreto, la subpoblación Thelper.

Como es conocido, el linfocito T es el responsable de las respuestas mediadas por células, como por ejemplo, las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada o la citotoxicidad contra células infectadas por virus, entre otras. Esta misión es llevada a cabo fundamentalmente por los linfocitos T citotóxicos y está ligada a la expresión en la célula diana de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase I, para las que el linfocito Tc tiene receptores específicos.

Otro grupo de linfocitos T realizan complejas funciones de cooperación para que se lleve a cabo todo el engranaje de la respuesta inmunitaria, incluida la liberación de

anticuerpos por parte de los linfocitos B. Poseen, al igual que los Tc, un receptor de membrana específico, el receptor antigénico (TCR), que se asocia de forma no covalente a las moléculas CD3, fundamental para la transmisión de señales a la célula, formando un complejo multimolecular funcional, lo que se ha denominado sinapsis inmune (Reichardt et al., 2010). El TCR puede ser de dos tipos, en función de las cadenas polipeptídicas que lo componen: TCR $\alpha\beta$ o TCR $\gamma\delta$, siendo el TCR $\alpha\beta$ el más frecuente en el linfocito T periférico. Junto a estas moléculas, el linfocito Th tiene receptores que permiten reconocer a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de la clase II. Hay que decir que predominan sobre los CD8 en una relación 2:1 y que no todos tienen un efecto puramente “auxiliar” ya que un 10% poseen actividad citotóxica e intervienen en fenómenos de hipersensibilidad retardada. Además expresan en su superficie un complejo molecular glicoproteico, que es el denominado CD4 y que justifica que a estos linfocitos se les denomine linfocitos T4. Hay varios subtipos de linfocitos T4, que se definen por su perfil de citoquinas.

Hasta hace poco tiempo, eran dos los subtipos: las células TH1 y TH2, que derivan de las células *Thp* (primarias o *naive*) las cuales, al ser estimuladas por un antígeno durante periodos cortos, se convierten en células *Th0*, capaces de secretar todas las citocinas. Las citoquinas presentes en el medio hacen que estas células Th0 evolucionen hacia células Th1 (por medio de la IL-12 e INF- γ) y Th2 (gracias al estímulo de la IL-4), caracterizadas por su capacidad para producir diversas citoquinas en respuesta a estímulos antigénicos. No obstante, en los últimos diez años, la biología y el comportamiento de las células T se ha visto enriquecido con la descripción de dos nuevos subgrupos: los linfocitos TH17 y los linfocitos T reguladores (T_{regs}), que a su vez incluyen varios subtipos (O'Connor et al., 2010; Coomes et al., 2013). A continuación, se describen brevemente estos linajes celulares:

- **Linfocitos TH1:** se activan por el INF- γ y por la IL-12, en reacciones inmunitarias e inflamatorias contra bacterias o virus intracelulares. Estos linfocitos activados producen IL-2, IL-3, INF- γ , GM-CSF, TNF- α y TNF β . La IL-2 tiene como célula diana al propio linfocito, intensificando así las

respuestas derivadas de estas estirpes celulares. También intensifica la actividad citolítica de monocitos e inhibe a los linfocitos TH2. Pero la principal función de estos linfocitos Th1 es la activación del macrófago, promovida por el INF- γ , aumentando su capacidad microbicida (por ejemplo, potenciando la formación de superóxido y óxido nítrico).

- **Linfocitos TH2:** se inducen por la presencia de IL-4. Suelen activarse cuando se producen ciertos anticuerpos contra bacterias encapsuladas extracelulares o parásitos y en procesos alérgicos. Producen IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Estimulan a los linfocitos B a desarrollar una respuesta humoral, sobre todo de clase IgE. También inhiben la respuesta de linfocitos TH1 y la producción de citocinas proinflamatorias (de Waal Malefyt et al., 1993).
- **Linfocitos TH17:** también llamados linfocitos proinflamatorios, descritos hace 10 años (Aggarwal et al., 2003). La presencia de IL-1, β , IL-6, IL-23 y de TGF- β , activa la diferenciación de linfocitos Th17. Estos linfocitos secretan a su vez IL-17, IL-21 e IL-22, y se caracterizan por su participación importante en la defensa de infecciones por bacterias extracelulares y hongos (Korn et al., 2009).
- **Linfocitos T reguladores (T_{reg}):** a diferencia de los anteriores maduran en el timo (natural Treg), aunque algunos pueden madurar en la periferia (inducible Treg) (Sakaguchi et al., 1995). Limitan la magnitud de las respuestas efectoras, lo cual puede resultar en un fracaso del control de la infección, y también ayudan a limitar el daño en los tejidos (Belkaid Y. y Tarbell K., 2009). Estas células expresan la cadena alfa del receptor IL-2 (CD25), produciendo gran expresión de IL-10 –interleuquina inhibitoria de la respuesta inmune-. La función principal de estas células T reguladoras es

doble: por una parte regular la respuesta inmunitaria excesiva frente a antígenos y por otro lado controlar la respuesta autoinmune.

En el alcohólico la importancia relativa de la respuesta de las subpoblaciones de linfocitos T es objeto de intensa investigación. Las células de Kupffer activadas secretan TNF α e IL-12. Como consecuencia, se favorece la conversión de las células CD4 naïve en células Th1 que producen, entre otras citoquinas, INF γ (Laso et al., 1998). La IL-12 y el INF γ inhiben la diferenciación de las células Th2. Sin embargo, con el tiempo se ha descrito un fenómeno de “saturación” de los toll like receptors, con disminución de la secreción de IL-12 y, en consecuencia, del INF γ hecho que permite la diferenciación de los linfocitos Th0 en linfocitos Th2 (Crews et al., 2006). Las células Th2, a su vez, secretan IL-4, y esta citoquina inhibe al INF γ . Por tanto, en etapas tempranas de la hepatopatía alcohólica predomina la respuesta Th, mientras que a medida que el curso de la enfermedad avanza, la respuesta Th2 se convierte en la más predominante, si bien algunos autores no encuentran un incremento de la respuesta Th2 después de un período relativamente largo de consumo de alcohol (Ronis et al., 2008). La respuesta Th2 puede ser importante en la evolución de formas más avanzadas de la enfermedad hepática alcohólica, ya que el patrón de citoquinas Th2 se relaciona con fibrosis en diferentes órganos (Wynn, 2004). Esta secuencia no ha sido encontrada tan claramente por otros grupos que han investigado este efecto -como el nuestro-, (González-Reimers et al., 2012), existiendo en este sentido muchos autores que encuentran que *ambas* poblaciones linfocitarias están activadas (Domínguez-Santalla et al., 2001). Por una parte esto no está exento de consecuencias dado que se produce una respuesta inflamatoria múltiple: la IL-1, en concreto la IL1 β , es otra citoquina clave en la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica. Así, Petrsek et al. (2012) encuentran que su principal efecto proinflamatorio se atribuye a la activación del inflamasoma en las células de Kupffer y que es un proceso dependiente de la *Casp-1*, que regula al alza la expresión de la IL-1 β . La presencia de IL-1Ra, un inhibidor endógeno de la IL-1, tiene efecto protector (Granowitz et al., 1992). La IL-2 regula la proliferación y la expansión clonal de los linfocitos T activados y es clave para el desarrollo de una respuesta inmune efectiva. Se ha objetivado que el etanol induce disfunción en los linfocitos CD4, resultando en una supresión de la producción de IL-2 (Ghare et al.,

2011) y en un deterioro de la respuesta inmune; por otro lado, la IL-4 es uno de los principales mediadores de la respuesta inmune Th2 (junto con la IL-10 y la IL-13), promoviéndola, así como la inmunidad humoral (Mosmann T.R. y Coffman R.L., 1989). Además, las citocinas derivadas de los Th2 inhiben la producción de Th1 así como de citocinas inflamatorias (de Waal Malefyt et al., 1993; Szabo G., 1999).

La IL- 10 inhibe el proceso inflamatorio inducido por alcohol vía activación del STAT3 en las células de Kupffer. Estudios recientes sugieren que puede jugar un papel dual en controlar la esteatosis inducida por el alcohol y el daño hepático inhibiendo las citoquinas proinflamatorias (Gao B., 2012). En la hepatitis alcohólica, hay autores (Naveau et al., 2005) que encuentran niveles elevados de IL-10 pero insuficientes para modular la citotoxicidad del TNF α ; en cambio, Taïeb et al. (2000) encuentran niveles disminuidos de IL-10 y descenso en la producción de IL-10 por parte de los monocitos en la hepatopatía alcohólica, incrementándose posteriormente dichos niveles (en el día 21 del estudio). Además, la IL-13, otra citoquina implicada en la respuesta TH2 se ha descrito como el mediador fibrogénico más importante derivado de los linfocitos Th2 (Chiaramonte et al., 1999). Modula la fibrogénesis estimulando la síntesis de colágeno a partir de fibroblastos y promoviendo la producción del TGF- β , activador importante de las células estrelladas, y que se asocia con la producción de colágeno (Wynn T.A., 2004). Otros tipos celulares también pueden producir esta citocina como los eosinófilos, los basófilos y las células Th9, que constituyen el subtipo de linfocitos Thelper descrito más recientemente y se caracterizan por su capacidad de producir IL-9 (Oliphant et al., 2011; Kaplan M.H., 2013). Se ha encontrado niveles elevados de IL-13 en alcohólicos, en relación con una IgE elevada (González-Quintela et al., 1999); no obstante, otros autores no encuentran alteraciones (Domínguez-Santalla et al., 2001; González-Reimers et al., 2012).

Por lo tanto, abundando en lo comentado previamente, la activación inmune de los sistemas Th1 y Th2 contribuye a la lesión hepática probablemente con mayor peso en estadios más avanzados de la enfermedad.

Otras citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria de la hepatopatía alcohólica y que merecen ser destacadas son la IL-15, potente activador de los linfocitos T y B, de los neutrófilos y de las células NK (Fehniger T.A. y Caliguri M.A., 2001). Tiene expresión elevada en el músculo esquelético, con efectos anabólicos, incrementando el contenido en proteínas de la fibra muscular (Furmanczyk P.S. y Quinn L.S., 2003) y promocionando la diferenciación y el crecimiento muscular. Se han descrito niveles de IL-15 más elevados en alcohólicos que en controles (González-Reimers et al., 2011) guardando relación con la función hepática pero no con la masa muscular. La IL-17 secretada exclusivamente por las células T activadas (linfocitos Th17), intensifica la secreción de citocinas inflamatorias, participando activamente en el reclutamiento de neutrófilos (Moseley et al., 2003). Recientemente, se ha descrito niveles elevados de esta citocina en la hepatopatía alcohólica, fenómeno que puede potenciar más aún el estado proinflamatorio potenciando mayor reclutamiento de neutrófilos (Lemmers et al., 2009). Su secreción se ve potenciada por la IL-23 (Croxford et al., 2012) y ésta, a su vez, disminuye la producción de $\text{INF}\gamma$

La excesiva estimulación inmune en el paciente alcohólico se complementa con la aparición de fenómenos autoinmunes derivados de la alteración de las estructuras propias mediada por la formación de aductos con acetaldehído y por la peroxidación lipídica.

La importancia de este proceso requiere lo tratemos un poco más en profundidad:

5.4.- Importancia del estrés oxidativo en el desarrollo de hepatopatía alcohólica.-

El estrés oxidativo aparece debido a un desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y prooxidantes que origina lesión celular. Parece implicado no sólo en la hepatitis alcohólica, sino también en la hepatitis viral crónica, la esteatohepatitis no alcohólica, la cirrosis y la colestasis crónica. Ocurre una excesiva generación de especies de oxígeno reactivas (ROS), moléculas altamente reactivas que habitualmente

se producen en reacciones metabólicas en pequeñas cantidades y que pueden lesionar moléculas complejas como lípidos, proteínas o DNA. Algunas de estas sustancias son radicales libres, es decir, moléculas con estructura inestable con electrones desemparejados que tienden a reaccionar con otras para formar compuestos estables mediante la incorporación de un átomo de hidrógeno; y otras, como el peróxido de hidrógeno, son muy difusibles y relativamente estables. En general los radicales libres son tanto más lesivos cuanto mayor es su agresividad química, concentración, persistencia y duración de su acción (Conde de La Rosa et al., 2008; Cederbaum et al., 2009).

Mecanismos prooxidantes.-

La aparición de ROS está ligada a metabolismo del etanol. Se generan a partir de las tres vías metabólicas descritas anteriormente: la alcohol deshidrogenasa, con incremento de la tasa NADH/NAD⁺; el sistema MEOS, donde la isoenzima 2E1 puede catalizar la formación de ROS y se ha demostrado que genera grandes cantidades de H₂O₂; y la vía de la catalasa. El daño mitocondrial, el metabolismo del citocromo P450, la xantina – oxidasa, la NADPH- oxidasa y los peroxisomas son las fuentes endógenas de ROS en los hepatocitos (Conde de La Rosa et al., 2008). Las ROS más importantes que juegan un papel en la génesis de la hepatopatía alcohólica son:

- 1) **El radical superóxido (O₂⁻)**, que se forma a partir del O₂ por captura de un electrón en la mitocondria. Derivado de varias vías metabólicas, como el ciclo de oxidación de ácidos grasos. Si hay lesión de la membrana mitocondrial puede difundir al citosol y desencadenar la cascada de reacciones mediada por ROS. Este radical juega un papel central en el daño hepático bien porque se produce en numerosos procesos o bien porque se precisa su utilización para generar otros prooxidantes (como los radicales peróxido). Así, a pesar de no ser un potente prooxidante per se, ya que tiene un débil potencial redox y una baja tasa de reacción con la mayoría de moléculas biológicas,

constituye un punto clave en el estrés oxidativo en relación a la exposición al alcohol (Arteel GE., 2003).

- 2) **Radical hidroxilo y radical 1-hidroxietilo:** el CYP2E1, miembro del citocromo P450, es un potente generador de ROS, como el radical superóxido y el peróxido de hidrógeno. Además, en presencia de catalizadores férricos es capaz de generar potentes antioxidantes, como los radicales hidroxilo y 1-hidroxietilo.
- 3) **Peróxido de hidrógeno:** generado en parte en el peroxisoma por oxidasas que retiran átomos de hidrógeno a sustratos orgánicos, mediante el O₂, generando H₂O₂. A su vez, otra enzima, la catalasa, utiliza este compuesto para oxidar otros sustratos como el formaldehído o el alcohol, eliminando así el peróxido de hidrógeno en el proceso. De esta forma se oxida alrededor del 25% del etanol en acetaldehído (Ceni et al, 2006; Conde de La Rosa et al., 2008).

Otras enzimas que intervienen en la formación de ROS son la *xantina-oxidasa*, que tiene su papel en el metabolismo de las purinas. Cataliza la oxidación de la hipoxantina en xantina y puede intervenir la oxidación de la xantina a ácido úrico, promoviendo la reducción de oxígeno molecular a anión superóxido, con el consiguiente aumento de éste a nivel intracelular; y el *complejo NADPH-oxidasa*, que genera el anión superóxido al transferir electrones del NADPH y acoplarlos al O₂. No sólo el etanol produce ROS en el hepatocito; también se generan por el metabolismo de ciertos fármacos y sustancias exógenas como puede ser toxinas ambientales (Conde de La Rosa et al., 2008). Además, el alcohol puede alterar los niveles de ciertos metales como el hierro, cuya acumulación facilita la producción de ROS (Das y Vasudevan, 2007).

Al igual que el oxígeno para los ROS, el óxido nítrico sirve como molécula de origen para las RNS (especies de nitrógeno reactivas). Esta molécula se genera por la óxido nítrico sintetasa, que está presente en tres formas: 1) NOS neuronal (nNOS), NOS

endotelial (eNOS) y la NOS inducible (iNOS). La iNOS puede expresarse en muchos tipos celulares (hepatocitos, células de Kupffer, y células de Ito, entre otras) y su expresión es inducida por citoquinas como la IL-1 β , o la IL-1 β en combinación con TNF α y/o por el lipopolisacárido y puede ser inhibida por esteroides o el propio óxido nítrico, entre otros. La activación de la iNOS por medio de las citoquinas permite la formación del peroxinitrito (ONOO⁻) y, con ello, el estrés oxidativo.

A diferencia del oxígeno, el óxido nítrico tiene efectos pleiotrópicos de tal manera que no queda claro si juega un papel protector o perjudicial en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. Así, se ha visto que el óxido nítrico es antiapoptótico en hepatocitos y que es necesario para la regeneración hepática; por otro lado, el óxido nítrico puede reaccionar con una peroxidasa produciendo RNS como el ONOO⁻ el cual dependiendo de la duración y de la cantidad puede tener tanto efectos beneficiosos (antimicrobianos), como perjudiciales (daño y muerte celular). Además, es importante destacar que reactivos intermedios formados durante la degradación de ONOO⁻ pueden desencadenar reacciones de oxidación con el etanol y generar radicales hidroxietilo. Por tanto, el óxido nítrico puede jugar un papel dual en la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica, bien mediando efectos protectores o generando daño tisular a través de la hiperproducción de RNS. El predominio de un efecto u otro dependerá tanto del tipo celular, como de la isoforma de la enzima implicada y del estadio de la enfermedad subyacente (Arteel GE, 2003; Diesen y Kuo, 2010)

Mecanismos antioxidantes.-

Se trata de mecanismos enzimáticos y no enzimáticos que intentan contrarrestar la acción de los ROS. Son compuestos capaces de oponerse a la acción del oxígeno y de los radicales libres mediante la reducción de producción de radicales libres, atrapando radicales libres por sí mismos o interrumpiendo los procesos de peroxidación (Nordmann R., 1994).

Mecanismos enzimáticos:

- 1) **Superóxido-dismutasa (SOD):** que tiene tres isoenzimas (1-3). La SOD1, que contiene zinc y cobre, se localiza en el citosol y en el espacio intermembranoso mitocondrial; la SOD2, que contiene manganeso, está preferentemente en las mitocondrias y la SOD3, en el medio extracelular. (Zelko et al., 2002). Es una metaloenzima detoxificadora de radicales libres de oxígeno que cataliza una reacción en la que se forma una molécula de agua oxigenada y otra de oxígeno a partir de dos aniones superóxido y dos hidrogeniones.
- 2) **Glutación-peroxidasa y Glutación-reductasa:** descomponen el peróxido de hidrógeno usando el NADPH y oxidan simultáneamente al glutatión. Usan como cofactor el selenio, y puede influir en su actividad. Se ha descrito, que niveles disminuidos de selenio en el paciente alcohólico se asocian a un aumento de la mortalidad (González-Reimers et al., 2008). Además, El selenio puede tener un papel relevante en la defensa frente a los ROS (Lee et al., 1994).

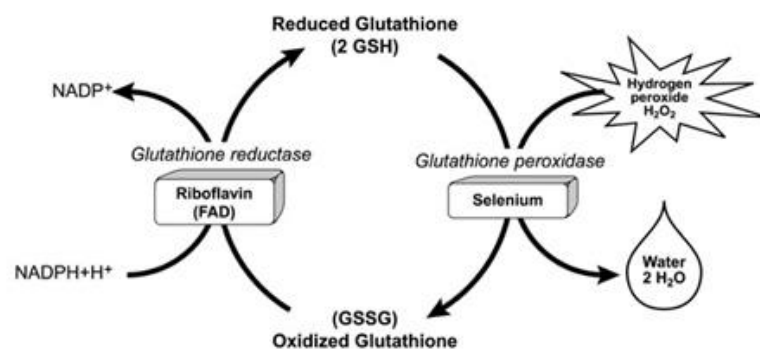


Imagen 2: Modificado de Instituto Linus Pauling/Universidad de Chile

El glutatión, que es un tripéptido que contiene azufre es el tiol no proteico más abundante en las células de los mamíferos. Se sintetiza en el citosol y se distribuye por diferentes organelas, como la mitocondria. La enzima que lo transforma de su forma oxidada (GSSG) a su forma reducida

(GSH) es la glutatión reductasa. El GSH detoxifica los ROS generados en la cadena de transporte de electrones mitocondrial y la disminución de éste puede llevar a la muerte celular (Conde de La Rosa et al., 2008). Juega un papel importante en la detoxificación de compuestos xenobióticos, de las ROS y radicales libres. Es la principal defensa en la mitocondria disponible para metabolizar peróxido de hidrógeno y el consumo crónico de etanol depleciona de forma selectiva el GSH en la mitocondria debido a un funcionamiento defectuoso del transportador del GSH (Bray y Taylor, 1993; Das y Vasudevan, 2007; Conde de La Rosa et al., 2008).

- 3) **Catalasa:** enzima que se localiza en los peroxisomas, contiene hierro y elimina H_2O_2 generando H_2O y O_2 (Conde de La Rosa et al., 2008).

Mecanismos no enzimáticos:

- 1) **Proteínas fijadoras de metales:** como son la transferrina y la lactoferrina, que se fijan al hierro, y la albúmina, que se une al cobre. Así, evitan la formación de radicales hidroxilo manteniendo a estos metales en su forma no reactiva (Conde de La Rosa et al., 2008).
- 2) **Vitaminas:** clásicos antioxidantes, como la **vitamina C** (ácido ascórbico), que dada su hidrosolubilidad ejerce un efecto neutralizador en medio acuoso donde reacciona con los radicales libres; la **vitamina E** (α -tocoferol) que realiza su función antioxidante principalmente en los lípidos. Interrumpe la cadena de peroxidación de los lípidos insaturados, por lo que es de especial importancia en la protección de las membranas celulares y los **carotenoides** (precursores de la vitamina A). Todas actúan eliminando radicales libres. S habitual que los pacientes alcohólicos presenten alteraciones de estas vitaminas (Conde de La Rosa et al., 2008). Se ha descrito recientemente la importancia de **vitamina D**.

- 3) Otras moléculas, como la melatonina, el ácido úrico y la bilirrubina son antioxidantes naturales (Kono et al., 2000; Conde de La Rosa et al., 2008).

La importancia del desequilibrio entre producción de ROS y mecanismos antioxidantes radica en tres fenómenos fundamentales: 1) Alteración funcional de estructuras intracelulares como DNA (teratogenicidad, entre otras), lípidos (incluyendo los fosfolípidos de membrana) y enzimas (Das S.K. y Vasudevan D.M., 2007); 2) El exceso de ROS por sí solo puede estimular la producción de citoquinas y por lo tanto desencadenar una respuesta inflamatoria; 3) El primer producto de la peroxidación lipídica es el malonildialdehído (MDA), el principal y más estudiado de las sustancias derivadas la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados (Del Rio et al., 2005). Se une al acetaldehído y forma aductos, es decir, estructuras con una antigenicidad propia, desconocida para el sistema inmune y capaz, por lo tanto, de generar una respuesta autoinmune (Chedid et al., 1994), estando involucrados también en la fibrogénesis (Tuma DJ., 2002).

Una de las membranas que sufre los efectos de la peroxidación lipídica es la de la mitocondria, alterándose su estructura y función (Abraham et al., 2002). Específicamente, después del consumo de etanol hay un descenso en la síntesis de ATP por la vía del sistema de fosforilación oxidativa (Spach et al., 1982), debido a lesiones crónicas que se producen en varios componentes de la cadena respiratoria mitocondrial, que pueden ser responsables de un incremento en la producción de ROS por parte de la mitocondria (Bailey S.M. and Cunningham C.C., 2005).

Todo este conjunto de mecanismos explica en gran medida la secuencia de lesiones que se observa en el hígado del paciente etílico, que describiremos sucintamente a continuación:

Como se ha visto, la hepatopatía alcohólica deriva de diferentes disturbios metabólicos que tienen lugar tras la metabolización del alcohol. La aparición de cambios histológicos en los hepatocitos y daño de los mismos en un proceso evolutivo a lo largo del tiempo con distinta expresión clínica e histológica, en función del grado de afectación hepática. Este proceso evolutivo comienza con el desarrollo de esteatosis hepática, que progresa a hepatitis alcohólica y finalmente termina con la aparición de la cirrosis hepática, estadio final de la enfermedad.

Prácticamente el 90-100% de pacientes que consumen alcohol de forma continua y a dosis tóxicas desarrolla en algún momento esteatosis hepática, considerada como una lesión benigna. La persistencia del consumo y otros factores pueden condicionar la progresión a hepatitis alcohólica (10-35% de los casos). Se desconoce qué cantidad de pacientes que ya están en la fase de hepatitis alcohólica evolucionan a la cirrosis pero diversos estudios avalan que la proporción oscila entre el 40-70%, lo que supone un 8-20% del total (Frezza et al., 1990; Mandayam et al., 2004; Lieber et al., 2005).

5.5.- Esteatosis hepática alcohólica.-

Es la respuesta histológica inicial más frecuente al aumento de consumo de alcohol. Es el depósito de grasa en el citoplasma del hepatocito y puede observarse, bien como lesión única, o bien como lesión asociada a otras alteraciones más severas. Lieber la describió clásicamente como el resultado de diferentes perturbaciones metabólicas, que incluyen el aumento en la movilización de ácidos grasos periféricos y de la captación hepática de los mismos, disminución de la oxidación de ácidos grasos intrahepatocitarios y alteración en la secreción de lipoproteínas. Ya se ha señalado previamente el papel que juega la oxidación del etanol, el incremento de la actividad enzimática que genera formación de lípidos y la alteración de los microtúbulos que dificulta la excreción de proteínas del hepatocito.

Aparte de los efectos directos derivados del metabolismo del alcohol otros factores pueden jugar un papel en el alcohólico en la movilización de ácidos grasos

hacia el hígado. Entre otros elementos implicados en la génesis de la esteatosis hepática se encuentra la adiponectina, hormona proteínica de 30 kd sintetizada en el tejido adiposo aunque en diversa cuantía según el área corporal (más en piernas que en tronco). La adiponectina se considera una adipoquina antiinflamatoria y opuesta a la resistencia insulínica. Estudios recientes sugieren que la regulación a la baja de la producción de esta hormona tiene consecuencias fisiopatológicas importantes para el desarrollo de la hepatopatía alcohólica. La expresión y la secreción de la adiponectina disminuyen en obesos (tanto roedores como humanos), en diabéticos tipo 2 o en pacientes con síndrome metabólico (Whitehead et al., 2006; Ley et al., 2008; Akingbemi B.T., 2013). En pacientes alcohólicos existe una acumulación anormal de homocisteína en los adipocitos, lo que conlleva una disminución de la producción de adiponectina (Song et al., 2008).

Un importante factor inhibitorio de la producción de la adiponectina y además con acciones metabólicas opuestas a esta adipoquina es el TNF α . Tal vez por medio de esta citoquina o tal vez por la excesiva secreción de ROS que se ha demostrado que inhibe la secreción de adiponectina (Tang et al., 2012), el alcohólico crónico tiene niveles descendidos de ésta. En los últimos años se ha prestado atención al PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor). Es éste un receptor hormonal nuclear que funciona uniéndose de forma dimérica con receptores X retinoides (RXR) controlando ambos la expresión genética de proteínas transportadoras de membrana (a nivel mitocondrial), de lipoproteínas y de enzimas que regulan el metabolismo de los ácidos grasos libres. Su activación impulsa la oxidación lipídica y la síntesis de lipoproteínas. La SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1), que pertenece a una familia de factores de transcripción, regula la síntesis de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol y su activación promueve un aumento de la lipogénesis. El etanol inhibe la adiponectina y la actividad de una AMP kinasa que, impidiendo su fosforilación, inhibe al PPAR α y estimula a la SREBP1 consiguiendo aumentar la lipogénesis y disminuir la oxidación lipídica y la síntesis de proteínas (Tanno y Ferretti, 2005; Donohue TM Jr, 2007). Este nuevo mecanismo molecular contribuye al desarrollo de la esteatosis hepática en estos pacientes.

La inhibición de la secreción de lipoproteínas obedece a una alteración del sistema microtubular microfilamentoso de transporte intracelular. Por lo tanto, no sólo se afectan las lipoproteínas sino también otras proteínas de exportación que quedan retenidas en el hepatocito. De esta manera, en el hepatocito esteatósico se acumula no sólo grasa sino también proteínas y agua, debido al efecto oncótico de estas últimas. Es clásica la observación de Baraona et al. (1975) relativa a que un 50% de la hepatomegalia del paciente alcohólico con esteatosis obedece a la grasa propiamente dicha mientras que el resto se explica por la acumulación de agua y proteínas.

La lesión histológica consiste en la aparición de vacuolas de grasa de diferente tamaño en el hepatocito, que se van uniendo progresivamente hasta formar una vacuola grande sin membrana que ocupa todo el citoplasma y desplaza al núcleo hasta la periferia. En ocasiones, por la distensión que provoca la vacuola o por una alteración de membrana, se produce daño celular, que genera el depósito extracelular de grasa, que sirve de sustrato para la descrita pero rara complicación del embolismo graso. También se describe la formación de lipogranulomas. En la esteatosis hepática puede aparecer proliferación del retículo endoplásmico liso y alteraciones estructurales de la mitocondria. La presencia de determinadas características patológicas, como mitocondrias gigantes, grasa macro/microvesicular (Teli et al., 1995) o fibrosis perivenular se ha demostrado que son factores predictores independientes de progresión histológica si persiste el consumo de alcohol.

Este cuadro histológico no se distribuye de manera uniforme en todo el lobulillo hepático al menos en las fases iniciales: es más marcado tanto el balonamiento como la esteatosis en la región pericentral, es decir, en torno a la vena centrolobulillar. El mecanismo por el que hay mayor toxicidad en esta región se postula que tiene que ver con el consumo de oxígeno que realizan los hepatocitos del área 1 –por donde entra el eje arterio-portal-, quedando los del área 3 en una situación de isquemia relativa. Esto ocurre en condiciones normales. En el alcohólico crónico la inducción del MEOS, que como recordamos conlleva la utilización de una molécula de oxígeno, agrava aún más esta situación, por lo que las lesiones se expresan más precozmente en el área 3 (Israel

et al., 1975). Sin embargo, estos cambios desaparecen con la abstinencia (Jauhonen et al., 1982). Esta baja oxigenación exagera los cambios redox que se producen con el etanol (Jauhonen et al., 1982). La hipoxia incrementa el NADH, que inhibe la actividad de la xantina deshidrogenasa dependiente de NAD favoreciendo a la xantina oxidasa (dependiente de oxígeno) y generando así ROS que median los efectos tóxicos directos contra los hepatocitos incluyendo la exacerbación de la peroxidación lipídica promovida por el acetaldehído y el aumento del daño en el área perivenular (Lieber C.S., 1993).

La aparición de la esteatosis hepática es independiente del estado nutricional, clínicamente cursa de forma asintomática, manifestándose en ocasiones sólo con hepatomegalia blanda no dolorosa y puede remitir tras la abstinencia de alcohol y una dieta adecuada. Con el término independiente queremos expresar que tanto la malnutrición como la obesidad pueden provocar esteatosis hepática en el paciente alcohólico.

5.6.- Progresión: Fibrosis, hepatitis y cirrosis alcohólica.-

La esteatosis simple favorece el desarrollo de una lesión inflamatoria con necrosis hepatocelular e infiltrado leucocitario, fenómenos siempre más marcados en el área pericentral. El espectro de hallazgos histológicos puede describirse como un proceso dinámico (Teli et al., 1995; Bruha et al., 2012), en el que juegan un papel relevante todos los mecanismos aludidos previamente: efectos directos del etanol sobre el metabolismo redox, formación de aductos por parte del acetaldehído, lesión mediada por citoquinas, fenómenos autoinmunes. A esto se suma además que a veces el balonamiento excesivo parece ser que puede provocar rotura de la membrana hepatocitaria y necrosis celular, a lo que hay que añadir fenómenos de apoptosis y autofagia.

Es frecuente que en las zonas de necrosis algunos hepatocitos sean grandes y presenten un citoplasma claro con agregados de un material acidófilo, homogéneo constituido por agregados de fibrillas de naturaleza proteica y que se denominan hialina

alcohólica o cuerpos de Mallory. Estos cuerpos de Mallory son realmente tubulina alterada que ha perdido su estructura normal y se ha vuelto inmunogénica. Por eso es frecuente que alrededor de hepatocitos cargados de cuerpos de Mallory y en proceso de necrosis aparezca un infiltrado leucocitario formado por neutrófilos y linfocitos configurando la denominada “satelitis hepática”, expresión histológica florida de los fenómenos autoinmunes a los que hemos hecho alusión a lo largo de esta exposición.

Además, a veces se observa proliferación periportal de conductos biliares con infiltrado inflamatorio polimorfonuclear alrededor, asociado a una intensa colestasis y que obliga a descartar procesos obstructivos a ese nivel. Al igual que el hígado graso, esta lesión es potencialmente reversible cuando se interrumpe el consumo de alcohol.

La **fibrosis** es el siguiente paso evolutivo. Se considera que es la consecuencia del aumento de la actividad fibrogénica hepática, con incremento de la producción de colágeno hepático y de matriz extracelular. Fundamentalmente se produce colágena tipo I y III, y una matriz formada por laminina, fibronectina y proteoglicanos. El depósito de colágena es precoz alrededor de las venas centrolobulillares y se conoce como esclerosis hialina central. Es un proceso complejo de reparación tisular del hígado ante un daño mantenido en el tiempo y en el que están implicados de manera activa diversos tipos celulares y citoquinas. Este depósito de proteínas en la matriz extracelular es fundamental para el desarrollo de cirrosis, ya que altera la arquitectura hepática y contribuye a la aparición de nódulos de regeneración. La evolución de la fibrosis no es bien conocida pero se cree que la presencia de fibrosis pericentral y el engrosamiento de la pared de las venas terminales pueden tener un papel fundamental en la progresión a la cirrosis hepática. En ocasiones, la fibrosis puede progresar rápidamente en semanas o meses (por ejemplo, ante una hepatotoxicidad por fármacos o en el caso de una infección por el virus de la hepatitis C), pero por regla general, la evolución suele ser en décadas (Friedman S.L., 2008; Odena G. y Bataller R., 2012).

En la fibrogénesis hepática intervienen diferentes citoquinas proinflamatorias (como el TNF- α y la IL-6) y varios tipos celulares. La principal célula involucrada es la célula de Ito o célula estrellada, que representa aproximadamente el 5-8% de todas las células hepáticas. Están localizadas en el espacio de Disse (espacio perisinusoidal), entre los hepatocitos y las células endoteliales y constituyen en condiciones normales el mayor depósito de vitamina A (Ramadori et al., 2008): más del 90% de la vitamina A hepática (el 80% del total del organismo) está almacenado en estas células, mientras que el 10% restante está en las células parenquimatosas (Blomhoff et al., 1985). Se caracterizan por abundante presencia en su citoplasma de vesículas de grasa y por tener el citoplasma ramificado, que rodea muy bien la célula endotelial. Es en estas vesículas donde se almacena la vitamina A. La lesión aguda en el hepatocito activa a la célula estrellada y la transforma en un miofibroblasto, quien juega un papel crucial en el desarrollo de la fibrogénesis (Kmiec Z., 2001). Esta transición se regula por comunicaciones intercelulares entre las células estrelladas y las células de Kupffer activadas, hepatocitos alterados, plaquetas, células endoteliales e inflamatorias implicando citoquinas y mediadores no peptídicos como ROS, eicosanoides y acetaldehído; produciendo matriz extracelular y colágeno en dicha situación de activación. Si el daño se cronifica, liberan los retinoides, migran a la zona 3 donde se convierten en miofibroblastos y expresan actina y ocasionalmente desmina (Hautekeete et al., 1997). La activación de estas células se produce por la liberación de citoquinas provenientes tanto de células inflamatorias como de células adyacentes (como la célula de Kupffer) y por la modificación de la matriz extracelular mediante integrinas que conectan componentes del citoesqueleto celular a la matriz (Sarem et al., 2006). Todo esto produce modificaciones fenotípicas interviniendo también un complejo engranaje de señalización intercelular tanto autocrina como paracrina (Pinzani et al., 1998). Los principales mediadores de la activación de las células de Ito y su transformación a miofibroblastos incluyen al factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la IL-6, el TGF- β (Gressner et al., 2002) o la endotelina, entre otros, todos ellos implicados en la inflamación, proliferación o contracción celular.

Es importante destacar que el estrés oxidativo también juega un papel en la activación de estas células (Sarem et al., 2006). La activación de los neutrófilos produce

ROS, que a su vez potencia el desarrollo de fibrosis hepática porque son capaces de activar a las células estrelladas, pero también induce la síntesis de óxido nítrico que, como ya se ha comentado previamente podría ejercer funciones antioxidantes (Casini et al., 1997).

Otro aspecto destacable es la identificación del TLR-4 en la célula estrellada (Paik et al., 2003). De hecho, estudios recientes señalan que la activación de la célula estrellada en respuesta al LPS bacteriano por medio del TLR-4 y posibles ligandos endógenos de éste puede dar lugar a la regulación a la baja de inhibidores del TGF β 1, facilitando así su acción (Seki et al., 2007), sumándose a la activación del TLR-4 en la célula de Kupffer y potenciando en definitiva la lesión hepática.

No son sólo citoquinas los mediadores de la fibrogénesis sino que también el alcohol, de forma dosis dependiente induce la expresión del RNAm de la α -1 procolágena (Fontana et al., 1997). En cultivos de células estrelladas se ha observado que el acetaldehído induce la expresión de los genes de la fibronectina y de la α -1 colágena (Greenwel et al., 2000; Svegliati-Baroni et al., 2001) potenciando de esta manera todo el fenómeno de la fibrogénesis. También se debe hacer mención a los productos de peroxidación lipídica, implicados en este fenómeno como potenciadores del mismo (Maher et al., 1994).

Indirectamente el alcohol también promueve la fibrogénesis. Un mecanismo radica en la hiperlactacidemia que genera su metabolismo ya que tal vez el ácido láctico promueva la síntesis de colágena. Otro mecanismo es a través de los oligoelementos cuyos niveles se alteran en el alcohólico crónico. El más relevante y mejor estudiado es el zinc, cuyo déficit parece favorecer la inhibición de la degradación de la colágena y el depósito de la misma (Solis J.A., 1988).

Como acabamos de insinuar, junto al aumento de síntesis de colágena y de su matriz en el hígado del paciente alcohólico crónico se produce también una inhibición de la destrucción de estas sustancias. En el hígado sano las metaloproteinasas de la matriz regulan la degradación de la colágena y se ha visto que el depósito de tejido fibroso se asocia a un incremento inicial de la actividad de las estas enzimas, para posteriormente decrecer al mismo tiempo que se produce un aumento del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) (Siegmund S.V. y Brenner D.A., 2005; Lieber et al., 2008). De esta manera la degradación de la colágena está disminuida en las enfermedades hepáticas fibróticas (Alcolado et al., 1997).

La cirrosis hepática tiene como hallazgo anatomopatológico fundamental la presencia de nódulos de regeneración delimitados por bandas de tejido colágeno como expresión de la progresión de la fibrosis que se inició en la zona perivenular central. Clásicamente se describe a la cirrosis hepática alcohólica de tipo micronodular, donde se objetiva una gran distorsión de la arquitectura hepática, coexistiendo habitualmente fibrosis, un mayor o menor grado de cirrosis, hepatitis alcohólica, necrosis y esteatosis hepática. Una vez constituida, la apariencia histológica es similar a la de las cirrosis de otra etiología; no obstante, ayudan a filiar la causa la presencia de esteatosis o de cuerpos de Mallory, asociados al consumo de alcohol. El aspecto micronodular de esta hepatopatía obedece en parte al efecto inhibitorio que ejerce el alcohol sobre la regeneración hepática. De hecho, en el alcohólico que abandona la bebida es característica la formación de macronódulos, algunos tan grandes que las muestras de tejido hepático que habitualmente se obtienen para una biopsia caen de lleno dentro del nódulo regenerado, dando la falsa impresión de una histología normal.

Como se desprende de lo escrito hasta ahora, el alcohólico crónico presenta lesión en la práctica totalidad de órganos y sistemas y además está predispuesto a contraer mayor número y severidad de infecciones y a una mayor incidencia de determinadas neoplasias. Comentar de forma exhaustiva todo este tipo de alteraciones excedería con mucho los límites de este trabajo. Por eso nos limitamos a comentar únicamente un aspecto relevante en los objetivos del mismo y de tremenda importancia

clínica también en el paciente alcohólico, ya que es determinante de su capacidad defensiva. Nos referimos al estado nutricional del que haremos una breve revisión en las páginas siguientes.

6.- MALNUTRICIÓN.-

La importancia de tener un estado nutricional adecuado es bien conocida, indispensable para mantener un estado de salud óptimo y juega un papel fundamental en la supervivencia. Es bien conocido que la alteración del estado nutricional es una condición habitual en el paciente alcohólico. En este apartado haremos una revisión de los tipos de malnutrición y las causas, así como de la valoración clínica del estado nutricional, haciendo especial hincapié en las causas y efectos de la malnutrición en el paciente alcohólico.

6.1.- Malnutrición: concepto y causas.-

Un estado nutricional normal refleja un balance entre ingesta de nutrientes y gasto energético, con mantenimiento del mismo a lo largo del tiempo. La malnutrición se define como una situación en la que el organismo dispone de menor cantidad de proteínas y energía de las que necesita, y esto condiciona una pérdida de masa muscular y de tejido adiposo. La malnutrición proteínicoenergética provoca una serie de cambios fisiológicos, alteraciones metabólicas, reducción de la función de órganos y tejidos, y una alteración en la composición corporal, con la consiguiente pérdida de masa magra y masa grasa y el incremento en la morbilidad y mortalidad de quien la padece.

La malnutrición aparece por causas primarias o secundarias:

- **Primarias:** consecuencias de la mala calidad de los alimentos o de una ingesta inadecuada. Surgen en países en vías de desarrollo y en casos de guerra o hambruna.

- **Secundarias:** aparecen en relación con enfermedades que alteren la ingesta de alimentos o las cantidades necesarias de nutrientes, su absorción o su metabolismo en personas previamente bien nutridas. Se observan fundamentalmente en países industrializados. Existen factores que predisponen a sufrirla como la malabsorción, la anorexia, el hipermetabolismo o el abuso de drogas o alcohol. En el paciente anciano, la malnutrición es un tema importante y pueden influir otra serie de factores además de los ya señalados como la depresión o la escasez de ingresos económicos, entre otros.

La malnutrición proteínicocalórica, sobre todo en pacientes ingresados, es un concepto que ha sido ampliamente estudiado. Estudios realizados hace más de 30 años ya encuentran una prevalencia de malnutrición hasta en el 50% de los pacientes quirúrgicos (Hill et al., 1977) y en un 44% de los pacientes que ingresan por un motivo médico (Bistrian et al., 1976; Arrowsmith H., 1997). Estudios más recientes confirman que la prevalencia de malnutrición sigue siendo elevada en el paciente que ingresa (Bauer et al., 2007; Martínez-Olmos et al; 2005), llegando a encontrarse hasta un 30-60% de pacientes malnutridos, según las series. El hecho de que el estado nutricional alterado influye en el pronóstico del paciente destaca la relevancia de detectar y tratar la malnutrición. No obstante, se ha constatado que la prevalencia de la malnutrición incluso aumenta en el momento del alta hospitalaria (McWhirter and Pennington, 1994), ya que el estrés metabólico secundario por ejemplo a una infección o a una intervención quirúrgica induce una malnutrición proteínicocalórica en días que persiste un tiempo.

Existen dos tipos principales de malnutrición proteínicocalórica (también denominada proteicoenergética), dependiendo de si lo que predomina como factor etiopatogénico es la pérdida proteica o no:

- **Malnutrición tipo marasmo:** es un estado en el que por el ayuno prolongado se produce deficiencia tanto de energía como de proteínas y se han agotado casi todas las reservas corporales de grasa. Las causas, aparte de la pobreza,

la incapacidad en el anciano o el niño maltratado son la anorexia, la depresión, alteraciones deglutorias, síndromes de malabsorción o la demencia senil, entre otras. Clínicamente se objetiva un adelgazamiento muy extremo y ausencia de edemas, debido a la prioridad del organismo para mantener la síntesis de albúmina y de otras proteínas primordiales (reactantes de fase aguda, proteínas de coagulación,...).

- **Malnutrición tipo Kwashiorkor.** Este término hace referencia realmente a la situación del niño en países pobres, que queda excluido de la ingesta proteica cuando nace un segundo hermano y basa su dieta exclusivamente en hidratos de carbono. El hiperinsulinismo que acompaña a esta ingesta frena el catabolismo proteico y hace que el hígado se encuentre deprivado de aminoácidos para fabricar albúmina y otros reactantes o estructuras proteicas. Esta situación metabólica remeda a lo que puede ocurrir en pacientes sometidos a un estrés físico intenso, con pérdida marcada de albúmina, sobre todo por escape transcápicar, y activación del mecanismo de adaptación de la reacción de fase aguda. Por eso, la malnutrición de tipo Kwashiorkor es secundaria a una situación de estrés como ocurre en enfermedades agudas como un traumatismo o una sepsis o en enfermedades crónicas que incluyen respuestas inflamatorias de fase aguda. En fases iniciales es difícil de valorar, porque el aspecto del paciente es de normonutrido habitualmente, y puede tener edemas, desprendimiento fácil del pelo y retraso en la cicatrización de heridas. Es importante señalar las alteraciones analíticas, sobre todo, el descenso de los niveles de albúmina y del secuestro de hierro. Además, hay una depleción de la función inmune celular que se expresa por disminución del número de linfocitos (<1500 linfocitos/ μ L). Este tipo de malnutrición tiene una alta mortalidad aún después de identificarla y tratarla de forma intensiva con soporte nutricional, pero sobre todo corrigiendo la causa.

6.2.- Fisiopatología de la malnutrición.-

En la inanición, el metabolismo en reposo disminuye entre un 10-30% en respuesta a la restricción de energía, con lo cual se pierde peso de forma más lenta. No ocurre lo mismo cuando se está sometido a estrés, y dependiendo de la intensidad de dicho estrés, el metabolismo aumenta en menor o mayor proporción (por ejemplo, entre un 20-30% después de fracturas óseas y hasta un 60% en caso de sepsis por gramnegativos), perdiendo peso de forma rápida.

Si hay un ayuno o semiayuno en relación o no a una enfermedad, ocurren una serie de mecanismos adaptativos con el objetivo de mantener las funciones vitales y los tejidos, compensar las pérdidas y conservar al máximo la actividad. Dichos mecanismos se desarrollan en semanas. Inicialmente disminuyen los niveles de glucosa y de insulina, aumentando el glucagón, favoreciendo la lipólisis y la utilización de ácidos grasos por los tejidos periféricos, como fuente energética, y por el hígado, para fabricar cuerpos cetónicos. Al mismo tiempo el descenso de la secreción o de la producción de insulina o una resistencia periférica a la misma mediada por distintos factores hormonales y nutricionales provoca un aumento del catabolismo proteico, llegando al hígado aminoácidos que se utilizan para la neoglucogénesis, principal mecanismo de producción de glucosa en ayunas y para la síntesis de albúmina, reactantes de fase aguda y productos proteicos derivados de la función hepática.

El déficit de insulina facilita también la lipólisis, que provoca por una parte una eventual sobrecarga hepática de lípidos –está descrito el hígado graso en situaciones de malnutrición-. El hígado utiliza normalmente los ácidos grasos como fuente de combustible en una pequeña proporción (es sobre todo el músculo quien los usa), pero fundamentalmente para fabricar cuerpos cetónicos. De hecho, en la segunda semana, los cuerpos cetónicos constituyen un combustible de primer orden, y son la principal fuente de energía para el cerebro. Paralelamente la cetogénesis inhibe la neoglucogénesis con lo cual el individuo “se ahorra” el catabolismo de proteínas estructurales eventualmente importantes para la vida y consume los depósitos de grasa. No obstante, el catabolismo proteico siempre se mantiene –siempre son necesarios unos niveles de glucemia-, pero

esta situación se puede mantener durante varias semanas a costa de que el individuo pierda masa grasa y masa magra. Por eso la determinación densitométrica o mediante antropometría (pliegues, área muscular del brazo) es útil para valorar este tipo de malnutrición.

En ambos tipos de malnutrición se produce una degradación de proteínas endógenas, que es menor en el individuo con marasmo que en el individuo con una reacción de fase aguda intensa en la que las hormonas contrainsulares anulen el efecto de la insulina. Además, se han implicado diferentes mediadores de la inflamación y del catabolismo proteico siendo los más estudiados y conocidos el TNF α , la IL-1 y la IL-6, que, como es bien sabido, inducen resistencia insulínica, sobre todo el TNF α (Hotamisligil G.S., 1999; Rydén M. y Arner P., 2007). Se acelera así el catabolismo proteico, que en función del grado del estrés, llega a ser de 100-130 g/día en la sepsis o traumatismo grave e incluso mayor en quemaduras extensas. En la situación de estrés hipermetabólico aumenta tremendamente la neoglucogénesis para aportar glucosa (siempre en función de la magnitud de la agresión). Para ello se emplean los aminoácidos neoglucogénicos y el glicerol, además del ácido láctico. No obstante, no olvidemos que la hipoglucemia se observa con frecuencia en la sepsis grave indicándonos que no basta este incremento de la neoglucogénesis. Debemos añadir que en el estrés agudo, como ya hemos dicho, el recambio proteico aumenta, acelerándose la pérdida proteica y nitrogenada. Sin embargo, esto no basta para reponer los niveles de reactantes de fase aguda ni los de albúmina que descienden por escape transcapilar discutiéndose si además está inhibida la síntesis hepática de la misma (Buck et al., 2001; Wang et al., 2004).

Otros eventos importantes a destacar en estos procesos es que ocurre una disfunción gastrointestinal con alteración de la digestión y la absorción de nutrientes. El aumento de estos nutrientes que no se absorben junto con el resto de anomalías puede dar lugar a una flora anómala. Además, también puede estar alterada la barrera bactericida gástrica, y hay una disminución de la motilidad intestinal, con disminución de la secreción de IgA y atrofia de la mucosa intestinal, lo que da lugar a un incremento

de la adherencia bacteriana a la mucosa, que facilita la absorción de endotoxinas y la translocación bacteriana (con la importancia que esto supone para el paciente alcohólico, ya predispuesto por el aumento de la permeabilidad intestinal que condiciona el alcohol *per se*). Es destacable también la presencia de alteraciones en la respuesta inmune. Muchos estudios han demostrado que los pacientes malnutridos tienen una alta predisposición a la infección (Rodríguez-Peccei et al., 2010; Van Venrooij et al., 2011) y se conoce que la malnutrición es causa principal de un trastorno sobre todo a nivel de los linfocitos T (Cortés-Barberena et al., 2008). Todo esto, la disfunción gastrointestinal y las alteraciones de la respuesta inmune, hace que estos pacientes desnutridos presenten una mayor tasa de sepsis de origen intestinal (Deitch et al., 1987; Li et al., 1989; Reynolds et al., 1996; Vilstrup H., 2003).

Como es lógico, una reacción de fase aguda es mucho más grave en un paciente malnutrido, es decir sin reserva grasa ni proteica. En este caso, el aumento del metabolismo basal acelera la pérdida de peso y como hemos comentado aumentan las concentraciones circulantes de glucocorticoides, catecolaminas, glucagón y GH. Este aumento de hormonas contrainsulares se acompaña de hiperinsulinismo y resistencia periférica a la insulina mediada en gran parte por las citoquinas proinflamatorias (Red y Li, 2001; Bachmann et al., 2008). La neoglucogénesis acelerada en presencia de una escasa reserva proteica compromete el mantenimiento de la reacción inmune, la reparación de tejidos y la síntesis de reactantes de fase aguda, generando un rápido agotamiento proteico y energético del organismo.

6.3.- Efectos de la malnutrición en órganos y sistemas.-

Además de la disfunción gastrointestinal y del sistema inmune descrita anteriormente, se puede afirmar que la malnutrición proteicoenergética no deja indemne a ningún órgano o sistema:

- **Hígado:** suele disminuir su tamaño o bien aumentar en relación a la infiltración grasa que se da en el paciente con malnutrición tipo

Kwashiorkor. No obstante, en muchas ocasiones la causa de esta esteatosis es múltiple (por ejemplo hepatitis C asociada) y difícil de determinar pudiendo derivar en esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis hepática.

- **Corazón:** puede afectarse la función cardíaca por la propia malnutrición y por los trastornos electrolíticos habituales en ésta (como por ejemplo las ya señaladas hipopotasemia o la hipofosfatemia). Además, suele haber atrofia del miocardio con disminución de la masa ventricular condición que disminuye la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el volumen de eyección. La malnutrición tipo marasmo se acompaña de alteraciones electrocardiográficas como bajo voltaje, bradicardia sinusal o aumento del espacio Q-T. Puede aparecer insuficiencia cardíaca ante situaciones de estrés orgánico y también alteraciones de la conducción. No obstante, se mantiene una función adecuada para una situación en la que el metabolismo está reducido.

- **Pulmón:** puede aparecer alteración de la masa pulmonar y de la función contráctil de los músculos accesorios de la respiración, con disminución de la capacidad de respuesta ventilatoria a la hipoxia. En pacientes malnutridos las infecciones pulmonares son frecuentes en relación a la aparición de atelectasias secundarias a la disfunción de los músculos implicados en la ventilación.

- **Sistema músculo esquelético:** es importante la disminución de masa muscular y la aparición de osteoporosis, en relación a la disminución de proteínas musculares y óseas. Esto condiciona astenia y aumento del riesgo de fracturas.

- **Sistema inmune:** la malnutrición caloricoproteica es una de las causas más frecuentes de inmunodeficiencia afectando especialmente a la rama celular de la misma, es decir, a los linfocitos T.

- **Riñón:** si la malnutrición es grave, el riñón puede disminuir sus funciones dando lugar a alteración de la capacidad de filtración y concentración con disminución de la respuesta tubular distal a la hormona antidiurética. No obstante, y al igual que ocurre a nivel cardíaco, esta disminución funcional es suficiente para un metabolismo basal disminuido.

- **Sistema endocrino:** aumentan las concentraciones de T3 inversa y disminuyen la T3 y la T4, lo que conlleva la reducción del metabolismo basal. Además, aparece hipogonadismo, por alteración del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal disminuyendo los estrógenos circulantes, la testosterona, la FSH y la LH que, junto a un trastorno de la maduración de las células germinales condicionan una disminución de la capacidad reproductora (Herbert D.C., 1980). Otras alteraciones que se producen son: disminución de IGF-1 e insuficiencia pancreática (tanto endocrina como exocrina) que condiciona malabsorción de nutrientes y disminución de hormonas como la GH, la insulina o el glucagón.

- **Hematológico:** Aparece anemia, normocítica y normocrómica, y existe un menor volumen sanguíneo y menor cantidad de proteínas como seroalbúmina o transferrina. Dicha anemia suele ser debida al descenso en la producción de hematíes por déficit en la síntesis proteica. A esto se puede añadir la malabsorción o el déficit exógeno de diversas vitaminas, ácido fólico y hierro.

- **Piel y anejos:** se produce atrofia y pérdida de elasticidad cutánea, el pelo cambia de color y se vuelve más fino y hay retraso en el crecimiento de uñas.

También las heridas cicatrizan de forma más tardía, debido a la incapacidad para el depósito de colágena y aparecen úlceras de decúbito (Little M.O., 2013).

- **Metabolismo basal:** como ya se ha señalado anteriormente, se enlentece. Además, suele aparecer hipotermia por descenso de los niveles de hormonas tiroideas (predominio de T3 inversa) y de la grasa subcutánea. También se ha visto que puede aparecer hipoglucemia, pero en fases ya terminales.

6.4.- Malnutrición en el alcohólico crónico.-

La malnutrición es frecuente en el paciente alcohólico y el grado de malnutrición se correlaciona con el grado de severidad de la hepatopatía alcohólica (Carvalho et al., 2006; McClain et al., 2011). Varios estudios han señalado la importancia clínica y pronóstica del empeoramiento del estado nutricional en el paciente alcohólico, especialmente en aquellos que son cirróticos (Mendenhall et al., 1995; Merli et al., 1996; Lautz et al., 1992; Stickel et al., 2003; Tai et al., 2010). En el alcohólico inveterado estable existe un defectuoso aporte de nutrientes que conduce a la larga a una situación marasmática. Sin embargo esta malnutrición de tipo marasmático tiene algunas características especiales. Por una parte, cada vez hay más evidencia de que en el alcohólico hay un aumento discreto de los niveles basales de TNF circulante dependientes del aumento de permeabilidad intestinal y de la continua activación de la célula de Kupffer. Esta elevación se exagera con el consumo excesivo de alcohol y añade un componente de resistencia insulínica (por el propio TNF) a la fisiopatología del marasmo. Por otro lado, el alcohólico tiene malabsorción que afecta especialmente a determinados nutrientes –tal vez porque tampoco los ingiera en cuantía adecuada-. Nos referimos a tiamina, ácido fólico, otras vitaminas del complejo B, vitamina C y micronutrientes, entre otros. Además, el déficit inmunitario, celular sobre todo, presente en el alcohólico, favorece infecciones de repetición que agravan más la situación Kwashiorkor-like asociada a la resistencia insulínica, ya que cada una de ellas añade una respuesta de fase aguda a una situación marasmática de base. Se comprende fácilmente que ante una situación de estrés orgánico importante la mortalidad del

paciente alcohólico sea muy elevada, sobre todo si es cirrótico (Alberino et al., 2001). Se entiende también que el estado nutricional puede empeorar de forma crítica tras un ingreso hospitalario.

6.5.- Patogenia de la malnutrición en la hepatopatía alcohólica.-

Hasta hace relativamente poco tiempo, y como una gran proporción de pacientes alcohólicos están desnutridos, se pensaba que la malnutrición era más causa que consecuencia del daño hepático en el paciente alcohólico. Actualmente se sabe que en el bebedor de grandes cantidades de alcohol el estado nutricional se deteriora debido a factores primarios y secundarios (Stickel et al., 2003). Además, el metabolismo del alcohol y el acetaldehído juegan un papel importante en la génesis del daño hepático (Eriksson C.J., 2001) que, al asociarse a hipertensión portal, provoca malabsorción.

La influencia del consumo de alcohol en la dieta es compleja e intervienen múltiples variables, como la cantidad de alcohol que se ingiere y factores socioeconómicos. Dentro de la patogenia intervienen:

1. ***Disminución de la cantidad y de la calidad de la ingesta***: el alcohólico que ingiere grandes cantidades de alcohol progresivamente ingiere menos comida y de peor valor nutritivo. Este hecho se corrobora por varios estudios que muestran que la ingesta de nutrientes es menor en bebedores que en no bebedores (Windham et al., 1983; Hillers y Massey, 1985; Breslow et al., 2010). Es frecuente que muchos pacientes alcohólicos ingresen tras un período más o menos largo de consumo excesivo continuado sin ingerir prácticamente alimentos. Por otra parte, se sabe que la utilización energética del alcohol es ineficiente y, teniendo en cuenta que la ingesta de alcohol en el paciente consumidor de grandes cantidades puede llegar a alcanzar hasta el 50% del total de calorías ingeridas al día (Lands y Zakhari, 1991), se justifica que el estado nutricional se deteriore. Si el paciente ya es cirrótico y tiene ascitis es frecuente que se sacie precozmente y la disgeusia es habitual por déficit de zinc. Así, la malnutrición en el paciente alcohólico se debe

tanto al reemplazo significativo de calorías no alcohólicas en la dieta por alcohol, lo que se asocia a pérdida de peso (Pirola R.C. y Lieber C.S., 1972), como al irregular estilo de vida del alcohólico. La malnutrición se ha descrito más frecuentemente en el alcohólico de clase baja que en el de clase media (Goldsmith et al., 1983) y es muy usual que los alcohólicos tengan problemas familiares y sociales, con ruptura de vínculos afectivos que le llevan a tener un estilo de vida irregular y muchas veces precario. Si el consumo de alcohol comienza a desplazar a la dieta normal (por falta de alguna comida) generalmente se objetiva una obesidad troncular (Duvigneaud et al., 2007); pero el alcohólico (habitualmente hombre) que vive solo, no come o come de forma irregular alimentos escasos con pocas calorías y de bajo contenido proteico. Si la ingesta de etanol aumenta, el alcohólico cambia sus hábitos alimenticios, con pérdida de comidas y con un deterioro cualitativo de su dieta (Hillers V.N. y Massey L.K., 1985; Santolaria et al., 2000). Por tanto, se objetiva pérdida de peso y malnutrición proteínocalórica (Tremblay et al., 1995; Stickel et al., 2003).

2. **Causas orgánicas:** La anorexia es una causa de malnutrición primaria en el alcohólico. El alcohol daña la mucosa del tracto gastrointestinal superior y, con ingestas abundantes de alcohol se puede producir una gastritis o esofagitis aguda con dolor abdominal y vómitos generando así una ingesta escasa de alimentos y/o un cuadro diarreico asociado, que también limitan la ingesta. Además, existe evidencia clara de que el consumo crónico de alcohol condiciona una alteración de factores implicados en la inflamación y en el apetito como la leptina y el TNF α (Felver et al., 1990). La disminución de los niveles séricos de leptina en el alcohólico puede ser un indicador de malnutrición como consecuencia del descenso de masa grasa (Santolaria et al., 2003). Las alteraciones morfológicas y funcionales en la mucosa intestinal descritas, secundarias al efecto directo del etanol o del acetaldehído, condicionan malabsorción y maldigestión de nutrientes, fomentando así el empeoramiento del estado nutricional (Geokas et al., 1981). Además, también es un factor deletéreo importante el impacto

enfermedades intercurrentes relacionadas directamente o no con el alcoholismo como la cirrosis hepática, neoplasias, pancreatitis o infecciones (McClain et al., 2011; Simko et al., 1982; Santolaria y González-Reimers, 2004). Un ejemplo a destacar son los cuadros de pancreatitis aguda, que hasta en aproximadamente el 50% de los pacientes alcohólicos es de repetición (Pelli et al., 2008). Por el dolor abdominal recurrente que producen son causa de anorexia en estos pacientes. Las neoplasias constituyen otra patología a la que está predispuesto el paciente alcohólico, cuya presencia añade una nueva causa de malnutrición secundaria a la ya presente en estos pacientes (Inui A., 2002).

3. **Malabsorción:** situación que subyace en la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática por alcohol, que a su vez tiene como causas fundamentales:

- Por efecto directo del alcohol: el alcohol induce *per se* inhibición de la absorción de nutrientes porque causa lesión directa en la mucosa intestinal, produciendo alteración de las vellosidades y aumento de la permeabilidad intestinal. También, como se ha señalado, el consumo crónico de alcohol incrementa marcadamente la prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano en el tracto gastrointestinal y, por tanto, malabsorción (Bode J.C. y Bode C., 2000).

- Pancreatitis crónica: el riesgo de desarrollar pancreatitis se incrementa con el consumo de alcohol y éste ejerce un efecto dosis-dependiente sobre el páncreas. La pancreatitis crónica es consecuencia de daño tisular repetido agudo y muerte celular. Es tóxico para las células de los acinos, activando a las células estrelladas pancreáticas quienes metabolizan el alcohol vía alcohol deshidrogenasa (Vonlaufen et al., 2007). El curso clínico de esta patología se caracteriza por episodios de pancreatitis aguda recurrente cada vez más frecuentes y menos intensos. Cursa inicialmente con dolor agudo, que va disminuyendo de intensidad y con el paso de los

años, causa aparición de diabetes y de síndrome de malabsorción por insuficiencia pancreática.

- Hipertensión portal: es bien conocido que en la hipertensión portal existe un enlentecimiento del retorno venoso del intestino y una redistribución del mismo hacia otros territorios. Esta situación ocasiona un enlentecimiento del transporte de nutrientes, haciendo que éstos se acumulen en el enterocito dando lugar a un síndrome de malabsorción (Plauth M. y Schütz E.T., 2002).

Toda esta situación da lugar a una malnutrición de tipo marasmático, con escasa respuesta insulínica y grados variables de resistencia periférica a la misma, dando lugar a un aumento del catabolismo proteico liberando aminoácidos que se emplean en la neoglucogénesis. Este déficit de insulina también facilita la lipólisis, de tal manera que el hígado utiliza los ácidos grasos para fabricar cuerpos cetónicos, inhibiendo, aunque no completamente, la neoglucogénesis. A pesar de esta inhibición, el catabolismo proteico siempre está presente, derivando junto con la lipólisis y el resto de mecanismos fisiopatológicos implicados, en que el paciente pierda tanto masa magra como masa grasa.

A todo esto hay que añadir el efecto metabólico del alcohol. Las calorías del etanol son consideradas calorías “vacías” ya que carecen de otros nutrientes como proteínas, minerales, proteínas y oligoelementos que al ingerir alcohol en grandes cantidades dejan de consumirse otros nutrientes como carbohidratos, proteínas y grasas (Liangpunsakul S, 2010). Son clásicas las observaciones de Pirola y Lieber, ya con casi cuatro décadas de antigüedad: el consumo de una dieta en la que el alcohol suponía un 50% de las calorías ingeridas se asociaba a una pérdida de peso de 1 kg en 14 días. En el mismo estudio, voluntarios sometidos a la ingesta de unas 2000 kcal añadidas a la dieta en forma de etanol no experimentaban incremento de peso, mientras que si esta ingesta

era en forma de chocolate, la ganancia de peso era de 3kg (Pirola R.C. y Lieber C.S., 1972).

Como es lógico, si en el paciente alcohólico existe una situación de estrés (no olvidemos la alta susceptibilidad a infecciones bacterianas de origen intestinal que tienen estos pacientes) ocasionada, entre otros factores, por aumento de la permeabilidad intestinal. Al activar el LPS a la célula de Kupffer se produce la liberación de citocinas proinflamatorias, como el TNF α , que, como ya se ha comentado, genera resistencia insulínica. Por otro lado, las hormonas contrainsulares contrarrestan la acción de la insulina que, unido a resistencia insulínica periférica da lugar a un tremendo aumento de la neoglucogénesis y del catabolismo proteico. Todo esto genera una intensa degradación de proteínas y una disminución de los niveles séricos de albúmina en parte por escape transcapilar, provocando la malnutrición tipo Kwashiorkor like.

A esta situación de la alteración de la homeostasis calórico-energética en el alcohólico crónico existe una serie de peculiaridades que afectan a la ingesta de macro y micronutrientes. No es el objetivo de este trabajo analizar las peculiaridades dietéticas del alcohólico pero sí comentaremos brevemente algunos aspectos que pueden tener interés:

- **Proteínas:** en el alcohólico severo tanto el tener una ingesta proteica insuficiente como el efecto del alcohol sobre el metabolismo proteico condiciona un peor pronóstico. Así, por ejemplo, existe una disminución de los aminoácidos ramificados en plasma debido tanto a un incremento en la captación tisular y/o en su catabolismo como a un descenso en la producción de los mismos (Blonde-Cynober et al., 1999). La ingesta crónica de alcohol causa también alteración en la absorción hepática de aminoácidos y en la síntesis de proteínas, como proteínas implicadas en la coagulación o a la albúmina, además de un incremento en el catabolismo en el tracto intestinal debido a un aumento en la regeneración celular (Lieber C.S., 2000; Bode C. y Bode J.C., 2003; Stickel et al., 2003).

- **Lípidos:** se compromete el metabolismo lipídico debido a un exceso de reductores equivalentes (como el NADPH) y un deterioro en la oxidación de los triglicéridos con el consiguiente depósito de grasa en el hepatocito e incremento de niveles de triglicéridos en sangre (Müller et al., 1992; Stickel et al., 2003; Guglielmi et al., 2005).

- **Carbohidratos:** en el alcohólico cirrótico se produce resistencia periférica a la insulina de forma temprana (Bunout D., 1989) condicionando un descenso de la capacidad de transporte de glucosa a las células musculares y del metabolismo no oxidativo de glucosa en el músculo esquelético (Selberg et al., 1993). Esto genera una disminución de la producción de glucógeno mientras se conserva la formación anaeróbica de lactato metabólicamente ineficiente. Hasta en aproximadamente el 30% de los pacientes alcohólicos cirróticos se desarrolla diabetes insulín-dependiente, que constituye un factor indicador de mal pronóstico (Bianchi et al., 1994; Stickel et al., 2003).

Otros micronutrientes como vitaminas hidró y liposolubles y oligoelementos también ven alterada su absorción y su metabolismo en el paciente alcohólico (World et al., 1985). Así, es muy frecuente el déficit de tiamina (vitamina B1), presente en al menos el 80% de los pacientes que consumen crónicamente alcohol a dosis elevadas, implicada en la patogenia de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff y cuya deficiencia, severa y mantenida en el tiempo, puede dar lugar a la disminución de actividad de complejos enzimáticos implicados en el metabolismo energético cerebral, como la α -cetoglutarato deshidrogenasa, con acumulación de lactato y desencadenar muerte neuronal (Butterworth R.F., 1989; Butterworth et al., 1993). También puede medirse la actividad de esta enzima en eritrocitos como marcador marginal del déficit de tiamina en estos pacientes (Rooprai et al., 1996). Este daño neuronal suele ser reversible con la reposición de tiamina a dosis altas (Thomson A.D. y Marshall E.J., 2006; Rees E. y Gowing L.R., 2013) –aunque realmente sólo la repercusión motora y de la consciencia, pero no la psiquiátrica- pero no existe suficiente evidencia clínica de

cuál es la dosis, frecuencia o duración óptima del tratamiento (Day et al., 2004). El déficit de tiamina también se ha objetivado en diferentes patologías como la hiperemesis gravídica (Indraccolo et al., 2005), la anorexia y cirugía bariátrica (Singh S. y Kumar A., 2007), entre otras.

El déficit de ácido fólico es otra alteración frecuente en el alcohólico, conocida desde hace varias décadas (Wu et al., 1975; Halsted et al., 2002). De hecho, hasta un 60% de los alcohólicos presentan niveles bajos de ácido fólico sérico y de ácido fólico en hematíes (Glória et al., 1997). Este hecho se debe tanto a un deterioro de la absorción intestinal (Bode C. y Bode J.C., 2003), a la alteración del depósito y de la activación metabólica del folato (Hidioglou et al., 1994; Horne D.W. y Holloway R.S., 1997). Asimismo, se ha descrito circulación enterohepática del folato anómala (Fernández et al., 1998 y 2000) y un aumento en la excreción urinaria del mismo (Russel et al., 1983; McMartin et al., 1986; Stickel et al., 2003). La coenzima activa de la vitamina B6, el piridoxal-5'-fosfato, también suele estar disminuida en el paciente alcohólico por alteraciones metabólicas con el acetaldehído (Lumeng L. y Li T.K., 1974; Fonda et al., 1989).

Un hecho bien conocido es que el alcohólico presenta déficit de vitamina A (Lieber C.S., 2003) y la interacción del alcohol con el metabolismo de la vitamina A (retinol), afectándolo a todos sus niveles. La consecuencia clínica común es la pérdida de visión nocturna, que generalmente es leve aunque puede llegar a evolucionar hasta xeroftalmia o incluso ceguera (Roncone D.P., 2006). Se ha descrito que la vitamina A y la proteína fijadora del retinol están disminuidas en el suero del paciente alcohólico (Leo M.A. y Lieber C.S., 1982), lo que ha sido confirmado en estudios con animales (Leo et al., 1983) y se constata este descenso en aquellos pacientes con hepatopatía. Esta última observación es importante porque a pesar de que se conserven niveles normales en plasma, los depósitos hepáticos están disminuidos en el paciente alcohólico. Asimismo, se ha encontrado disminución de los niveles de retinoides en los hepatocitos y en las células estrelladas (Clugston R.D. y Blaner W.S., 2012). Su metabolismo, que incluye un descenso de la absorción, un aumento de la degradación en

el hígado y un aumento en la movilización del retinol desde el hígado hacia otros órganos (Leo M.A. y Lieber C.S., 1999). Por otro lado, el consumo de alcohol puede potenciar la hepatotoxicidad de la vitamina A mediante la inducción de la isoenzima 2E1 del citocromo P450 que conlleva a la formación de metabolitos polares hepatotóxicos derivados de los retinoides. La persistencia en el consumo de alcohol puede perpetuar este proceso y aumentar el riesgo de proliferación celular hepática y extrahepática y la carcinogénesis (Liu et al., 2001). Además, se ha visto en estudios realizados en ratas que la disminución de niveles de ácido retinóico en hígado puede contribuir a la carcinogénesis hepática inducida por el alcohol y que la suplementación dietética de este déficit disminuye este efecto (Chung et al., 2001).

Se debe destacar también que en el alcohólico crónico se han descrito alteraciones de otros micronutrientes, por ejemplo, característicamente presentan una hiperhomocisteinemia (Cravo et al., 1996) y ésta sirve como indicador funcional de las vitaminas implicadas en su metabolismo como son el ácido fólico, vitamina B6 (Diehl et al., 1987) y la vitamina B12 que habitualmente están disminuidas en estos pacientes. No obstante, es posible que en el alcohólico exista un déficit funcional de la vitamina B12 ya que puede encontrarse clínica de déficit de B12 con niveles normales de esta vitamina (Fragaso et al., 2010). Se debe recordar también en este sentido que a veces la determinación automatizada de vitamina B12 da resultados erróneos (se encuentran déficits de todas las vitaminas del grupo B, vitamina C y E (implicadas en los mecanismos antioxidantes, como se señaló en el apartado de estrés oxidativo) y K (Iber et al., 1986).

La disminución de vitamina D juega un papel importante pues se sabe que tiene múltiples funciones a nivel esquelético y muscular y que el hígado es el principal órgano implicado en su metabolismo (Putz-Bankuti et al., 2012; Lim et al., 2012). La prevalencia del déficit de vitamina D es muy alta en pacientes afectados de hepatopatía crónica, llegando a ser incluso de hasta un 92% (Arteh et al., 2010). El etanol ejerce un profundo efecto en la homeostasis y en el metabolismo de la vitamina D. Muchos autores (Turner et al., 1988; Laitinen y Välimäki, 1991; Lindholm et al., 1991; Santori

et al., 2008, entre otros) en estudios que se diseñaron para analizar las alteraciones relacionadas con el alcohol en el metabolismo óseo encuentran niveles disminuidos de 25-hidroxivitamina D3 (25OH Vitamina D) y/o niveles bajos de 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)₂ vitamina D) en animales tratados con etanol o en pacientes alcohólicos. Además de los posibles efectos que ejercen la disminución de la ingesta de vitamina D (Manari et al., 2003), la síntesis y/o la absorción de la misma, todos ellos derivados directa o indirectamente del etanol o del peculiar estilo de vida del paciente alcohólico (Pitts y Van Thiel, 1986), recientemente se ha visto que el alcohol deteriora la capacidad de producción renal de 1,25 (OH)₂ vitamina D afectando tanto a la síntesis como por inactivación metabólica de la 1,25 (OH)₂D₃ (Shankar et al., 2008). Este efecto se relaciona con el incremento del estrés oxidativo inducido por el alcohol y condiciona descenso de niveles plasmáticos de la de la 1,25 (OH)₂ vitamina D.

El déficit de vitamina D en el paciente alcohólico puede afectar a todos los niveles de su economía, principalmente al hueso, ya que el alcohólico crónico está muy predispuesto a sufrir fracturas óseas (alto índice de caídas en estado de embriaguez). En un estudio previo de nuestro grupo encontramos que los niveles de Vitamina D estaban significativamente más bajos en el grupo de alcohólicos con fracturas que en los que no habían tenido fracturas óseas y que dichos pacientes tenían peor estado nutricional y hábitos alimenticios erráticos (González Reimers et al., 2011); y al músculo donde existe evidencia de que niveles disminuidos de vitamina D se relacionan con atrofia de fibras musculares y con alteración de los niveles de enzimas musculares que tienen capacidad antioxidante, lo que puede jugar un papel importante en el desarrollo de la miopatía alcohólica (González Reimers et al., 2010).

Merecen mención especial los oligoelementos y su déficit en el paciente alcohólico malnutrido. Elementos traza como el selenio, el zinc o el cobre son cofactores de enzimas antioxidantes que tienen una importante función intentando contrarrestar el estrés oxidativo, pudiendo influir en la supervivencia del paciente (Berger M.M. y Chioléro R.L., 2007). También el magnesio puede estar disminuido en el paciente alcohólico (Maillot et al., 2001). Se encuentran niveles característicamente

bajos de selenio en estos pacientes (Tanner et al., 1986; González Reimers et al., 2009) y dichos niveles séricos disminuidos se relacionan con mayor mortalidad (González Reimers et al., 2008). También los niveles de zinc están por debajo del límite inferior de la normalidad (Wu et al., 1984). Con respecto al cobre, niveles elevados de este metal en el hígado se relacionan con datos de gravedad de la hepatopatía alcohólica, al igual que una excreción urinaria elevada de hierro, zinc y cobre (Rodríguez Moreno et al., 1997).

Es importante destacar que en pacientes que consumen alcohol se evidencia que tanto el alcohol como la malnutrición, presente habitualmente en estos pacientes, fomentan el aumento de la inducción del citocromo P-450 hepático (CYP2E1, CYP4A1 mRNA y apoproteínas) y su actividad, estando acompañado todo este fenómeno de un incremento del estrés oxidativo (Baumgardner et al., 2007). Otros autores han encontrado que en la desnutrición tipo Kwashiorkor existe un descenso marcado de la proporción de ácidos grasos poliinsaturados en plasma así como de fosfolípidos de hematíes. Por otro lado, hay un incremento de productos de peroxidación lipídica como el malondialdehído y el hexanal. Todo esto sugiere que el mayor o menor grado de peroxidación lipídica está fuertemente relacionado con la gravedad de la malnutrición tipo Kwashiorkor (Lenhartz et al., 1998). Con el aumento de peroxidación lipídica también hay un descenso marcado de antioxidantes, como la Vitamina C y la E (Krajcovicová-Kudlácková et al., 2004) y de las concentraciones de glutatión en eritrocitos (Jackson A.A., 1986). Por tanto, se puede concluir que la malnutrición condiciona un descenso de mecanismos antioxidantes, como el glutatión (con múltiples funciones en los tejidos) con mayor predisposición al estrés oxidativo lo que constituye un hecho clínicamente relevante (Bray y Taylor, 1993; Grattagliano et al., 2000; Reid y Jahoor, 2001).

Así, la malnutrición en el paciente alcohólico tiene múltiples causas y potencia el estrés oxidativo y la lesión orgánica a cualquier nivel que ya causa el alcohol por sí mismo.

Puede existir también déficit de vitamina C, (frecuentes estos dos últimos en el paciente alcohólico) u otras vitaminas hidrosolubles en estas situaciones (Baines M., 1978). El déficit de minerales es frecuente en relación con la disminución de masa corporal y de líquido extracelular, pero el potasio, el magnesio y el fósforo pueden perderse de forma desproporcionada en relación a la masa magra por salida de sus depósitos intracelulares. De hecho, la hipofosfatemia aparece frecuentemente en pacientes ingresados y suele ser secundaria a los desplazamientos intracelulares rápidos de fosfato en pacientes caquéticos o consumidores de alcohol en tratamiento con sueros glucosados. Esto puede tener consecuencias múltiples, alguna de ellas muy grave como la insuficiencia cardiopulmonar aguda.

6.6.-Valoración del estado nutricional.-

Si el grado de desnutrición es importante, con la simple inspección del paciente se hace el diagnóstico de malnutrición proteicoenergética. No obstante, en otros muchos casos es preciso hacer una evaluación de factores de riesgo (como por ejemplo el alcoholismo) además de una exploración física dirigida hacia la valoración del estado nutricional. Puede realizarse también un estudio antropométrico y pruebas de laboratorio. Por tanto, para una valoración completa y correcta del estado nutricional es necesario:

Anamnesis:

Se debe realizar una anamnesis enfocada a la nutrición, preguntar al paciente cuál es su peso habitual y dejar constancia del peso que presente en cada revisión clínica. Hay que tener en cuenta que el paciente con sobrepeso u obeso puede tener también malnutrición y que el peso corporal y los cambios de éste influyen en el pronóstico.

Es importante identificar factores de riesgo de malnutrición como el alcoholismo o abuso de fármacos con propiedades anticatabólicas, enfermedades concomitantes

(como la anorexia) o estados hipermetabólicos (fiebre prolongada o traumatismo). Además, se debe preguntar la ingesta y la tolerancia de los nutrientes, si tiene síntomas gastrointestinales (como diarrea) y el estado funcional del paciente.

En el caso de que el paciente sea consumidor de alcohol a dosis tóxicas es importante valorar sus hábitos alimenticios (cuántas comidas hace al día, el tipo de alimentos que ingiere, si come en su casa o en el bar) y su situación social para identificar al alcohólico en riesgo de malnutrición.

Exploración física:

Es necesaria una exploración física completa, pero debe enfocarse a valorar la pérdida de tejido graso y músculo. También es importante valorar el abdomen para descartar visceromegalias y ascitis, la piel, el pelo, las mucosas y las extremidades, donde es relevante objetivar la presencia o no de edemas, pues tanto éstos como la ascitis alteran la interpretación del peso y puede ser indicativa de la presencia de malnutrición proteicoenergética. Es importante también además de pesar al paciente, medir la estatura. Esta valoración tiene importancia si existe una osteopatía metabólica subyacente, en la que el paciente pierde altura.

La pérdida de tejido graso y de tejido muscular puede evaluarse con la escala de valoración nutricional subjetiva (Hernández Plasencia et al., 1991): que consiste en lo siguiente: se realiza un examen de:

- Bola de Bichat: se considera la pérdida de volumen graso en las mejillas, lo que suele hacer que el hueso maxilar resalte más.
- Músculo temporal: se valora la pérdida de relleno de la fosa temporal y el resalte del arco zigomático.
- Masa muscular de miembros superiores: mediante palpación se valora la cantidad de músculo.

- Masa muscular de miembros inferiores: similar al anterior, en miembros inferiores.
- Grasa subcutánea abdominal: valora el volumen de grasa mediante palpación.

La puntuación va desde 0 a 2 en cada región valorada, siendo 0 cuando es normal, 1 cuando es leve y 2 si existe atrofia marcada. Tras la evaluación se calcula la suma total. Así definimos el estado nutricional subjetivo basado en la suma de estos valores siendo normal (de 0 a 2), malnutrición moderada (de 3 a 4) y malnutrición intensa (de 5 a 10).

Evaluación antropométrica y de la composición corporal.

Las medidas antropométricas proporcionan información útil sobre la masa muscular y sobre las reservas grasas del organismo. Son, además del peso y la talla, las siguientes:

- **Índice de masa corporal:** es una manera rápida en clínica de evaluar el exceso o defecto de peso. Descrita por el estadístico belga L.A.J. Quetelet (también denominado índice de Quetelet), consiste en dividir el peso en kilos entre la estatura en metros cuadrados, obteniéndose un índice con unidades de Kg/m^2 . Un aspecto a destacar con este índice es que no tiene en cuenta las diferencias de envergadura del esqueleto. Además, no hay que olvidar que, aunque el peso es un buen indicador de malnutrición, está sujeto en muchas ocasiones a variaciones debidas a cambios de hidratación y a la presencia de edemas o ascitis. El IMC se relaciona con la mortalidad y esta asociación tiene forma de curva en J (Engeland et al., 2003; Jee et al., 2006; Berrington de Gonzalez et a., 2010).

	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
< 18,5 Kg/m ²	Deficiencia ponderal
18,5 – 24,99 Kg/m ²	Normal
25 – 29,99 Kg/m ²	Sobrepeso
>30 Kg/m ²	Obeso: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 30-34,99 Kg/m²: Obeso tipo 1. ▪ 35-39,99 Kg/m²: Obeso tipo 2. ▪ > 40 Kg/m²: Obeso tipo 3.

- **Pliegue cutáneo tricipital (PCT):** se mide con un lipocalibrador de presión constante (valores normales: 12 mm en el hombre y 25 mm en la mujer de edades comprendidas entre los 25 y los 75 años). Es útil para hacer un cálculo estimado de las reservas grasas porque aproximadamente la mitad de la grasa corporal suele estar en el plano subcutáneo y, por regla general, expresa con bastante fidelidad el nivel global de grasa. Así, por ejemplo, se considera que un paciente tiene riesgo de padecer malnutrición si el pliegue cutáneo tricipital es inferior al 50% del normal o que una medida menor a los 3 mm de espesor se corresponde con una disminución casi total de las reservas. Es importante también para diferenciar entre la masa grasa y la masa muscular.

- **Perímetro braquial (PB):** se mide con la ayuda de una cinta métrica a mitad del brazo y refleja de forma grosera la cantidad de masa muscular periférica del individuo. Este parámetro varía según una serie de factores como el hueso, el paquete vasculonervioso, la propia masa muscular, la piel y la grasa subcutánea y la proporción de los tres últimos está determinada por el estado nutricional. Cuando existe atrofia muscular el contenido en agua, tejido colágeno y lípidos es mayor que en el músculo normal hecho que puede

condicionar que esta técnica valore al alza la masa muscular en pacientes malnutridos.

- **Circunferencia muscular del brazo (CMB o MAMC –mid arm muscle circumference-):** se determina a partir del perímetro braquial y el pliegue cutáneo tricipital. Suele emplearse para estimar la masa de músculo de fibra estriada. Se emplea la siguiente ecuación:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{PB (cm)} - [2 \cdot 0,314 \cdot \text{PCT (mm)}]$$

- **Área muscular del brazo (AMB o MAMA –mid arm muscle area):** definida por Blackburn et al (1977), toma en consideración el promedio del área ósea del brazo y parece ser mejor para valorar la cantidad absoluta de músculo en el brazo. Se calcula utilizando los dos parámetros anteriores mediante la siguiente fórmula:

$$\text{MAMA: } (\text{PB} - \pi \cdot \text{PCT})^2 / 4 \cdot \pi$$

En la determinación del MAMA es necesario restar 10 en hombres y 6,5 en mujeres. Estas medidas antropométricas se han utilizado por múltiples autores para valorar el estado nutricional de diferentes situaciones clínicas, como el alcoholismo (Simko et al., 1982; Romero et al., 1994; Thuluvath P.J. y Triger D.R., 1994; Santolaria-Fernández et al., 1995; Santolaria et al., 2000; Panagaria et al., 2006).

- **Dinamometría:** mide la fuerza de la mano, y puede evaluarse fácilmente con un dinamómetro. Es un indicador útil y no invasivo de la masa muscular esquelética. Se trata de un parámetro cada vez con mayor relevancia clínica, de hecho, múltiples autores la consideran como un predictor de complicaciones postoperatorias, mortalidad, deterioro funcional (Guo et al., 1996; Bohannon R.W., 2001) y marcador del estado nutricional (Norman et al., 2011).

- **Análisis de la composición corporal total:** la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA) es una técnica rápida no invasiva que permite medir la densidad mineral ósea, la mineralización ósea total y regional, la masa magra y la masa grasa. Desde su introducción hace poco más de dos décadas (Cullum et al., 1989; Mazess et al., 1989) su uso clínico para valorar la presencia de osteopenia u osteoporosis se ha generalizado y también está muy extendida como herramienta para analizar la composición corporal total. La DEXA tiene actualmente en la práctica clínica múltiples utilidades, como identificar osteoporosis en diferentes patologías como en mujeres postmenopáusicas con fragilidad importante (Blake G.M. y Fogelman I., 2007; Queally et al., 2012), en pacientes con infección VIH (Negredo et al., 2012), para valorar el riesgo vascular asociado a la grasa en pacientes obesos (Perlemuter et al., 2008), para estudiar la composición corporal en pacientes en hemodiálisis y su relación con la mortalidad (Kato et al., 2003), y en el paciente alcohólico tanto para estudiar la masa ósea (Chon et al., 1992; Santolaria et al., 2000; González Reimers et al., 2005) como para estudiar la masa magra y la masa grasa (Prijatmoko et al., 1993; Riggio et al., 1997; Addolorato et al., 2000; González Reimers et al., 2008; Martín González et al., 2011). Este análisis recoge, además de la masa ósea, la masa grasa y la masa magra del tronco, de ambos brazos y piernas y la total. Para minimizar el efecto de la ascitis y del edema en los cirróticos esta prueba debe realizarse en situación de estabilidad clínica de estos pacientes. Sin embargo, la persistencia de la sobrecarga de líquidos en muchas ocasiones no puede descartarse por completo.

Determinaciones de laboratorio.-

La concentración plasmática de las proteínas totales disminuye en la malnutrición protéica pero también pueden ocurrir alteraciones de estas proteínas en múltiples circunstancias como en cirugía, quemaduras o deshidratación. Por tanto, la hipoalbuminemia no es sinónimo de malnutrición ya que puede verse alterada por

defecto en la síntesis (insuficiencia hepática), expansión del volumen extracelular, sobrecarga salina, lesión de la membrana capilar en relación a un foco infeccioso,...Además, en el caso de la malnutrición de tipo marasmático las concentraciones no varían hasta fases avanzadas, por lo que determinar sistemáticamente estas proteínas más que para realizar el diagnóstico sirve para evaluar la evolución del proceso clínico (hepatopatía, sepsis, etc.).

No obstante, y a pesar de lo descrito en el apartado anterior, sigue utilizándose la determinación de proteínas sérica como aproximación a la valoración del estado nutricional y pueden aportar información útil si se interpreta en el contexto adecuado. Las proteínas que más se usan son la albúmina, la prealbúmina y la proteína fijadora del retinol (PFR). Tienen semividas diferentes, así la semivida de la albúmina es de 21 días, mientras que la de la prealbúmina es de 2 días y la de la PFR de 12 horas. De esta manera se puede objetivar sus cambios con mayor rapidez midiendo la PFR o la prealbúmina.

La disminución de albúmina sérica puede alterar también la interpretación de las concentraciones plasmáticas de oligoelementos o minerales, por ejemplo, generando un descenso falso de calcio o magnesio.

Por otro lado, existen índices para estimar la masa muscular como el cociente entre la creatinina urinaria (mg) durante 24 horas y la estatura (cm), entre otros, pero son índices poco utilizados ya que la excreción de creatinina en orina baja en la insuficiencia renal y puede variar según ciertos condicionantes como la cantidad de proteínas ingeridas en la dieta, el ejercicio, los traumatismos, etc.

7.- Alteraciones del sistema inmune en la hepatopatía alcohólica.-

Es un hecho conocido y aceptado de forma unánime que el alcoholismo crónico se acompaña de alteraciones del sistema inmune que propicia múltiples consecuencias patológicas en estos enfermos.

Secuencialmente y desde un punto de vista patogénico el primer fenómeno en el que intervienen las citoquinas en el paciente alcohólico es la producción de TNF α e IL-1 β por la célula de Kupffer estimulada tras la llegada de antígenos intestinales al hígado como consecuencia del incremento de la permeabilidad intestinal. Este aumento de TNF, como se comentó previamente, activa de forma autocrina a la propia célula de Kupffer, a hepatocitos, células endoteliales y monocitos hepáticos amplificando la respuesta inflamatoria y conduciendo a la necrosis hepatocitaria y a la peroxidación lipídica.

Recientemente se ha visto que la llegada de lipopolisacárido derivado de los gran negativos a la célula de Kupffer tiene además una serie de repercusiones sistémicas cuya importancia potencial esta aún en estudio. Así se observó que una única inyección de LPS puede activar la producción local de TNF por parte de la microglia cerebral y generar daño neuronal e inhibir la regeneración neuronal (Qin et al., 2008). Este fenómeno puede tener importancia en las alteraciones cognitivas y la atrofia cerebral del alcohólico compulsivo (binge drinker), ya que al parecer la secreción excesiva de TNF por parte de la microglía persiste para concatenarse con el siguiente episodio de consumo excesivo. En efecto, la persistencia de niveles elevados de TNF en el cerebro es mayor que la detectada en el hígado.

Existen también datos que sugieren que el TNF juega un papel relevante en el pulmón (Fukui H., 2005). Se ha aducido que esta liberación “crónica” de pequeñas cantidades de TNF, al aumentar la permeabilidad vascular a nivel del alveolo, puede participar en el aumento de la frecuencia y la severidad de la neumonía del alcohólico (Brown et al., 2001; Joshi P.C. y Guidot D.M., 2007).

Parece por lo tanto que en el alcohólico crónico, sin que existan procesos infecciosos intercurrentes, se observa un incremento ligero pero persistente de los niveles de TNF. Su importancia en el estado nutricional puede ser relevante, como lo puede ser también su contribución al desarrollo de la esteatosis hepática. Se conoce que uno de los efectos del TNF es provocar resistencia insulínica, ejerciendo en este sentido un efecto antagónico al de la adiponectina. Así, el TNF promueve la movilización de ácidos grasos hacia el hígado, lo que es un factor patogénico de la esteatosis hepática al tiempo que acelera la pérdida de la reserva grasa: contribuye de esta manera a que aparezca una nutrición de tipo marasmático pero en la que aparece una resistencia insulínica, muchas veces acompañada de un hiperinsulinismo (Huang et al., 2013), debido a los efectos directos del TNF en este sentido.

También como se comentó previamente en el paciente alcohólico la propia peroxidación lipídica o el mero efecto del acetaldehído pueden generar neoantígenos, de tal manera que existe un componente autoinmune en la patogenia de la hepatopatía alcohólica. Estos neoantígenos estimulan a los linfocitos T. Son varios los autores que han estudiado el perfil de citoquinas que se observa en la hepatopatía alcohólica existiendo cierta disparidad en cuanto a los resultados pero observándose en general lo siguiente:

- Existe en primer lugar una activación de los linfocitos Th1 con aumento de producción de interferon gamma (Laso et al., 1999).
- Más tarde, quizá porque aparezca el fenómeno conocido como “resistencia/agotamiento” a la IL-12 se produce un incremento de las citoquinas derivadas de los Th2, es decir, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 (Latif et al., 2002; Koyasu S. y Moro K., 2011). Aún cuando existen datos contradictorios con respecto al papel de la IL-4 (en algún estudio parece ser insulinsensibilizante que promotor de la insulín-resistencia) otros autores encuentran que está elevada en los síndromes metabólicos,

guardando una relación inversa con la adiponectina y directa con el HOMA y la PCR (Surendar et al., 2011).

OBJETIVOS

OBJETIVOS:

Por todo lo dicho, el consumo crónico de alcohol puede jugar un papel relevante en el estado nutricional y éste a su vez ser un condicionante de la mortalidad del alcohólico crónico. Partiendo de estos hechos hemos planteado el presente trabajo con los siguientes objetivos.

1. Analizar la mortalidad global a largo plazo del paciente alcohólico ingresado en un servicio de Medicina Interna.
2. Analizar las causas de muerte.
3. Analizar la relación del estado nutricional al ingreso de pacientes alcohólicos con la mortalidad a medio plazo.
4. Analizar qué factores –función hepática, consumo de alcohol, hábitos alimenticios, reacción inflamatoria- pueden condicionar el estado nutricional de estos pacientes.
5. Analizar si los cambios del estado nutricional seis meses más tarde tienen valor pronóstico.
6. Analizar el efecto de la abstinencia alcohólica sobre los cambios en el estado nutricional.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Descripción de la muestra.-

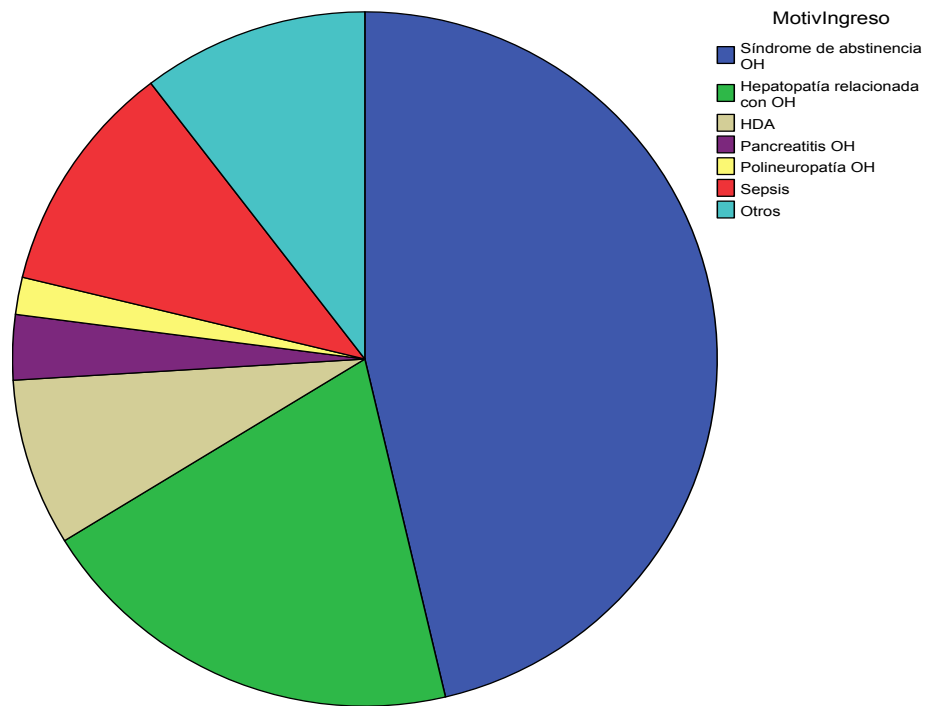
Hemos incluido 240 pacientes alcohólicos, de 52,42 +/- 11,08 años de edad. 210 eran varones y 30 mujeres, de edades medias similares y bebedores de grandes cantidades de alcohol (en general, más de 150 gramos / día) durante períodos prolongados de tiempo (más de 15 años). Como vemos en la tabla 1 no hubo diferencias significativas entre varones y mujeres en ninguno de las variables mencionadas. 156 pacientes eran fumadores, no existiendo diferencias en el IPA entre varones y mujeres, siendo en cualquier caso elevado en ambos sexos (tabla 1).

Tabla 1:

	sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	1	210	52,2714	10,94158	,75504
	2	30	52,8000	11,84498	2,16259
tconsumo	1	210	29,3048	9,18353	,63372
	2	30	27,4000	12,70243	2,31914
gramos	1	210	196,2714	77,52035	5,34941
	2	30	186,0667	67,13082	12,25635
ipa	1	141	40,1667	26,81069	2,25787
	2	15	33,5333	14,48579	3,74021

Los pacientes ingresaron por síndrome de abstinencia alcohólica en 80 casos (habiendo debutado con crisis convulsivas en 39 casos); en 73 casos por descompensación de hepatopatía alcohólica (hepatitis aguda alcohólica, ascitis, encefalopatía); sepsis en 24 casos, hemorragia digestiva alta 18 casos; pancreatitis aguda alcohólica 7 casos; polineuropatía 4 casos y otras causas, 22 casos. El motivo de ingreso está representado en la figura 1:

Figura 1:



Como grupo control incluimos 130 voluntarios sanos no bebedores, extraídos en su mayor parte del personal sanitario del Hospital Universitario de Canarias. La edad media (50,65 +/- 11,01) era similar a la de los pacientes ($t = 1,44$; $p = 0,15$). Tampoco había diferencias en la distribución de sexos: 15 mujeres en el grupo control de un total de 130 individuos frente a 29 pacientes alcohólicas de un total de 240 ($\chi^2 = 0,03$; $p=0,87$).

Los pacientes fueron seguidos en las consultas externas del servicio de Medicina Interna a intervalos de seis meses a un año durante una mediana de 39 meses (Rango Intercuartílico 24-86,5 meses) oscilando el seguimiento entre menos de 1 mes (aquellos que fallecieron a los pocos días del ingreso) y 100 meses.

2.- Datos generales de los pacientes.-

- Edad.

- Sexo.

- Cantidad media diaria de consumo de alcohol, que se calculó en gramos a través de la siguiente fórmula: Gramos de alcohol= Mililitros de la bebida x graduación alcohólica (%) x 0,8. Si el paciente consumía varias bebidas se hacía el cálculo para cada bebida por separado y posteriormente se sumaban. Este cálculo se realizó en la primera entrevista clínica con el paciente.

- Tabaquismo e índice de paquetes / año mediante la fórmula IPA= nº cigarrillos diarios x años de tabaquismo/20.

- Comorbilidad: se recogió toda la patología subyacente que tuviese el paciente, como insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias, etc.

- Se recogió datos epidemiológicos tales como consumo de alcohol en otros miembros de la familia, situación laboral, hábitos alimenticios y apoyo familiar.

- Motivo de ingreso en el servicio de Medicina Interna.

3.- Valoración de la función hepática.-

En todos los pacientes se valoró la presencia de ascitis, encefalopatía y parámetros bioquímicos tales como protrombina, albúmina y bilirrubina. A pesar de que la clasificación de Child-Pugh es en principio aplicable solamente a los cirróticos, pero con el fin de tener una valoración global de la severidad de la hepatopatía, se calculó el índice de Child-Pugh en todos los pacientes, clasificándolos posteriormente en tres grupos (Child-Pugh A 5-6; Child-Pugh B 7-9; Child-Pugh C 10-15).

Además, se realizó una evaluación clínica y analítica global que incluyó:

- Presencia de otros datos clínicos sugestivos de cirrosis hepática (aparte de encefalopatía y ascitis) como circulación colateral, esplenomegalia, spiders, ginecomastia y distribución del vello.
- Ecografía abdominal, valorando las características morfológicas del hígado como la presencia de circulación colateral y la esplenomegalia.
- En 13 casos dudosos se realizó además biopsia hepática.

De esta manera, agrupamos a nuestros pacientes en 115 cirróticos y 125 no cirróticos. De los pacientes cirróticos, 61 desarrollaron al menos un episodio de encefalopatía y en 78 pacientes se objetivó ascitis en la exploración física o en pruebas complementarias.

Los cirróticos fueron seguidos cada 6-7 meses en la consulta externa de Medicina Interna y los no cirróticos cada 9 – 12 meses. En cada evaluación, se les practicó nueva valoración clínica, analítica y ecográfica hepática.

Además de lo mencionado se valoraron otros parámetros analíticos como: GGT y VCM (para objetivar la intensidad del alcoholismo), GOT y GPT (para estimar la intensidad de la citolisis), plaquetas (como indicador indirecto del grado de hipertensión portal), FA (para evaluar si existía colestasis). Las muestras de sangre se obtuvieron a las ocho de la mañana tras el ayuno nocturno, realizando a todos los pacientes una analítica de rutina habitual.

Parte de esta sangre (12 cc) se centrifugó para la obtención de suero que se congelaron a -80 grados centígrados para poder determinar posteriormente:

- Productos de peroxidación lipídica como el malonil dialdehído (MDA).
- Niveles séricos de citocinas directa o indirectamente profibrogénicas como la Il-8, Il-6, Il-4, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e Interferón gamma (IFN- γ).
- Testosterona: Mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Siemens) IMMULITE 2000. Sensibilidad de 15 ng/dl (0,5 nmol/l).
- T4 libre: Mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Siemens) IMMULITE 2000. Sensibilidad de 0,25 ng/dl (3,2 pmol/l). Valores esperados 0,89-1,76 ng/dl.
- Cortisol basal: Mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Siemens) IMMULITE 2000. Sensibilidad de 0,2 μ g/dl. Valores esperados 5-25 μ g/dl.
- IGF-1: Mediante inmunoensayo quimioluminiscente (Siemens) IMMULITE 2000. Sensibilidad de 20 ng/ml.

4.- Estado nutricional.-

1) A todos los pacientes se les realizó una valoración nutricional subjetiva siguiendo el método descrito por Santolaria, (Hernández Plasencia et al, 1991) que consiste en lo siguiente: se realiza un examen de:

- Bola de Bichat: se considera la pérdida de volumen graso en las mejillas , lo que suele hacer que el hueso maxilar resalte más..
- Músculo temporal: se valora la pérdida de relleno de la fosa temporal y el resalte del arco zigomático.
- Masa muscular de miembros superiores: mediante palpación se valora la cantidad de músculo.
- Masa muscular de miembros inferiores: similar al anterior, en miembros inferiores.
- Grasa subcutánea abdominal: valora el volumen de grasa mediante palpación.

La puntuación va desde 0 a 2 en cada región valorada, siendo 0 cuando es normal, 1 cuando es leve y 2 si existe atrofia marcada. Tras la evaluación se calcula la suma total. Así definimos el estado nutricional subjetivo basado en la suma de estos valores:

1. Normal de 0 a 2.
2. Malnutrición moderada de 3 a 4.
3. Malnutrición intensa de 5 hasta 10.

A partir de esto se clasificó en tres grupos siendo el grupo 1 los pacientes normo nutridos, grupo 2 los moderadamente nutridos y grupo 3 los mal nutridos.

2) Análisis de la **composición corporal total** mediante absorciometría por rayos X de doble energía (DEXA), sistema Hologic QDR-2000 (software v 5.54), valorando masa magra y masa grasa en brazos, piernas, tronco y total. Esta exploración se le realizó también a 80 controles, de similar edad y sexo al grupo de pacientes.

3) Antropometría: en 128 pacientes se determinó el perímetro braquial medido en el punto medio entre el olécranon y el acromion del brazo dominante, con una cinta métrica y sin deprimir la piel; y el pliegue cutáneo tricipital que también se midió en el mismo brazo y en el mismo punto que el anterior, tomando un pliegue y aplicándole un lipocalibrador de tipo Holtain (de presión constante, 10 g/mm^2 , y esfera graduada hasta 0,2 mm) durante 3 segundos. Este procedimiento se repite dos veces más y se toma como valor definitivo la media aritmética de las tres mediciones.

En 124 pacientes se determinó la dinamometría de mano derecha (o de la mano dominante) mediante el dinamómetro *KLS Martin*.

4) A todos los pacientes se les pesó y se les talló calculando el BMI mediante la siguiente fórmula: $\text{BMI} = \text{peso}/\text{talla}^2$.

A todos los pacientes se les ofertó la posibilidad de realización de una segunda DEXA entre seis meses y un año después de la primera evaluación, solicitud que aceptaron 84 pacientes.

5.- Situación proinflamatoria.-

Se determinaron citocinas proinflamatorias mediante los siguientes test en suero:

- Interleucina 4: determinado mediante inmunoensayo enzimático ELISA con el kit de Inmuno-Biological Laboratories (Hamburgo). Sensibilidad de 1,32 pg/mL.
- Interleucina 6: Immulite ®. Ensayo inmunométrico secuencial con el analizador Immulite. Sensibilidad de 2 pg/mL. Valores esperados desde no detectables hasta 9,7 pg/mL. Rango de calibración: hasta 1000 pg/mL.
- Interleucina 8: Immulite ®. Ensayo inmunométrico quimioluminiscente de dos lugares y fase sólida. Sensibilidad de 2 pg/mL. Valores esperados desde no detectables hasta 62 pg/mL. DPC, Los Ángeles.
- TNF- α : Immulite ®. Ensayo quimioluminiscente en fase sólida. Sensibilidad: 1,7 pg/mL. Rango de calibración: hasta 1000 pg/mL.
- INF- γ : mediante inmunoensayo enzimático ELISA con el kit de immuno-Biological Laboratories (Hamburgo). Sensibilidad de 1,5 pg/mL.

- IL-17: determinada mediante inmunoensayo enzimático ELISA. Sensibilidad de 2 pg/mL.
- Proteína C Reactiva según técnica habitual de nuestro laboratorio.

6.- Productos de peroxidación lipídica:

▪ *Análisis de los niveles séricos de peroxidación lipídica (como malonildialdehído – MDA):*

Los niveles séricos de malonildialdehído (MDA) se determinaron como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS), usando el método analítico descrito por Ohkawa et al. (1979). A un volumen de 0,2 ml de suero, se le añadió 0,2 ml de H₃PO₄ (0,2 M) y la reacción calorimétrica fue iniciada por la adición de 0,025 ml de una disolución 0,11 M de ácido tiobarbitúrico.

Tras este paso, las muestras se llevaron a una temperatura de 90° C durante 45 minutos. Una vez enfriadas, el complejo rosado se extrajo con 0,4 ml de n-butanol, durante 30 minutos en un rotamixer. Las fases, acuosa y de butanol, fueron separadas por centrifugación a 6000 g, durante 10 minutos. A las alícuotas de la fase butanólica, se les determinó su absorbancia a 535 nm, en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hérculas, Ca, USA). La recta de calibración fue preparada usando estándar de MDA (0-20 nmol/mL). Los coeficientes del análisis, tanto intra como inter-ensayo fueron 1,82 y 4,01%, respectivamente. El límite de detección se estableció en 0,079 nmol/mL (blancos + 3 desviaciones estándar) (Ohkawa et al 1979) utilizando el método analítico descrito por Ohkawa et al. (1979) con una absorbancia a una longitud de onda de 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (benchmark Plus, Bio-Rad, Hércules, CA, USA). Sensibilidad de 0,079 nmol/mL.

7.- Análisis estadístico.-

Previamente a la realización de comparaciones estadísticas procedimos a determinar si las variables incluidas en el estudio presentaban una distribución paramétrica o no, según el test de Kolmogorov-Smirnov. Una vez hecho esto procedimos a emplear los siguientes tests:

- Estadística descriptiva del estudio: por medio de la Chi-cuadrado en tablas de contingencia comparamos la asociación entre dos o más variables cualitativas.
- Utilizamos la t de Student y análisis de la varianza con el estadístico SNK para comparar variables cuantitativas (que siguieran una distribución para métrica) entre 2 o más grupos, y la U de Mann-Whitney y el Kruskal-Wallis en aquellos casos en los que la distribución no fuera paramétrica.
- Análisis de correlación de Pearson entre 2 variables cuantitativas, o de Spearman en caso de variables no paramétricas.
- El valor individual de cada parámetro en relación a la supervivencia se analizó mediante curvas de Kaplan y Meyer, log-rank test y test de Breslow. Posteriormente realizamos análisis de regresión de Cox para conocer qué variables guardaban relación independiente con la supervivencia.
- Con el fin de determinar si había un comportamiento diferente entre el punto inicial de inclusión en el estudio y la segunda valoración a los 6 meses de las variables analizadas según hubiera habido abstinencia o no, o el paciente falleciera posteriormente o no, utilizamos el modelo lineal general para medidas repetidas.

RESULTADOS

RESULTADOS:

I.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA EN EL MOMENTO DE LA INCLUSIÓN.

a) Pacientes.-

Como comentábamos previamente, los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 39 meses, con un rango oscilante entre 0-100 (0 que se corresponde con aquellos que fallecieron en el ingreso donde se incluyeron).

Durante este período 17 pacientes no acudieron a controles posteriores por lo que los calificamos como “perdidos”.

A todos los pacientes que acudieron a la revisión a los seis meses se les volvió a recoger todos los datos generales y parámetros antropométricos ya valorados en el primer ingreso, así como si habían dejado de consumir alcohol o no. Además, se les ofertó la realización de un segundo estudio densitométrico, al que fueron sometidos finalmente 100.

Así, de los pacientes que aceptaron la realización de este segundo análisis habían dejado de consumir alcohol 21 pacientes (18 varones y 3 mujeres) mientras que 79 pacientes seguían consumiendo alcohol (68 hombres y 11 mujeres), no existiendo asociación significativa entre abstinencia y sexo (tabla 2) .

Tabla 2:

		sexo		Total
		1	2	
Abstinen2ªDexa	1,00	18	3	21
	2,00	68	11	79
Total		86	14	100

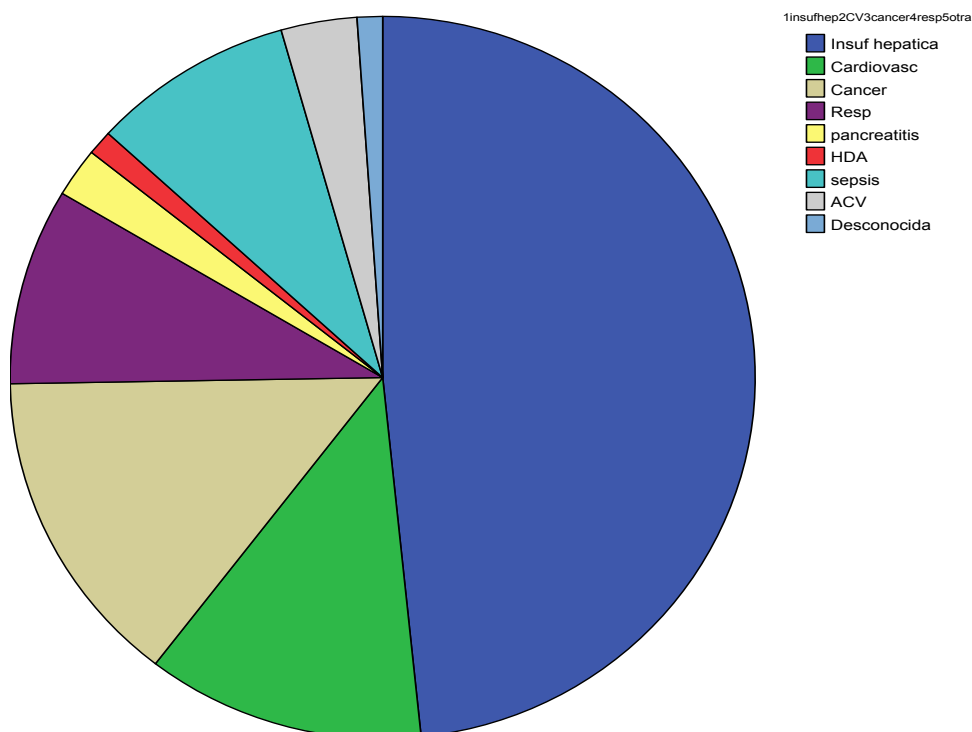
Del resto de pacientes fallecieron 91 durante el periodo de seguimiento citado, es decir un 40,81%, no existiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres (41,84% en varones y 33,33 % en mujeres, $\chi^2= 0,71$, $p= 0,40$) (tabla 3).

Tabla 3:

		sexo		Total
		1	2	
fallecierto	1,00	82	9	91
	2,00	114	18	132
Total		196	27	223

En el seguimiento a largo plazo, se objetivó que 44 pacientes fallecieron por insuficiencia hepática, 13 debido a neoplasias, 11 muertes se asociaron a causa cardiovascular, 8 a sepsis, 8 fallecieron por complicaciones derivadas de problemas respiratorios, 3 pacientes por ictus, 2 por pancreatitis, 1 por hemorragia digestiva alta y 1 por causa desconocida (figura 2).

Figura 2:

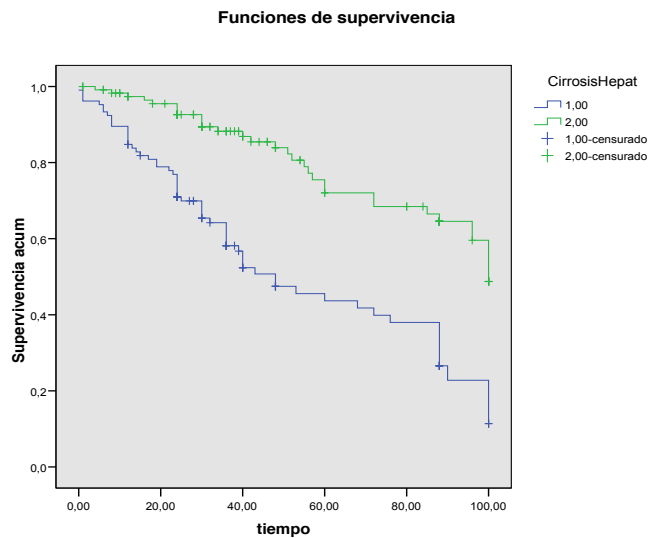


Como es lógico, encontramos una relación de la mortalidad con los parámetros clásicos de función hepática, como se ve en las siguientes figuras:

Función hepática:

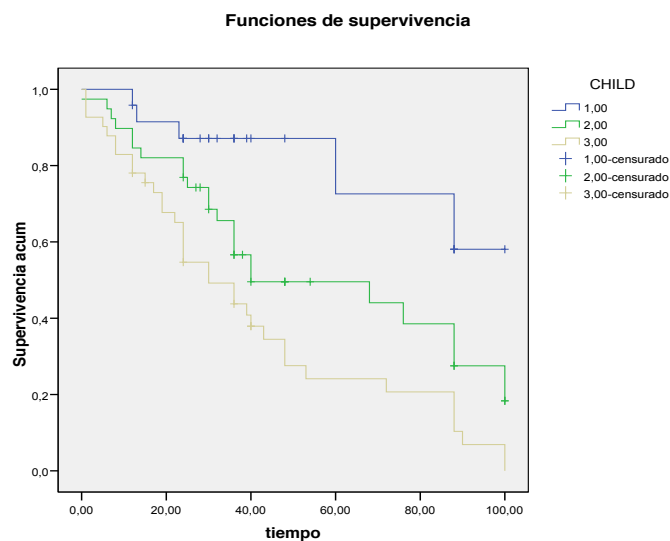
Clasificando nuestros pacientes en cirróticos y no cirróticos observamos que la mortalidad fue significativamente superior en el grupo de cirróticos Log Rank 30,83 ($p < 0,001$); Breslow 28,95 ($p < 0,001$) (figura 3).

Figura 3:



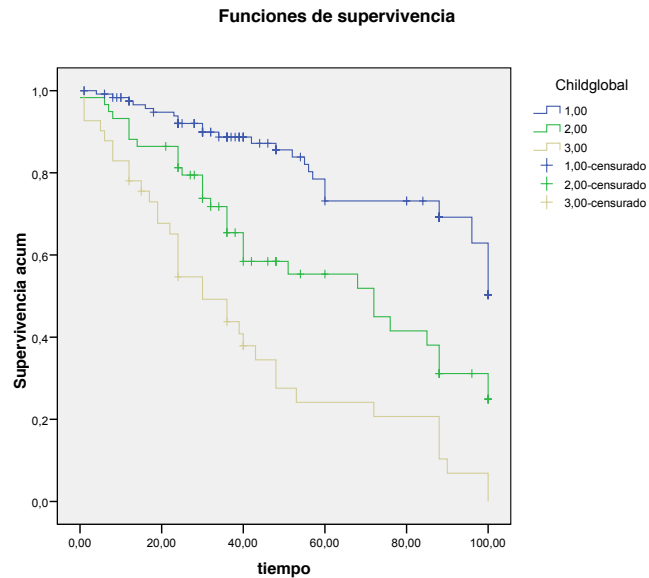
Clasificando a estos cirróticos según la escala de Child vemos que también aparecían diferencias significativas (Fig 4) en los tres grupos. Log Rank 16,01 ($p < 0,001$); Breslow= 11,83 ($p=0,003$).

Figura 4:



Si clasificamos a todos los pacientes según la escala de Child (sean cirróticos o no) objetivamos que existen diferencias significativas en los 3 grupos: Log Rank 59,28 ($p < 0,001$); Breslow= 49,88 ($p < 0,001$) (figura 5).

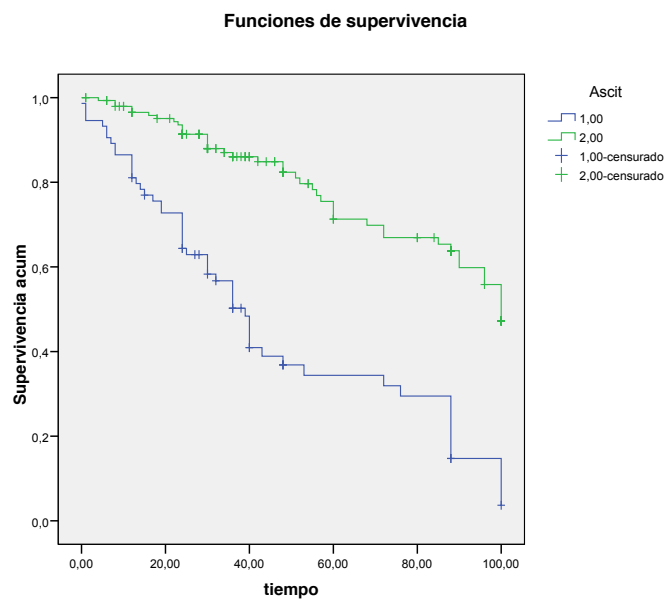
Figura 5:



En efecto, si consideramos los parámetros individuales que componen la escala de Child vemos que:

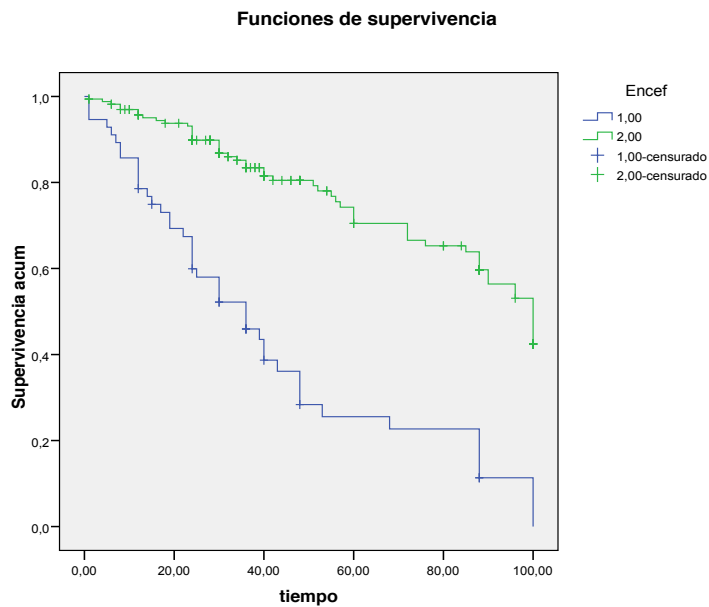
- 1) La ascitis se asoció a peor supervivencia: Log Rank 50,82 ($p < 0,001$); Breslow 45,11 ($p < 0,001$) (figura 6).

Figura 6:



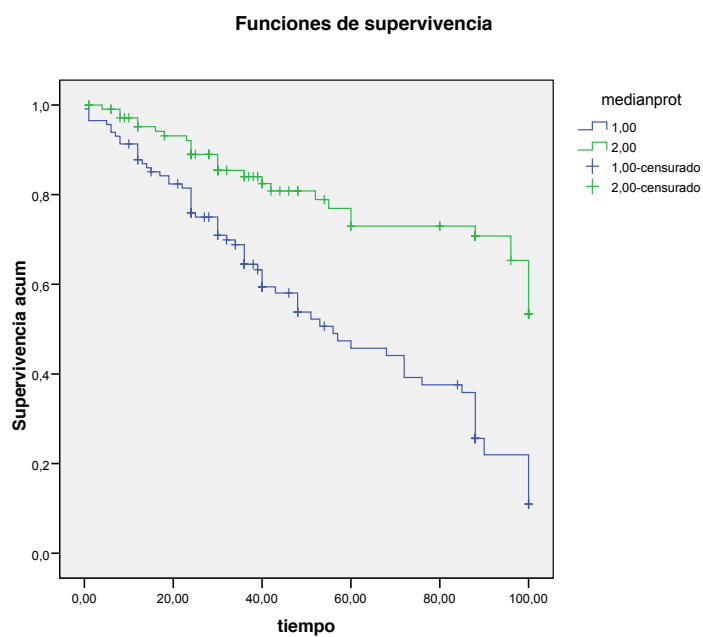
- 2) La encefalopatía también se asoció a peor supervivencia: Log Rank 54,67 ($p < 0,001$); Breslow 47,28 ($p < 0,001$) (figura 7).

Figura 7:



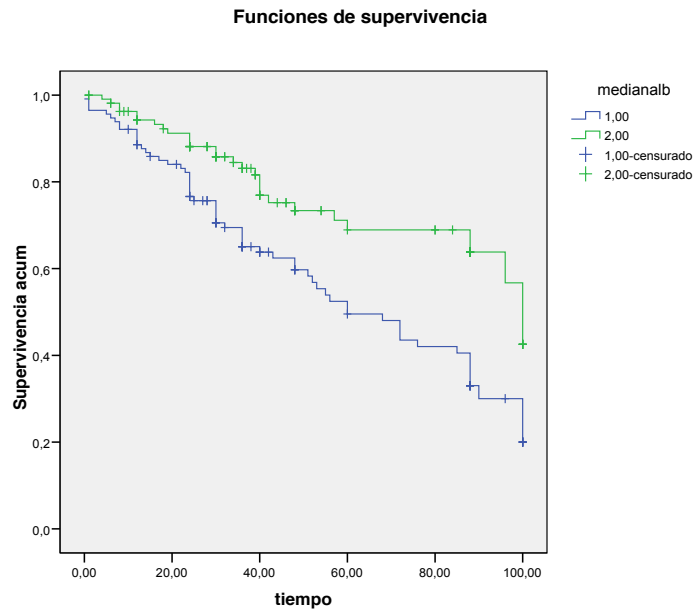
- 3) El tiempo de protrombina (mediana) se asoció a disminución de la supervivencia: Log Rank 25,94 ($p < 0,001$); Breslow 16,6 ($p < 0,001$) (figura 8).

Figura 8:



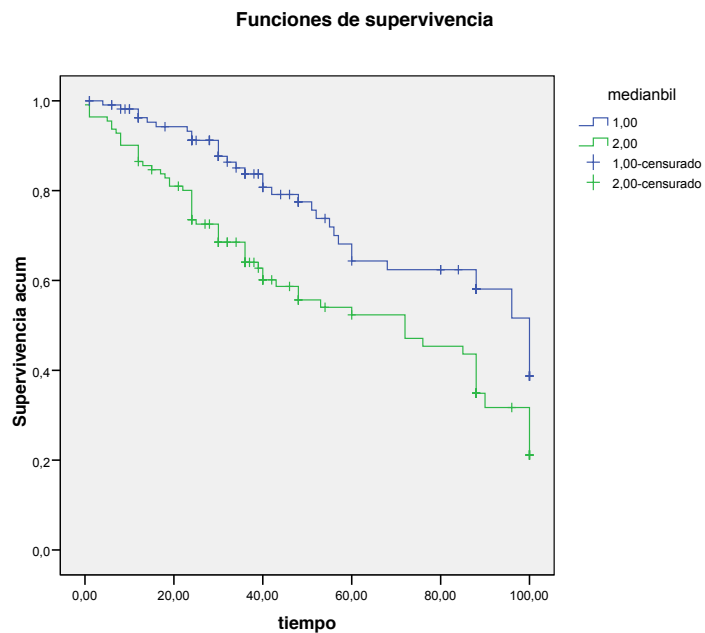
- 4) La albúmina (mediana), también se asoció a una disminución de la supervivencia: Log Rank 11,7 ($p = 0,001$); Breslow 9,47 ($p = 0,002$) (figura 9).

Figura 9:



- 5) La bilirrubina (mediana), también se asoció a una disminución de la supervivencia: Log Rank 10,98 ($p = 0,001$); Breslow 13,22 ($p < 0,001$) (figura 10).

Figura 10:

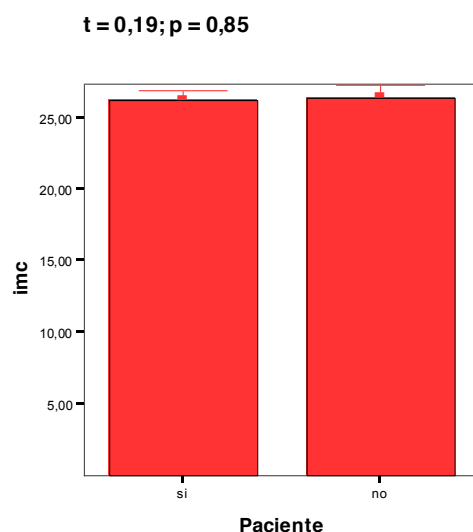


b) Diferencias entre pacientes y controles:

1) Índice de masa corporal.-

No se encontró diferencias significativas con respecto al IMC, siendo en los pacientes de $26,20 \pm 5,17$ y en los controles de $26,34 \pm 3,64$ ($t = 0,19$; $p = 0,85$) (figura 11).

Figura 11:



2) Composición corporal total.-

Masa magra (Tabla 4):

Área analizada	Pacientes	Controles	T student (p)
Brazo izquierdo	2569,93 ± 696,97	2956,02 ± 523,69	-5,09 (p < 0,001)
Brazo derecho	2644,43 ± 679,78	3083,17 ± 556,30	-5,63 (p < 0,001)
Tronco	26362,05 ± 4676,30	26331,94 ± 3402,08	0,06 (p < 0,95)
Pierna izquierda	7322,26 ± 1622,55	8194,05 ± 1199,07	-5,87 (p < 0,001)
Pierna derecha	7168,81 ± 1618,75	8312,61 ± 1179,90	-5,73 (p < 0,001)
Total	49816,69 ± 8167,30	53807,18 ± 5805,50	-4,50 (p < 0,001)

Masa grasa (Tabla 5):

Área analizada	Pacientes	Controles	T student (p)
Brazo izquierdo	1265,65 ± 819,03	1217,41 ± 499,06	0,61 (p = 0,54)
Brazo derecho	1332,38 ± 952,61	1342,96 ± 546,66	0,12 (p = 0,91)
Tronco	11591,07 ± 7005,85	11152,38 ± 4737,74	0,61 (p = 0,54)
Pierna izquierda	3218,46 ± 1835,07	3423,77 ± 1255,48	1,09 (p = 0,28)
Pierna derecha	3221,22 ± 1841,42	3446,60 ± 1263,23	1,19 (p = 0,24)
Total	21590,75 ± 11792,67	20820,22 ± 6703,10	0,68 (p = 0,49)

Índice magro / graso (Tabla 6):

Área analizada	Pacientes	Controles	T student (p)
Brazo izquierdo	2,83 ± 1,86	2,83 ± 1,48	0,03 (p = 0,98)
Brazo derecho	2,95 ± 2,13	2,72 ± 1,42	1,08 (p = 0,28)
Tronco	3,40 ± 3,79	2,98 ± 1,89	0,96 (p = 0,34)
Pierna izquierda	2,86 ± 1,75	2,63 ± 0,78	1,59 (p = 0,11)
Pierna derecha	2,98 ± 1,97	2,64 ± 0,79	2,07 (p = 0,04)
Total	2,97 ± 1,80	2,88 ± 1,04	0,53 (p = 0,59)

Respecto a la masa magra, como se puede observar en la tabla 4 en todos los parámetros analizados excepto en el tronco existen diferencias significativas entre pacientes y controles, siendo la masa magra mayor en este último grupo ($p < 0,001$ en todos los casos salvo en el tronco).

Por el contrario, no ocurre lo mismo con la masa grasa (tabla 5), donde no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Al analizar el índice magro / graso de todos los compartimentos y comparar pacientes y controles obtenemos que sólo se encuentran diferencias significativas en el índice magro/graso de la pierna derecha ($t = 2,07$; $p = 0,04$) (ver tabla 6).

3) Citoquinas.-

Tabla 7:

Citoquina	Pacientes X±dS Mediana ± RI	Controles X±dS Mediana ± RI	Z (p)
TNF- α	11,80 ± 11,93 8,24 (1,25-14,1)	5,92 ± 1,85 5,15 (4,10-8,00)	3,22 (p = 0,001)
IL-6	13,14 ± 28,94 5,00 (5,00 – 10,45)	5,86 ± 1,49 5,00 (5,00 – 6,55)	0,24 (p = 0,81)
IL-8	36,16 ± 56,96 17,65 (8,68-37,87)	6,63 ± 1,57 6,80 (5,00 – 7,70)	4,81 (p < 0,001)
IL-4	18,98 ± 49,99 3,16 (0,30-10,29)	0,48 ± 0,43 0,49 (0,19 – 0,65)	3,50 (p < 0,001)
IL-17	14,08 ± 65,36 2,50 (1,25-5,50)	0,38 ± 0,11 0,30 (0,30- 0,50)	3,78 (p < 0,001)
INF- γ	5,99 ± 11,27 3,23 (1,40-6,77)	0,70 ± 0,54 0,62 (0,32 – 1,02)	5,92 (p < 0,001)

Tal y como se observa en la tabla 7, tanto el TNF- α , como la IL-8, la IL-4, la IL-17 y el INF- γ están significativamente más altos en el grupo de los pacientes ($p < 0,001$ en todos los casos). La IL-6 también tiene valores medios más altos en los pacientes, pero no se observan diferencias estadísticamente significativas con esta citoquina.

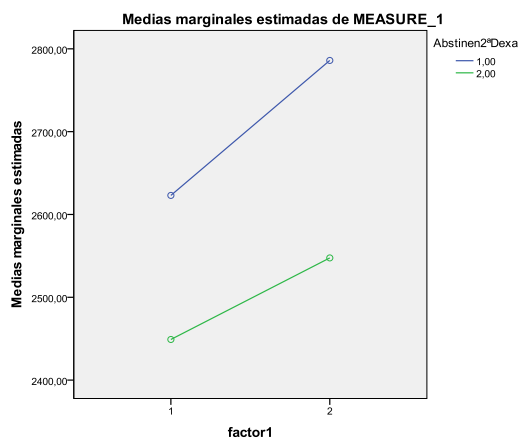
II.- ANÁLISIS DEL EFECTO DE LA ABSTINENCIA EN EL CAMBIO DE LOS PARÁMETROS NUTRICIONALES.-

1) Análisis de la composición corporal.-

1.a.- Análisis del cambio de masa magra:

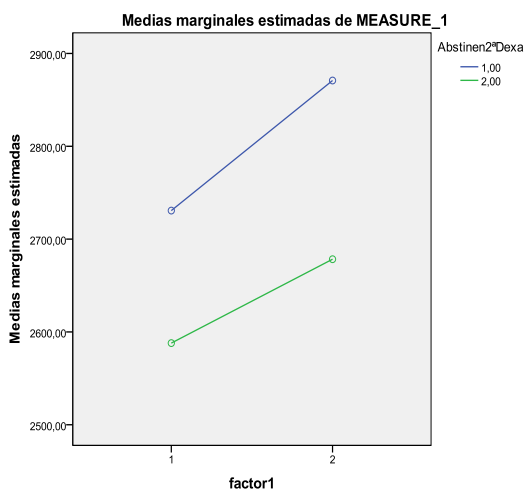
Si analizamos el cambio de masa magra en el brazo izquierdo encontramos que no hay diferencias significativas entre los pacientes que presentan abstinencia y los que no ($p = 0,24$); tampoco se observa que el comportamiento sea distinto ($p = 0,65$). No obstante, hay una tendencia a que el cambio global sea distinto ($p = 0,07$), es decir a que haya una ganancia global, en la totalidad de la muestra, de este parámetro (figura 12).

Figura 12:



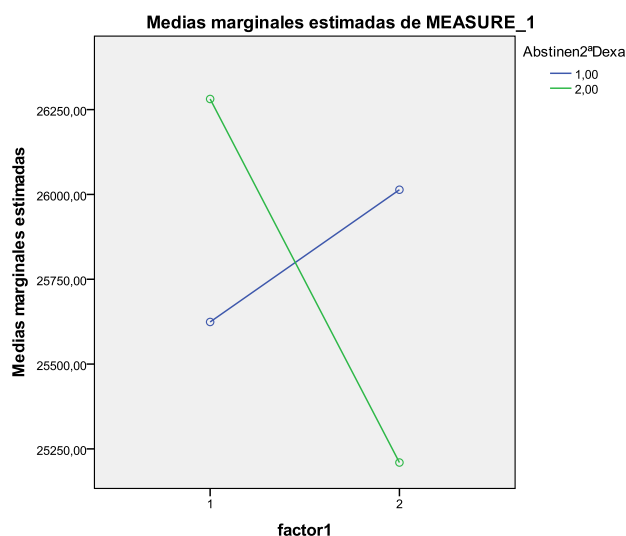
Con respecto al cambio de masa magra en el brazo derecho, no hay diferencia significativas entre ambos grupos ($p = 0,35$) pero sí en el cambio global ($p = 0,05$). En cambio, el comportamiento de ambos es similar ($p = 0,67$) (figura 13).

Figura 13:



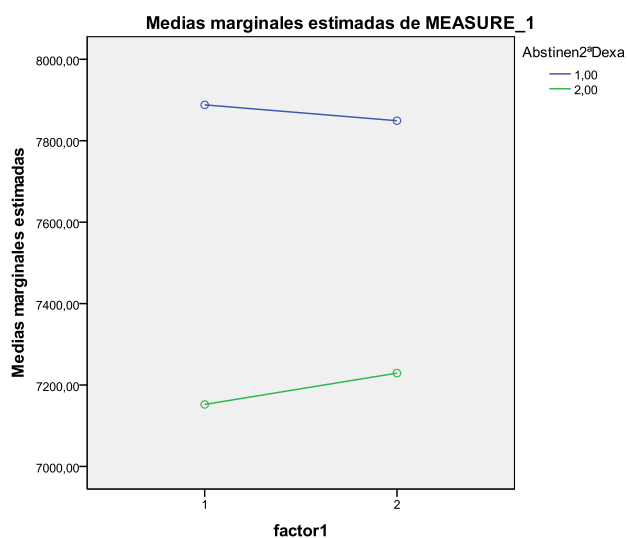
Si analizamos qué ocurre en el tronco vemos que no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,94$), ni en el cambio global ($p = 0,63$) ni en la intersección ($p = 0,30$). No obstante, es de destacar que los pacientes que hacen abstinencia tienen ganancia de masa magra en tronco, mientras que los que siguen bebiendo, pierden (figura 14).

Figura 14:



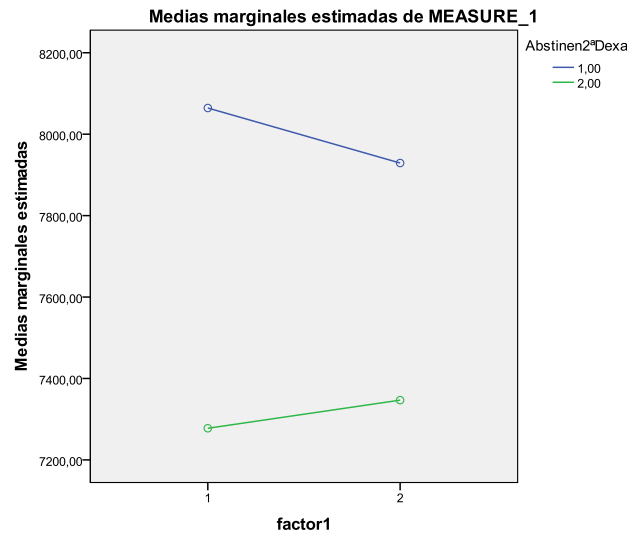
En el análisis del cambio de masa magra en la pierna izquierda objetivamos que hay una tendencia a que existan diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,08$), pero sin diferencias en el cambio global ($p = 0,91$) ni en el comportamiento de dichos grupos ($p = 0,73$) (figura 15).

Figura 15:



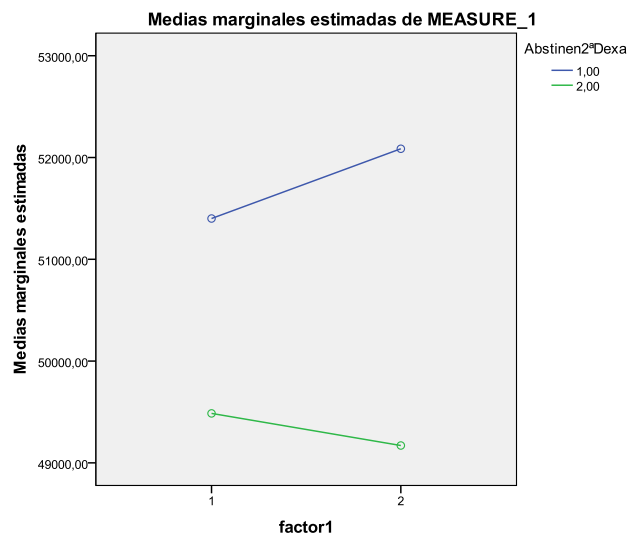
Ocurre lo mismo con respecto a la pierna derecha, es decir, hay una tendencia a que ambos grupos sean distintos ($p = 0,06$), pero sin diferencias en el cambio global ($p = 0,84$) ni en el comportamiento de dichos grupos ($p = 0,54$) (figura 16).

Figura 16:



Por último, si analizamos qué ocurre con el cambio de masa magra total en relación con la abstinencia observamos que no existen diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,19$), ni en el cambio global ($p = 0,81$) ni en el comportamiento ($p = 0,53$) (figura 17).

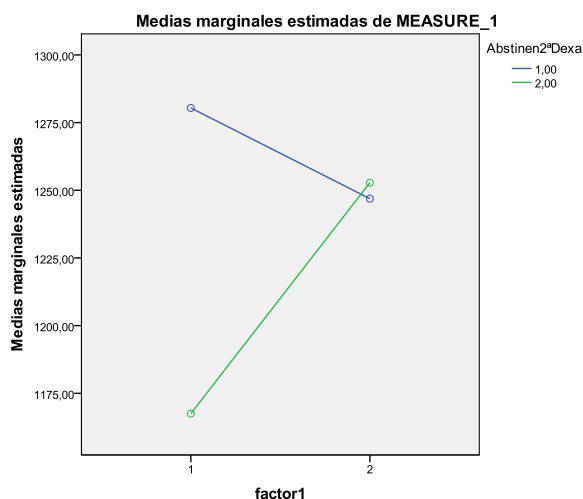
Figura 17:



1.b.- Análisis del cambio de masa grasa:

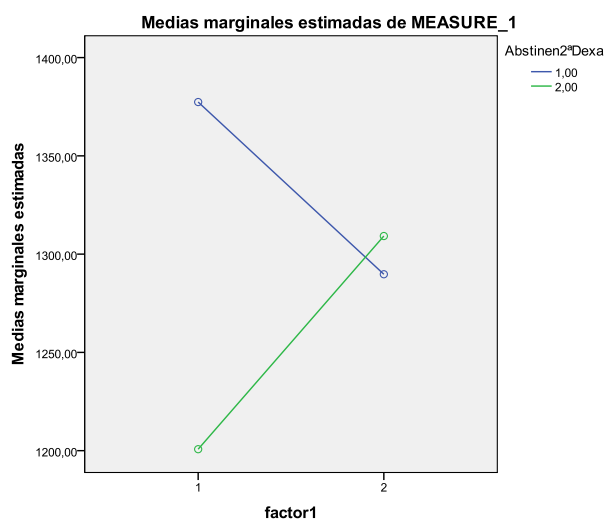
Si analizamos el cambio de masa grasa en el brazo izquierdo encontramos que no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,75$), ni en el cambio global ($p = 0,76$) ni en la intersección ($p = 0,49$) (figura 18).

Figura 18:



Ocurre lo mismo con el cambio de masa grasa en el brazo derecho: no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,70$), ni en el cambio global ($p = 0,91$), ni en la intersección ($p = 0,28$) (figura 19).

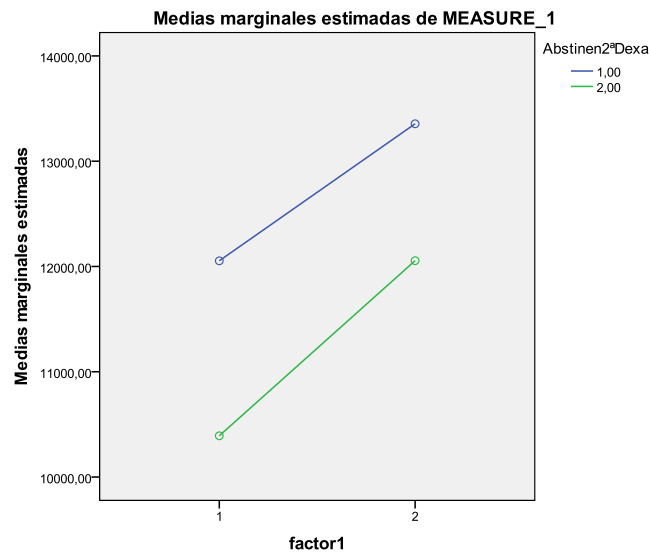
Figura 19:



Es de destacar que en ambos casos los que hacen abstinencia pierden masa grasa, mientras que los que siguen bebiendo, ganan masa grasa, aunque estos cambios no alcanzan la significación estadística.

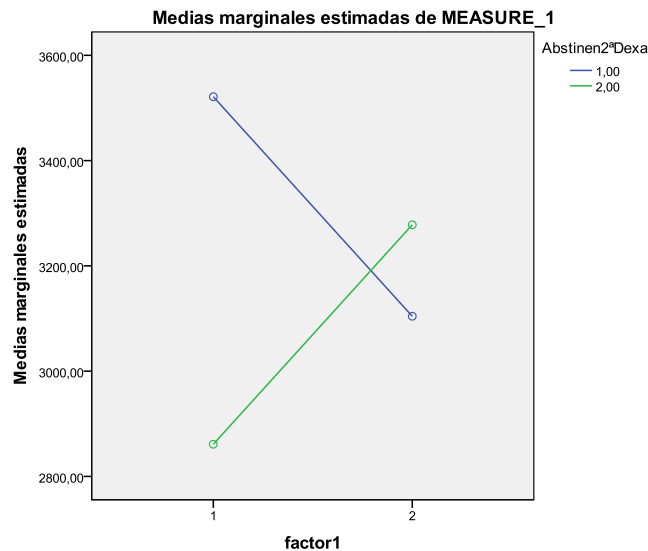
En el análisis del cambio de la masa grasa del tronco se mantiene que no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,38$) y que la interacción no es significativa ($p = 0,78$). No obstante, se obtiene un resultado diferente a los anteriores: el cambio global es significativo ($p = 0,02$) (figura 20).

Figura 20:



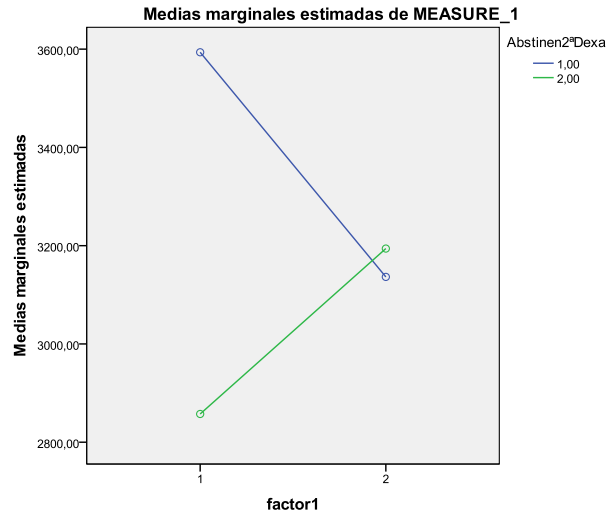
Si analizamos el cambio en la pierna izquierda se obtiene que no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,57$) y que el cambio global tampoco es distinto ($p = 1$). No obstante, la intersección es estadísticamente significativa ($p = 0,02$) (figura 21).

Figura 21:



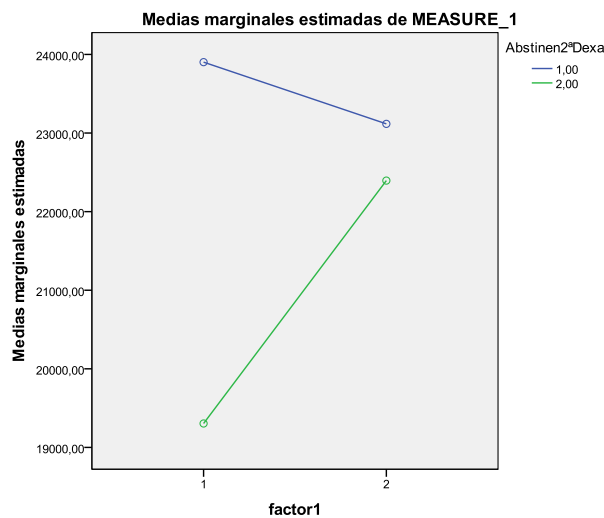
Si analizamos el cambio en la pierna derecha ocurre lo mismo: no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,41$) y que el cambio global tampoco es distinto ($p = 0,72$). No obstante, la intersección es estadísticamente significativa ($p = 0,02$) (figura 22).

Figura 22:



En lo referente al cambio en la masa grasa total se obtiene un resultado similar: no hay diferencias entre grupos ($p = 0,35$), ni en el cambio global ($p = 0,31$) pero sí hay una tendencia a que el comportamiento (intersección) sea estadísticamente significativa ($p = 0,09$) (figura 23).

Figura 23:

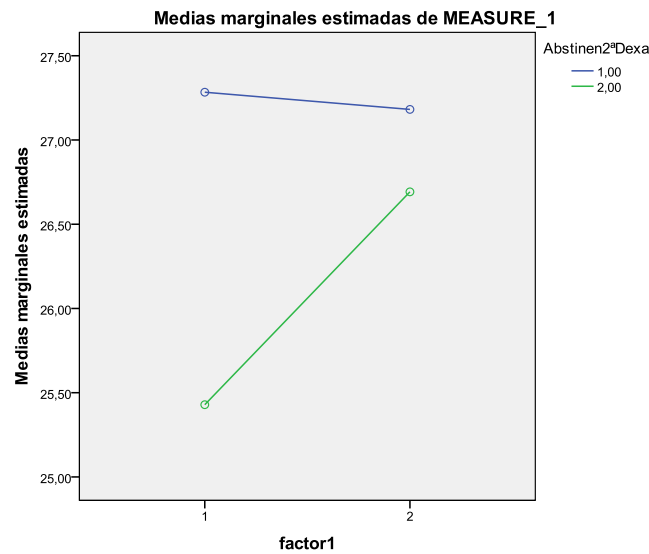


Por lo tanto, en las piernas observamos un resultado parecido al que encontramos en los brazos, siendo en este caso las diferencias estadísticamente significativas.

2) Análisis del cambio en el índice de masa corporal.-

En el análisis de medidas repetidas encontramos que el cambio del BMI no se encuentran diferencias significativas ni entre los grupos ($p = 0,39$), ni en el cambio global ($p = 0,28$), ni tampoco en la intersección ($p = 0,20$) (figura 24).

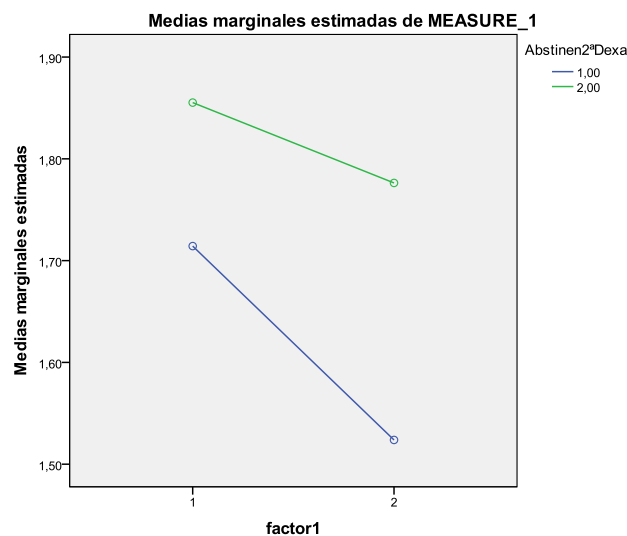
Figura 24:



3) Análisis del cambio en la valoración nutricional subjetiva.-

Se observa que no hay diferencias entre grupos ($p = 0,31$) ni en el comportamiento ($p = 0,40$) pero sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas con el cambio global, es decir, que hay una mejoría global del estado nutricional ($p = 0,04$) (figura 25).

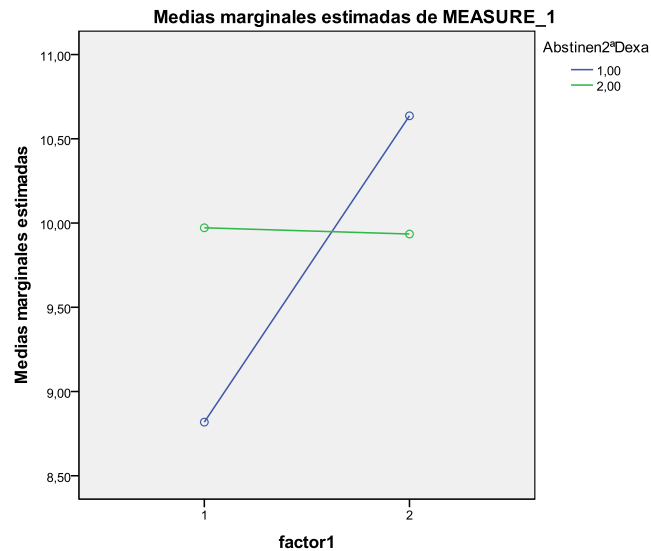
Figura 25:



4) Análisis del cambio del pliegue tricípital.-

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,92$), ni en el cambio global ($p = 0,32$) ni en la intersección ($p = 0,30$), aunque es evidente la tendencia a que aumente el pliegue en los que dejan de beber. (figura 26).

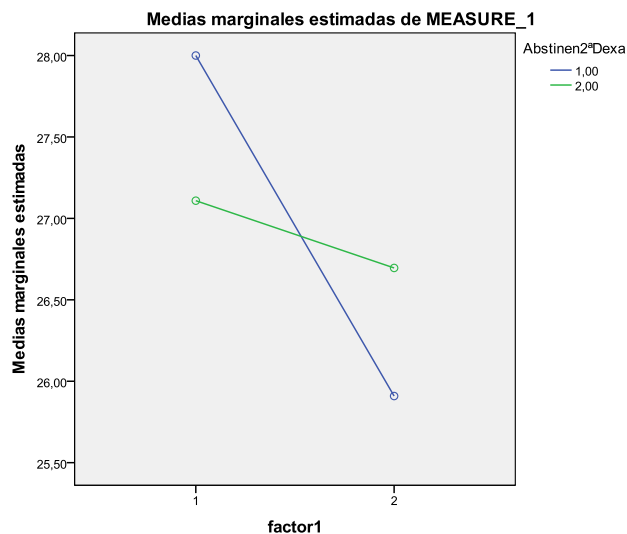
Figura 26:



5) Análisis del cambio del perímetro braquial.-

Se obtiene un resultado similar al anterior: no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,97$), ni en el cambio global ($p = 0,11$) ni en la intersección ($p = 0,28$) (figura 27).

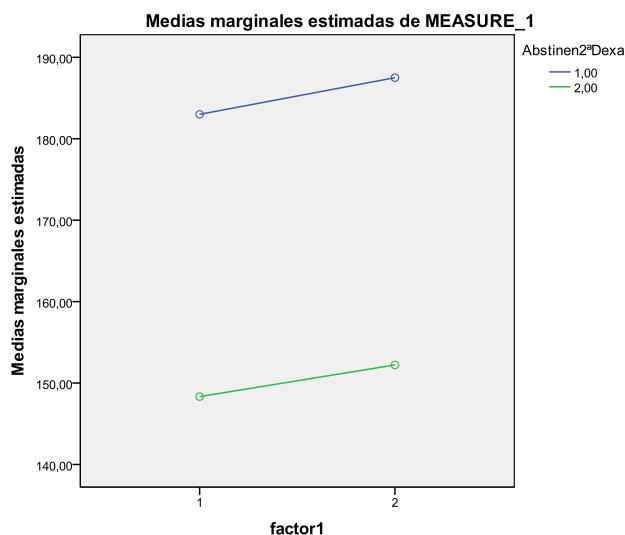
Figura 27:



6) Análisis del cambio de la dinamometría.-

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,20$), ni en el cambio global ($p = 0,60$) ni en la intersección ($p = 0,97$) (figura 28).

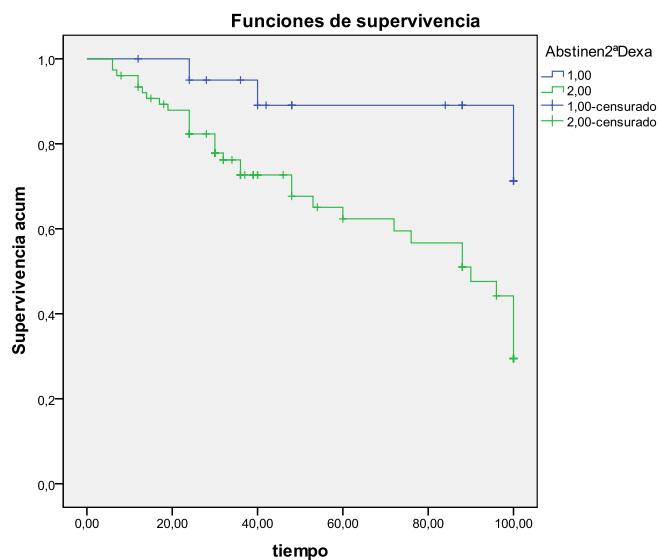
Figura 28:



* ¿Influye el hecho de dejar de consumir alcohol en la mortalidad?

Si realizamos un test de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier objetivamos que existe una asociación estadísticamente significativa entre seguir consumiendo alcohol y la mortalidad: Log Rank 6,18, $p = 0,01$; Breslow 4,98, $p = 0,03$ (figura 29).

Figura 29:

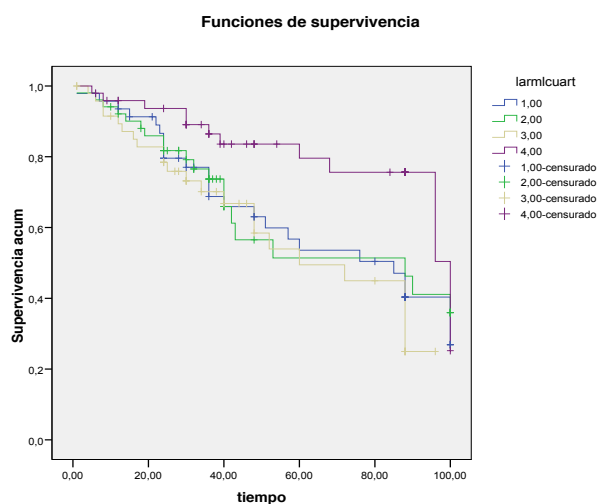


III.-VALOR PRONÓSTICO DE LAS VARIABLES NUTRICIONALES AL INGRESO.-

1) Parámetros densitométricos:

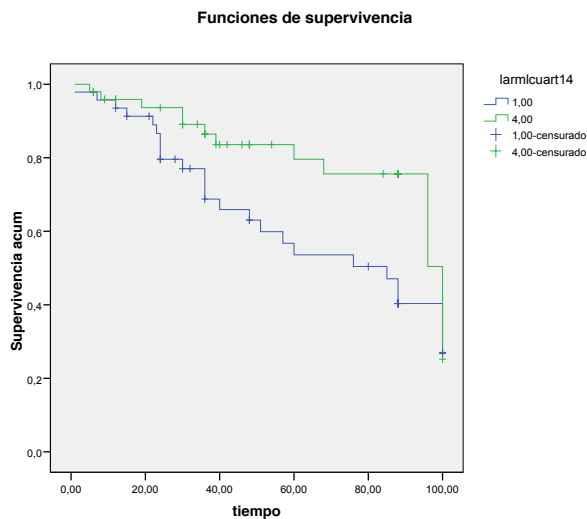
Una masa magra reducida a nivel del brazo izquierdo se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 9,84, $p= 0,002$; Breslow 7,97, $p=0,047$ (figura 30).

Figura 30:



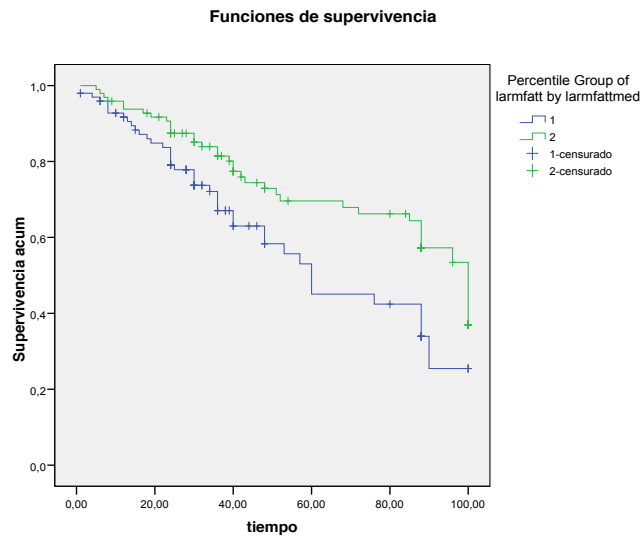
Estas diferencias eran más marcadas cuando comparábamos aquellos individuos del primer cuartil con los del cuarto cuartil: Log Rank 5,45, $p= 0,02$; Breslow 5,63, $p=0,018$. (figura 31).

Figura 31:



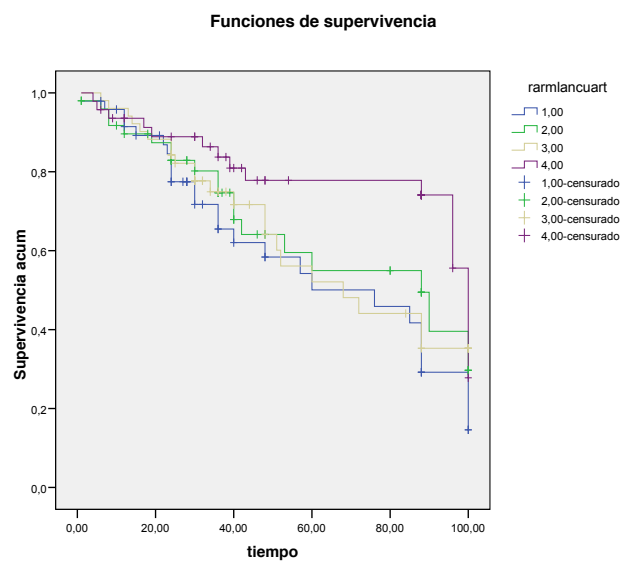
Una masa grasa disminuida en el brazo izquierdo (mediana) también se asocia a una mayor mortalidad Log Rank = 6,5, $p=0,011$; Breslow 5,52, $p = 0,019$ (figura 32).

Figura 32:



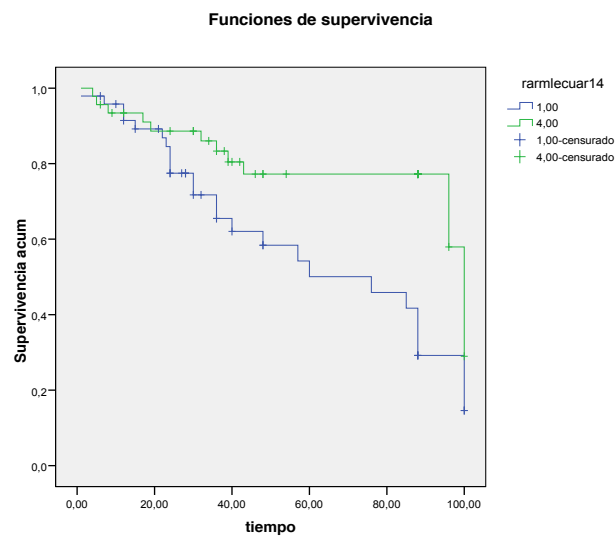
Una masa magra reducida a nivel del brazo derecho se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 8,46, $p= 0,037$; Breslow 5,29, $p=0,152$. (figura 33).

Figura 33:



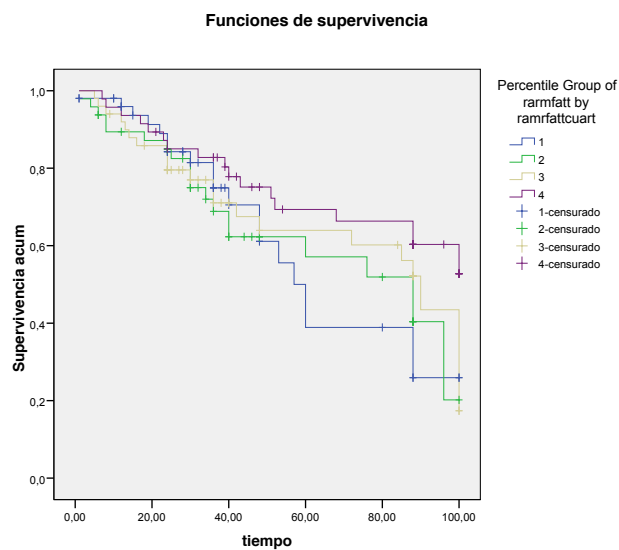
Estas diferencias eran de nuevo más marcadas cuando comparábamos aquellos individuos del primer cuartil con los del cuarto cuartil: Log Rank 8,08, $p= 0,004$; Breslow 5,18, $p=0,023$. (figura 34).

Figura 34:



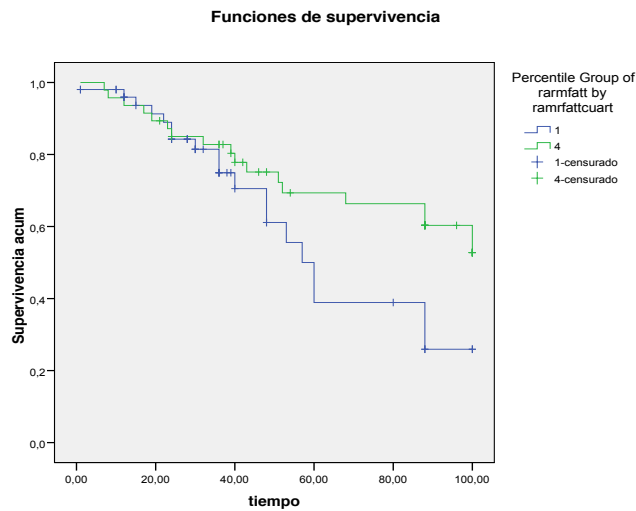
En cambio, una masa grasa disminuida en el brazo derecho cuando comparamos la variable en cuartiles no se asocia a una mayor mortalidad Log Rank = 4,92, $p=0,177$; Breslow 2,3, $p = 0,512$. (figura 35).

Figura 35:



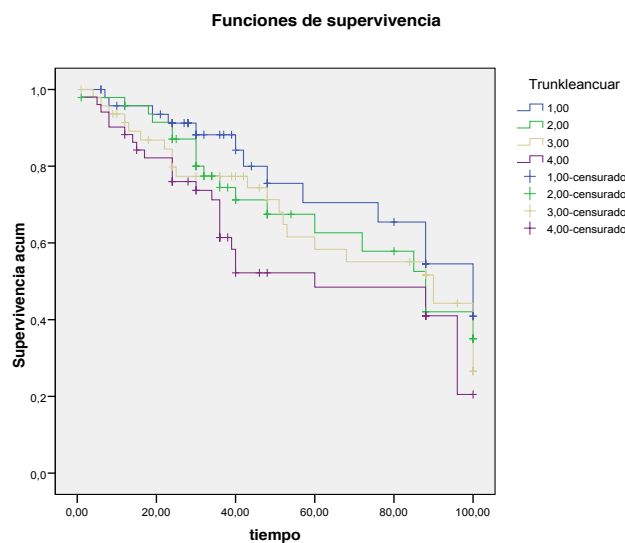
No obstante, si comparamos individuos del primer cuartil con los del cuarto cuartil, sí se objetiva que una masa grasa baja en el brazo derecho tiene una tendencia a condicionar mayor mortalidad a largo plazo: Log Rank = 3,50, $p=0,061$; Breslow 1,38, $p = 0,241$ (figura 36).

Figura 36:



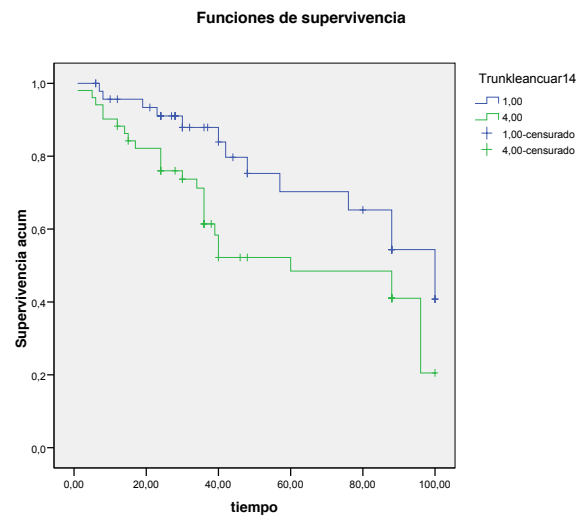
Una masa magra reducida a nivel del tronco no se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 4,78, $p= 0,19$; Breslow 6,2, $p=0,104$ (figura 37).

Figura 37:



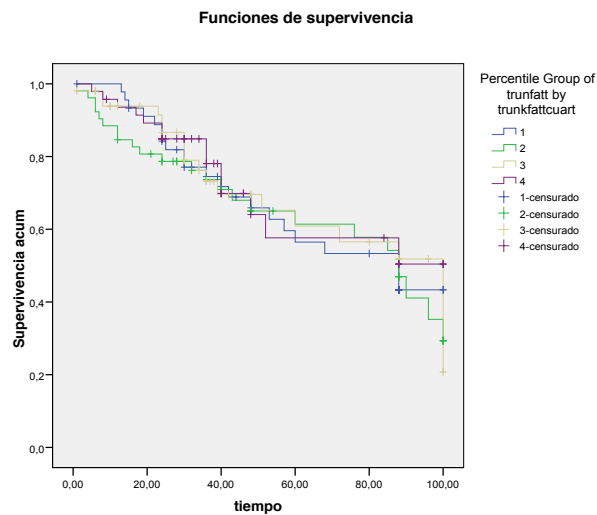
Con respecto a la masa magra en el tronco se observa que aquellos pacientes con mayor masa magra se asocia a mayor mortalidad. Hemos de tener en cuenta de que la densitometría no diferencia masa magra de ascitis, lo cual justifica estos hallazgos. Log Rank = 4,26, p=0,039; Breslow 5,45, p = 0,02 (figura 38).

Figura 38:



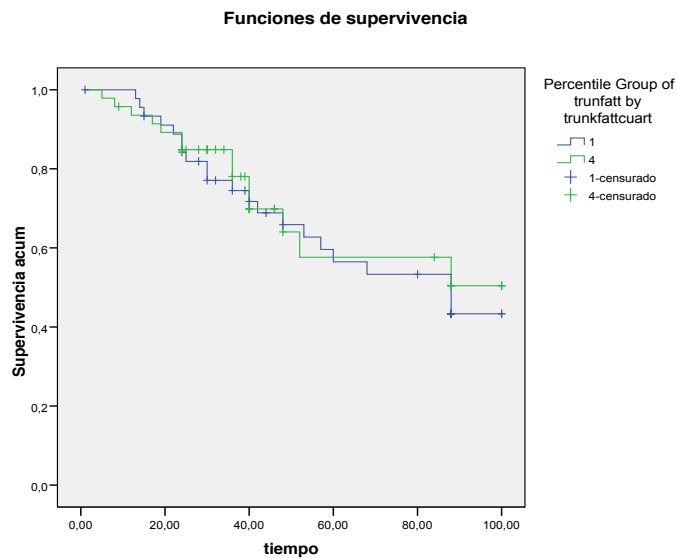
Una masa grasa disminuida en tronco si comparamos la variable en cuartiles no se asocia a mayor mortalidad Log Rank = 0,6, p= 0,9; Breslow 0,76, p = 0,86 (figura 39).

Figura 39:



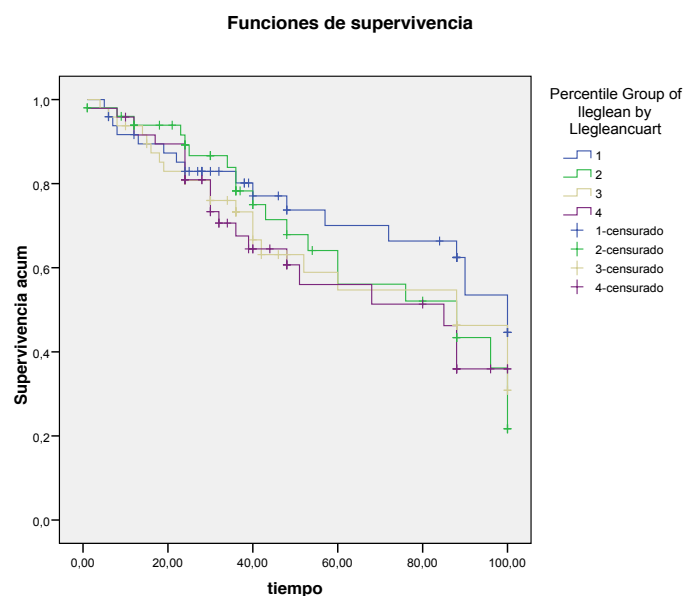
Tampoco se asocia a mayor mortalidad una masa grasa disminuida en tronco si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4. Log Rank = 0,14, $p = 0,71$; Breslow 0,065, $p = 0,80$ (figura 40).

Figura 40:



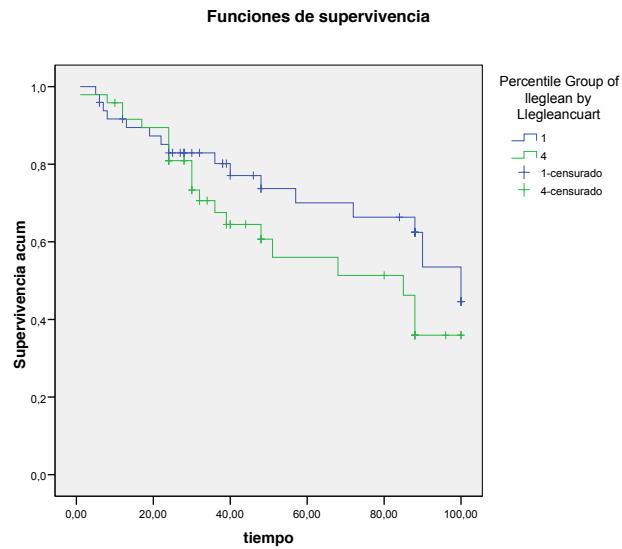
Una masa magra reducida a nivel de la pierna izquierda no se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 2,67, $p = 0,47$; Breslow 1,92, $p = 0,59$ (figura 41).

Figura 41:



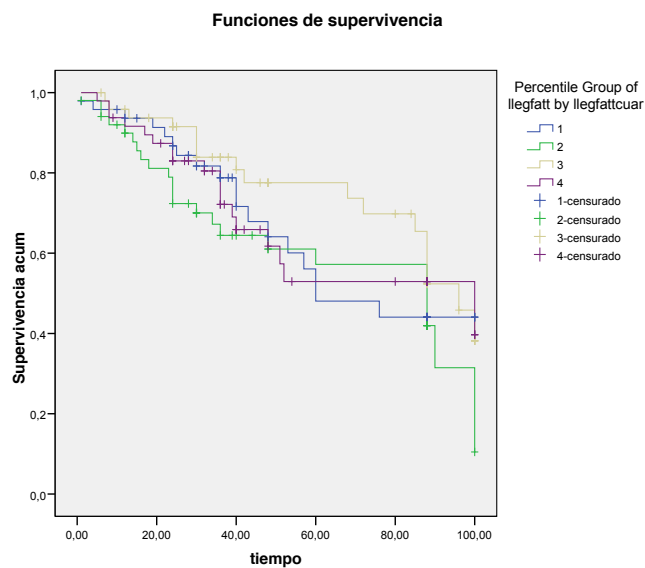
Tampoco se asocia a mayor mortalidad una masa magra disminuida en pierna izquierda si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4. Log Rank = 2,08, p= 0,15; Breslow 1,19, p = 0,275 (figura 42).

Figura 42:



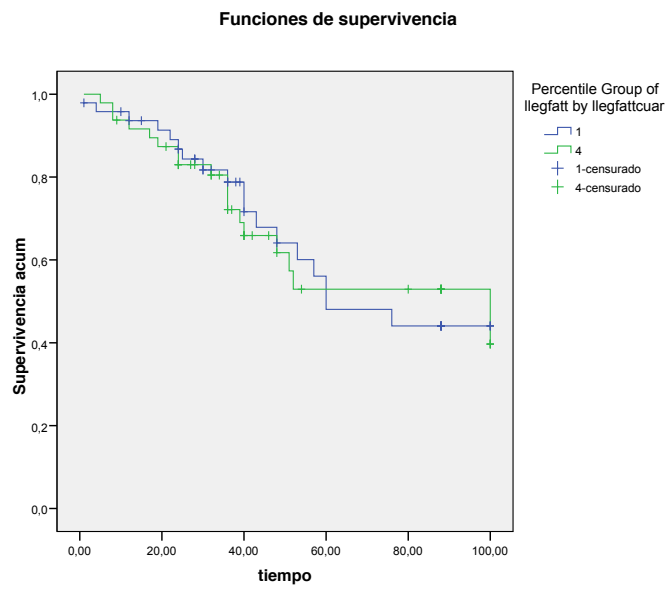
Cuando comparamos la variable en cuartiles, una masa grasa disminuida en la pierna izquierda no se asocia a una mayor mortalidad Log Rank = 3,57, p= 0,31; Breslow 4,43, p = 0,22 (figura 43).

Figura 43:



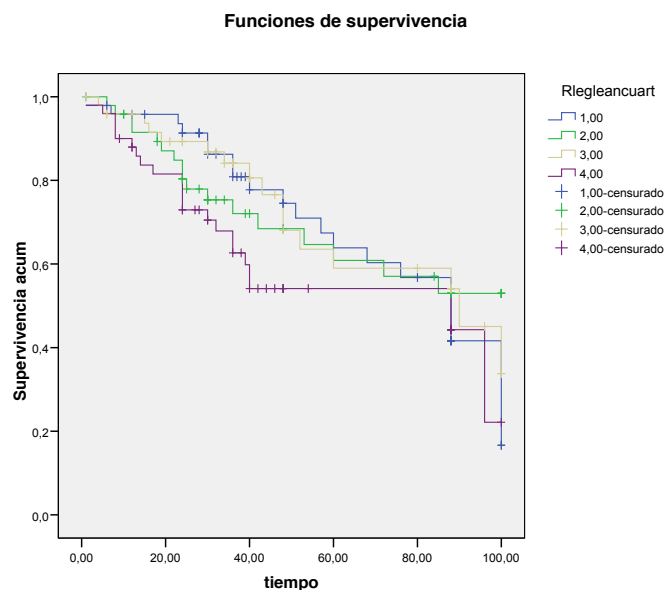
No se encuentra relación con mayor mortalidad una masa grasa disminuida en pierna izquierda si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4. Log Rank = 0,006, $p = 0,94$; Breslow 0,092, $p = 0,76$ (figura 44).

Figura 44:



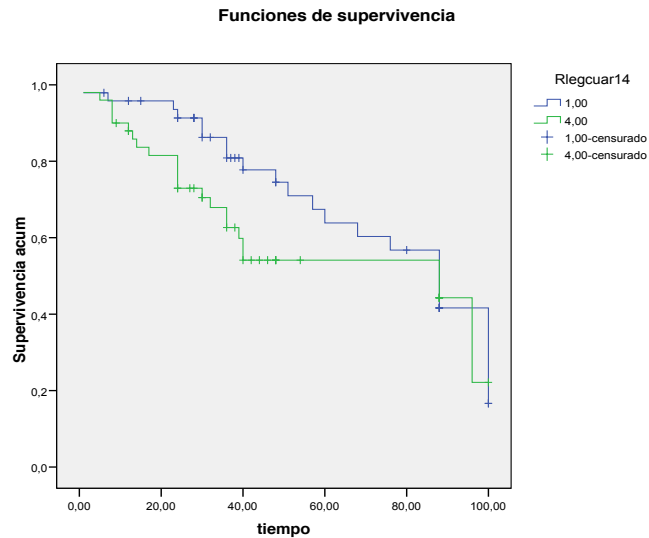
Una masa magra reducida a nivel de la pierna derecha no se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 3,49, $p = 0,32$; Breslow 5,59, $p = 0,13$ (figura 45).

Figura 45:



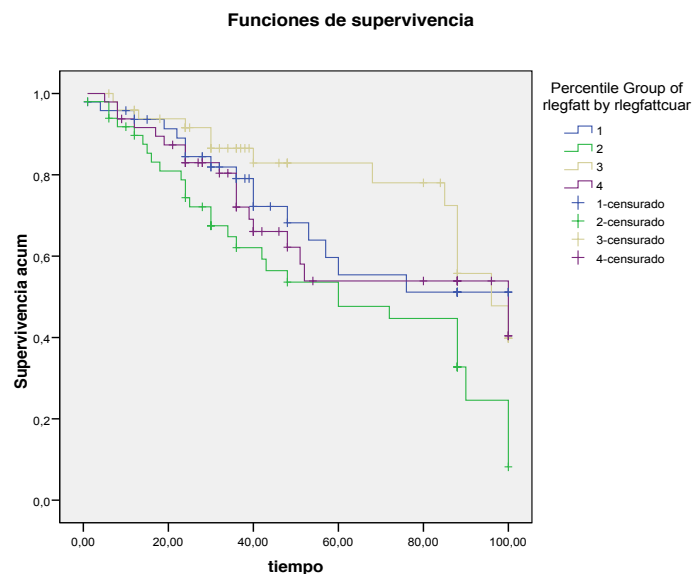
Si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, observamos que con una masa magra de la pierna derecha menor hay una tendencia a asociarse a mayor mortalidad: Log Rank = 1,34, $p = 0,25$; Breslow 3,60, $p = 0,058$ (figura 46).

Figura 46:



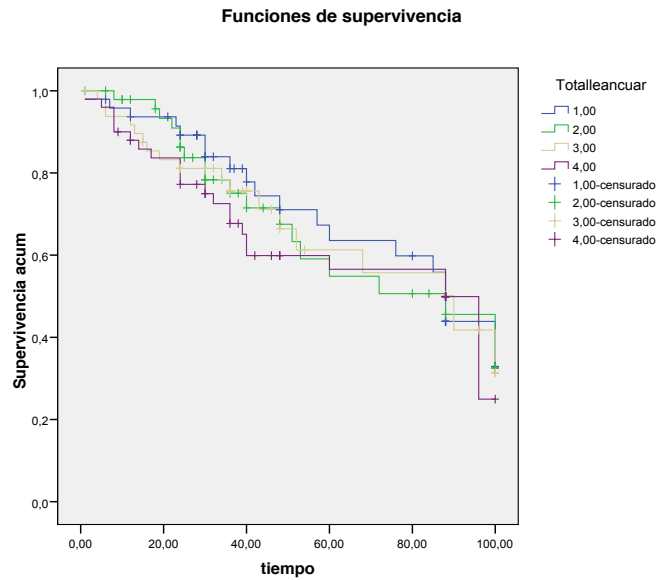
En cambio, encontramos que una masa grasa disminuida en la pierna derecha cuando comparamos la variable en cuartiles se asocia a una mayor mortalidad Log Rank = 9,55, $p = 0,023$; Breslow 8,38, $p = 0,039$ (figura 47).

Figura 47:



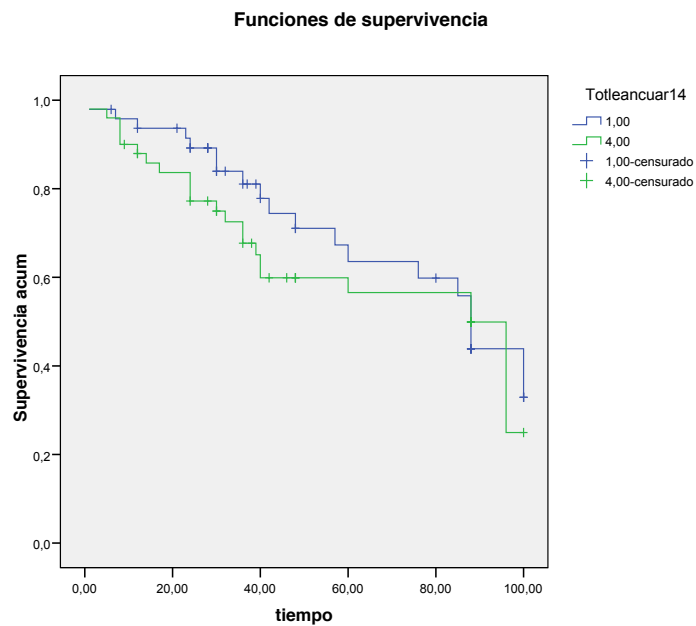
Una masa magra total baja no se relacionó con mayor mortalidad si clasificamos la variable en cuartiles: Log Rank 0,38, $p=0,94$; Breslow 1,63, $p=0,65$ (figura 48).

Figura 48:



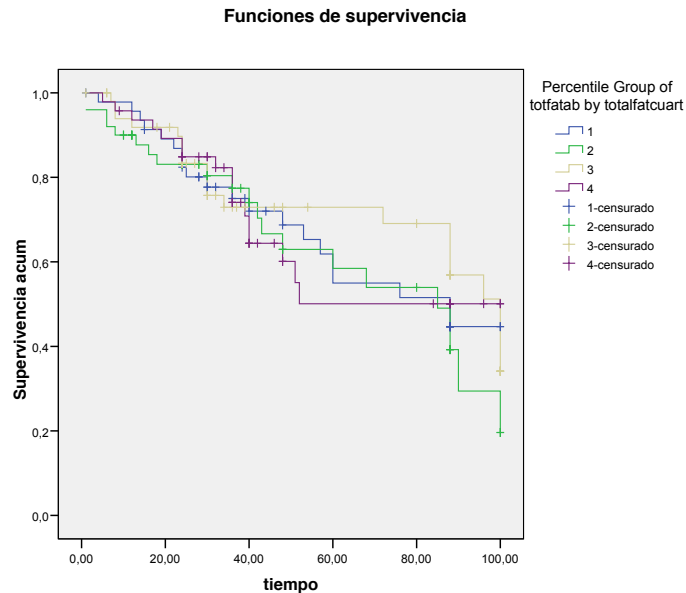
Tampoco se asocia a mayor mortalidad una masa magra total disminuida si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4. Log Rank = 0,30, $p=0,59$; Breslow 1,14, $p=0,29$ (figura 49).

Figura 49:



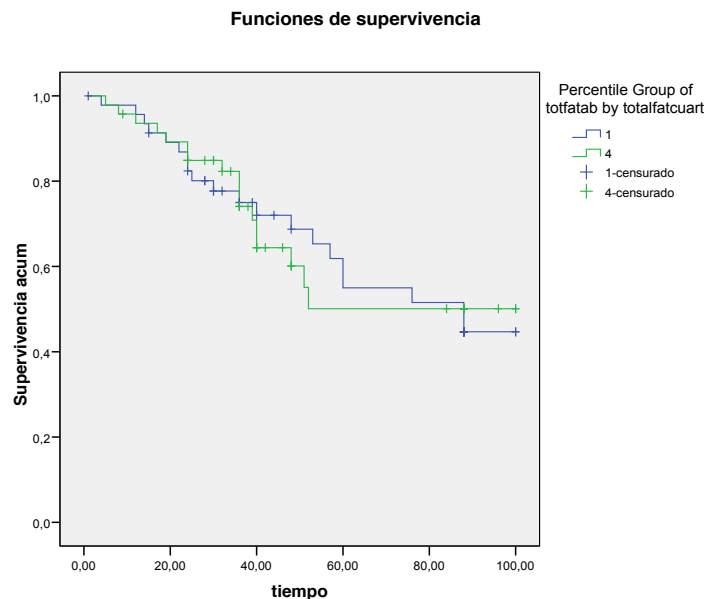
Una masa grasa total reducida no se relacionó con mayor mortalidad cuando clasificábamos la variable en cuartiles: Log Rank 1,05, $p = 0,79$; Breslow 0,48, $p = 0,94$ (figura 50).

Figura 50:



Asimismo, no se asocia a mayor mortalidad una masa grasa total disminuida si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4. Log Rank = 0,01, $p = 0,97$; Breslow 0,00, $p = 0,99$ (figura 51).

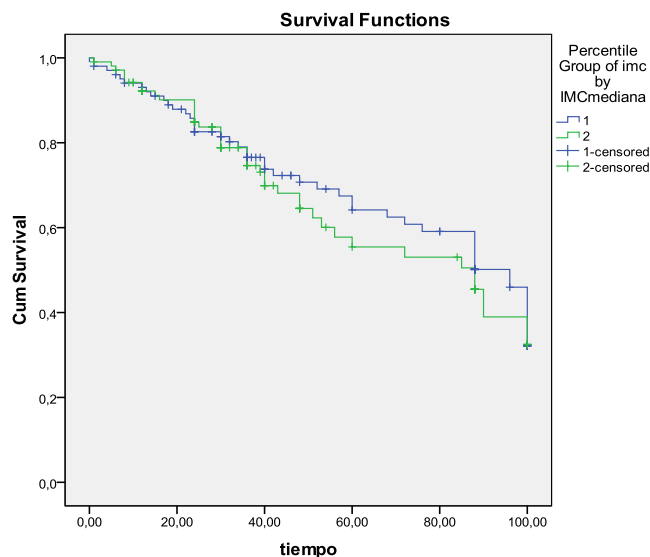
Figura 51:



2) Índice de masa corporal (BMI).-

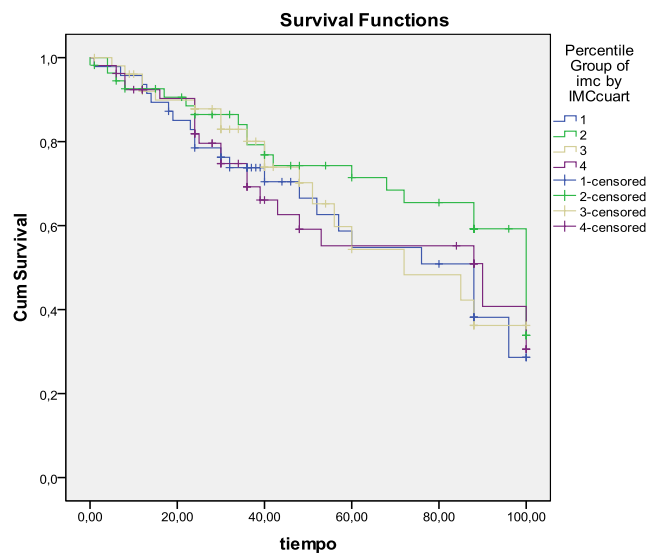
Un índice de masa corporal disminuido (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,25, $p = 0,62$; Breslow 0,16, $p = 0,73$ (figura 52).

Figura 52:



Un BMI disminuido, cuando clasificamos la variable en cuartiles, no se asocia a mayor mortalidad. Log Rank 2,14, $p = 0,55$; Breslow 1,86, $p = 0,60$ (figura 53).

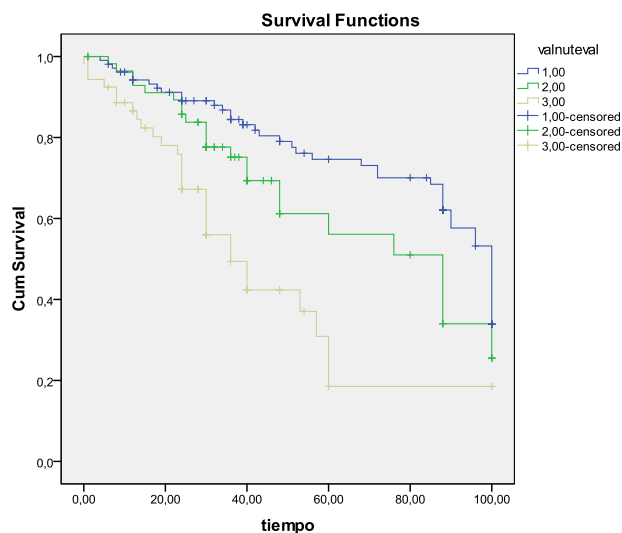
Figura 53:



3) Valoración nutricional subjetiva.-

Al clasificar la valoración nutricional subjetiva en leve (1), moderada (2) y grave (3) objetivamos que una desnutrición grave (valorada por VNS) se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 23,97, $p < 0,001$; Breslow 23,21, $p < 0,001$ (figura 54).

Figura 54:

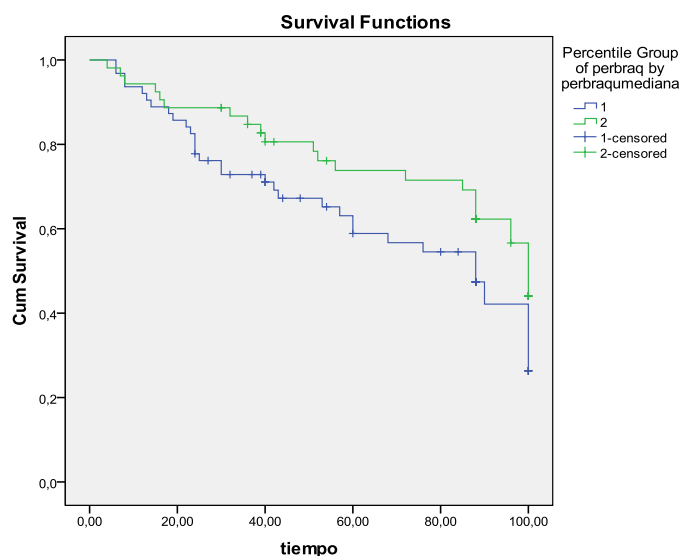


4) Antropometría.-

4.1.- Perímetro braquial:

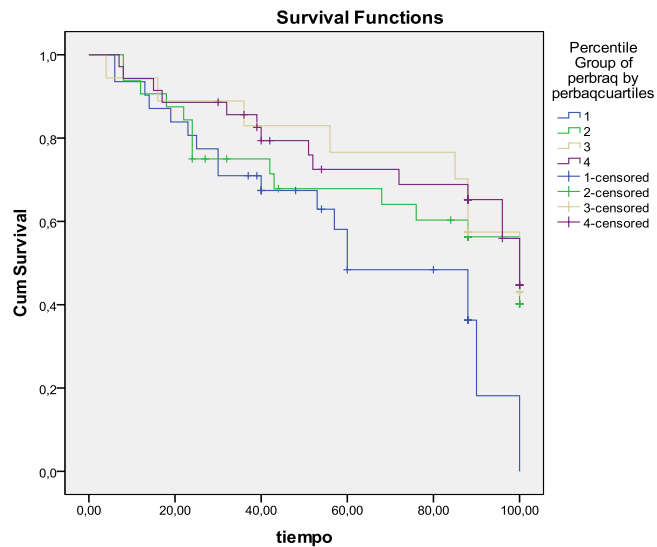
Objetivamos que un perímetro braquial disminuido (mediana) tiene una tendencia a asociarse a mayor mortalidad: Log Rank 3,00, $p = 0,08$; Breslow 2,77, $p = 0,1$ (figura 55).

Figura 55:



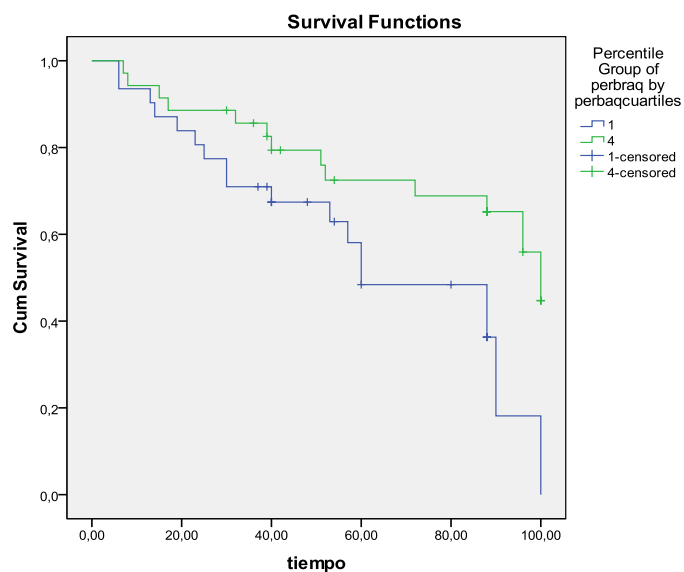
No ocurre lo mismo si clasificamos la variable en cuartiles, pues no objetivamos que un perímetro braquial disminuido se asocie a mayor mortalidad. Log Rank 6,04, $p = 0,11$; Breslow 3,80, $p = 0,28$ (figura 56).

Figura 56:



En cambio, si comparamos aquellos individuos en cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, si encontramos que un perímetro braquial disminuido se asocia con mayor mortalidad. Log Rank 5,24, $p = 0,02$; Breslow 3,09, $p = 0,08$ (figura 57).

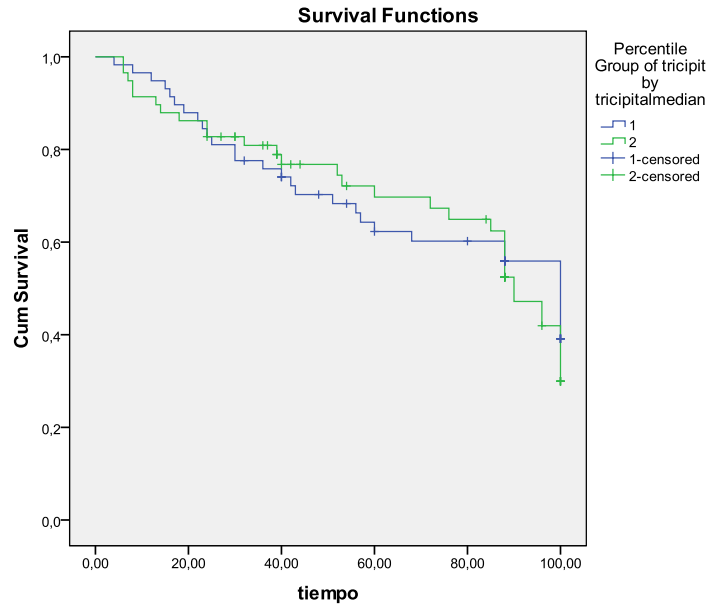
Figura 57:



4.2.- *Pliegue tricipital:*

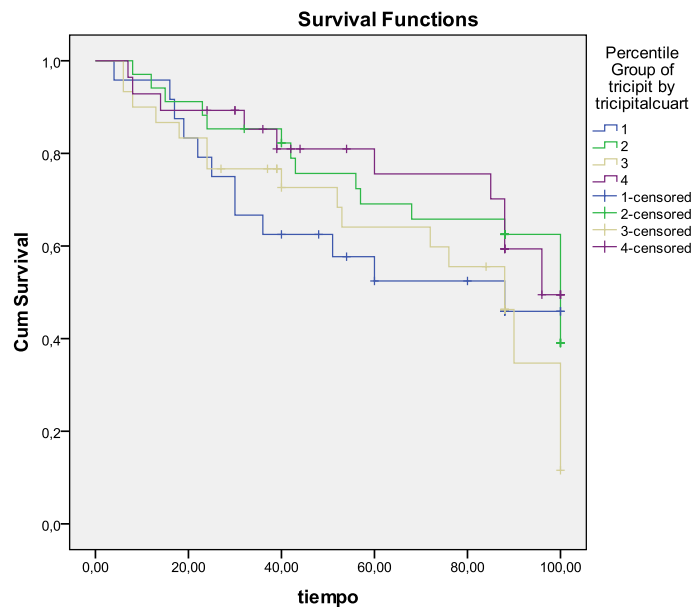
Objetivamos que un pliegue tricipital disminuido (mediana) tiene no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,093, $p = 0,76$; Breslow 0,002, $p = 0,1$ (figura 58).

Figura 58:



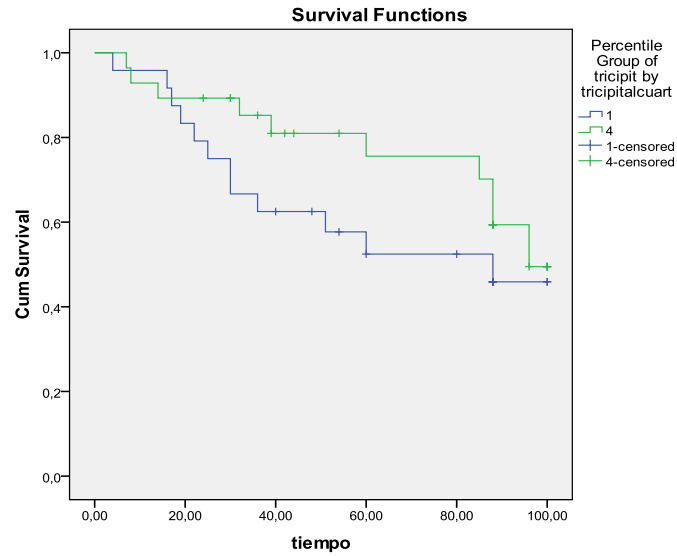
Si clasificamos la variable en cuartiles, observamos que un pliegue tricipital disminuido no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 3,73, $p = 0,29$; Breslow 3,49, $p = 0,32$ (figura 59).

Figura 59:



Si comparamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, vemos que el tener un pliegue tricipital disminuido no se asocia con mayor mortalidad: Log Rank 1,37, $p = 0,24$; Breslow 2,07, $p = 0,15$ (figura 60).

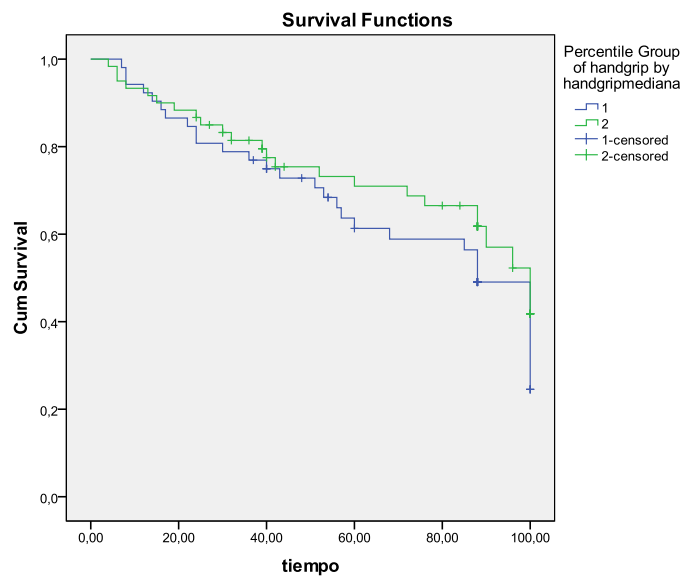
Figura 60:



5) Dinamometría.-

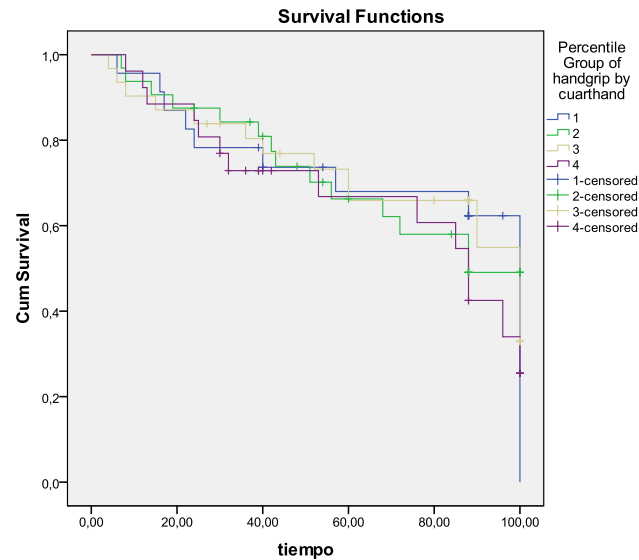
Objetivamos que una baja dinamometría de la mano dominante (mediana), no se relacionó con mayor mortalidad: Log Rank 1,34, $p = 0,25$; Breslow 0,80, $p = 0,37$ (figura 61).

Figura 61:



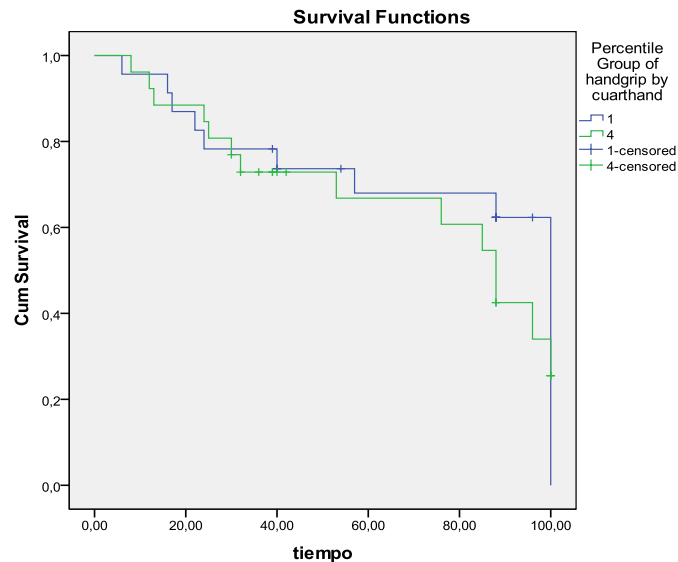
Cuando clasificamos la variable en cuartiles, vemos que una baja dinamometría tampoco se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 1,24, $p = 0,74$; Breslow 0,79, $p = 0,85$ (figura 62).

Figura 62:



Si analizamos los pacientes situados en el cuartil 1 con los del cuartil 4, observamos que tampoco se aprecian diferencias significativas. Log Rank 0,35, $p = 0,55$; Breslow 0,31, $p = 0,58$ (figura 63).

Figura 63:



A fin de discernir el parámetro que guardaba relación independiente con la mortalidad realizamos varios análisis de regresión de Cox. Al incluir únicamente parámetros densitométricos, BMI y valoración nutricional subjetiva vimos que guardaban relación independiente con la mortalidad en primer lugar la valoración nutricional subjetiva, seguido de masa magra en tronco, masa magra en brazo izquierdo, masa grasa en tronco y masa magra en pierna derecha. Al introducir parámetros de función hepática como protrombina, albúmina y bilirrubina, la protrombina desplaza a la valoración nutricional subjetiva –que es seleccionado en segundo lugar- siendo seleccionada en tercer lugar la masa magra en tronco. Al introducir el Child global vemos que esta variable desplaza a la protrombina hasta el cuarto lugar, quedando la valoración nutricional subjetiva y la masa magra en tronco en segundo y tercer lugar, respectivamente.

Curiosamente, al introducir la ascitis, este parámetro no es seleccionado, persistiendo en cambio la masa magra del tronco como factor pronóstico independiente.

También es importante resaltar que en ningún caso la edad es seleccionada como variable independiente en estos análisis de regresión de Cox.

IV.- VALOR PRONÓSTICO DEL CAMBIO EN EL ESTADO NUTRICIONAL:

1) Composición corporal.-

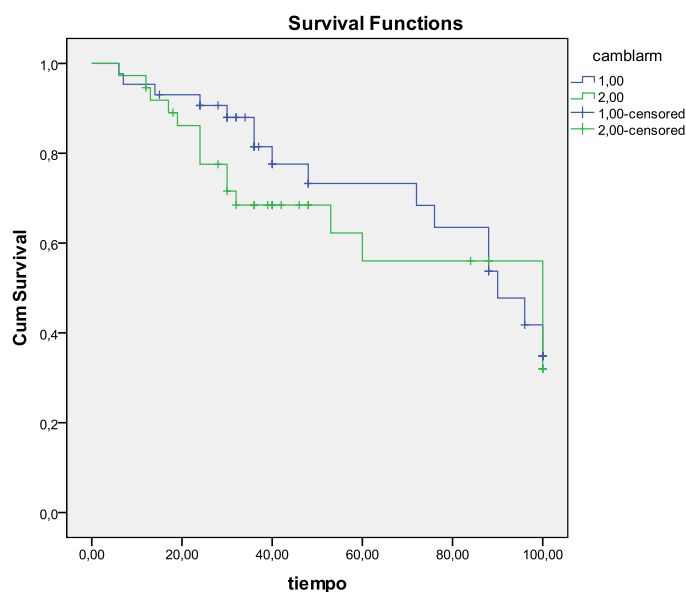
Analizamos el valor pronóstico de los cambios entre el momento de la inclusión y el de la segunda DEXA de las siguientes maneras:

1. En primer lugar comparamos la supervivencia de aquellos que ganaban masa magra o masa grasa en la segunda determinación en relación con la primera con la de los pacientes cuyos valores eran menores en la segunda determinación.
2. Calculamos la diferencia entre el punto inicial y la segunda evaluación y la clasificamos en cuartiles, comparando la supervivencia de los pacientes en el primer cuartil con los del cuarto cuartil, la de los pacientes de los cuartiles 1 y 2 con los de los cuartiles 3 y 4 (es decir, clasificándolos según la mediana), y la de los 4 cuartiles.

1.a.- Análisis del cambio de masa magra:

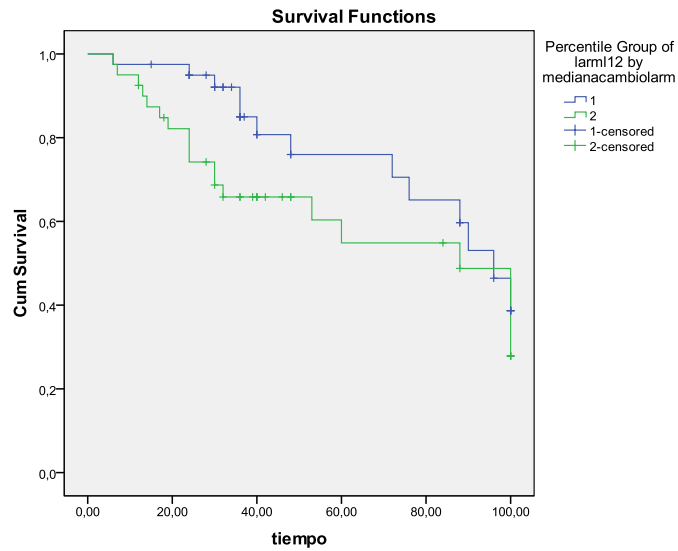
El cambio de masa magra en el brazo izquierdo no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,39, $p = 0,53$; Breslow 1,42, $p = 0,23$ (figura 64).

Figura 64:



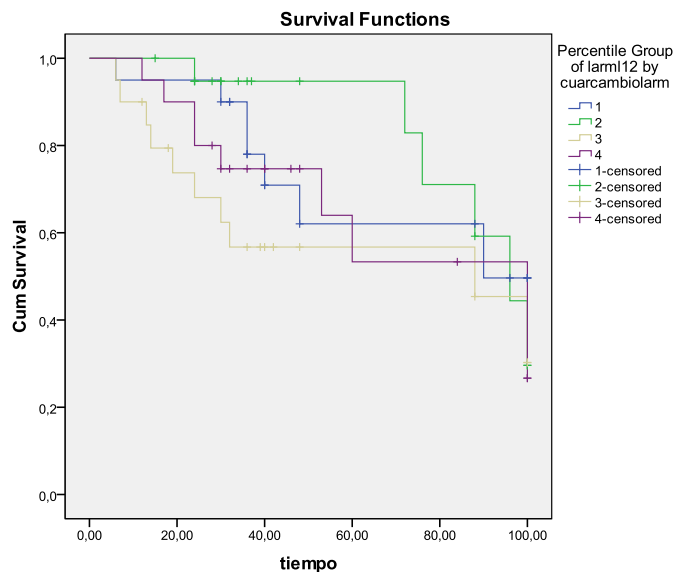
En cambio, objetivamos que la pérdida de masa magra en el brazo izquierdo (mediana) sí se asocia a mayor mortalidad precoz: Log Rank 2,11, $p = 0,15$; Breslow 4,48, $p = 0,034$ (figura 65).

Figura 65:



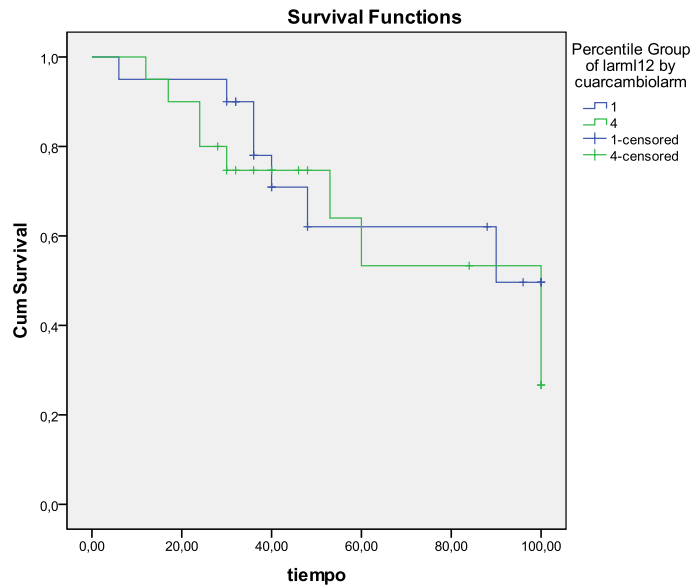
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos que hay una tendencia a asociarse a mayor mortalidad a corto plazo: Log Rank 2,68, $p = 0,44$; Breslow 6,57, $p = 0,09$ (figura 66).

Figura 66:



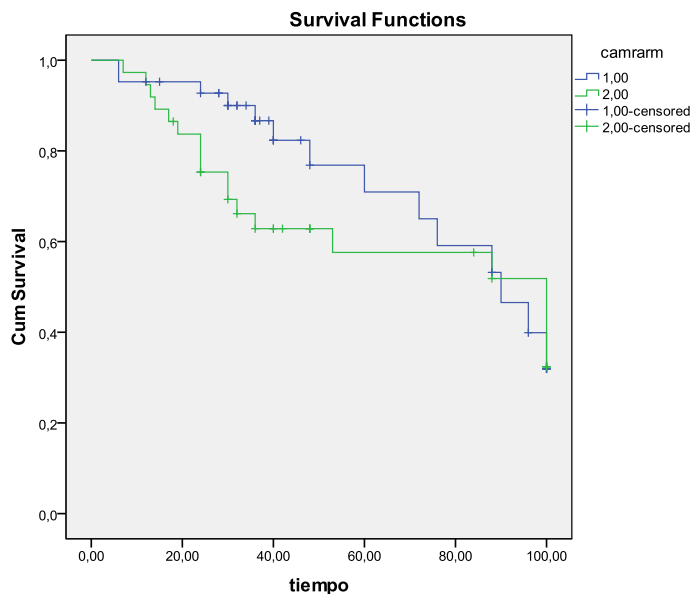
Por el contrario, si analizamos a los individuos en el cuartil 1 con aquellos individuos en el cuartil 4 no encontramos relación con la mortalidad: Log Rank 0,32, $p = 0,57$; Breslow 0,32, $p = 0,57$ (figura 67).

Figura 67:



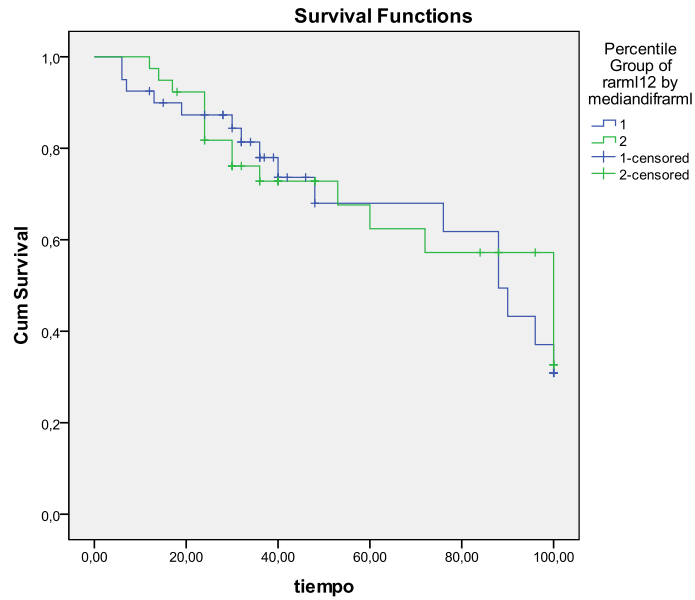
El cambio de masa magra en el brazo derecho tiende a relacionarse con una mayor mortalidad en aquellos sujetos que pierden masa magra: Log Rank 0,87, $p = 0,35$; Breslow 3,24, $p = 0,07$ (figura 68).

Figura 68:



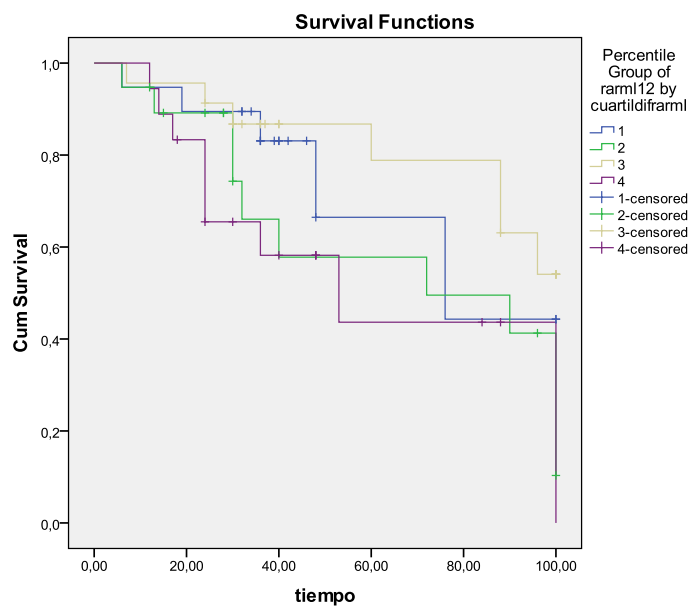
La pérdida de masa magra en el brazo derecho (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,03, $p = 0,87$; Breslow 0,01, $p = 0,91$ (figura 69).

Figura 69:



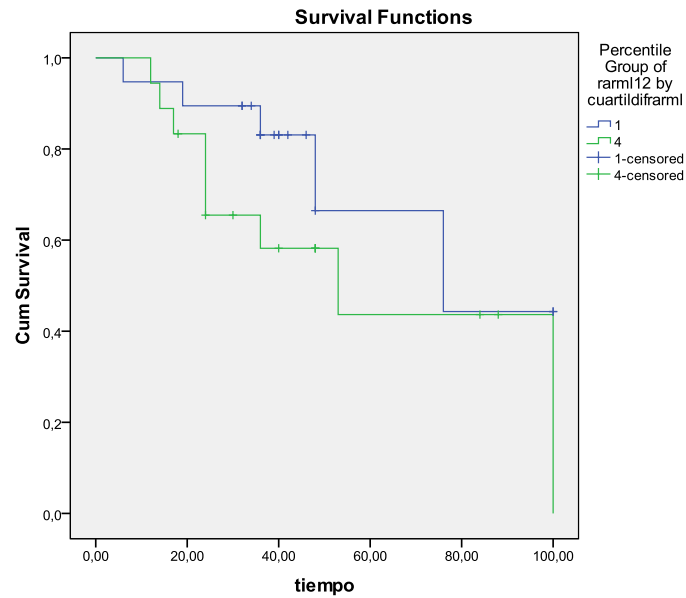
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos que hay una tendencia a asociarse a mayor mortalidad a largo plazo: Log Rank 6,51, $p = 0,09$; Breslow 5,56, $p = 0,13$ (figura 70).

Figura 70:



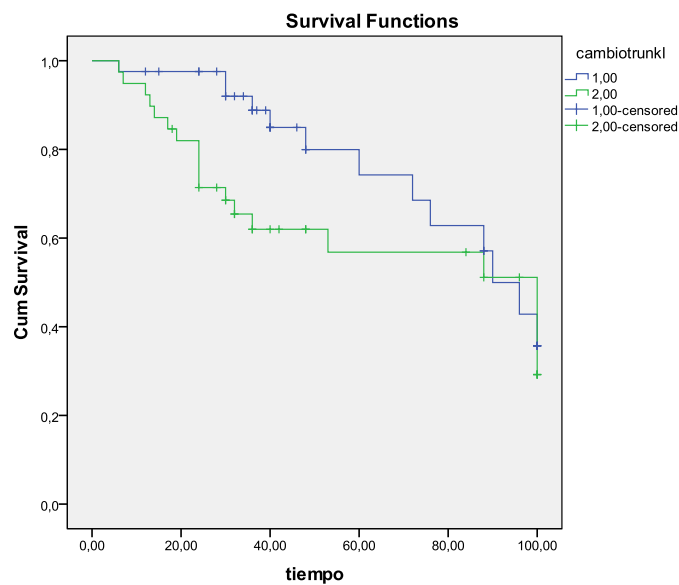
Por el contrario, si analizamos a los individuos en el cuartil 1 con aquellos individuos en el cuartil 4 no encontramos relación con la mortalidad: Log Rank 1,85, $p = 0,17$; Breslow 2,15, $p = 0,14$ (figura 71).

Figura 71:



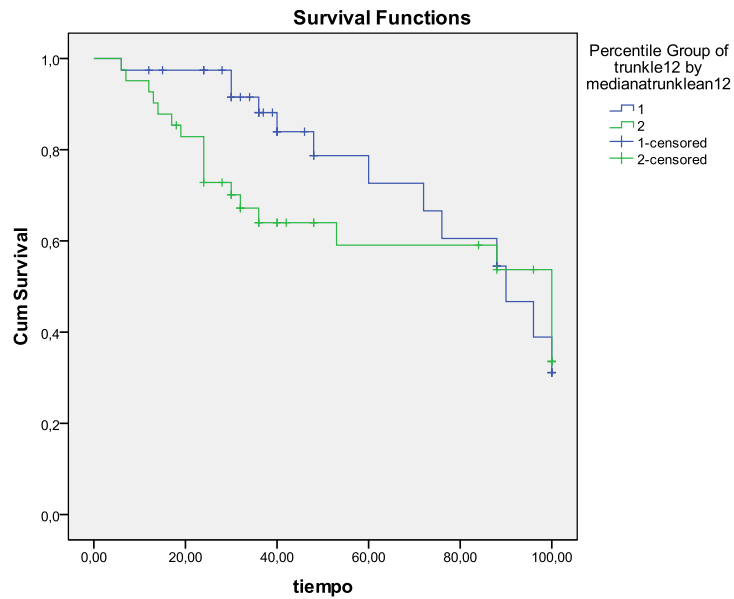
El cambio de masa magra en el tronco se relaciona con mayor mortalidad precoz en aquellos sujetos que pierden masa magra: Log Rank 2,21, $p = 0,14$; Breslow 5,95, $p = 0,015$ (figura 72).

Figura 72:



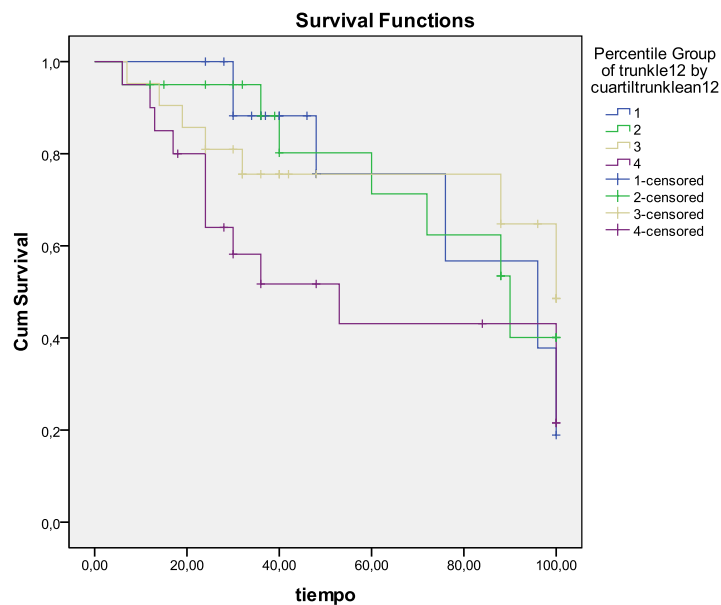
Ocurre lo mismo cuando analizamos la variable clasificando a los individuos en función de la mediana, a mayor pérdida de masa magra, mayor mortalidad: Log Rank 1,00, $p = 0,32$; Breslow 4,36, $p = 0,04$ (figura 73).

Figura 73:



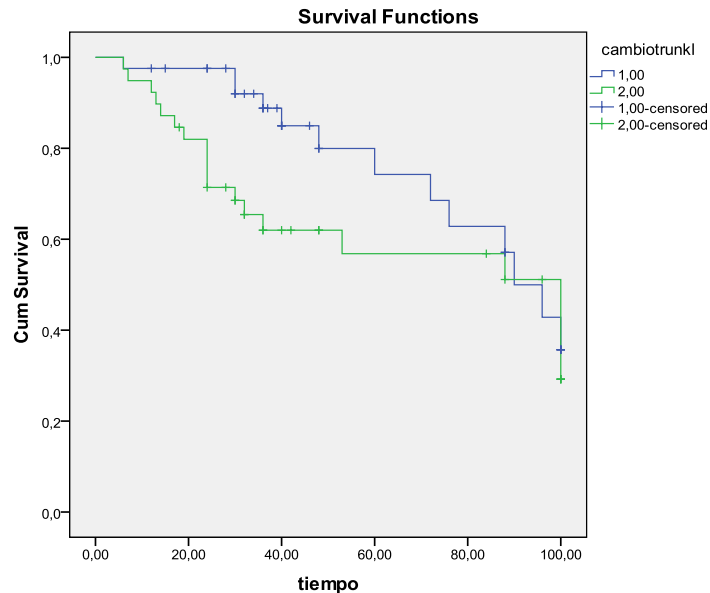
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos el mismo hallazgo anterior: a mayor pérdida de masa magra en tronco, mayor mortalidad precoz: Log Rank 4,26, $p = 0,23$; Breslow 8,06, $p = 0,045$ (figura 74).

Figura 74:



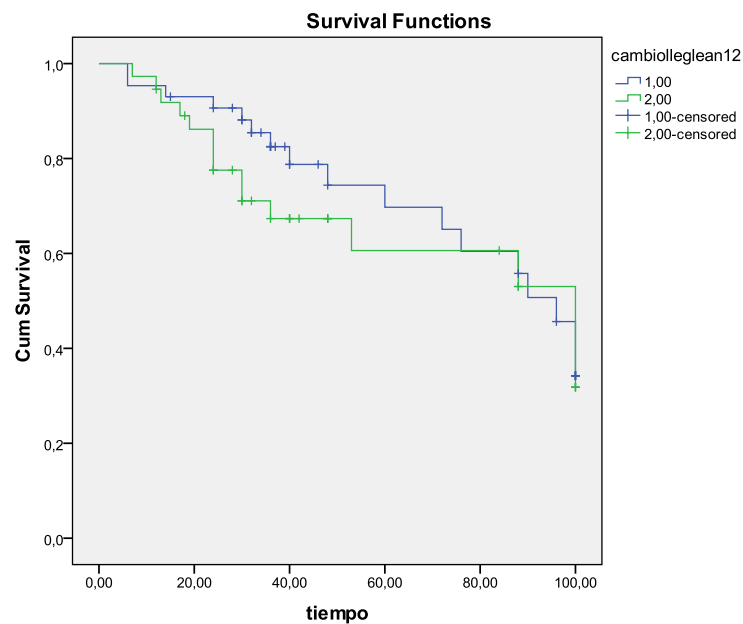
Si analizamos a los pacientes situados en el cuartil 1 con aquellos del cuartil 4 encontramos el mismo resultado: a mayor pérdida de masa magra, mayor mortalidad: Log Rank 2,21, $p = 0,14$; Breslow 5,95, $p = 0,015$ (figura 75).

Figura 75:



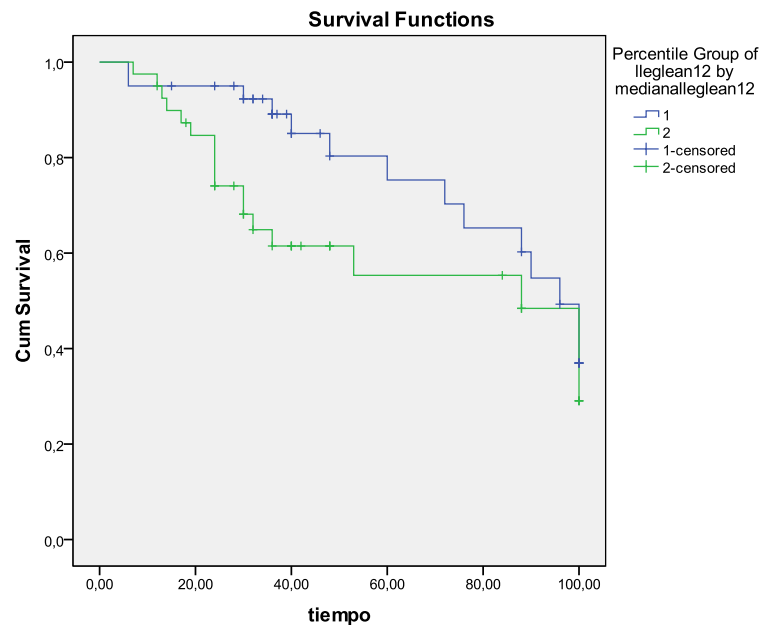
El cambio de masa magra en la pierna izquierda no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,50, $p = 0,48$; Breslow 1,48, $p = 0,22$ (figura 76).

Figura 76:



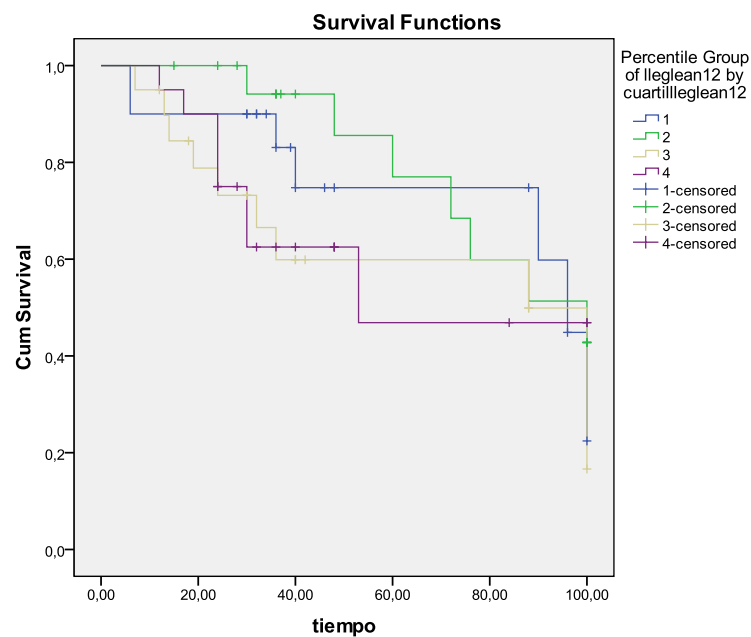
En cambio, objetivamos que la pérdida de masa magra en la pierna izquierda (mediana) sí se asocia a mayor mortalidad precoz: Log Rank 2,67, $p = 0,10$; Breslow 5,32, $p = 0,021$ (figura 77).

Figura 77:



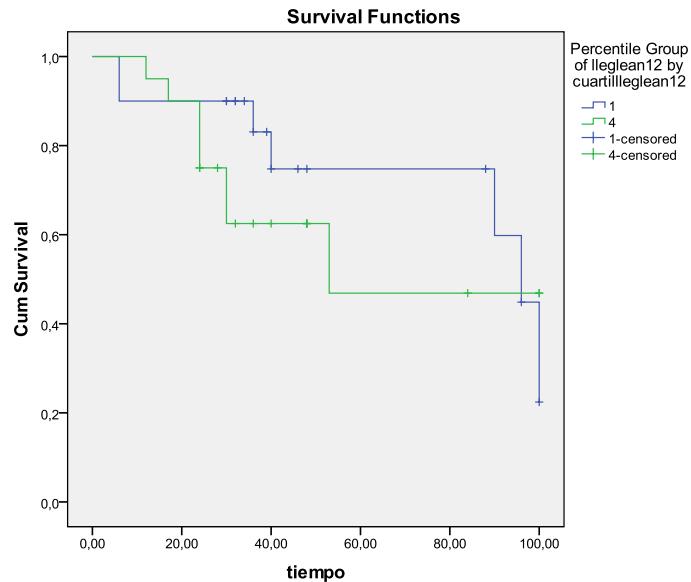
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos la pérdida de masa magra en la pierna izquierda no se asocia a mayor mortalidad a corto plazo: Log Rank 2,93, $p = 0,40$; Breslow 5,73, $p = 0,13$ (figura 78).

Figura 78:



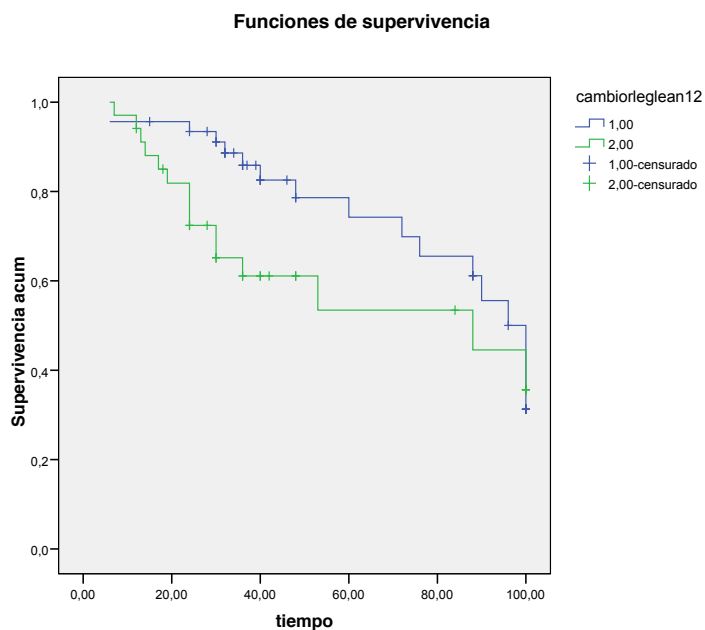
Si analizamos a los individuos en el cuartil 1 con aquellos individuos en el cuartil 4 no encontramos relación con la mortalidad: Log Rank 0,46, $p = 0,49$; Breslow 1,56, $p = 0,21$ (figura 79).

Figura 79:



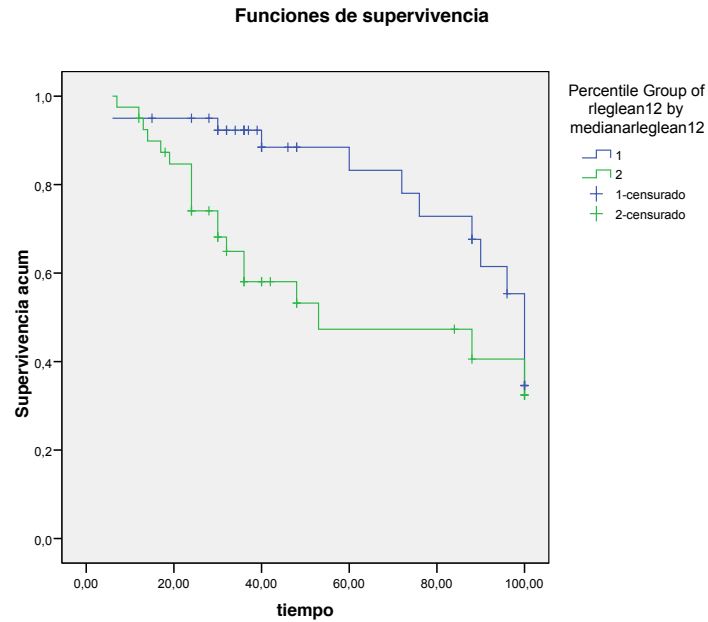
El cambio de masa magra en la pierna derecha se asocia a mayor mortalidad precoz: Log Rank 1,88, $p = 0,17$; Breslow 5,02, $p = 0,02$ (figura 80).

Figura 80:



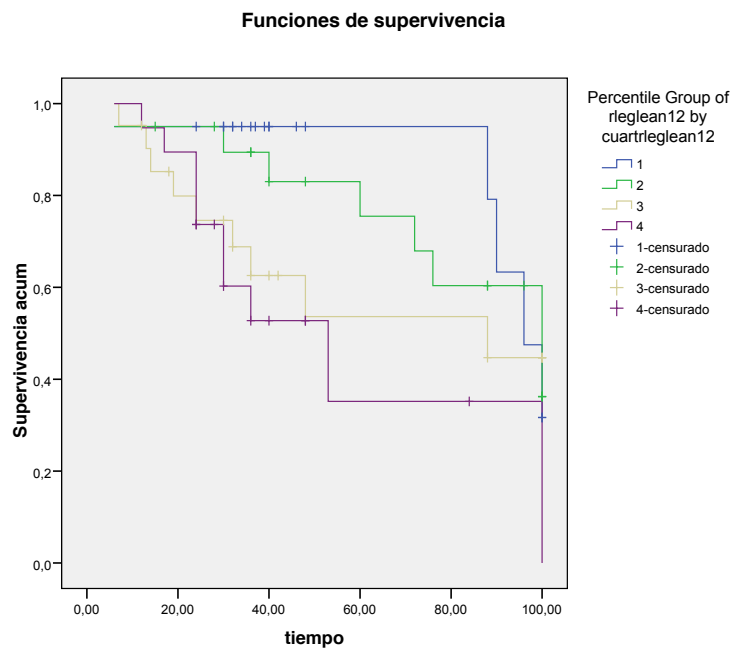
La pérdida de masa magra en la pierna derecha (mediana) se asocia también a mayor mortalidad: Log Rank 4,58, $p = 0,032$; Breslow 7,94, $p = 0,005$ (figura 81).

Figura 81:



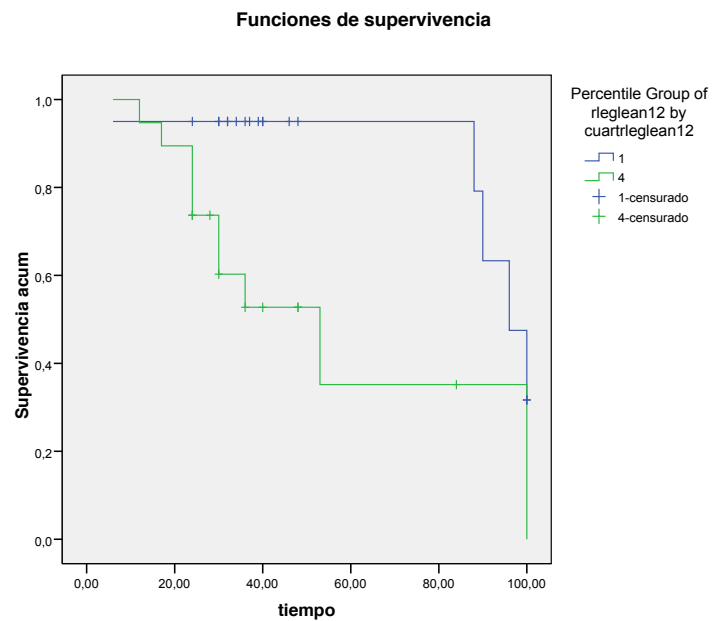
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos el mismo resultado: la pérdida de masa magra en la pierna derecha se asocia a mayor mortalidad precoz y vemos una tendencia a mayor mortalidad a largo plazo: Log Rank 7,00, $p = 0,07$; Breslow 8,57, $p = 0,036$ (figura 82).

Figura 82:



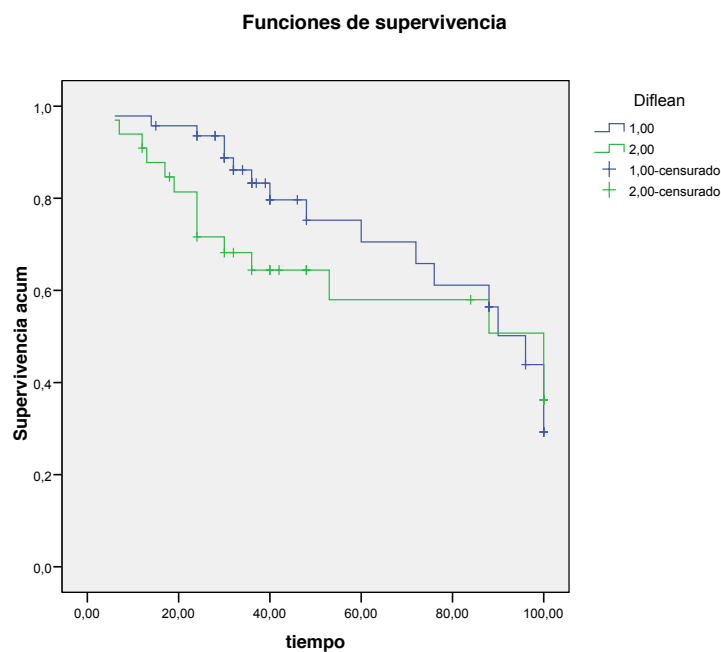
Si analizamos a los individuos en el cuartil 1 con aquellos individuos en el cuartil 4 encontramos relación con la mortalidad: Log Rank 7,05, $p = 0,008$; Breslow 6,71, $p = 0,01$ (figura 83).

Figura 83:



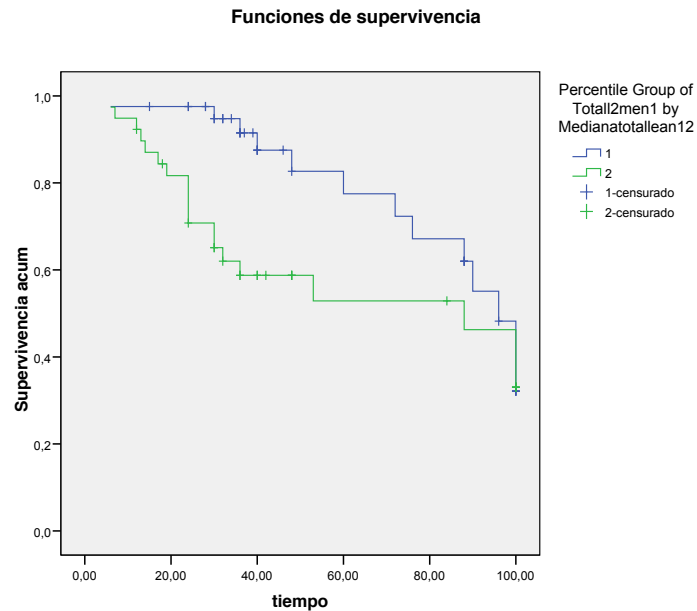
El cambio de masa magra total tiende a asociarse a mayor mortalidad: Log Rank 0,59, $p = 0,44$; Breslow 3,19, $p = 0,07$ (figura 84).

Figura 84:



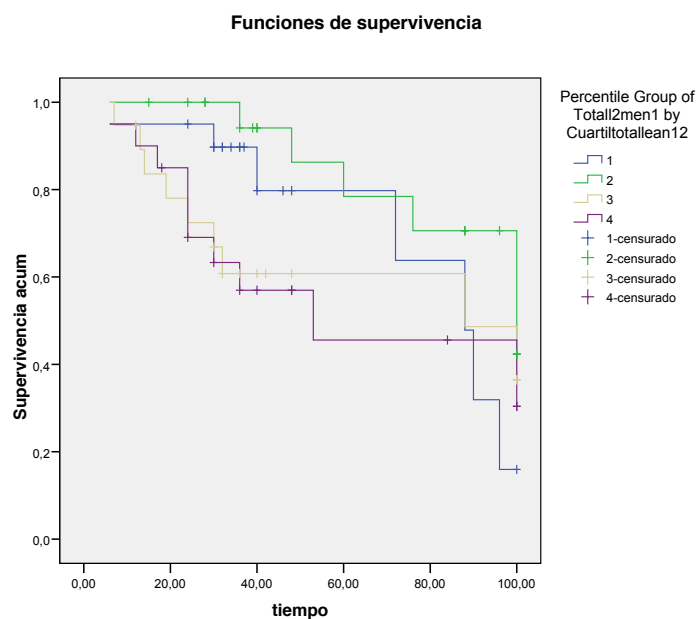
La pérdida de masa magra total (mediana) se asocia a mayor mortalidad a corto plazo y tiende a asociarse a mayor mortalidad a largo plazo: Log Rank 3,21, $p = 0,07$; Breslow 8,57, $p = 0,003$ (figura 85).

Figura 85:



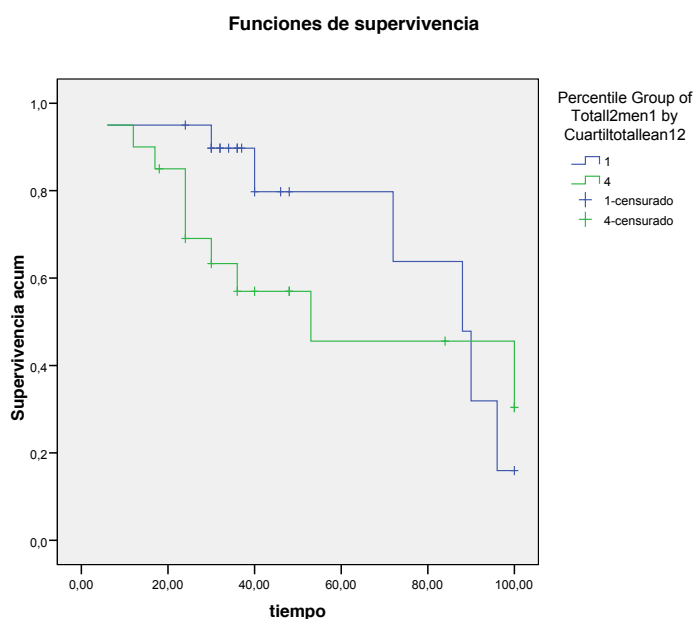
Cuando clasificamos la variable en cuartiles, encontramos que la pérdida de masa magra total se asocia a mayor mortalidad a corto plazo: Log Rank 4,33, $p = 0,23$; Breslow 9,23, $p = 0,03$ (figura 86).

Figura 86:



Si analizamos los individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, se encuentra que una pérdida de masa magra tiene una tendencia a asociarse con mayor mortalidad precoz: Log Rank 0,70, $p = 0,40$; Breslow 3,17, $p = 0,07$ (figura 87).

Figura 87:



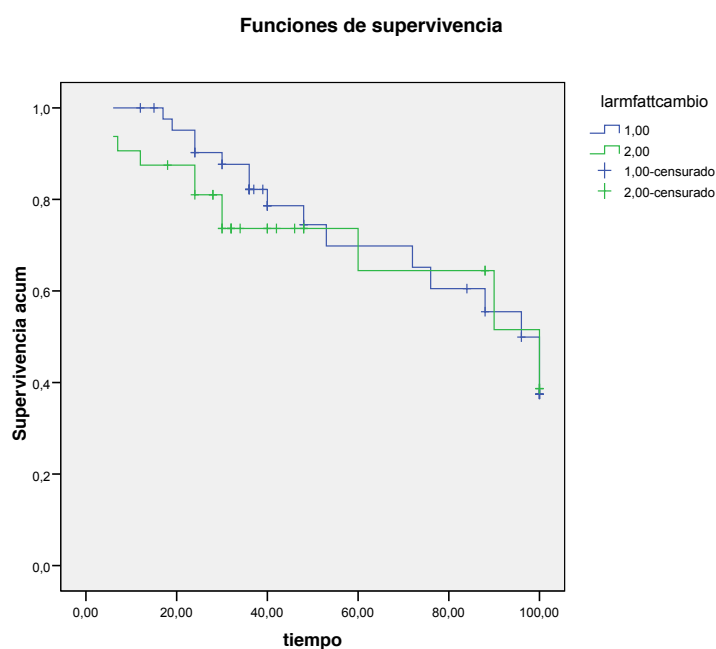
Por lo tanto, y con respecto a la masa magra, encontramos que la pérdida de masa magra, en general, se asocia a mayor mortalidad, hallazgo presente en la práctica totalidad de las áreas corporales analizadas, siendo significativo a nivel de brazo izquierdo, de tronco, total e incluso también en ambas piernas.

Dado el prolongado seguimiento de nuestros pacientes, observamos en general una tendencia a que las curvas de supervivencia se aproximen al final de dicho período. Ello explica que no siempre el Log Rank test sea significativo pero sí en cambio lo sea el test de Breslow, que mide la diferencia temprana.

1.b.- Análisis del cambio de masa grasa:

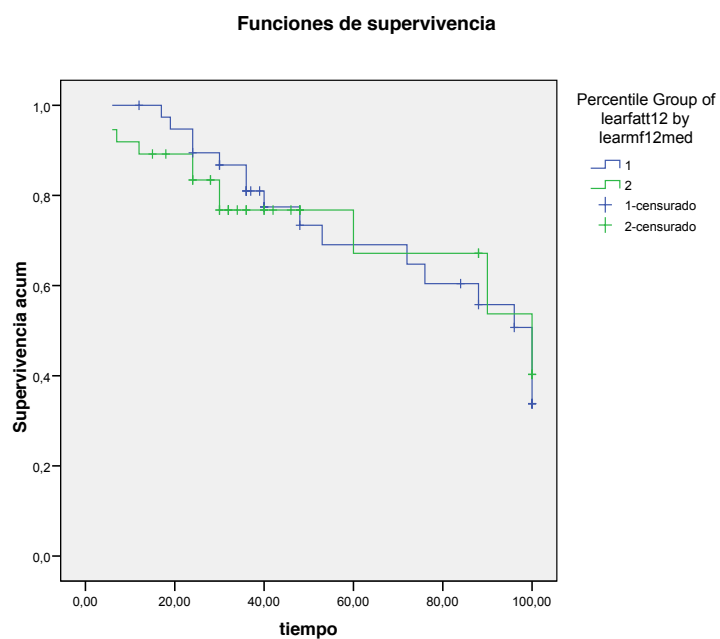
El cambio de masa grasa en el brazo izquierdo no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,19, $p = 0,66$; Breslow 1,05, $p = 0,30$ (figura 88).

Figura 88:



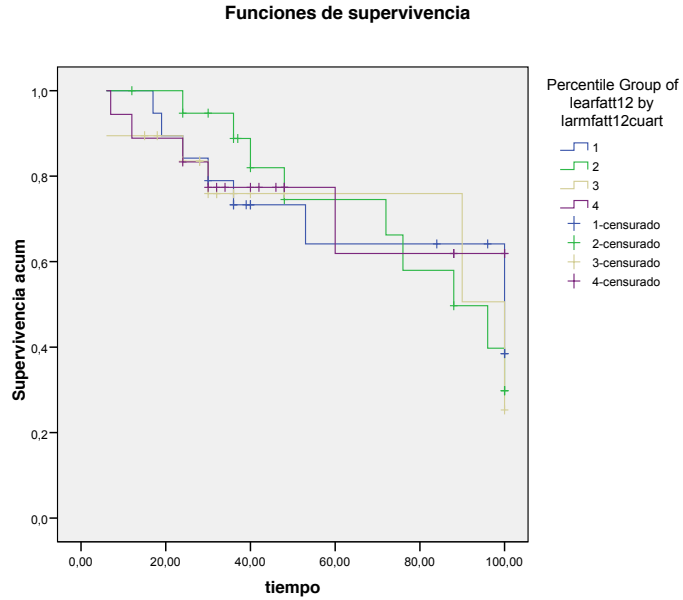
La pérdida de masa grasa en el brazo izquierdo (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,002, $p = 0,96$; Breslow 0,33, $p = 0,56$ (figura 89).

Figura 89:



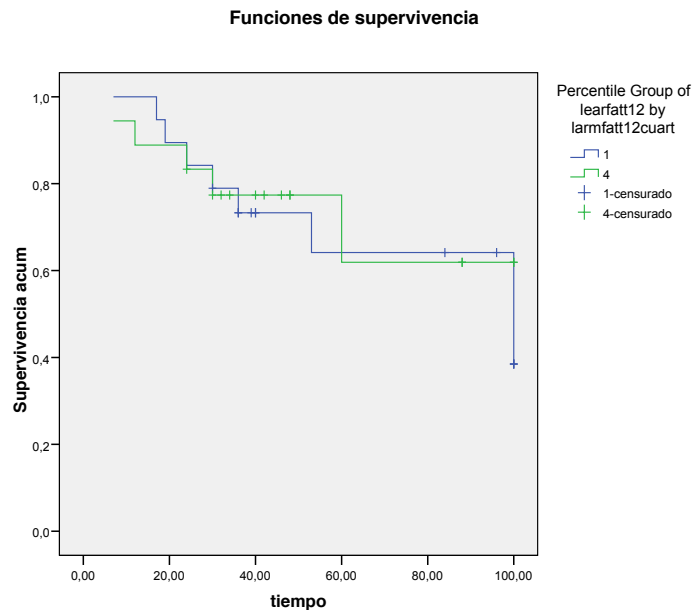
Cuando clasificamos la variable en cuartiles vemos que no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,35, $p = 0,95$; Breslow 0,72, $p = 0,89$ (figura 90).

Figura 90:



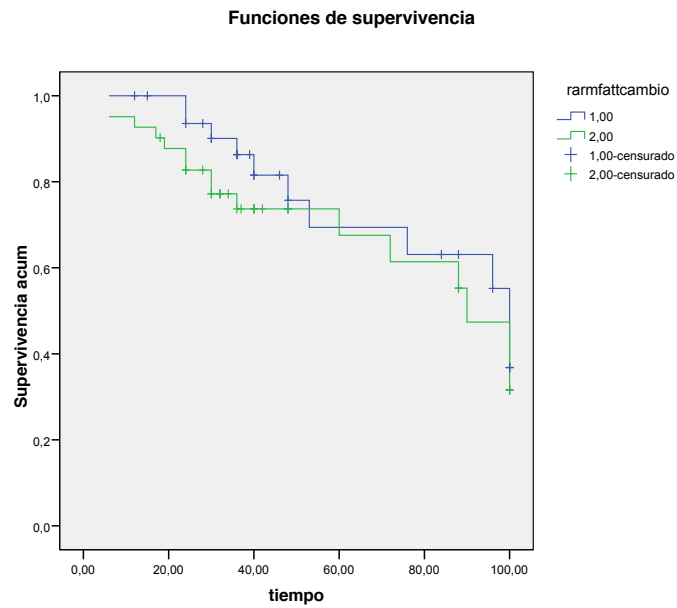
Si analizamos los individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4 tampoco se encuentra que una pérdida de masa grasa en el brazo izquierdo se asocie a mayor mortalidad: Log Rank 0,11, $p = 0,74$; Breslow 0,004, $p = 0,95$ (figura 91).

Figura 91:



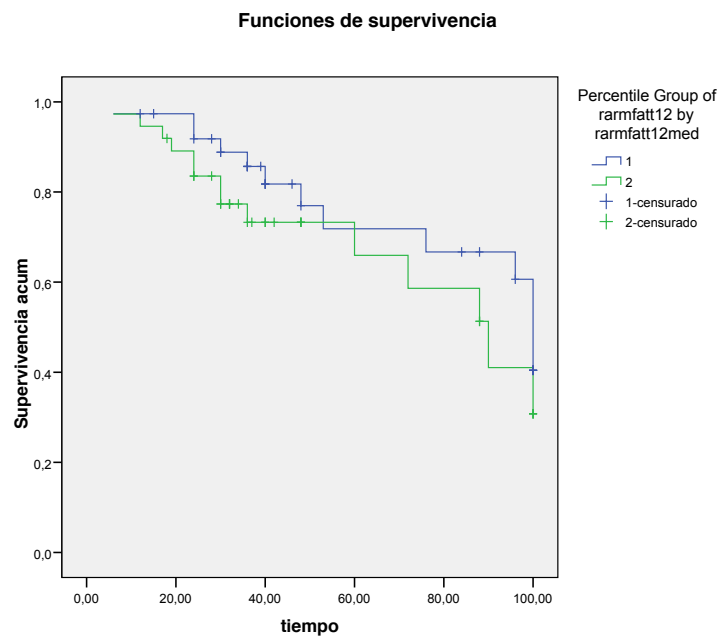
El cambio de masa grasa en el brazo derecho no se asocia a mayor mortalidad:
Log Rank 0,73, $p = 0,39$; Breslow 1,61, $p = 0,20$ (figura 92).

Figura 92:



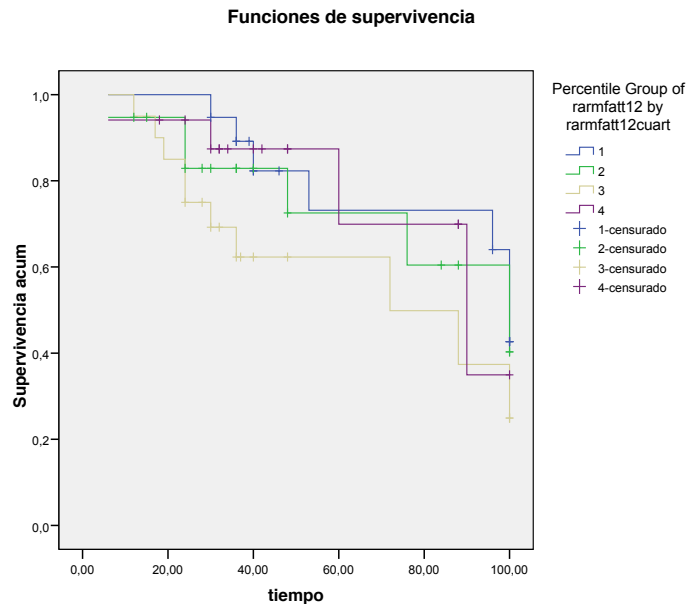
La pérdida de masa grasa en el brazo derecho (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 1,27, $p = 0,26$; Breslow 1,54, $p = 0,21$ (figura 93).

Figura 93:



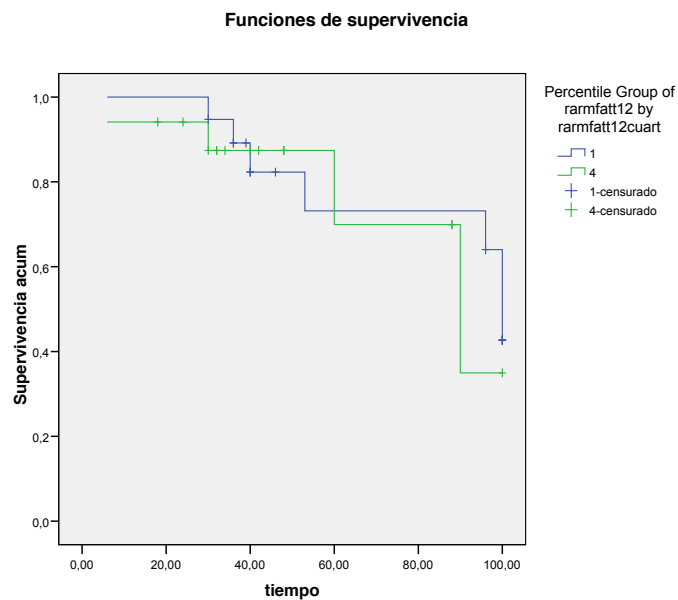
Cuando clasificamos la variable en cuartiles vemos que no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 3,48, $p = 0,32$; Breslow 5,05, $p = 0,17$ (figura 94).

Figura 94:



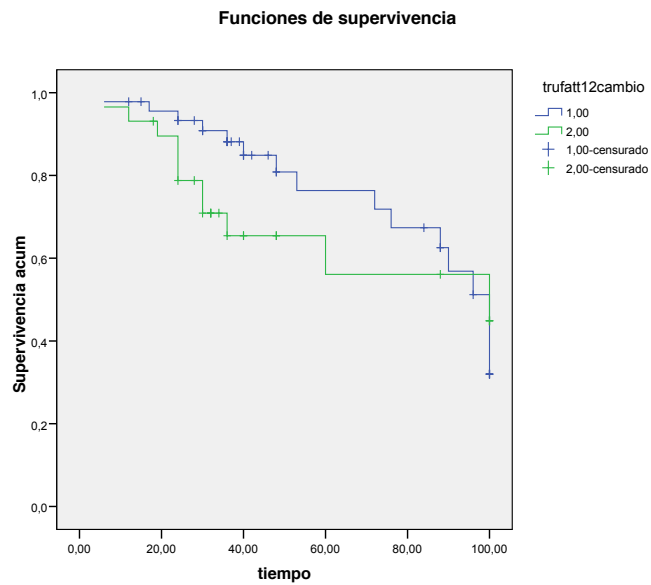
Si analizamos los individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4 tampoco se encuentra que una pérdida de masa grasa en el brazo derecho se asocie a mayor mortalidad: Log Rank 0,16, $p = 0,69$; Breslow 0,16, $p = 0,69$ (figura 95).

Figura 95:



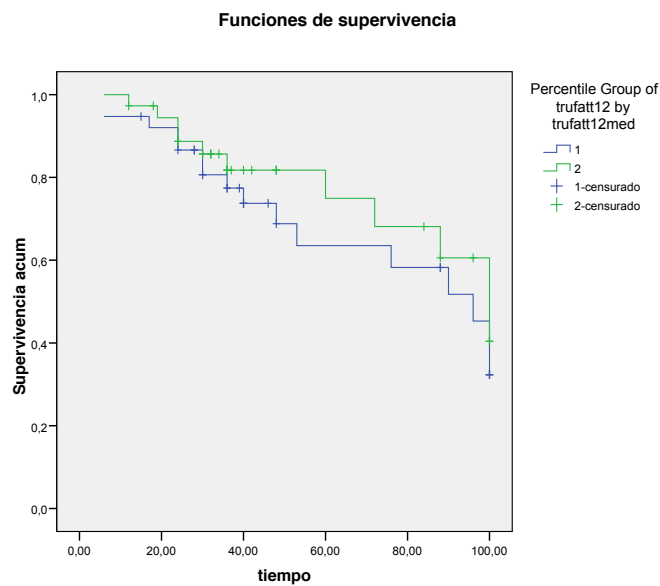
El cambio de masa grasa en tronco tiene una tendencia a asociarse a mayor mortalidad: Log Rank 0,58, $p = 0,47$; Breslow 3,05, $p = 0,08$ (figura 96).

Figura 96:



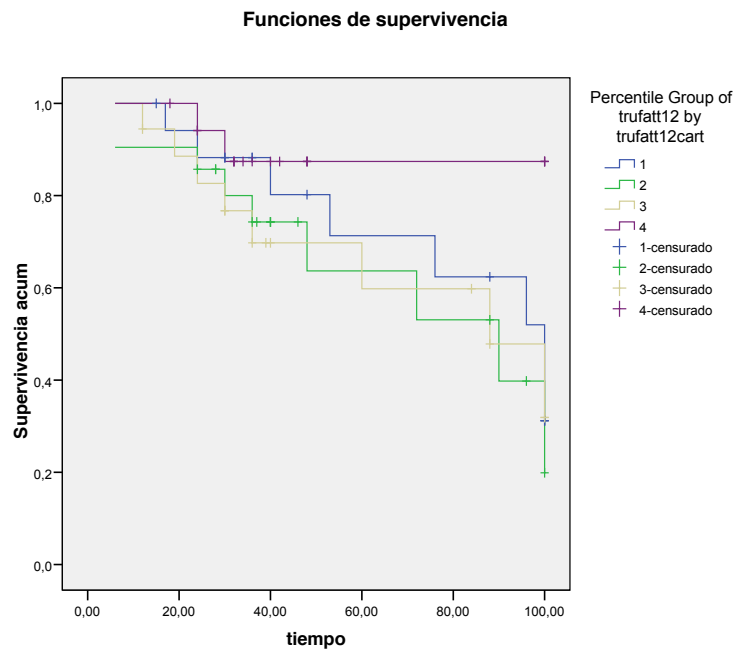
No obstante, la pérdida de masa grasa en tronco (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,60, $p = 0,44$; Breslow 0,56, $p = 0,45$ (figura 97).

Figura 97:



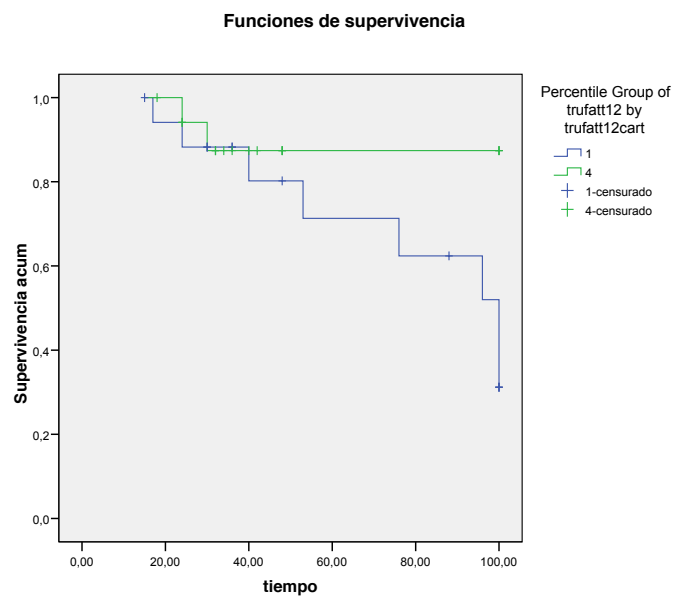
Cuando clasificamos la variable en cuartiles vemos que tampoco se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 3,89, $p = 0,28$; Breslow 2,61, $p = 0,47$ (figura 98).

Figura 98:



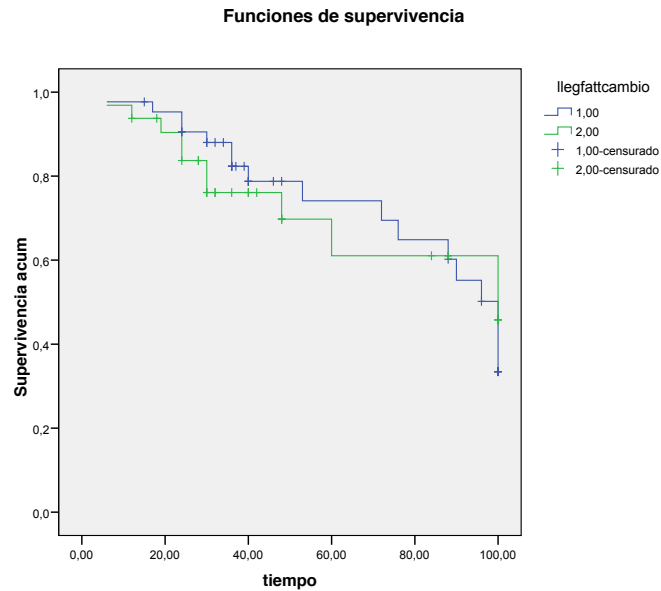
Se obtiene el mismo resultado si analizamos a aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4: Log Rank 1,89, $p = 0,17$; Breslow 0,59, $p = 0,44$ (figura 99).

Figura 99:



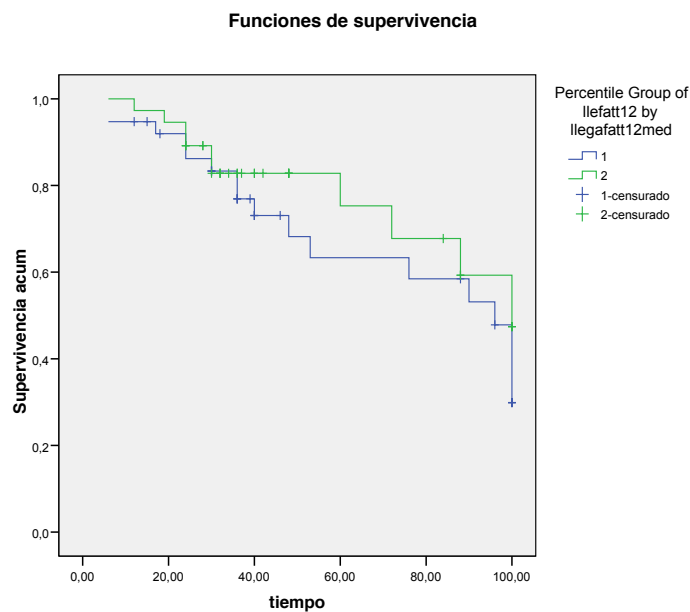
El cambio de masa grasa en la pierna izquierda no se asocia a mayor mortalidad:
Log Rank 0,02, $p = 0,89$; Breslow 0,51, $p = 0,47$ (figura 100).

Figura 100:



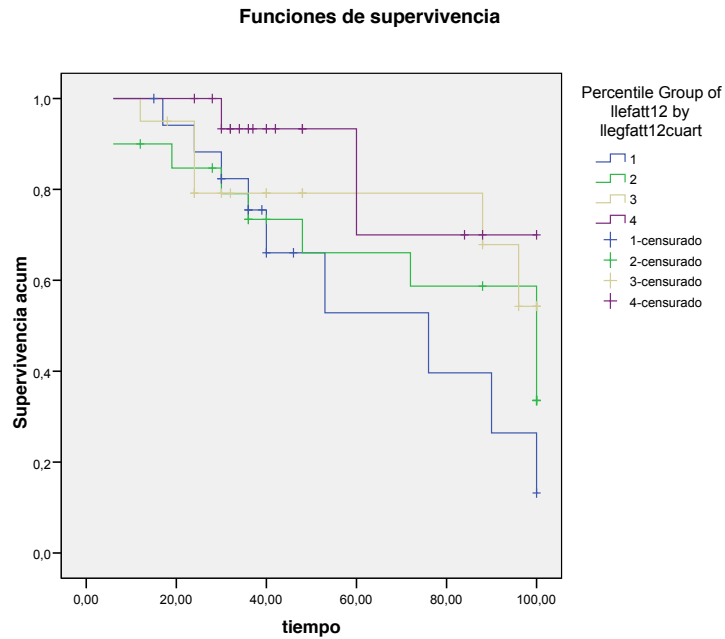
La pérdida de masa grasa en la pierna izquierda (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,82, $p = 0,36$; Breslow 0,52, $p = 0,47$ (figura 101).

Figura 101:



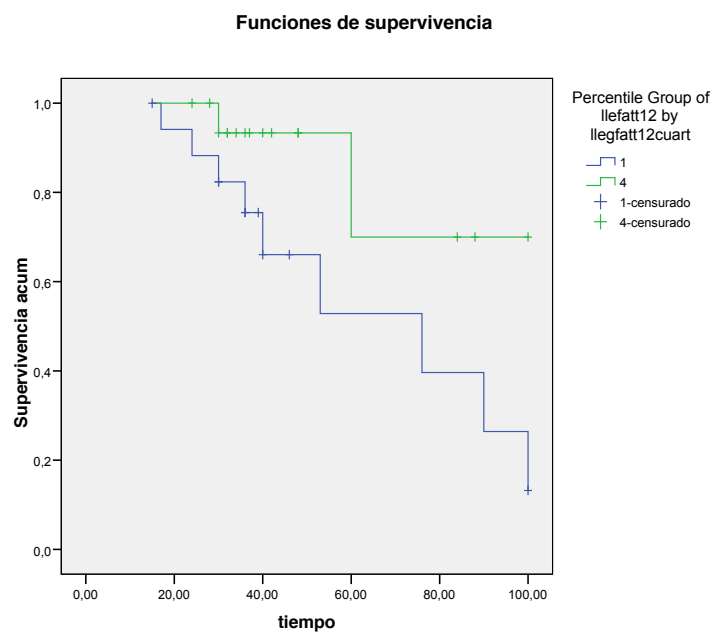
Cuando clasificamos la variable en cuartiles vemos que tampoco se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 4,28, $p = 0,24$; Breslow 2,93, $p = 0,40$ (figura 102).

Figura 102:



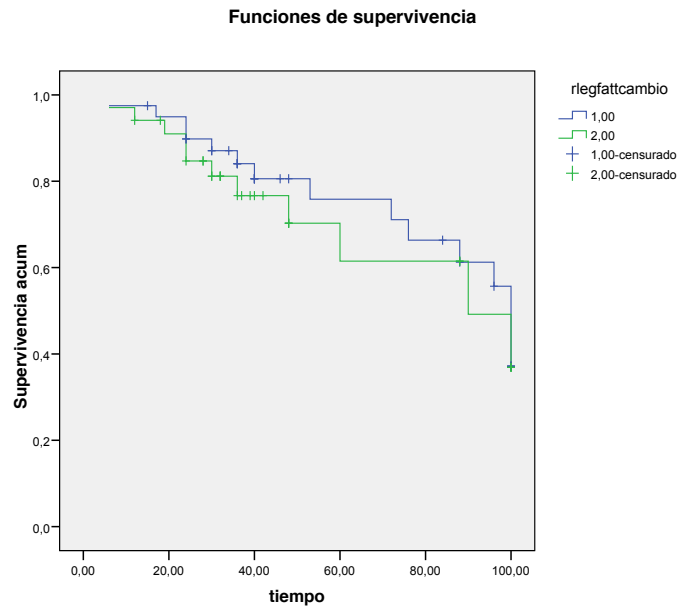
Si analizamos a aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, se obtiene una mayor tendencia a la mortalidad en aquellos individuos que pierden masa grasa en la pierna derecha: Log Rank 3,25, $p = 0,07$; Breslow 2,64, $p = 0,10$ (figura 103).

Figura 103:



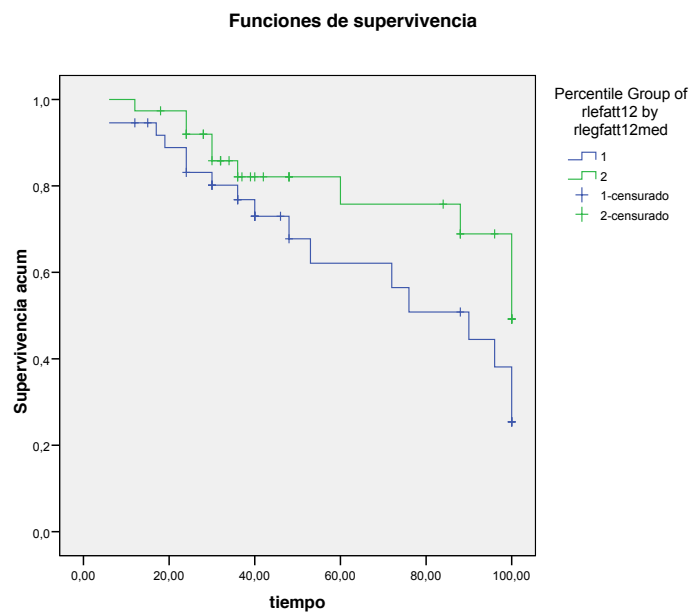
El cambio de masa grasa en la pierna derecha no se asocia a mayor mortalidad:
Log Rank 0,23, $p = 0,63$; Breslow 0,47, $p = 0,49$ (figura 104).

Figura 104:



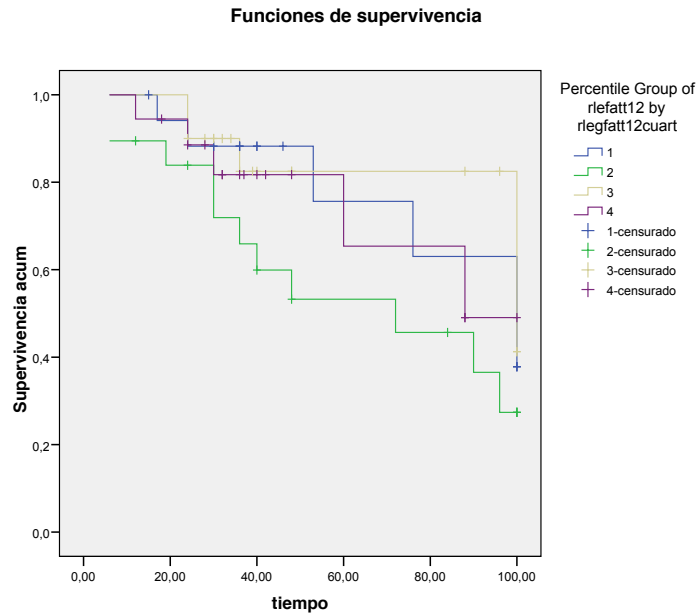
La pérdida de masa grasa en la pierna izquierda (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 2,69, $p = 0,10$; Breslow 1,75, $p = 0,19$ (figura 105).

Figura 105:



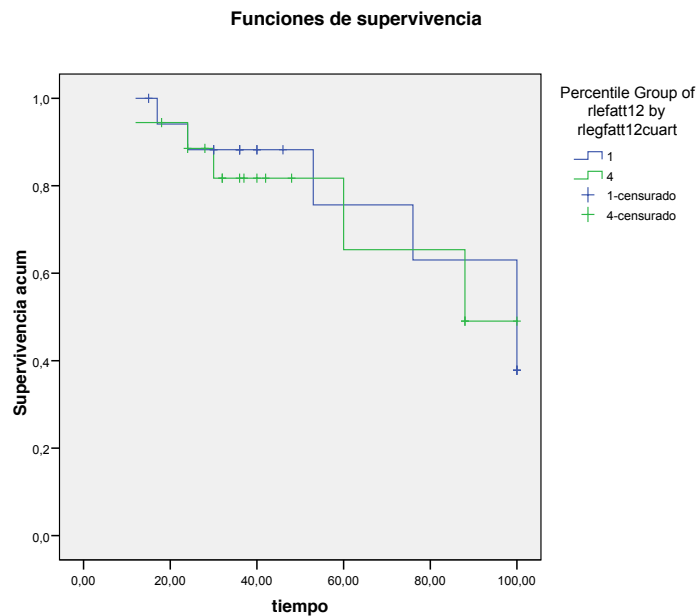
Ocurre lo mismo cuando clasificamos la variable en cuartiles: Log Rank 3,96, $p = 0,26$; Breslow 4,40, $p = 0,22$ (figura 106).

Figura 106:



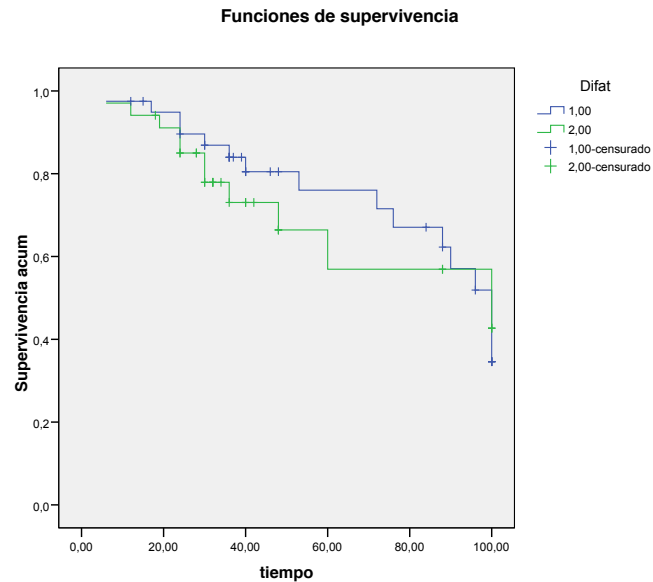
Si analizamos aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4 tampoco se observa que una pérdida de masa grasa en la pierna derecha se asocie a mayor mortalidad: Log Rank 0,10, $p = 0,75$; Breslow 0,18, $p = 0,67$ (figura 107).

Figura 107:



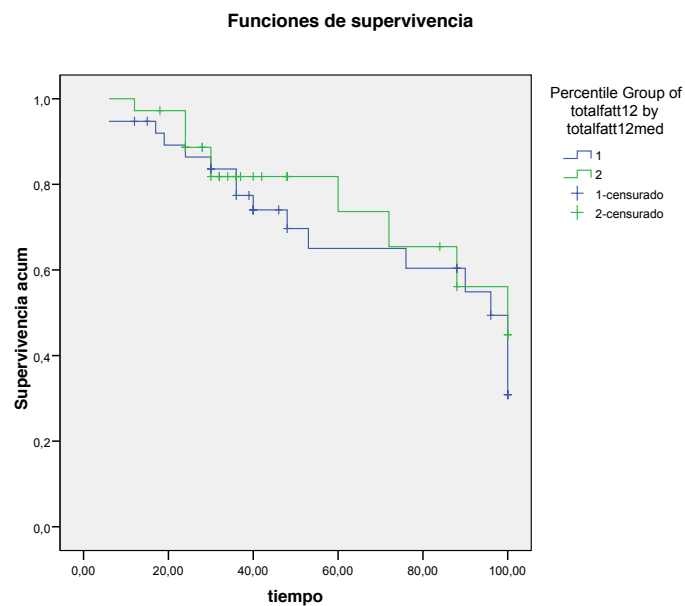
El cambio de masa grasa total no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,18, $p = 0,67$; Breslow 0,71, $p = 0,40$ (figura 108).

Figura 108:



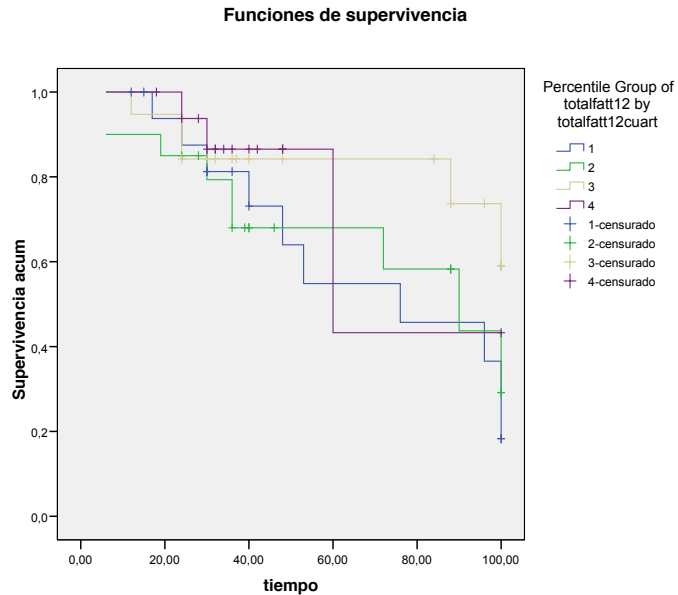
Si analizamos la pérdida de masa grasa total (mediana) observamos que tampoco se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,45, $p = 0,50$; Breslow 0,29, $p = 0,59$ (figura 109).

Figura 109:



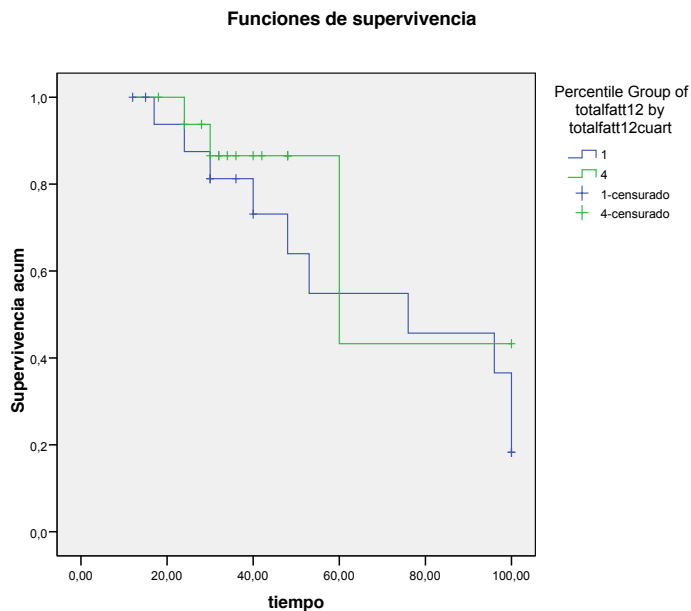
Si clasificamos la variable en cuartiles encontramos que la pérdida de masa grasa no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 3,89, $p = 0,27$; Breslow 2,10, $p = 0,55$ (figura 110).

Figura 110:



Se obtiene el mismo resultado si analizamos a aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4, que una pérdida de masa grasa total no se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 0,87, $p = 0,35$; Breslow 0,68, $p = 0,41$ (figura 111).

Figura 111:

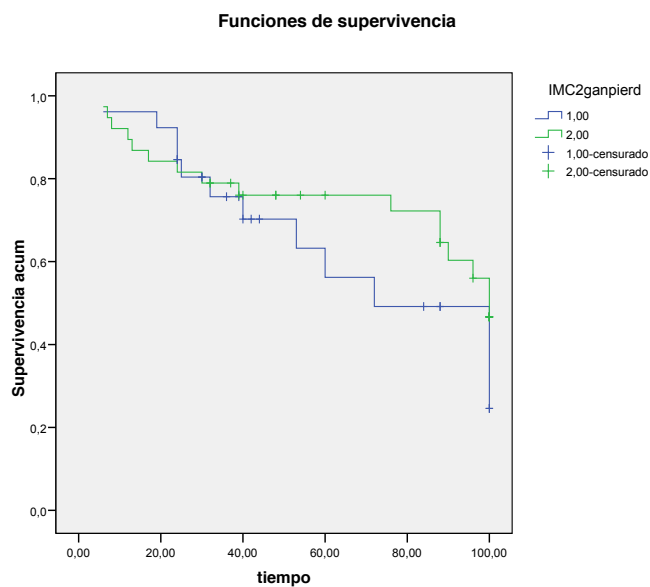


Por lo tanto, por lo que acabamos de observar, el cambio de la masa grasa, en contraste con el cambio de la masa magra, no muestra valor pronóstico alguno.

2.- Análisis del cambio del índice de masa corporal.-

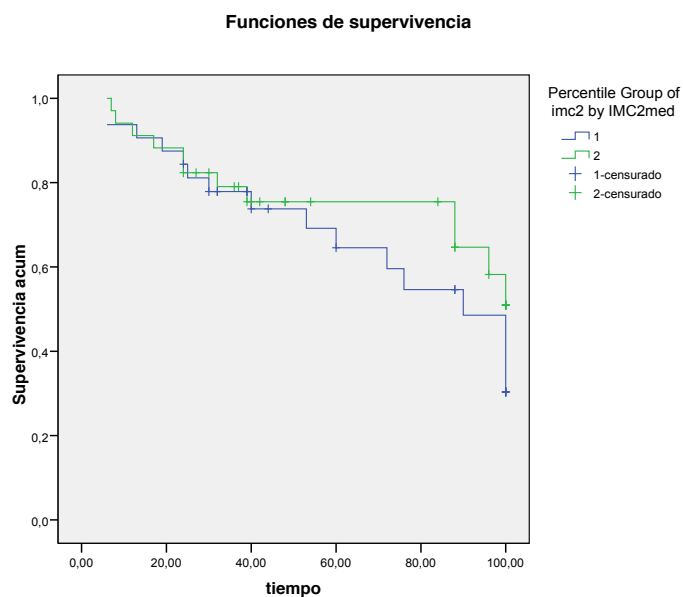
El cambio del índice de masa corporal no se relaciona con mayor mortalidad:
Log Rank 1,02, $p = 0,31$; Breslow 0,30, $p = 0,58$ (figura 112).

Figura 112:



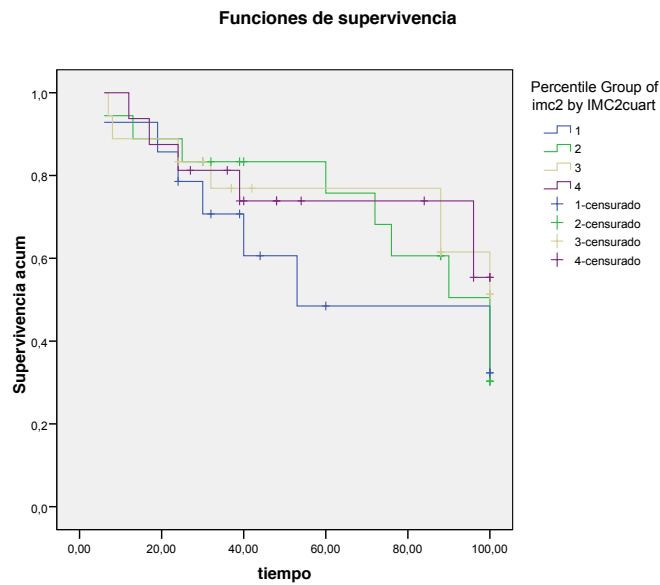
Cuando evaluamos la pérdida de BMI (mediana) no se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 0,96, $p = 0,33$; Breslow 0,38, $p = 0,56$ (figura 113).

Figura 113:



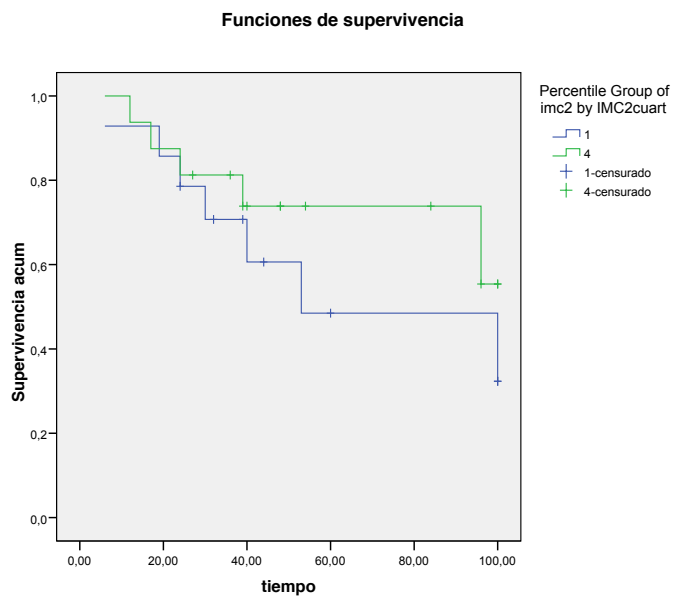
Si clasificamos la variable en cuartiles, observamos que no se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 1,28, $p = 0,73$; Breslow 1,01, $p = 0,80$ (figura 114).

Figura 114:



Si analizamos a aquellos individuos en el cuartil 1 con aquellos en el cuartil 4 vemos que el cambio en el BMI no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,68, $p = 0,41$; Breslow 0,40, $p = 0,53$ (figura 115).

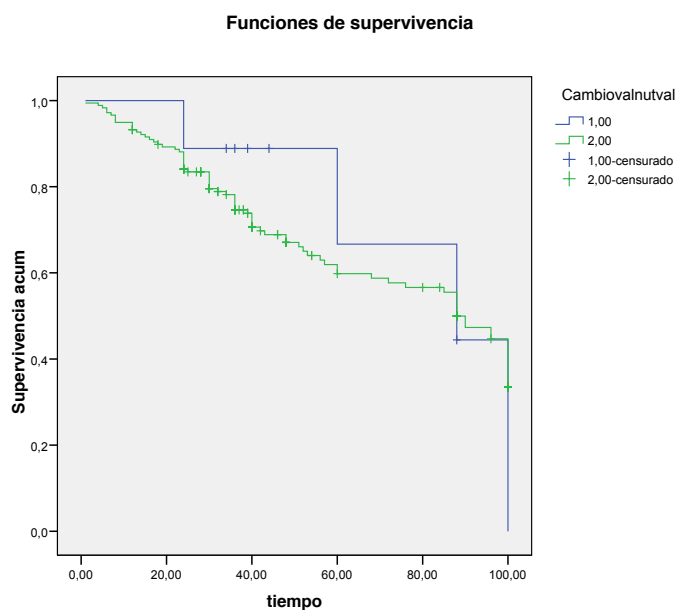
Figura 115:



3.- Análisis del cambio en la valoración nutricional subjetiva.-

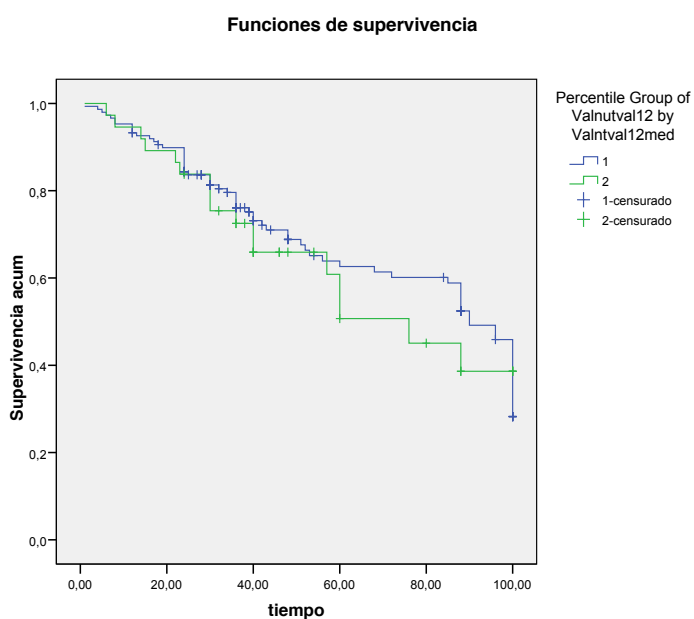
El cambio en la VNS no se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 0,02, $p = 0,89$; Breslow 0,56, $p = 0,45$ (figura 116).

Figura 116:



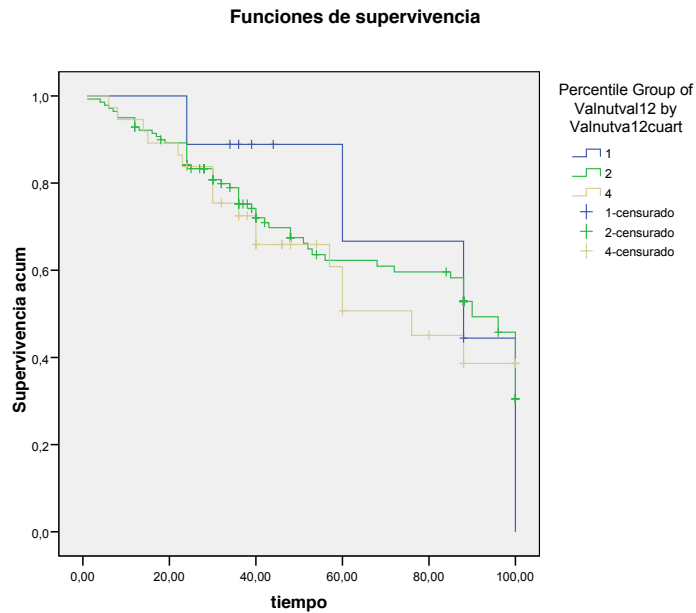
La disminución del valor de la VNS (si analizamos la mediana) no se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 0,26, $p = 0,61$; Breslow 0,45, $p = 0,51$ (figura 117).

Figura 117:



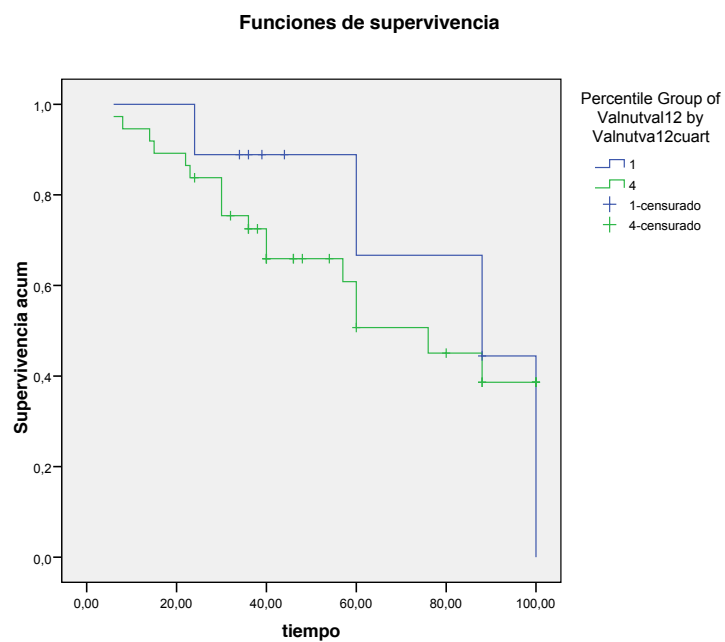
Si analizamos la variable en cuartiles, objetivamos que tampoco se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 0,27, $p = 0,87$; Breslow 0,90, $p = 0,64$ (figura 118).

Figura 118:



Si analizamos aquellos individuos situados en el cuartil 1 con aquellos situados en el cuartil 4 obtenemos que no se encuentra relación con mayor mortalidad: Log Rank 0,15, $p = 0,70$; Breslow 1,01, $p = 0,32$ (figura 119).

Figura 119:

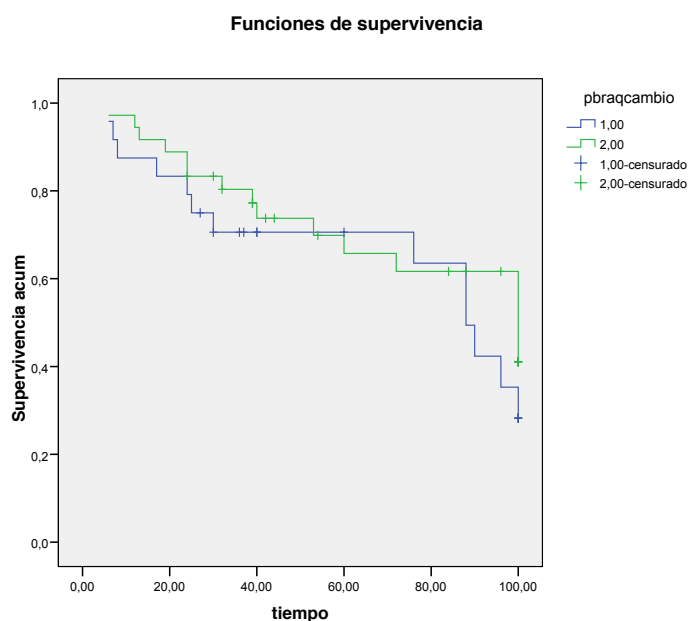


4.- Antropometría.-

4.1.- Análisis del cambio en el perímetro braquial:

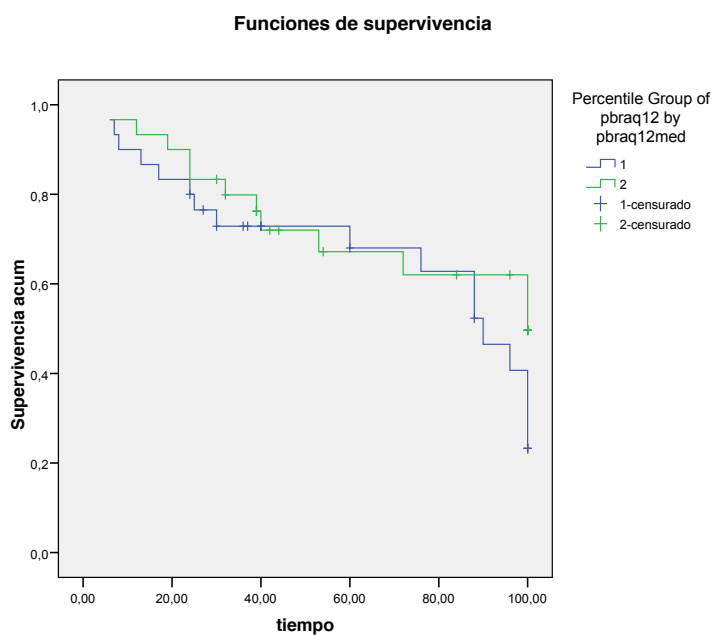
Objetivamos que el cambio del perímetro braquial no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,95, $p = 0,33$; Breslow 0,73, $p = 0,39$ (figura 120).

Figura 120:



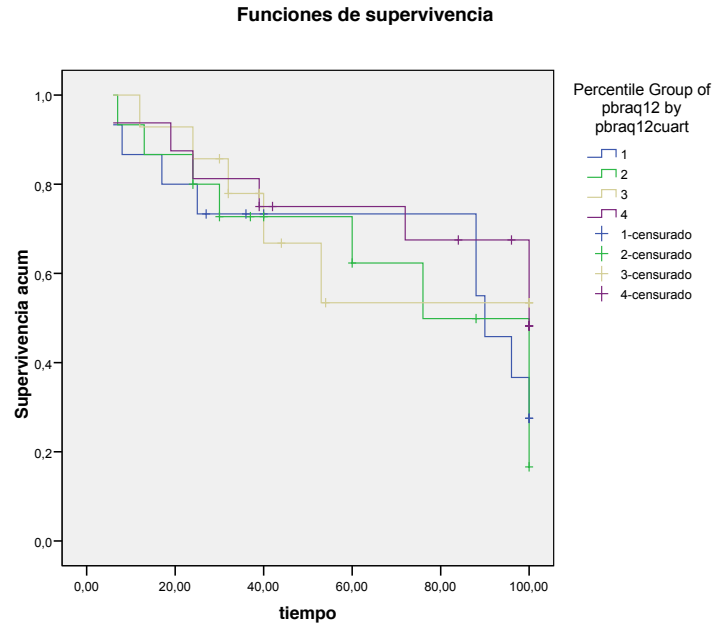
Una disminución del perímetro braquial en la segunda valoración del paciente (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 1,61, $p = 0,20$; Breslow 0,72, $p = 0,40$ (figura 121).

Figura 121:



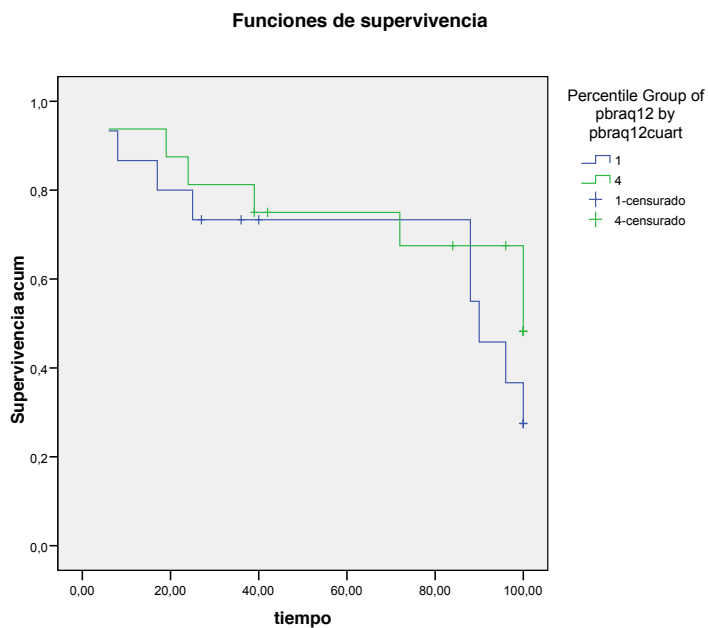
Ocurre lo mismo cuando clasificamos la variable en cuartiles, es decir, no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 1,68, $p = 0,64$; Breslow 0,77, $p = 0,86$ (figura 122).

Figura 122:



Si analizamos aquellos individuos situados en el cuartil 1 con aquellos situados en el cuartil 4 obtenemos que no se encuentra relación con mayor mortalidad: Log Rank 1,01, $p = 0,31$; Breslow 0,63, $p = 0,43$ (figura 123).

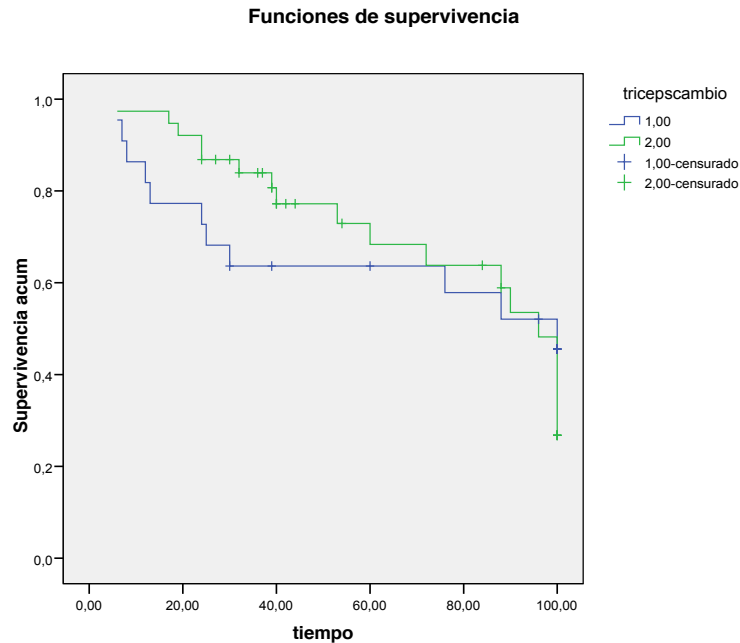
Figura 123:



4.2.- Análisis del cambio en el pliegue tricipital:

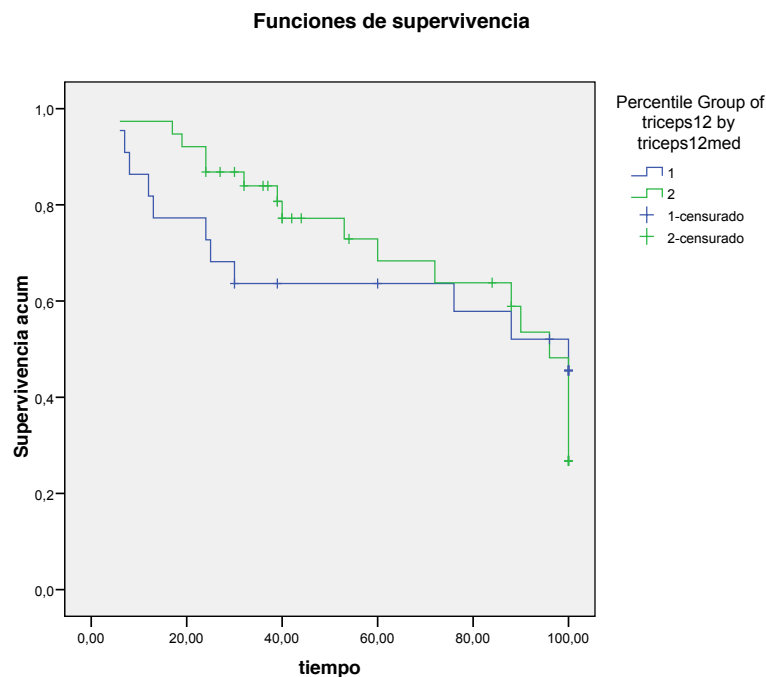
Objetivamos que el cambio del pliegue tricipital no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,01, $p = 0,93$; Breslow 0,86, $p = 0,35$ (figura 124).

Figura 124:



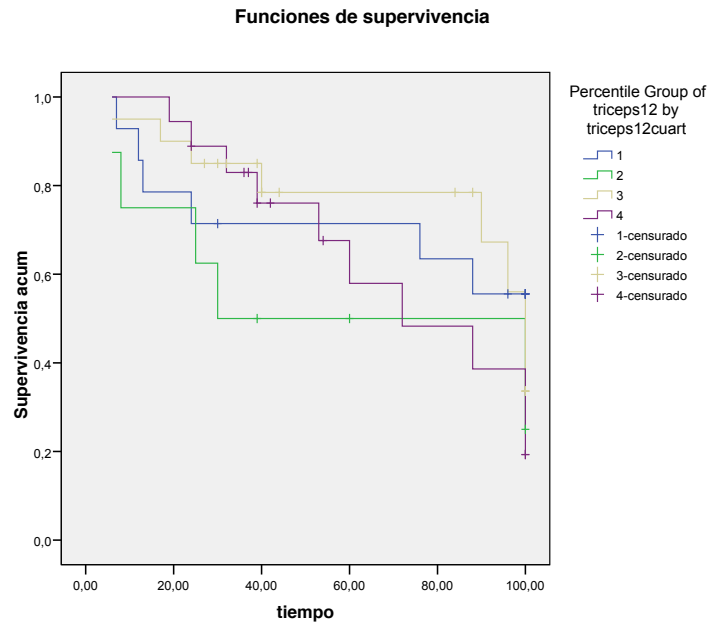
Una disminución del pliegue tricipital en la segunda valoración del paciente (mediana) no se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 0,01, $p = 0,93$; Breslow 0,86, $p = 0,35$ (figura 125).

Figura 125:



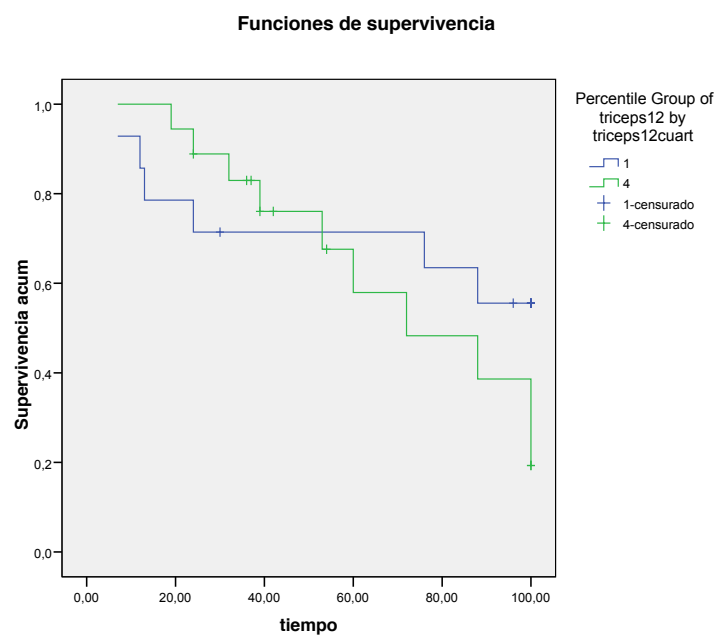
Si clasificamos la variable en cuartiles, encontramos que tampoco se asocia a mayor mortalidad: Log Rank 2,52, $p = 0,47$; Breslow 2,65, $p = 0,45$ (figura 126).

Figura 126:



Si analizamos aquellos individuos situados en el cuartil 1 con aquellos situados en el cuartil 4 obtenemos que no se encuentra relación con mayor mortalidad: Log Rank 1,03, $p = 0,31$; Breslow 0,20, $p = 0,89$ (figura 127).

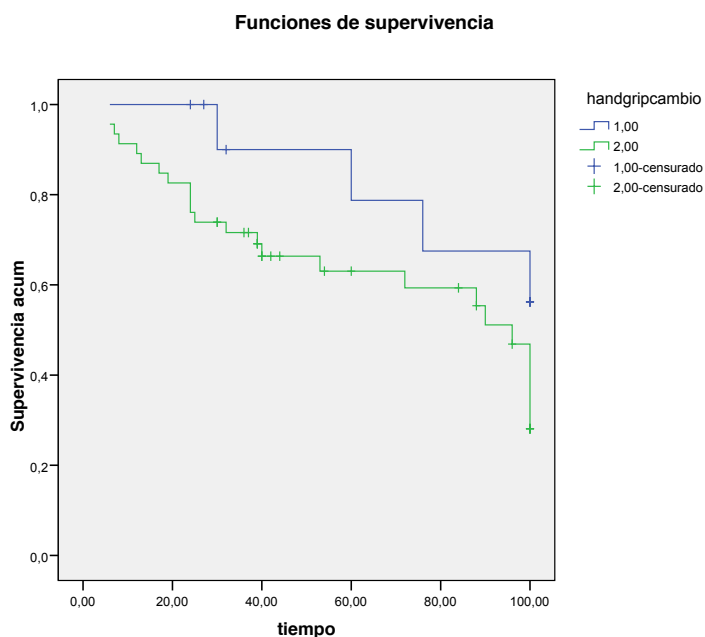
Figura 127:



5.- Análisis del cambio en la dinamometría.-

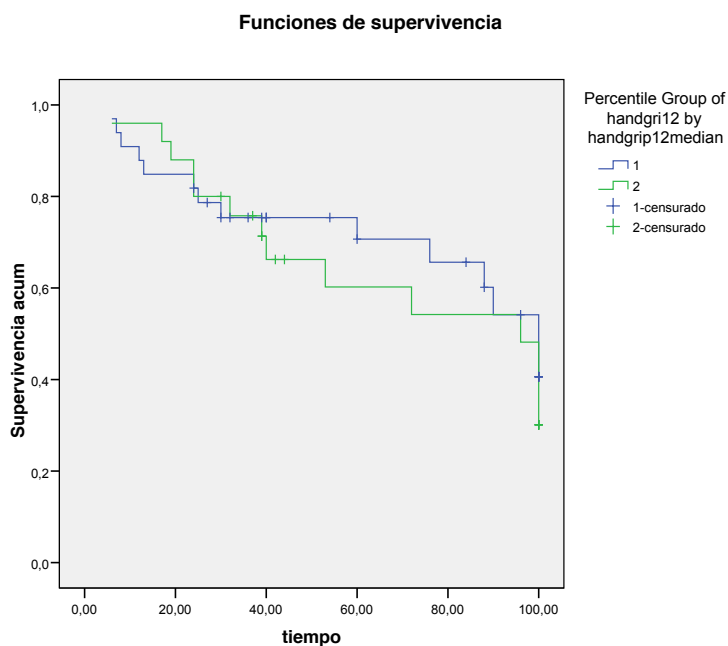
Objetivamos que el cambio en la dinamometría de la mano dominante no se relacionó con mayor mortalidad: Log Rank 2,57, $p = 0,11$; Breslow 2,76, $p = 0,10$ (figura 128).

Figura 128:



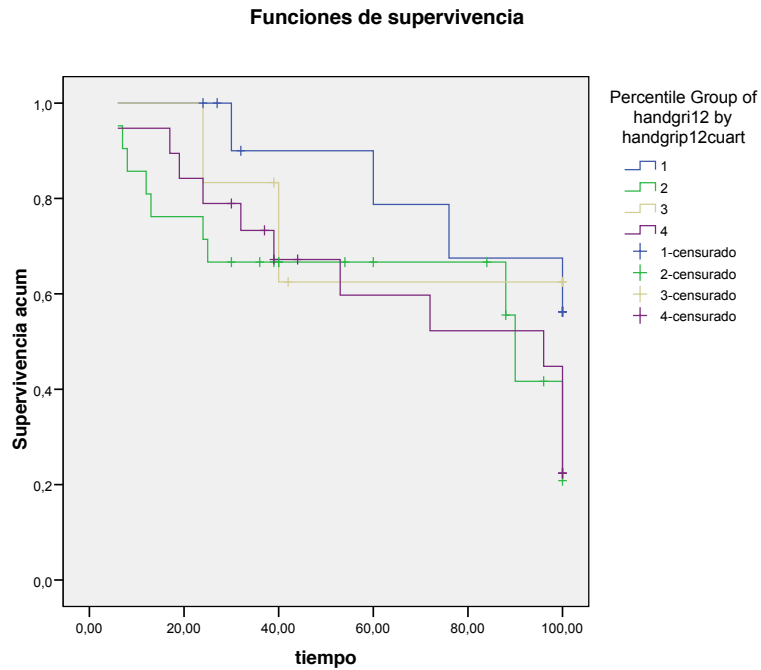
Si analizamos la mediana vemos que un descenso de la fuerza en la mano dominante no condiciona mayor mortalidad: Log Rank 0,31, $p = 0,58$; Breslow 0,11, $p = 0,74$ (figura 129).

Figura 129:



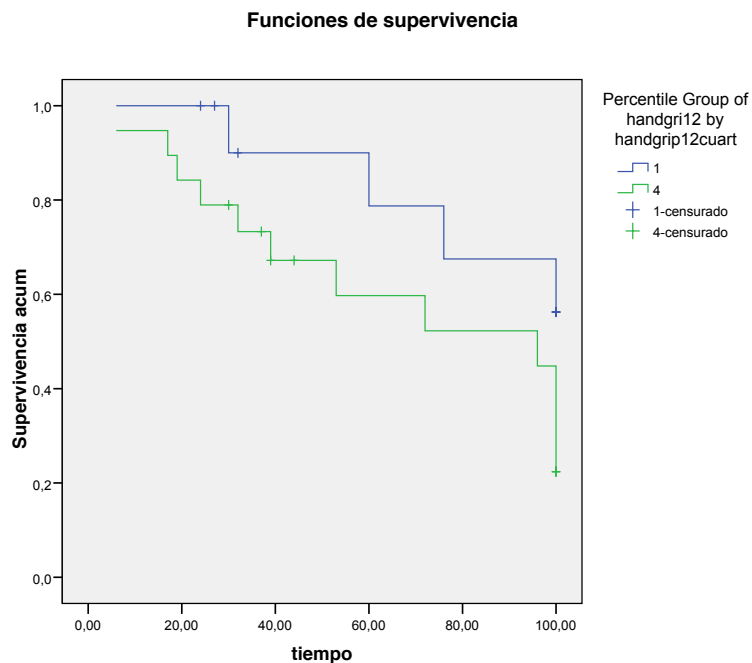
Si clasificamos la variable en cuartiles observamos que un descenso de la fuerza en la mano dominante no condiciona mayor mortalidad: Log Rank 3,67, $p = 0,30$; Breslow 3,51, $p = 0,32$ (figura 130).

Figura 130:



Si analizamos aquellos individuos situados en el cuartil 1 con aquellos situados en el cuartil 4 obtenemos que se encuentra una tendencia a relacionarse con mayor mortalidad: Log Rank 2,83, $p = 0,09$; Breslow 2,89, $p = 0,09$ (figura 131).

Figura 131:



Realizamos, como en el apartado anterior, diversos análisis de regresión de Cox, para discernir qué parámetros guardaban una relación pronóstica independiente. Introduciendo solamente el cambio de los parámetros densitométricos, únicamente el cambio de la masa magra de la pierna derecha guardaba una relación independiente con la supervivencia. Al introducir los parámetros de función hepática (protrombina, bilirrubina y albúmina) vimos que la primera relegaba al segundo lugar al cambio de la masa magra, resultado que se mantenía incluso al introducir la edad. Sin embargo, la introducir la variable “Childglobal”, éste relegó a la protrombina al tercer lugar, de forma similar a como ocurría en el apartado anterior.

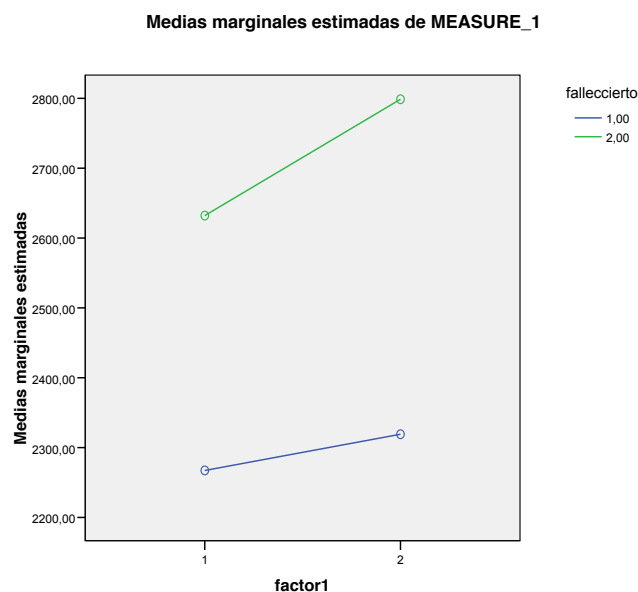
V.- ANÁLISIS DE MEDIDAS REPETIDAS.-

Valoramos también el diferente comportamiento de los cambios en las medidas antropométricas en relación con la mortalidad. Para ello utilizamos el análisis univariante de medidas repetidas, como indicamos en la sección correspondiente de material y métodos.

1.- Masa magra.-

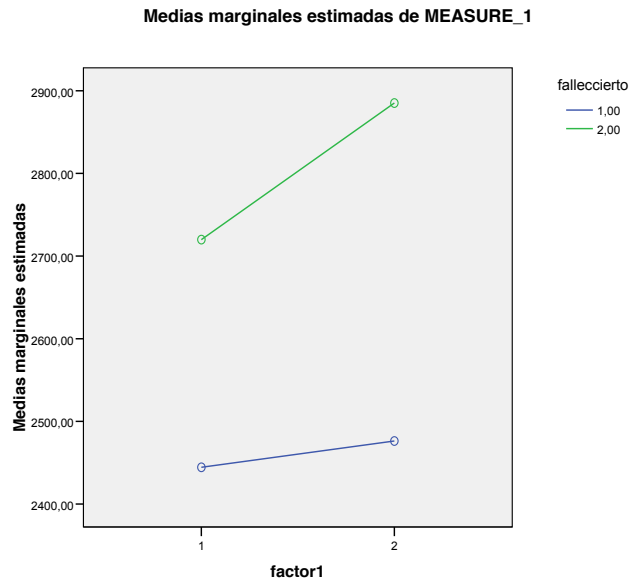
Mediante este análisis observamos que la masa magra en el brazo izquierdo es más baja globalmente en los que fallecen, tanto basalmente como a los seis meses ($p = 0,004$). Los pacientes que sobreviven tienen tendencia a ganar masa magra de una manera más acusada que los que fallecen ($p = 0,082$), pero no hay diferencias en la tendencia de ambos grupos a ganar masa magra ($p = 0,36$) (figura 132).

Figura 132:



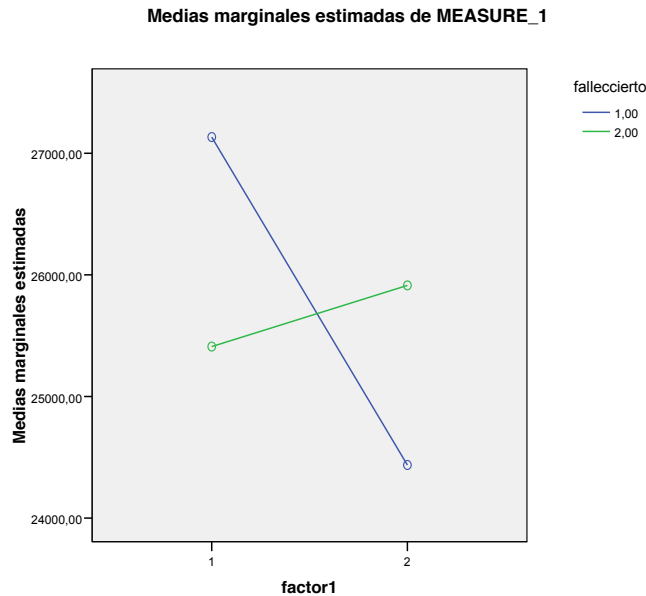
Con respecto al brazo derecho, se obtiene un resultado similar: la masa magra es más baja en los fallecidos, tanto basal como a los seis meses ($p = 0,025$). Además, los pacientes que sobreviven tienen una tendencia más acusada que los que fallecen a ganar masa magra ($p = 0,056$) pero no hay cambios significativos en la tendencia de ambos grupos a ganar masa magra ($p = 0,19$) (figura 133).

Figura 133:



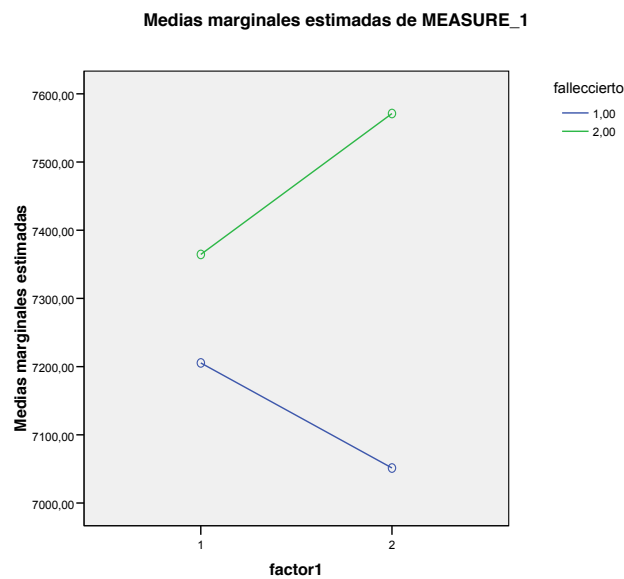
En el tronco, el análisis revela claramente que los que fallecen parten de valores superiores de masa magra que los que sobreviven, hecho que probablemente sea debido a que estos sujetos tenían ascitis en el punto basal. En cambio, no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,89$). Se observa que la interacción entre ambos grupos es significativa ($p = 0,008$) y que el cambio entre ambos tiende a ser distinto ($p = 0,06$) (figura 134).

Figura 134:



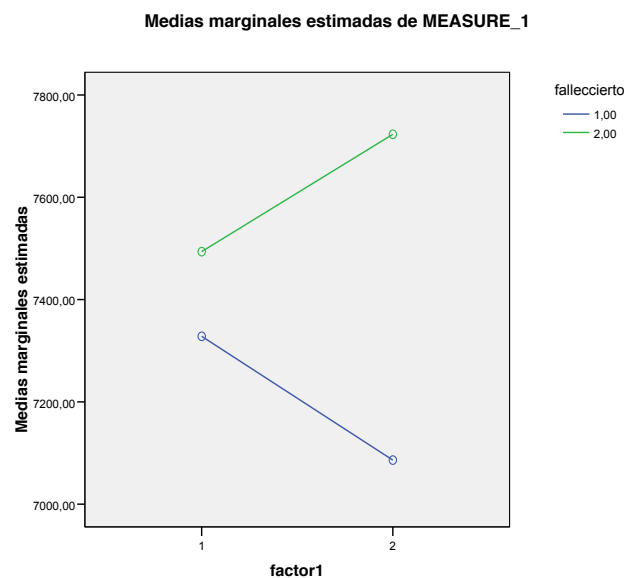
En la pierna izquierda no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,31$), a pesar de que vuelve a objetivarse que los que fallecen parten de mayor masa magra (posiblemente ocurra el mismo fenómeno que en el tronco, es decir, que sea debido a edemas en miembros inferiores). Tampoco se obtienen diferencias significativas en el comportamiento de ambos grupos ($p= 0,22$) ni en el cambio global ($p= 0,86$) (figura 135).

Figura 135:



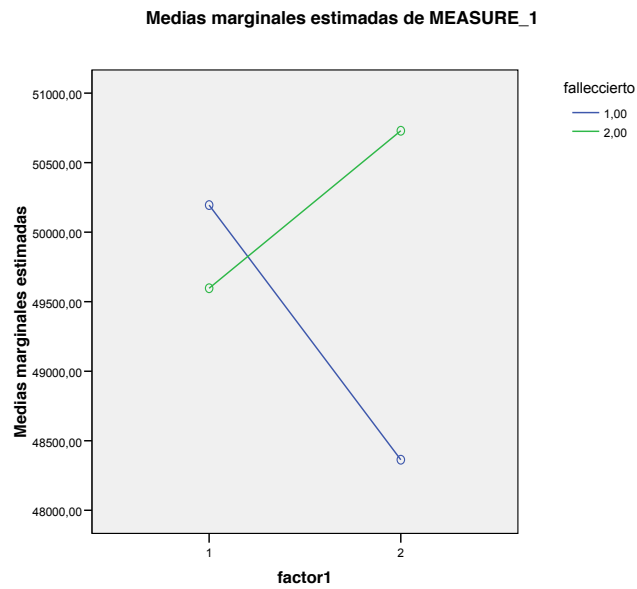
Se obtienen resultados similares en la pierna derecha: no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,20$), ni en el comportamiento de ambos grupos ($p= 0,10$) ni en el cambio global ($p= 0,96$) (figura 136).

Figura 136:



Con respecto a la masa magra total se observa, que el comportamiento entre ambos grupos es distinto ($p = 0,03$) con resultado similar al obtenido con la masa magra en tronco. No hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,58$) ni en el cambio global ($p = 0,60$) (figura 137).

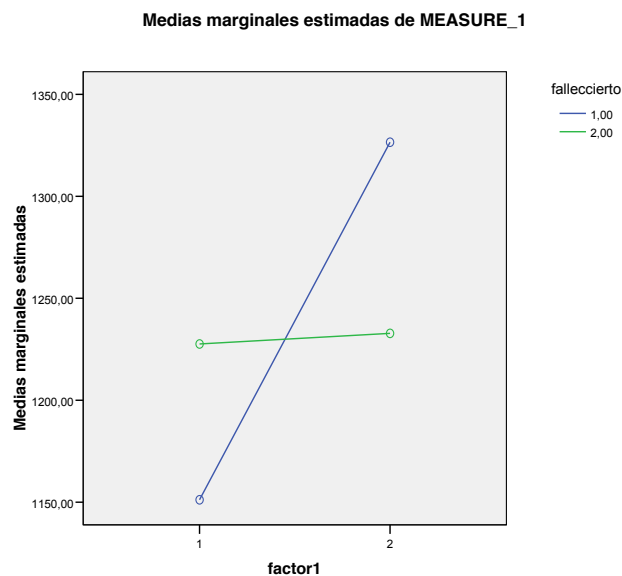
Figura 137:



2.- Masa grasa.-

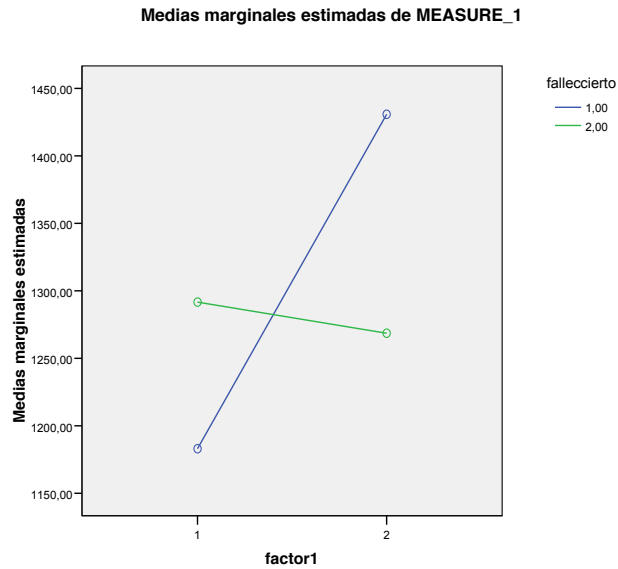
Cuando analizamos la masa grasa en el brazo izquierdo objetivamos que los que mueren ganan masa grasa, pero no se observan diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,95$), ni en el cambio global ($p = 0,23$) ni en la interacción ($p = 0,26$) (figura 138).

Figura 138:



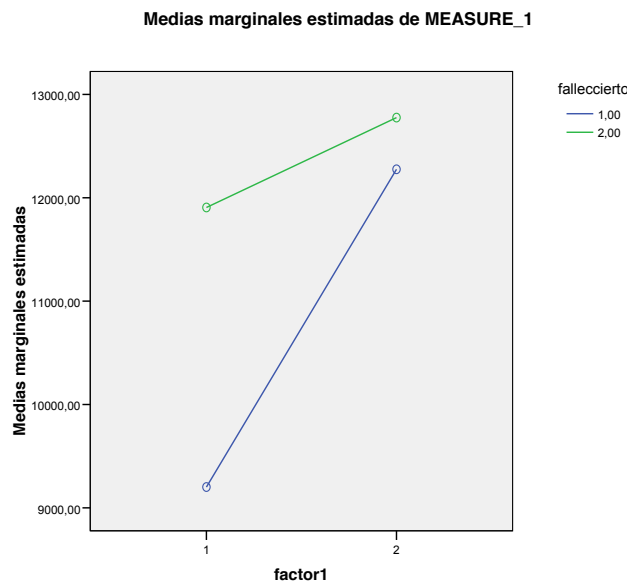
Ocurre lo mismo si analizamos la masa magra del brazo derecho, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,89$), ni en el cambio global ($p = 0,17$) ni en la interacción ($p = 0,10$). No obstante, es de destacar en ambos casos tal y como se puede observar en las figuras que los pacientes que fallecen parten de una masa grasa sustancialmente inferior a la que tienen en el punto 2 (figura 139).

Figura 139:



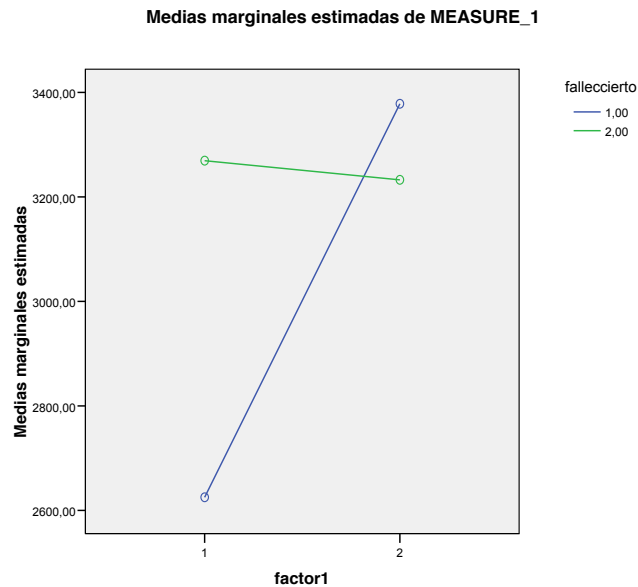
Con respecto a la masa grasa del tronco, encontramos que el cambio global es significativo, y que los individuos que fallecen ganan masa grasa ($p = 0,05$) así como la interacción ($p = 0,001$). No obstante, no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,29$) (figura 140).

Figura 140:



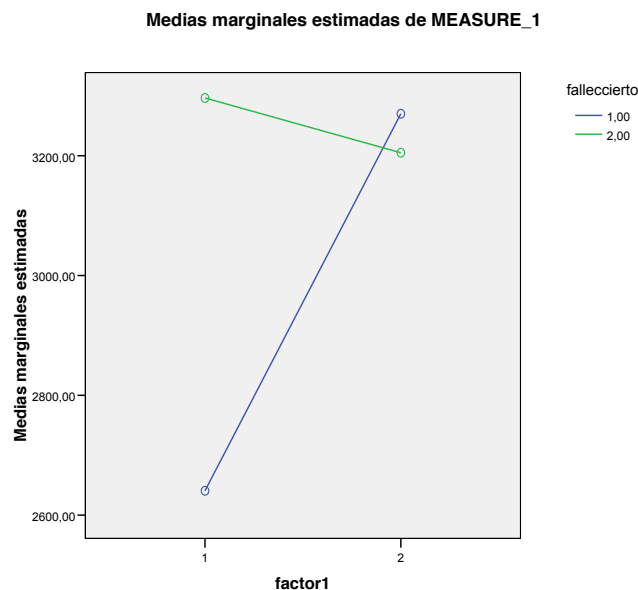
Al analizar la masa grasa en la pierna izquierda encontramos un resultado similar, es decir, el cambio global es significativo ($p = 0,02$) así como el comportamiento ($p = 0,01$) y que no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,51$) (figura 141).

Figura 141:



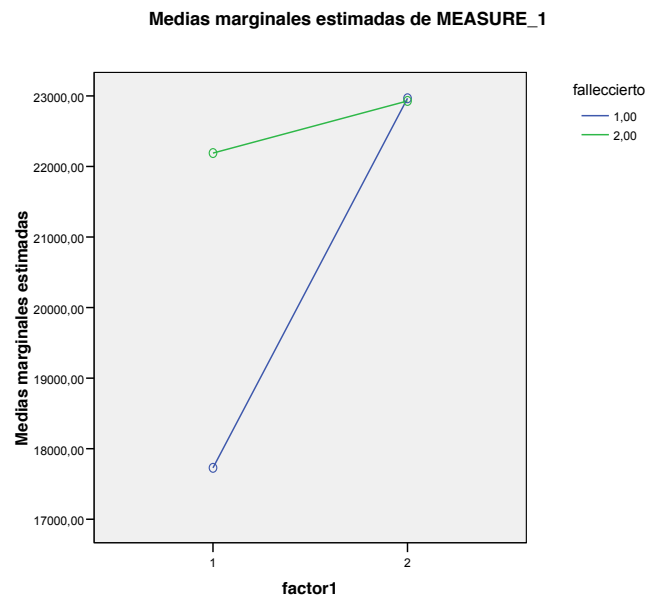
Se obtiene un resultado parecido al analizar la masa grasa en la pierna derecha, donde se observa que existe una tendencia a que el cambio global sea significativo ($p = 0,08$), el comportamiento o, lo que es lo mismo, la interacción entre ambos grupos es significativa ($p = 0,02$) y que no hay diferencias entre ambos ($p = 0,43$) (figura 142).

Figura 142:



Al analizar la masa grasa total, ocurre exactamente lo mismo que en los casos anteriores: el cambio global es significativo ($p = 0,02$) así como el comportamiento ($p = 0,003$) y que no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,37$) (figura 143).

Figura 143:

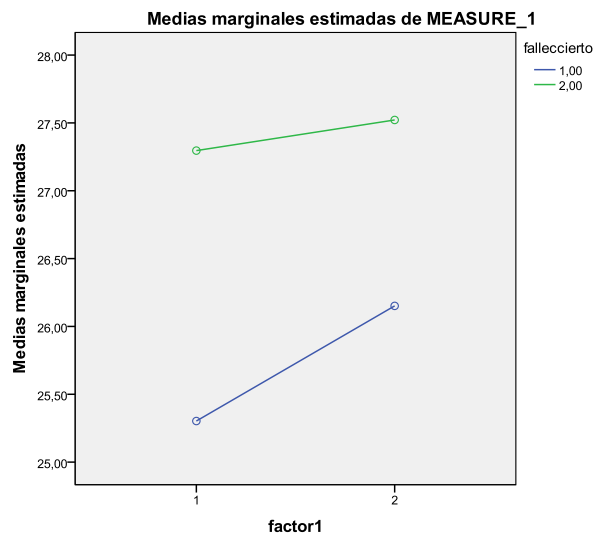


Podemos concluir que, con respecto a la masa grasa un hecho prácticamente constante es el que ya señalábamos al analizar la masa grasa en brazos: los pacientes que fallecen ganan masa grasa.

3.- Índice de masa corporal.-

Si analizamos el cambio en el IMC la mortalidad observamos que no hay diferencias entre ambos grupos ($p = 0,10$), ni en la intersección ($p = 0,33$). No obstante, los fallecidos tienen tendencia a aumentar el IMC ($p = 0,09$) (figura 144).

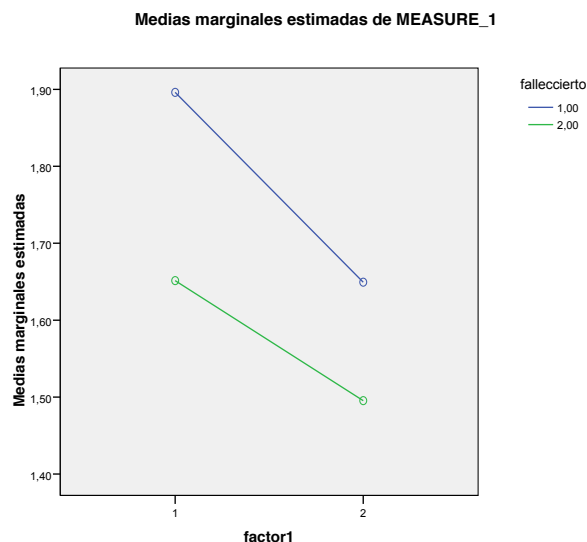
Figura 144:



4.- Valoración nutricional subjetiva.-

Se obtiene en el análisis de medidas repetidas que la VNS tiene tendencia a ser más alta en los que fallecen, tanto basalmente como a los seis meses ($p = 0,07$), y que además el cambio global es significativo ($p < 0,001$). No obstante, no existen diferencias en el comportamiento de ambos grupos ($p = 0,32$) (Es necesario tener presente que un mejor estado nutricional es el que tiene un valor del VNS más bajo) (figura 145).

Figura 145:

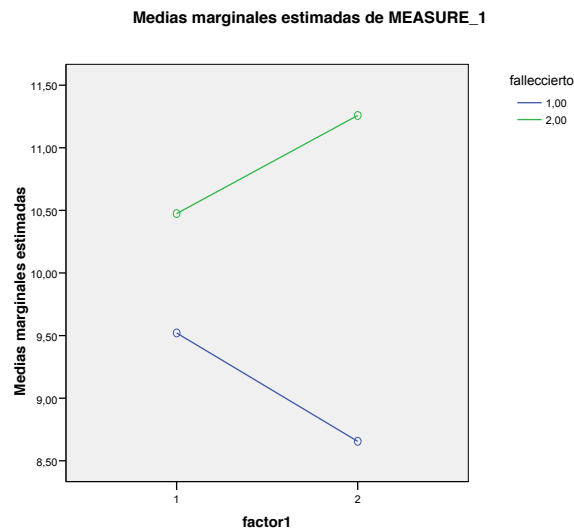


5.-Antropometría:

5.1.- Pliegue tricipital.-

Si analizamos el cambio del pliegue tricipital observamos que en los fallecidos disminuye y en los supervivientes aumenta, pero no hay diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,29$), ni en el cambio global ($p = 0,95$) ni en el comportamiento ($p = 0,20$) (figura 146).

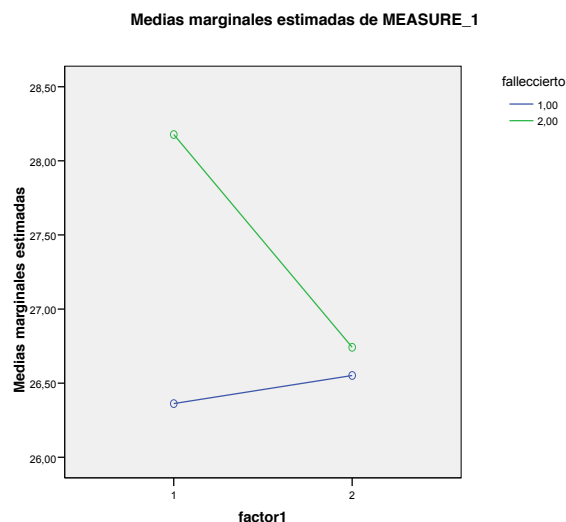
Figura 146:



5.2.- Perímetro braquial.-

Al valorar el perímetro braquial se obtiene que aumenta mínimamente en los que mueren y, en cambio, disminuye en los que sobreviven. Sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,37$), ni en el cambio global ($p = 0,30$) ni en el comportamiento ($p = 0,17$) (figura 147).

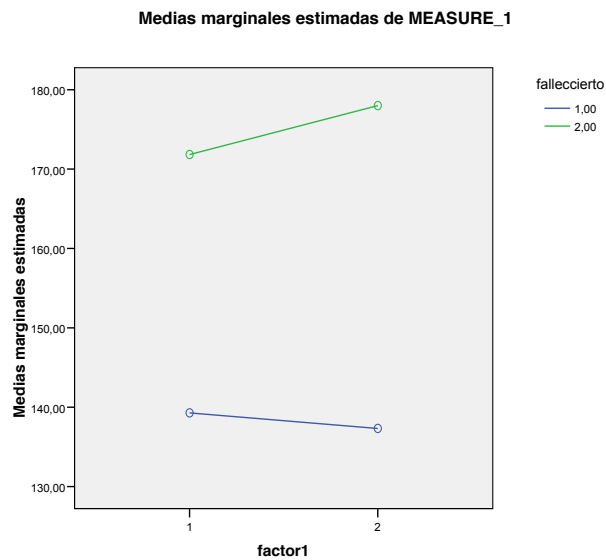
Figura 147:



6.- Dinamometría.-

En el análisis de medidas repetidas de la dinamometría encontramos que los que fallecen tienen tendencia a tener menos fuerza, tanto basalmente como a los seis meses ($p = 0,07$). No hay diferencias en el comportamiento de ambos grupos ($p = 0,49$) ni en el cambio global ($p = 0,72$) (figura 148).

Figura 148:



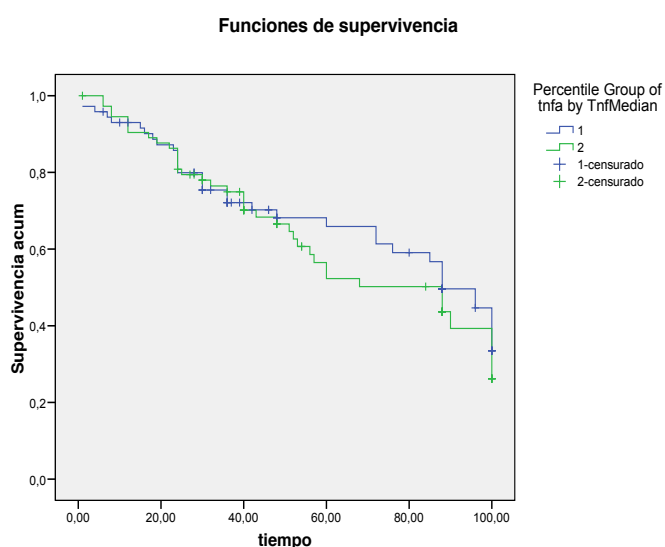
VI. SITUACIÓN PROINFLAMATORIA.-

VI.1.- Análisis de citoquinas en la situación basal. Relación con la supervivencia.-

VI.1.1.- Factor de Necrosis tumoral- α .-

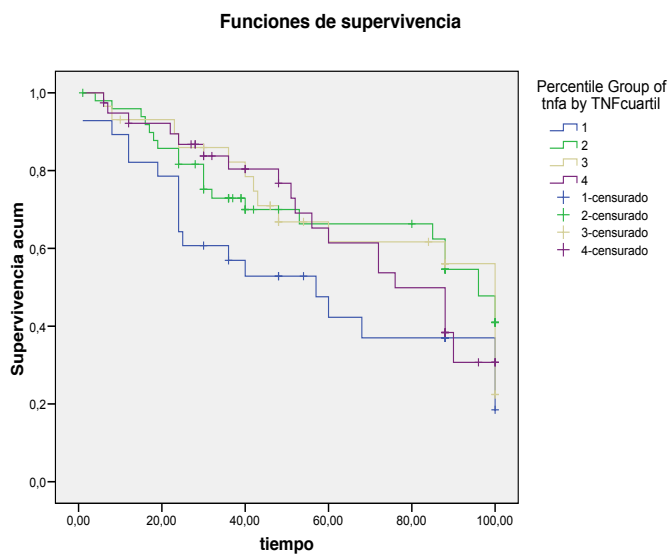
Si analizamos los valores de TNF- α (mediana) no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,34, $p = 0,56$; Breslow 0,08, $p = 0,78$) (figura 149).

Figura 149:



Si analizamos la variable en cuartiles, observamos que tampoco existen diferencias significativas con los niveles de TNF- α (Log Rank 3,63, $p = 0,30$; Breslow 5,23, $p = 0,15$) (figura 150).

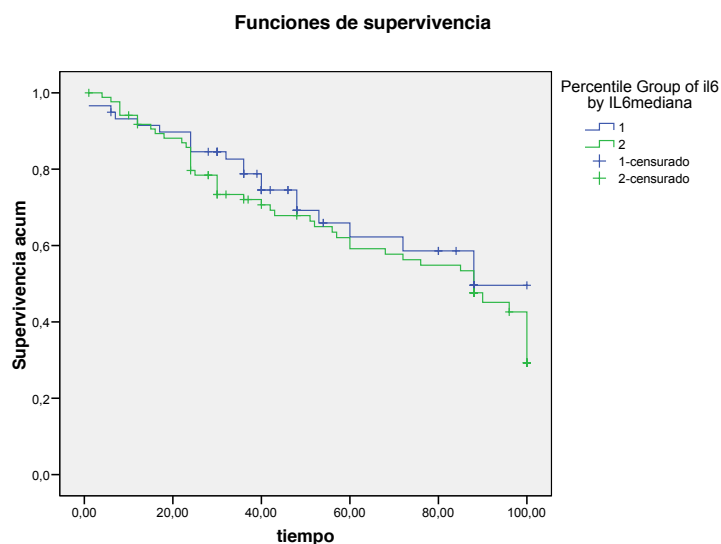
Figura 150:



VI.1.2.-Interleuquina 6.-

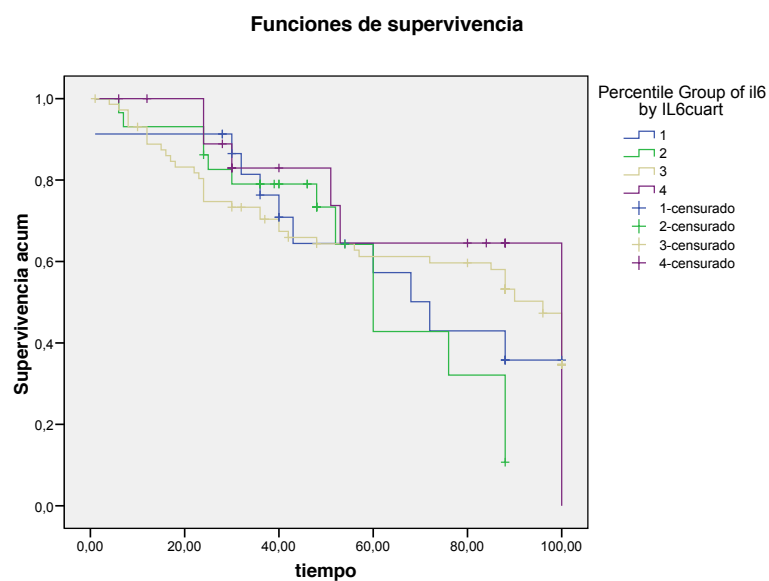
Si analizamos los valores de IL-6 (mediana), no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,34, $p = 0,56$; Breslow 0,41, $p = 0,52$) (figura 151).

Figura 151:



Si analizamos la variable en cuartiles, tampoco encontramos diferencias significativas (Log Rank 1,63, $p = 0,65$; Breslow 1,13, $p = 0,77$) (figura 152).

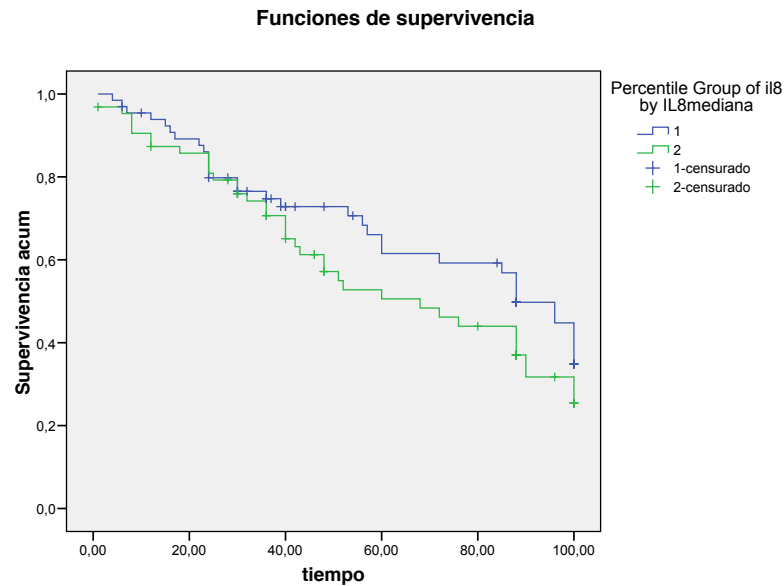
Figura 152:



VI.1.3.-Interleuquina 8.-

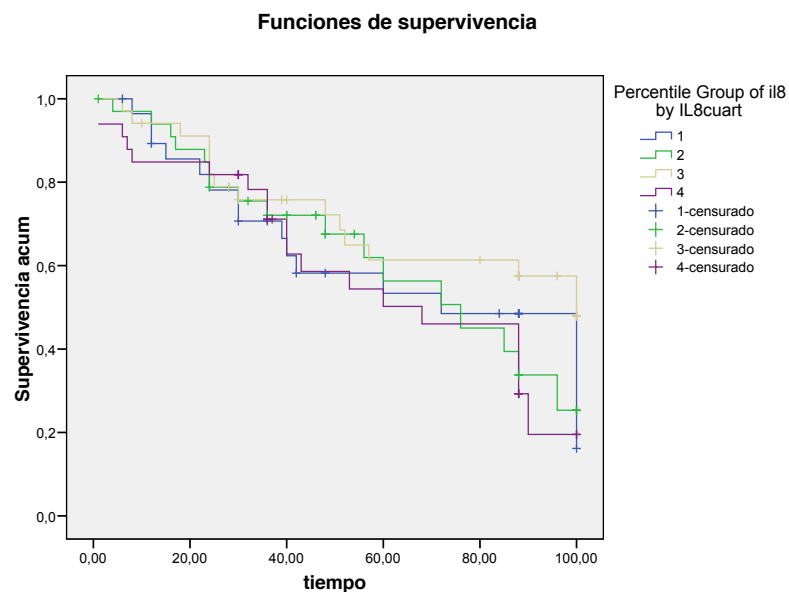
Si analizamos los valores encontrados distribuidos según la mediana no encontramos diferencias significativas (Log Rank 1,68, $p = 0,19$; Breslow 1,23, $p = 0,27$) (figura 153).

Figura 153:



Si analizamos la variable en cuartiles, tampoco encontramos diferencias significativas (Log Rank 3,41, $p = 0,33$; Breslow 1,55, $p = 0,67$) (figura 154).

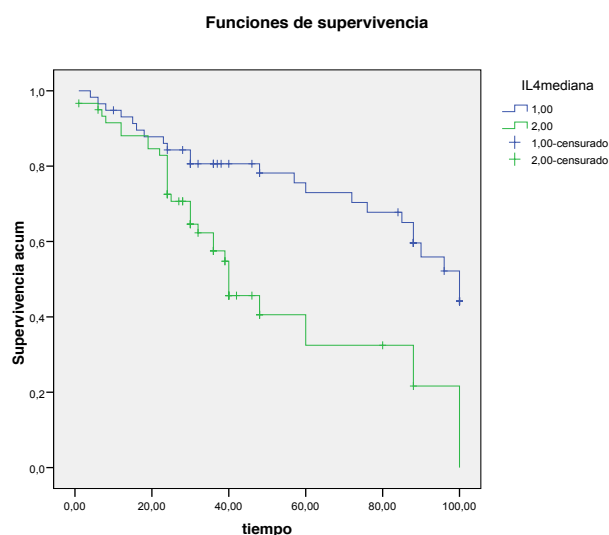
Figura 154:



VI.1.4.-Interleuquina 4.-

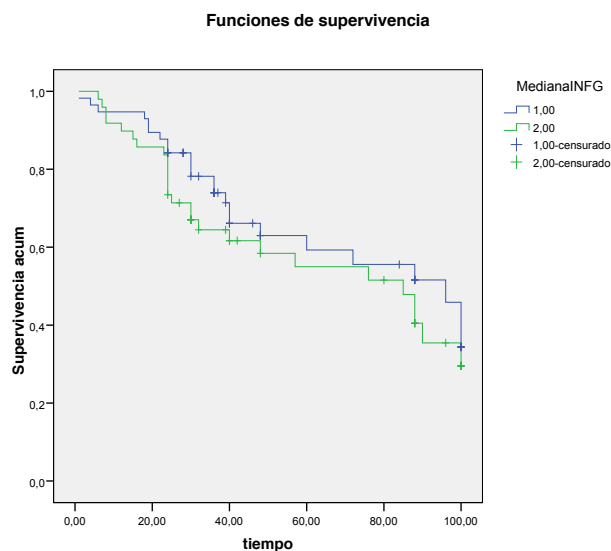
Si analizamos los valores de IL-4 (mediana) encontramos diferencias significativas: niveles más elevados de IL-4 se asocia con mayor mortalidad (Log Rank 12,34, $p < 0,001$; Breslow 7,67, $p = 0,006$) (figura 155).

Figura 155:



Ocurre lo mismo si analizamos la variable en cuartiles, niveles más elevados de IL-4 se asocian a mayor mortalidad (Log Rank 13,19, $p = 0,04$; Breslow 10,55, $p = 0,014$) (figura 156).

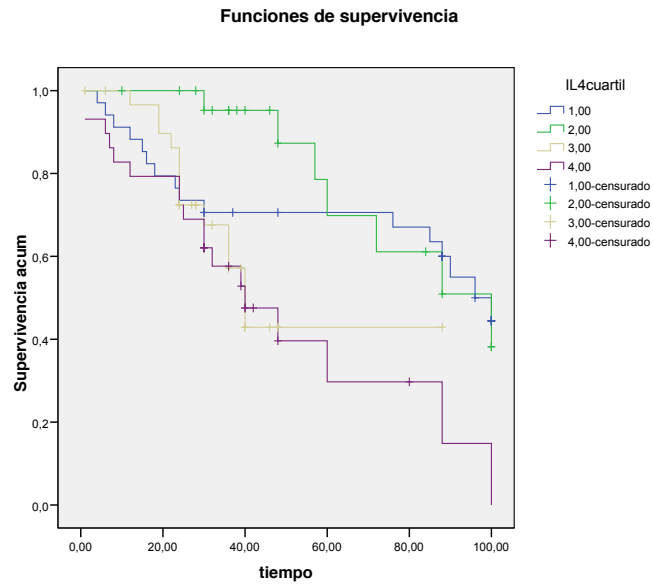
Figura 156:



VI.1.5.-Interferón gamma.-

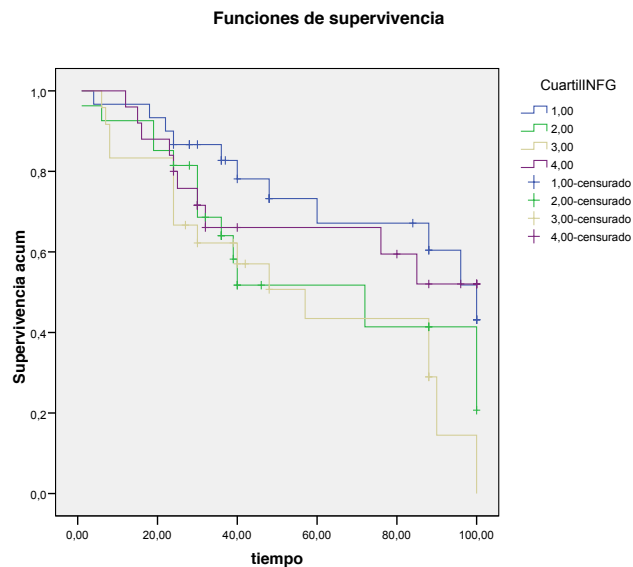
Si analizamos los valores de INF- γ (mediana) no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,88, $p = 0,35$; Breslow 1,25, $p = 0,26$) (figura 157).

Figura 157:



Si analizamos la variable en cuartiles, tampoco encontramos diferencias significativas (Log Rank 3,41, $p = 0,33$; Breslow 1,55, $p = 0,67$) (figura 158).

Figura 158:

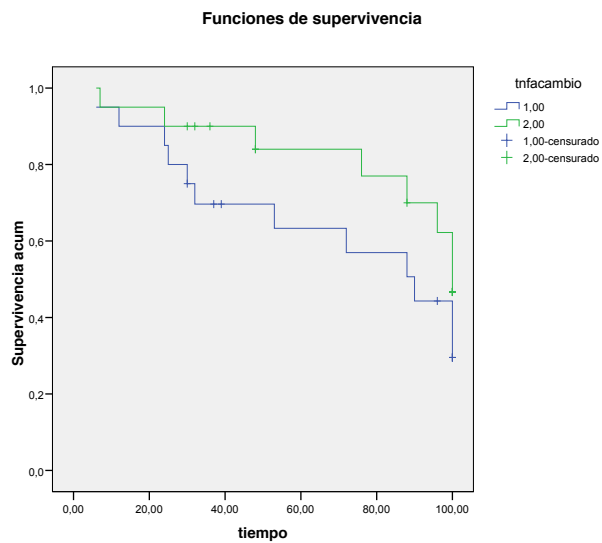


VI.2.-Análisis de los cambios de los niveles de citoquinas tras la segunda determinación. Relación con la supervivencia.-

VI.2.1.-Factor de Necrosis tumoral- α .-

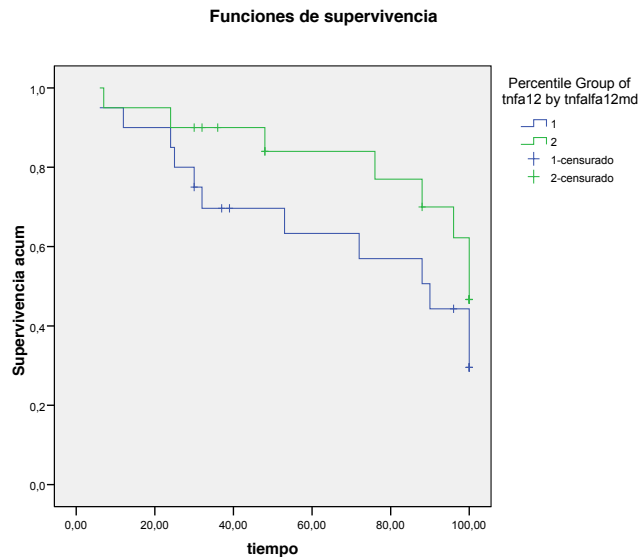
Si valoramos el cambio de los valores de TNF α no encontramos diferencias significativas (Log Rank 1,70, $p = 0,19$; Breslow 2,04, $p = 0,15$) (figura 159).

Figura 159:



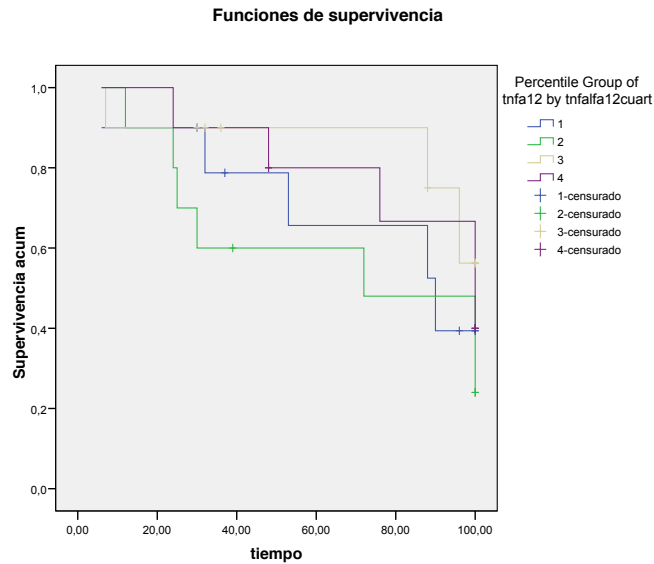
Si analizamos la mediana del cambio de TNF α no encontramos diferencias significativas (Log Rank 1,70, $p = 0,19$; Breslow 2,04, $p = 0,15$) (figura 160).

Figura 160:



Si analizamos la variable en cuartiles no encontramos diferencias significativas (Log Rank 2,20, $p = 0,53$; Breslow 2,70, $p = 0,44$) (figura 161).

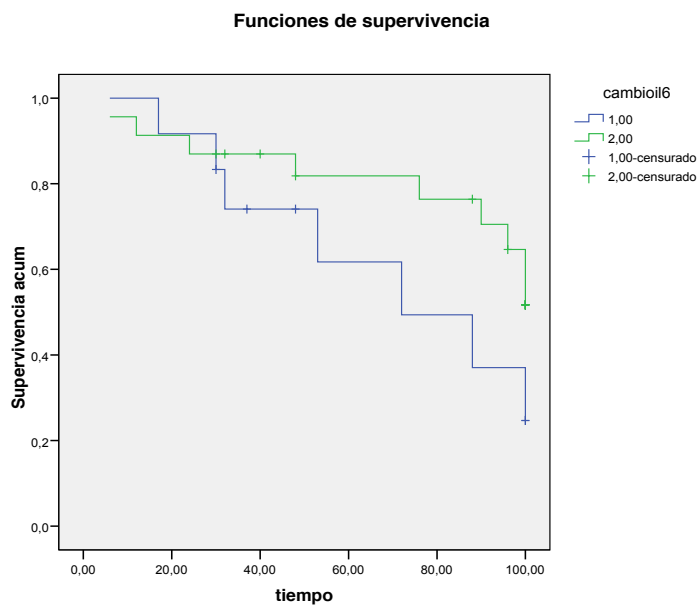
Figura 161:



VI.2.2.-Interleuquina 6.-

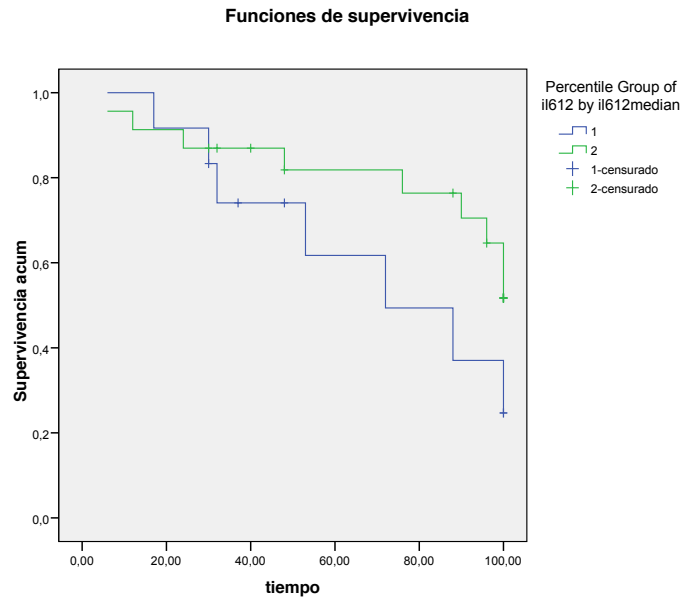
Si valoramos el cambio de los valores de IL-6 no encontramos diferencias significativas (Log Rank 2,18, $p = 0,14$; Breslow 1,60, $p = 0,21$) (figura 162).

Figura 162:



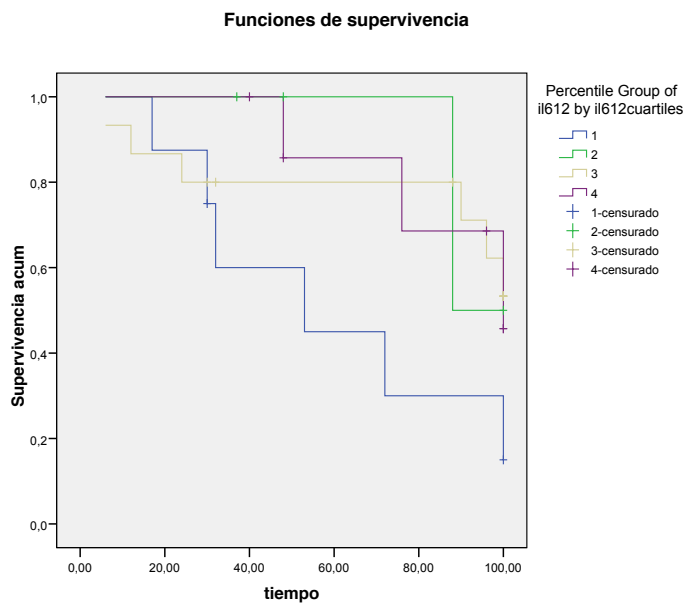
Si analizamos la mediana del cambio de IL-6 no encontramos diferencias significativas (Log Rank 2,18, $p = 0,14$; Breslow 1,60, $p = 0,21$) (figura 163):

Figura 163:



Si analizamos la variable en cuartiles tampoco encontramos diferencias significativas (Log Rank 4,78, $p = 0,19$; Breslow 4,44, $p = 0,28$) (figura 164).

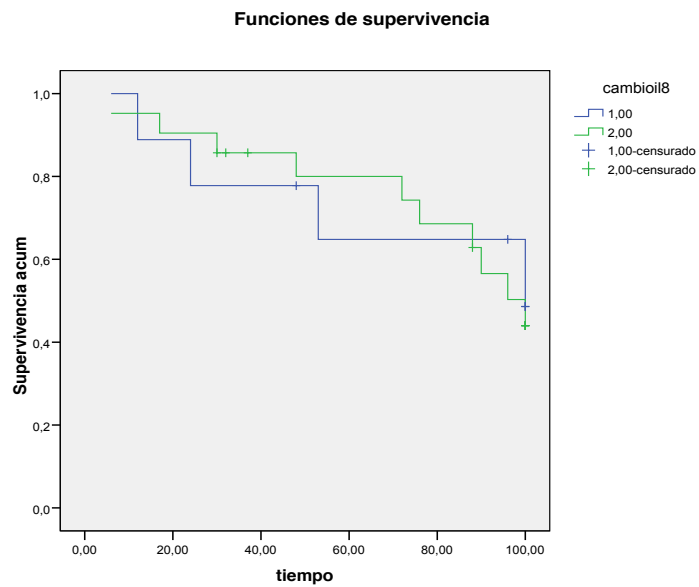
Figura 164:



VI.2.3.-Interleuquina 8.-

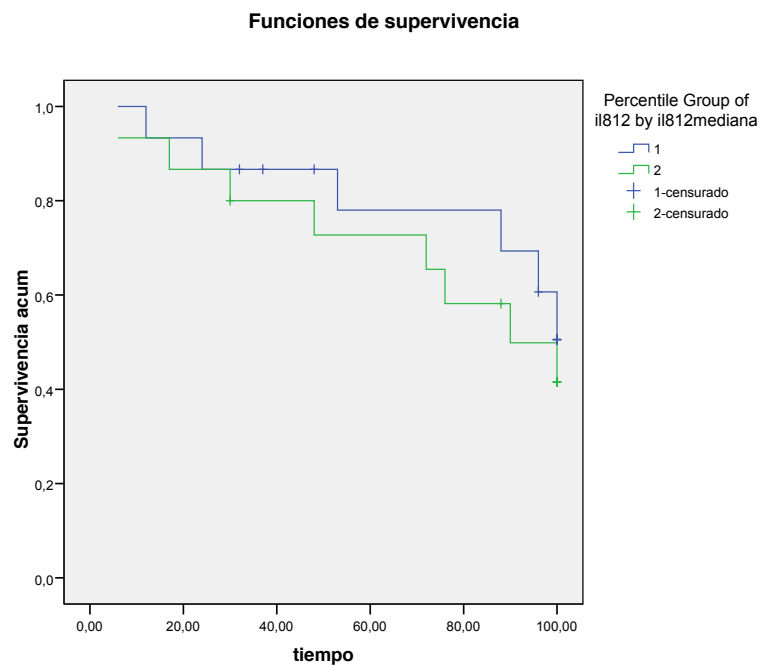
Si valoramos el cambio de los valores de IL-8 no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,02, $p = 0,87$; Breslow 0,001, $p = 0,98$) (figura 165).

Figura 165:



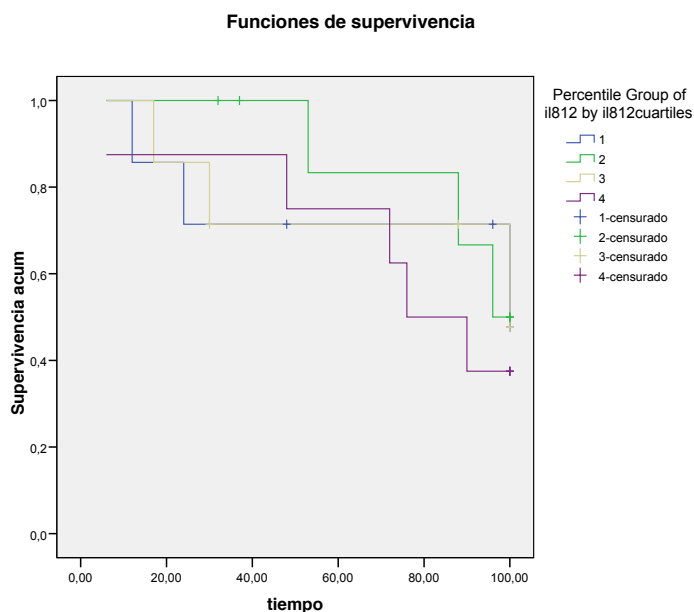
Si analizamos la mediana del cambio de IL-8 no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,38, $p = 0,54$; Breslow 0,48, $p = 0,49$) (figura 166).

Figura 166:



Si analizamos la variable en cuartiles no encontramos diferencias significativas (Log Rank 0,69, p = 0,88; Breslow 0,92, p = 0,82) (figura 167).

Figura 167:



VI.3.- Niveles de citoquinas en la segunda determinación. Diferencias entre pacientes y controles.-

Tabla 8:

Citoquina	Pacientes X±dS Mediana ± RI	Controles X±dS Mediana ± RI	Z (p)
TNF-α (2)	8,10 ± 4,93 6,45 (4,22-10,20)	5,92 ± 1,85 5,15 (4,10-8,00)	1,40 (p = 0,16)
IL-6 (2)	21,95± 52,72 5,00 (5,00 – 8,75)	5,86 ± 1,49 5,00 (5,00 – 6,55)	0,53 (p = 0,60)
IL-8 (2)	21,22 ± 25,64 11,75 (5,00-22,52)	6,63 ± 1,57 6,80 (5,00 – 7,70)	2,09 (p = 0,04)

Como se observa en la tabla anterior, se encontró diferencias significativas entre pacientes y controles con la IL-8 (Z = 2,09; p = 0,04).

VI.4.- Niveles de citoquinas y causas de muerte. Diferencias entre muertos, supervivientes y controles.-

VI.4.1.- Citoquinas y muerte por insuficiencia hepática.-

Existen diferencias estadísticamente significativas en todos los casos (salvo con la IL-6) entre los pacientes que fallecen por insuficiencia hepática y los controles. En cambio, no hay diferencias significativas entre muertos y supervivientes (tabla 9).

Tabla 9:

	Fallecidos	Pacientes vivos	Z; P	Controles	KW; p
TNF- α	13.16 \pm 9.78	10.61 \pm 9.06	Z=1.62; NS	5.92 \pm 1.86	KW=13.12; p=0.001
IL-6	7.50 \pm 4.36	14.63 \pm 37.92	Z=1.44; NS	5.86 \pm 1.49	KW= 2.57; NS
IL-8	51.75 \pm 77.42	28.49 \pm 33.41	Z=1.28; NS	6.63 \pm 1.58	KW=23.48; p<0.001
IL-4	35.92 \pm 95.04	13.25 \pm 30.27	Z=0.69; NS	0.53 \pm 0.37	KW=12.32; p=0.002
IFN- γ	4.96 \pm 4.92	6.77 \pm 15.52	Z=0.80; NS	0.70 \pm 0.54	KW=31.70; p<0.001

VI.4.2.- Citoquinas y muerte por cáncer.-

Se obtiene un resultado similar al anterior: no hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes pero, en cambio, los niveles de todas las citoquinas, salvo la IL-6, estaban significativamente más elevados en aquellos pacientes que fallecían en comparación con los controles (tabla 10).

Tabla 10:

	Fallecidos	Pacientes vivos		Controles	KW; p
TNF- α	13.09 \pm 11.36	10.61 \pm 9.05	Z=0.46; NS	5.92 \pm 1.86	KW= 7.81; p=0.02
IL-6	12.73 \pm 11.23	14.63 \pm 37.92	Z=1.21; NS	5.86 \pm 1.49	KW= 1.89; NS
IL-8	37.22 \pm 38.91	28.49 \pm 33.41	Z=0.43; NS	6.63 \pm 1.58	KW=18.63; p<0.001
IL-4	27.20 \pm 46.23	13.25 \pm 30.27	Z=0.09; NS	0.53 \pm 0.37	KW=11.73; p=0.003
IFN- γ	5.45 \pm 2.60	6.77 \pm 15.52	Z=1.37; NS	0.70 \pm 0.54	KW=30.60; p<0.001

VI.4.3.- Citoquinas y muerte por enfermedad cardiovascular.-

Tabla 11:

	Fallecidos	Pacientes vivos		Controles	KW; p
TNF- α	25.30 \pm 38.35	10.61 \pm 9.05	Z=1.85; p=0.06	5.92 \pm 1.86	KW=13.29; p<0.001
IL-6	20.83 \pm 27.38	14.63 \pm 37.92	Z=2.19; p=0.018	5.86 \pm 1.49	KW= 6.06; p=0.048
IL-8	20.06 \pm 10.53	28.49 \pm 33.41	Z=0.56; NS	6.63 \pm 1.58	KW=20.68; p<0.001
IL-4	7.04 \pm 3.72	13.25 \pm 30.27	Z=1.03; NS	0.53 \pm 0.37	KW=15.48; p<0.001
IFN- γ	3.15 \pm 1.56	6.77 \pm 15.52	Z=0.13; NS	0.70 \pm 0.54	KW=29.00; p<0.001

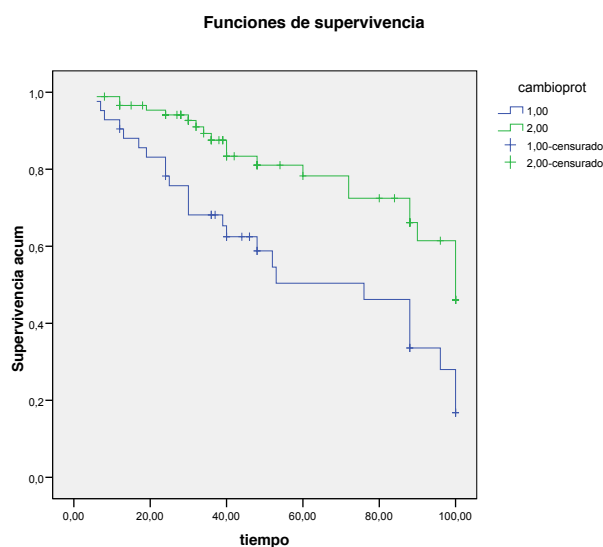
Existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que fallecen por enfermedad cardiovascular y los que sobreviven en los niveles de IL-6 (significativamente más elevados, $p = 0,018$) y una tendencia a encontrar niveles más altos de TNF- α en los que fallecen ($p=0,06$). En cambio, entre pacientes y controles, se objetiva que todas las citoquinas están significativamente más elevadas en pacientes que en controles (ver tabla 11).

VII.- ANÁLISIS GLOBAL DE SUPERVIVENCIA.-

Al analizar, mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, si el cambio de los parámetros de función hepática (albúmina, protrombina y bilirrubina) se relacionan con la mortalidad encontramos que:

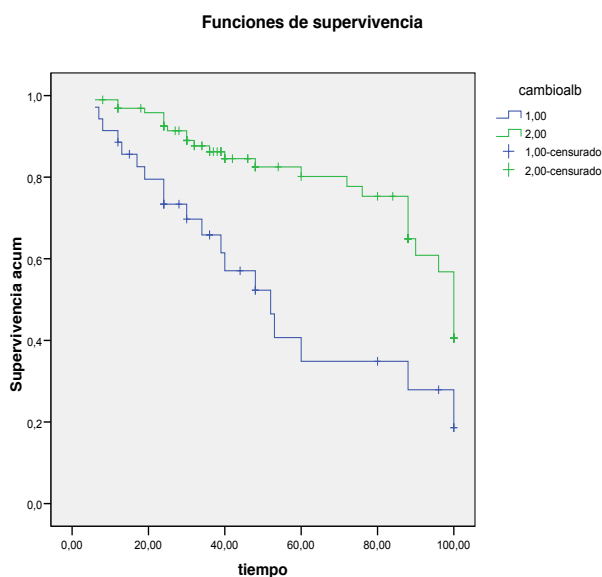
- 1) Un descenso en la actividad de protrombina se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 11,55, $p = 0,001$; Breslow 11,73, $p = 0,001$ (figura 174).

Figura 174:



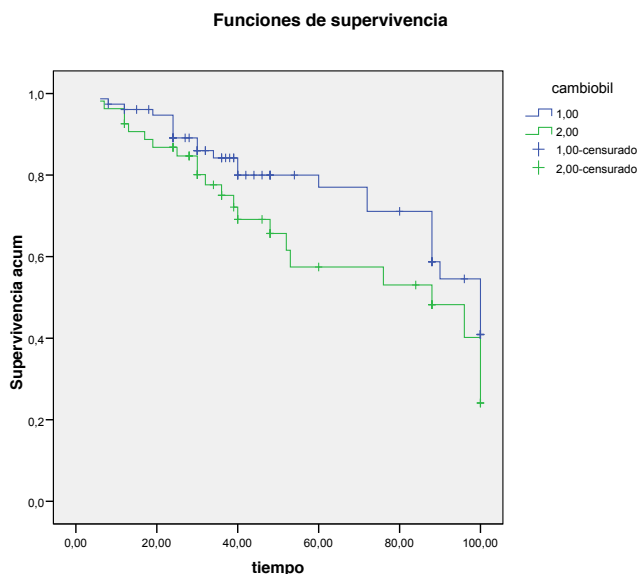
- 2) Un descenso en los niveles de albúmina se relaciona con mayor mortalidad: Log Rank 12,53, $p < 0,001$; Breslow 13,27, $p < 0,001$ (figura 175).

Figura 175:



3) No encontramos relación entre el aumento de los niveles de bilirrubina y la mortalidad (Log Rank 2,57, $p = 0,11$; Breslow 2,04, $p = 0,15$) (figura 176).

Figura 176:



Con todos estos datos, realizamos un análisis de regresión de COX para ver qué parámetros tienen valor pronóstico independiente, encontrando que al analizar el cambio de los parámetros densitométricos con el cambio de la función hepática observamos que sólo se obtiene que el cambio de la protrombina condiciona valor pronóstico independiente.

No obstante, al introducir el Child éste desplaza al cambio de protrombina quedando en primer lugar, al igual que ocurría en el apartado anterior.

VIII.- ¿POR QUÉ EL CAMBIO DE LOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS SE ASOCIA A MAYOR MORTALIDAD?

Para responder a esta pregunta hemos analizado la relación que guarda la valoración nutricional con función hepática, ingesta etílico y reacción inflamatoria

1.-Función hepática:

En la situación basal los parámetros antropométricos guardaron una relación significativa con las pruebas de función hepática. Así, observamos que la masa magra en brazos guarda una relación directa con la protrombina. En cambio, la masa magra en tronco y la masa magra total guardaron una relación inversa con este parámetro (tabla 4). La masa magra en piernas también tiene una tendencia a guardar una relación inversa (que interpretamos por el artefacto que introduce la presencia de ascitis en estos dos parámetros).

Un comportamiento parecido lo presentó la albúmina, quien guardaba una relación inversa también con la masa magra del tronco. De forma inversa se comportó la bilirrubina, que guardó una relación directa con la masa magra de tronco y la total e inversa con la masa magra del brazo izquierdo. Es decir, que a mejor función hepática, mayor masa magra en brazos. Por el contrario, un incremento de la masa magra de tronco se asocia a una peor función hepática (tabla 12).

Tabla 12:

		larmlean	rarmlean	trunklea	totallea	alb	ptbna	brb
larmlean	Correlación de Pearson	1	,832(**)	,363(**)	,619(**)	,356(**)	,251(**)	-,154(*)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000	,000	,000	,025
	N	210	210	210	210	210	210	210
rarmlean	Correlación de Pearson	,832(**)	1	,355(**)	,616(**)	,287(**)	,205(**)	-,119
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000	,000	,003	,085
	N	210	210	210	210	210	210	210
trunklea	Correlación de Pearson	,363(**)	,355(**)	1	,872(**)	-,213(**)	-,244(**)	,216(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000	,002	,000	,002
	N	210	210	210	210	210	210	210
totallea	Correlación de Pearson	,619(**)	,616(**)	,872(**)	1	,003	-,159(*)	,149(*)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000		,965	,021	,031
	N	210	210	210	210	210	210	210
alb	Correlación de Pearson	,356(**)	,287(**)	-,213(**)	,003	1	,519(**)	-,344(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,002	,965		,000	,000
	N	210	210	210	210	240	240	240
ptbna	Correlación de Pearson	,251(**)	,205(**)	-,244(**)	-,159(*)	,519(**)	1	-,560(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,003	,000	,021	,000		,000
	N	210	210	210	210	240	240	240
brb	Correlación de Pearson	-,154(*)	-,119	,216(**)	,149(*)	-,344(**)	-,560(**)	1
	Sig. (bilateral)	,025	,085	,002	,031	,000	,000	
	N	210	210	210	210	240	240	240

En un sentido inverso se comportó la masa grasa: encontramos relaciones inversas estadísticamente significativas entre protrombina y masa grasa a nivel de brazo derecho, de pierna izquierda, pierna derecha y grasa total aunque como vemos las relaciones son menos significativas y sólo con la protrombina. Por lo tanto, a mayor masa grasa peor función hepática (tabla 13).

Tabla 13:

		alb	ptbna	brb	llegfatt	rlegfatt	toftatab	rarmfatt
alb	Correlación de Pearson	1	,519(**)	,344(**)	-,004	-,008	,022	-,048
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,959	,914	,748	,485
	N	240	240	240	210	210	210	210
ptbna	Correlación de Pearson	,519(**)	1	,560(**)	,195(**)	,199(**)	-,155(*)	-,152(*)
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,004	,004	,024	,027
	N	240	240	240	210	210	210	210
brb	Correlación de Pearson	,344(**)	-,560(**)	1	,053	,044	,033	,074
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,447	,529	,630	,288
	N	240	240	240	210	210	210	210
llegfatt	Correlación de Pearson	-,004	-,195(**)	,053	1	,952(**)	,920(**)	,769(**)
	Sig. (bilateral)	,959	,004	,447		,000	,000	,000
	N	210	210	210	210	210	210	210
rlegfatt	Correlación de Pearson	-,008	-,199(**)	,044	,952(**)	1	,886(**)	,713(**)
	Sig. (bilateral)	,914	,004	,529	,000		,000	,000
	N	210	210	210	210	210	210	210
toftatab	Correlación de Pearson	,022	-,155(*)	,033	,920(**)	,886(**)	1	,737(**)
	Sig. (bilateral)	,748	,024	,630	,000	,000		,000
	N	210	210	210	210	210	210	210
rarmfatt	Correlación de Pearson	-,048	-,152(*)	,074	,769(**)	,713(**)	,737(**)	1
	Sig. (bilateral)	,485	,027	,288	,000	,000	,000	
	N	210	210	210	210	210	210	210

Por lo tanto, la masa grasa aumenta a medida que se deteriora la función hepática y la masa magra disminuye (a excepción de tronco y total, probablemente artefactadas por la presencia de ascitis/edemas).

En aquellos pacientes que presentaron ascitis, se encontraron diferencias significativas entre la masa magra en el brazo izquierdo ($t= 4,31$, $p < 0,001$) y derecho ($t= 3,54$, $p < 0,001$) al compararlos con los que no tienen ascitis, presentado los primeros una menor masa magra en brazos. En cambio, las diferencias entre ambos grupos fueron significativas, pero en un sentido inverso, al comparar masa magra en tronco ($t 3,07$, $p = 0,03$) y total ($t 2,01$, $p = 0,05$) entre pacientes con ascitis y sin ascitis, lo que viene a reafirmar que el hecho de que exista ascitis artefacta la determinación de masa magra en estas áreas. No encontramos relación entre la masa grasa y los pacientes que presentaban ascitis.

Se encontró un resultado similar en aquellos pacientes que presentaban encefalopatía, es decir, estos pacientes tenían menor masa magra en brazos con una asociación inversa entre la masa magra de brazo izquierdo con encefalopatía ($t=3,27$, $p = 0,001$) y entre la masa magra del brazo derecho con encefalopatía ($t =3,54$, $p < 0,001$). En el tronco ocurre lo contrario, existe una asociación directa entre masa magra y encefalopatía ($t=2,95$, $p =0,001$), posiblemente debido a que estos sujetos tenían ascitis. No encontramos ninguna asociación entre la masa grasa y los pacientes con encefalopatía.

En aquellos individuos cirróticos, observamos que vuelven a aparecer las diferencias descritas anteriormente: entre masa magra en brazo izquierdo ($t 3,27$, $p = 0,001$), brazo derecho ($t 3,54$, $p < 0,001$) y tronco ($t 2,95$, $p = 0,004$). Es de destacar que tampoco se encuentra asociación entre cirrosis y masa grasa.

Cuando analizamos si existe relación entre la función hepática (valorada por la escala de Child,) objetivamos que hay diferencias estadísticamente significativa entre la función hepática y la masa magra del brazo izquierdo ($F 14,35$, $p < 0,001$), del brazo derecho ($F 9,44$, $p < 0,001$), tronco ($F 10,33$, $p < 0,001$) y total ($F 3,24$, $p = 0,039$). No existe asociación entre la función hepática valorada mediante esta escala y la masa grasa.

1.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con la función hepática.-

Con respecto al cambio, cuando analizamos si existe asociación entre los niveles de albúmina, protrombina y bilirrubina y el cambio de masa magra no encontramos relación salvo entre el cambio de masa magra en brazo derecho y la albúmina, apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre los que ganan y los que pierden masa magra a los 6 meses ($t 2,15$, $p = 0,03$). No encontramos diferencias con la masa grasa.

No encontramos diferencias significativas entre aquellos individuos a los que se les objetivó ascitis y el cambio de masa magra en ninguna de las regiones analizadas. Ocurre lo mismo cuando analizamos si hay relación entre los que presentaron ascitis y el cambio de masa grasa en todas las regiones analizadas.

En relación a los pacientes que desarrollaron encefalopatía encontramos que existe asociación estadísticamente significativa entre encefalopatía y el cambio de masa magra en tronco (χ^2 5,62, $p = 0,018$) y también entre encefalopatía y el cambio de masa magra total (χ^2 5,36, $p = 0,021$). En cambio, no se objetivan diferencias significativas entre aquellos que presentan encefalopatía y el cambio de masa grasa.

Cuando analizamos si existe relación entre la función hepática (valorada por la escala de Child, con la variable “Childglobal”) y el cambio de masa magra

2) Consumo de alcohol.-

En la situación basal, las variables relacionadas con el consumo de alcohol (gramos de alcohol, tiempo de consumo, volumen corpuscular medio y GGT) en general, no mostraron relación con la masa magra (tabla 14).

Tabla 14: Consumo de alcohol y masa magra

		Larmlean	trunklea	totallea	gramos	tconsumo	ggt	vcm	rleglean
larmlean	Correlación de Pearson	1	,363(**)	,619(**)	-,058	-,075	,014	-	,583(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,403	,278	,837	,713	,000
	N	210	210	210	210	210	209	210	210
trunklea	Correlación de Pearson	,363(**)	1	,872(**)	,019	,029	-	-	,603(**)
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,786	,679	,266	,719	,000
	N	210	210	210	210	210	209	210	210
totallea	Correlación de Pearson	,619(**)	,872(**)	1	,019	-,037	-	-	,874(**)
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,780	,597	,459	,835	,000
	N	210	210	210	210	210	209	210	210
gramos	Correlación de Pearson	-,058	,019	,019	1	-,020	,074	-	,018
	Sig. (bilateral)	,403	,786	,780		,754	,257	,459	,797
	N	210	210	210	240	240	239	240	210
tconsumo	Correlación de Pearson	-,075	,029	-,037	-,020	1	-	,005	-,117
	Sig. (bilateral)	,278	,679	,597	,754		,146	,934	,091
	N	210	210	210	240	240	239	240	210
ggt	Correlación de Pearson	,014	-,077	-,051	,074	-,094	1	-	-,031
	Sig. (bilateral)	,837	,266	,459	,257	,146		,828	,656
	N	209	209	209	239	239	239	239	209
vcm	Correlación de Pearson	-,026	-,025	-,014	-,048	,005	-	1	,009
	Sig. (bilateral)	,713	,719	,835	,459	,934	,828		,893
	N	210	210	210	240	240	239	240	210
rleglean	Correlación de Pearson	,583(**)	,603(**)	,874(**)	,018	-,117	-	,009	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	,797	,091	,656	,893	
	N	210	210	210	210	210	209	210	210

Con respecto a la masa grasa, no objetivamos tampoco ninguna relación entre las variables relacionadas con el consumo de alcohol y la masa grasa en la situación basal (tabla 15).

Tabla 15: Tabla consumo OH y masa grasa

		gramos	tconsumo	ggt	vcm	larmfatt	trunfatt	llegfatt	totfatab
gramos	Correlación de Pearson	1	-,020	,074	-,048	-,070	-,075	,052	-,029
	Sig. (bilateral)		,754	,257	,459	,313	,277	,450	,676
	N	240	240	239	240	210	210	210	210
tconsumo	Correlación de Pearson	-,020	1	-,094	,005	,076	,032	,013	,045
	Sig. (bilateral)	,754		,146	,934	,270	,646	,855	,512
	N	240	240	239	240	210	210	210	210
ggt	Correlación de Pearson	,074	-,094	1	-,014	,072	,086	,024	,070
	Sig. (bilateral)	,257	,146		,828	,297	,218	,733	,317
	N	239	239	239	239	209	209	209	209
vcm	Correlación de Pearson	-,048	,005	-,014	1	-,060	,023	-,041	-,050
	Sig. (bilateral)	,459	,934	,828		,386	,743	,558	,470
	N	240	240	239	240	210	210	210	210
larmfatt	Correlación de Pearson	-,070	,076	,072	-,060	1	,599(**)	,789(**)	,783(**)
	Sig. (bilateral)	,313	,270	,297	,386		,000	,000	,000
	N	210	210	209	210	210	210	210	210
trunfatt	Correlación de Pearson	-,075	,032	,086	,023	,599(**)	1	,760(**)	,942(**)
	Sig. (bilateral)	,277	,646	,218	,743	,000		,000	,000
	N	210	210	209	210	210	210	210	210
llegfatt	Correlación de Pearson	,052	,013	,024	-,041	,789(**)	,760(**)	1	,920(**)
	Sig. (bilateral)	,450	,855	,733	,558	,000	,000		,000
	N	210	210	209	210	210	210	210	210
totfatab	Correlación de Pearson	-,029	,045	,070	-,050	,783(**)	,942(**)	,920(**)	1
	Sig. (bilateral)	,676	,512	,317	,470	,000	,000	,000	
	N	210	210	209	210	210	210	210	210

Si analizamos los pacientes que tenían ascitis y los que no y los comparamos con las variables relacionadas con el consumo de alcohol encontramos que los pacientes que no tenían ascitis tenían niveles de GGT más elevados ($t = 1,98$, $p = 0,05$). No encontramos que exista relación entre los gramos de alcohol o el tiempo de consumo con la presencia o no de ascitis.

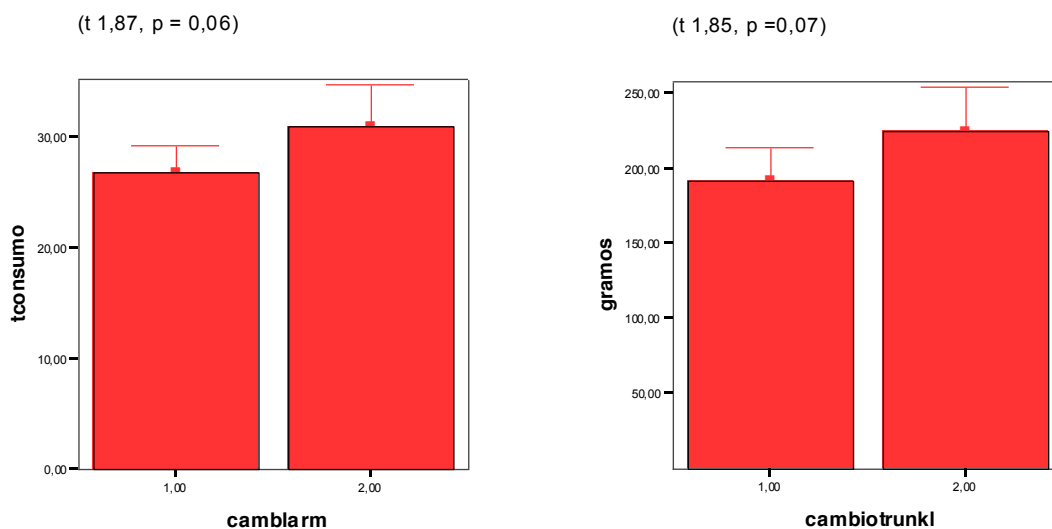
Si comparamos aquellos individuos que presentaron o no encefalopatía con los parámetros relacionados con la intensidad del alcoholismo observamos que existen diferencias significativas entre los que consumían más alcohol y que desarrollan encefalopatía ($t = 2,31, p = 0,02$) y que existe una tendencia a que los que consumen alcohol durante más tiempo desarrollen encefalopatía ($t = 1,72, p = 0,09$).

Si evaluamos la función hepática mediante la escala de Child-Pugh y la comparamos con las variables anteriores no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

2.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con el consumo de alcohol.-

Si comparamos la pérdida de masa magra con las variables relacionadas con el consumo de alcohol encontramos que una pérdida de masa magra en el brazo izquierdo tiende a asociarse con mayor tiempo de consumo de alcohol ($t 1,87, p = 0,06$; Fig___) y que la ingesta de mayores cantidades de alcohol tiende a asociarse con la pérdida de masa magra en tronco ($t 1,85, p =0,07$) (figura 177).

Figura 177:



Con respecto al análisis del cambio de masa grasa comparándolo con las variables relacionadas con el consumo de alcohol objetivamos que existe una tendencia a tener niveles más elevados de GGT aquellos que ganan masa grasa en el brazo derecho (t 1,90; p = 0,06), y niveles más elevados de VCM aquellos que ganan masa grasa en ambas piernas (pierna izquierda: t 2,03; p = 0,046 y pierna derecha: t= 2,12; p = 0,037). Este mismo resultado se obtiene cuando analizamos el cambio de masa grasa total: los individuos que ganan masa grasa tienen niveles más altos de VCM (t 2,00; p = 0,05).

No encontramos relación entre hábitos alimenticios y parámetros nutricionales aunque se observó una tendencia entre una menor masa grasa en ambos brazos en relación con peores hábitos nutricionales: al comparar la masa grasa en cada uno de los brazos encontramos que aquellos que tenían un hábito nutricional normal presentaban mayor masa grasa que aquellos que tenían un hábito muy irregular (p<0,05 en ambos casos). Al evaluar la relación entre situación social y parámetros nutricionales no se encontró asociación significativa.

En contraste, al analizar la relación entre hábitos nutricionales y valoración nutricional subjetiva encontramos una fuerte asociación entre peores hábitos alimenticios y peor estado nutricional ($\chi^2 = 15,68$, p < 0,001) y peores hábitos sociales y peor estado nutricional ($\chi^2=14,82$, p < 0,001).

3.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con hábitos nutricionales y situación social.-

Hubo relaciones altamente significativas al relacionar los cambios de los valores de masa magra y masa grasa en los diversos compartimentos entre la primera y segunda determinación y los hábitos nutricionales. En general, aquellos con peores hábitos nutricionales perdían masa magra. Por el contrario, los cambios de la masa grasa no se asociaron a peor estado nutricional (tabla 16).

Tabla 16:

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
larmf12	Inter-grupos	395329,849	2	197664,924	,443	,646
	Intra-grupos	15610243,506	35	446006,957		
	Total	16005573,355	37			
rarmf12	Inter-grupos	2182507,572	2	1091253,786	6,370	,003
	Intra-grupos	13534525,267	79	171323,105		
	Total	15717032,840	81			
trunkle12	Inter-grupos	154439598,660	2	77219799,330	2,939	,059
	Intra-grupos	2101934265,445	80	26274178,318		
	Total	2256373864,106	82			
lleglean12	Inter-grupos	13056189,604	2	6528094,802	4,527	,014
	Intra-grupos	115367117,903	80	1442088,974		
	Total	128423307,508	82			
rleglean12	Inter-grupos	14937364,192	2	7468682,096	5,450	,006
	Intra-grupos	109625949,992	80	1370324,375		
	Total	124563314,184	82			
Totall2men1	Inter-grupos	344020933,730	2	172010466,865	5,531	,006
	Intra-grupos	2487787617,043	80	31097345,213		
	Total	2831808550,773	82			
learfatt12	Inter-grupos	1264614,218	2	632307,109	1,619	,205
	Intra-grupos	29300268,637	75	390670,248		
	Total	30564882,855	77			
rarmfatt12	Inter-grupos	2601510,321	2	1300755,161	3,018	,055
	Intra-grupos	31894452,497	74	431006,115		
	Total	34495962,818	76			
trufatt12	Inter-grupos	193835,808	2	96917,904	,004	,996
	Intra-grupos	1700922682,481	74	22985441,655		
	Total	1701116518,289	76			
llefatt12	Inter-grupos	1012707,979	2	506353,989	,281	,756
	Intra-grupos	133274865,033	74	1801011,690		
	Total	134287573,012	76			
rlefatt12	Inter-grupos	1848409,292	2	924204,646	,551	,578
	Intra-grupos	124021793,407	74	1675970,181		
	Total	125870202,700	76			
totalfatt12	Inter-grupos	52858835,047	2	26429417,524	,376	,688
	Intra-grupos	5132516832,068	73	70308449,754		
	Total	5185375667,115	75			

La situación social también guardó una relación con los cambios en la masa magra a nivel del brazo derecho ($F = 5,45$, $p=0,009$) y, en menor medida con los cambios en la masa grasa en el mismo brazo ($F=3,42$, $p=0,038$).

4.- Situación proinflamatoria.-

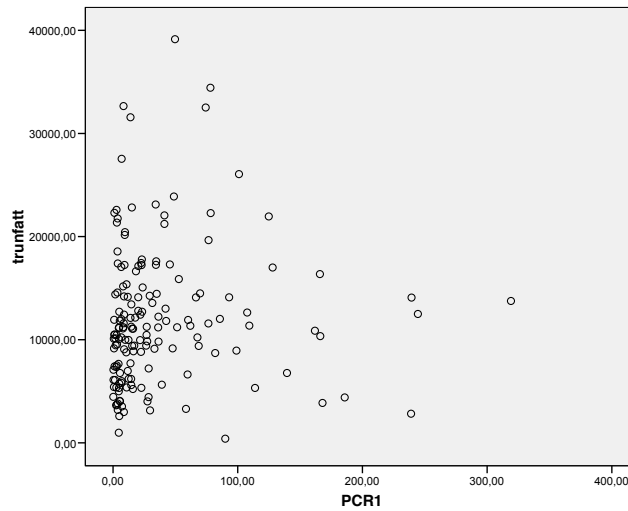
En situación basal encontramos una relación inversa entre la masa magra en el brazo izquierdo y la IL-6 ($\rho=-0,18$; $p = 0,03$). En el brazo derecho también existe una relación inversa entre la masa magra y la IL-6 ($\rho= -0,21$; $p = 0,01$) y entre la masa magra y la IL-8 ($\rho= -0,19$; $p = 0,03$). Entre la masa magra en tronco (no olvidemos que valora también la ascitis) y el MDA existe asociación directa ($\rho= 0,28$; $p = 0,043$). Objetivamos también que existe tendencia a la asociación directa entre la masa magra de ambas piernas (que pueden artefactarse también por los edemas) y MDA (pierna izquierda ($\rho= 0,25$; $p = 0,066$) y pierna derecha ($Rho 0,23$; $p = 0,09$).

Con respecto a la masa magra de la pierna izquierda encontramos también que existe una asociación directa con la IL-4 ($\rho= 0,24$; $p = 0,008$). En la pierna derecha, además de la tendencia a la asociación con el MDA ya descrita, se encuentra una asociación inversa con la IL-6 ($\rho= -0,17$; $p = 0,04$) y directa con la IL-4 ($\rho= 0,18$; $p = 0,04$).

En relación a la masa magra total vemos que existe una asociación directa entre el MDA y la masa magra total ($\rho= 0,34$; $p = 0,01$) y una tendencia a la asociación directa con la IL-4 ($\rho= 0,16$; $p = 0,08$). No se encuentra relación entre la PCR y la masa magra.

Si analizamos la masa grasa, encontramos que existe una relación directa entre la PCR y la masa grasa en tronco ($\rho= 0,21$, $p = 0,008$; Figura 178) y que también existe una tendencia a la asociación entre la PCR y la masa grasa total ($\rho= 0,13$, $p = 0,09$). No encontramos asociación entre el TNF α y la masa grasa ni con la IL-6 y la masa grasa.

Figura 178:



Con respecto a la IL-8, encontramos que existe una relación inversa entre la masa grasa de ambos brazos y esta citoquina (brazo izquierdo: $\rho = -0,20$, $p = 0,024$); brazo derecho ($\rho = -0,20$, $p = 0,02$), (Figuras 179 y 180). También existe una tendencia a la asociación directa de IL-8 con la masa grasa en tronco ($\rho = 0,15$, $p = 0,09$).

Figuras 179:

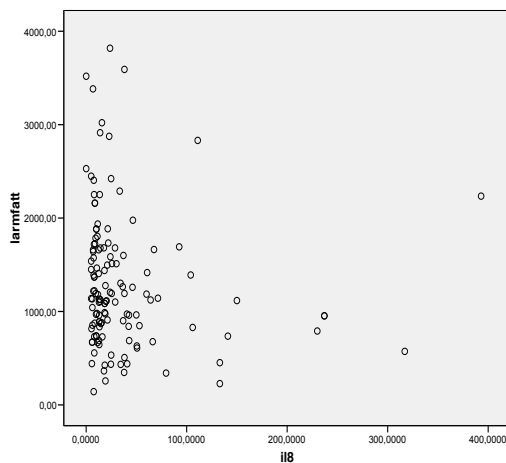
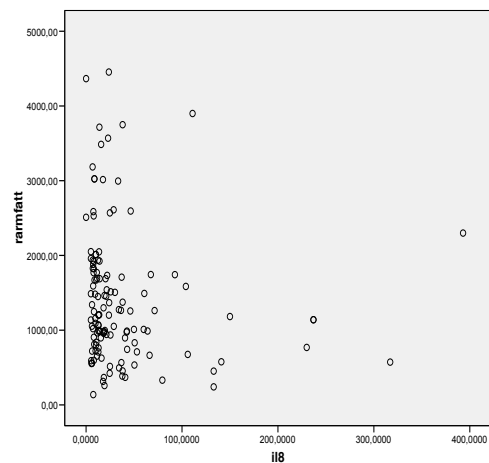


Figura 180:



Cuando analizamos la IL-4 objetivamos que hay una tendencia a la asociación inversa entre IL-4 y masa grasa del brazo derecho ($\rho = -0,17$, $p = 0,056$). Además, encontramos que existe relación inversa entre el interferón gamma y la masa grasa en tronco ($\rho = -0,20$, $p = 0,04$).

Al analizar los pacientes que presentaron ascitis y los que no y compararlos con los parámetros implicados en la respuesta inflamatoria encontramos que existen diferencias significativas entre el MDA y los que tenían ascitis ($Z = -2,43$, $p = 0,01$); entre la IL-6 y los que tenían ascitis ($Z = -1,92$, $p = 0,05$); entre la IL-8 y ascitis ($Z = -2,03$, $p = 0,04$); y entre la IL-4 y la ascitis ($Z = -3,52$, $p < 0,001$), con niveles más elevados tanto de MDA, como de IL-6, IL-8 e IL-4 en el grupo de pacientes que tenían ascitis.

Al comparar los pacientes que desarrollaron encefalopatía y los que no con las variables de respuesta inflamatoria objetivamos que existen de nuevo diferencias significativas entre los pacientes que presentaron encefalopatía y el MDA ($Z = -2,31$, $p = 0,02$); entre TNF α y encefalopatía ($Z = -2,67$, $p = 0,008$); entre IL-6 y encefalopatía ($Z = -3,12$, $p = 0,002$); y entre IL-4 y encefalopatía ($Z = -3,29$, $p = 0,001$), estando siempre más elevados los niveles de estas citoquinas en el grupo de pacientes que presentaron encefalopatía.

Si analizamos la función hepática mediante la escala de Child-Pugh y la comparamos con los parámetros inflamatorios encontramos que se relacionan con peor función hepática niveles más elevados de MDA ($\chi^2 = 12,69$, $p = 0,002$); al igual que niveles más altos de IL-6 ($\chi^2 = 5,94$, $p = 0,05$); y también niveles más elevados de IL-4 ($\chi^2 = 9,19$, $p = 0,01$).

4.1.- Valoración del cambio de parámetros densitométricos con la respuesta inflamatoria.-

Al realizar el análisis del cambio de masa magra y compararlo con los parámetros de respuesta inflamatoria encontramos que existe una tendencia a encontrar diferencias significativas entre la IL-17 y aquellos que pierden masa magra en brazo izquierdo ($Z = -1,79$, $p = 0,07$) y en brazo derecho ($Z = -2,35$, $p = 0,02$), con niveles más elevados de IL-17 en ambos casos. Se encuentra también diferencias significativas entre aquellos que pierden masa magra en el brazo derecho y la IL-8 ($Z = -2,02$, $p = 0,04$), con niveles más bajos de esta última.

Con respecto al cambio de la masa magra en tronco, encontramos diferencias significativas con la IL-4, siendo los niveles más altos de esta citoquina en aquéllos que pierden masa magra en este compartimento ($Z = -2,02$, $p = 0,04$). No encontramos diferencias significativas entre el cambio de masa magra en piernas y citoquinas, ni con el cambio de masa magra total.

Tabla 17: Cambio de masa magra en brazo izquierdo y citoquinas:

Brazo Izquierdo	Ganancia de masa magra $X \pm dS$; Mediana \pm RI	Pérdida de masa magra $X \pm dS$; Mediana \pm RI	Z, p
IL-17	$2,56 \pm 1,93$ 2,20 RI (1,10-4,30)	$48,13 \pm 131,36$ 5,80 RI (1,45-14,52)	$Z = -1,79$ $p = 0,07$
MDA	$4,67 \pm 4,16$ 4,42 RI (1,32-5,71)	$4,44 \pm 3,88$ 3,16 RI (1,99-5,32)	$Z = -0,48$ $p = 0,63$
PCR	$29,46 \pm 48,29$ 14,00 RI (3,79-27,60)	$21,86 \pm 23,93$ 12,50 RI(4,76-35,00)	$Z = -0,06$ $p = 0,95$
TNFα	$8,09 \pm 5,99$ 7,40 RI (4,30-8,91)	$8,79 \pm 7,81$ 7,40 RI (4,50-11,65)	$Z = -0,68$ $p = 0,49$
IL-6	$6,55 \pm 4,62$ 5,00 RI (5,00-7,10)	$7,97 \pm 7,81$ 5,00 RI (4,45-9,75)	$Z = -0,03$ $p = 0,98$
IL-8	$51,99 \pm 64,88$ 27,30 RI (8,24-65,80)	$25,06 \pm 28,12$ 18,40 RI (8,93-25,10)	$Z = -1,23$ $p = 0,22$
IL-4	$11,27 \pm 25,38$ 3,07 RI (0,12-8,40)	$30,68 \pm 85,52$ 2,47 RI (0,12-28,35)	$Z = -0,55$ $p = 0,58$
INFγ	$5,03 \pm 6,36$ 3,16 RI (1,40-6,29)	$4,76 \pm 4,71$ 3,03 RI (1,40-7,00)	$Z = -0,23$ $p = 0,82$

Tabla 18: Cambio de masa magra en brazo derecho y citoquinas:

Brazo Derecho	Ganancia de masa magra	Pérdida de masa magra	Z, p
	X±dS; Mediana ± RI	X±dS; Mediana ± RI	
IL-17	2,38 ± 1,92 1,50 RI (0,90-4,40)	44,21 ± 125,30 6,10 RI (2,20-12,90)	Z = -2,35 p = 0,02
MDA	5,16 ± 4,90 4,42 RI (1,80-5,99)	4,05 ± 3,02 3,23 RI (1,99-5,64)	Z = -0,48 p = 0,63
PCR	30,65 ± 48,71 14,00 RI (5,40-29,70)	20,27 ± 22,58 8,80 RI (3,47-32,72)	Z = -0,80 p = 0,42
TNFα	7,58 ± 3,91 6,40 RI (4,00-9,98)	9,41 ± 6,43 7,42 RI (4,47-12,12)	Z = -1,04 p = 0,30
IL-6	7,40 ± 7,21 5,00 RI (5,00-8,38)	7,24 ± 5,85 5,00 RI (4,30-7,10)	Z = -0,13 p = 0,89
IL-8	55,34 ± 66,21 25,55 RI (8,95-65,80)	22,17 ± 20,80 14,10 RI (8,51-31,20)	Z = -2,02 p = 0,40
IL-4	13,36 ± 28,44 2,47 RI (0,12-8,60)	28,53 ± 84,91 6,30 RI (0,31-23,40)	Z = -1,00 p = 0,32
INFγ	5,07 ± 6,81 2,53 RI (1,32-6,29)	4,87 ± 4,32 4,32 RI (1,40-7,00)	Z = -0,99 p = 0,32

Tabla 19: Cambio de masa magra en tronco y citoquinas:

Tronco	Ganancia de masa magra	Pérdida de masa magra	Z, p
	X±dS; Mediana ± RI	X±dS; Mediana ± RI	
IL-17	3,37 ± 3,70 1,80 RI (0,70-5,27)	39,73 ± 120,37 2,50 RI (1,82-9,17)	Z = -1,35 p = 0,12
MDA	5,17 ± 4,90 3,49 RI (1,65-6,10)	4,04 ± 3,01 3,87 RI (1,99-4,83)	Z = -0,39 p = 0,69
PCR	32,84 ± 49,61 14,70 RI (6,00-35,70)	18,53 ± 21,37 10,90 RI (3,69-22,20)	Z = -1,22 p = 0,22
TNFα	7,58 ± 3,91 6,40 RI (4,00-10,90)	8,97 ± 6,22 7,40 RI (4,45-10,14)	Z = -0,87 p = 0,38
IL-6	6,49 ± 4,03 5,00 RI (5,00-6,78)	8,03 ± 8,10 5,00 RI (4,95-7,40)	Z = -0,44 p = 0,66
IL-8	42,75 ± 59,43 21,50 RI (9,40-49,90)	34,26 ± 42,86 17,90 RI (8,37-37,45)	Z = -0,94 p = 0,35
IL-4	12,19 ± 28,29 0,85 RI (0,10-7,46)	28,41 ± 82,23 6,10 RI (2,00-24,70)	Z = -2,02 p = 0,04
INFγ	3,79 ± 3,29 2,35 RI (1,40-6,11)	6,11 ± 7,32 3,58 RI (1,40-7,07)	Z = -1,10 p = 0,27

Tabla 20: Cambio de masa magra en pierna izquierda y citoquinas:

Pierna Izquierda	Ganancia de masa magra	Pérdida de masa magra	Z, p
	X±dS; Mediana ± RI	X±dS; Mediana ± RI	
IL-17	2,97 ± 2,21	40,13 ± 120,27	Z = -1,04
	2,35 RI (0,80-5,27)	2,50 RI (1,42-12,22)	p = 0,30
MDA	5,00 ± 5,16	4,19 ± 2,67	Z = -0,25
	3,16 RI (1,07-7,04)	3,87 RI (2,15-4,83)	p = 0,80
PCR	24,82 ± 33,25	27,80 ± 46,80	Z = -0,19
	13,25 RI (4,49-29,17)	11,35 RI (4,35-33,92)	p = 0,85
TNFα	7,89 ± 5,70	9,01 ± 5,03	Z = -1,01
	6,20 RI (4,30-9,71)	7,57 RI (4,30-14,45)	p = 0,31
IL-6	7,47 ± 7,01	7,08 ± 5,91	Z = -0,68
	5,00 RI (5,00-8,61)	5,00 RI (4,12-7,20)	p = 0,50
IL-8	46,07 ± 61,28	29,00 ± 34,26	Z = -0,48
	24,80 RI (7,81-50,60)	18,40 RI (9,74-28,37)	p = 0,63
IL-4	14,95 ± 30,48	26,11 ± 84,28	Z = -1,32
	2,43 RI (0,10-7,05)	7,93 RI (0,67-20,34)	p = 0,18
INFγ	5,67 ± 6,85	4,05 ± 3,91	Z = -0,80
	3,10 RI (1,60-7,19)	3,23 RI (1,35-5,45)	p = 0,42

Tabla 21: Cambio de masa magra en pierna derecha y citoquinas:

Pierna Derecha	Ganancia de masa magra	Pérdida de masa magra	Z, p
	X±dS; Mediana ± RI	X±dS; Mediana ± RI	
IL-17	2,82 ± 2,08	47,77 ± 131,50	Z = -1,35
	2,35 RI (1,00-4,82)	4,30 RI (1,40-14,52)	p = 0,18
MDA	4,67 ± 4,88	4,45 ± 2,73	Z = -0,71
	3,16 RI (1,16-6,28)	4,24 RI (2,67-5,23)	p = 0,47
PCR	24,72 ± 32,99	28,29 ± 48,39	Z = -0,11
	12,50 RI (4,40-29,70)	14,00 RI (4,60-31,50)	p = 0,91
TNFα	8,01 ± 5,70	8,97 ± 4,97	Z = -0,91
	6,40 RI (4,30-9,98)	7,45 RI (4,30-13,40)	p = 0,36
IL-6	7,20 ± 6,77	7,39 ± 6,14	Z = -0,38
	5,00 RI (5,00-7,10)	5,00 RI (4,30-7,50)	p = 0,70
IL-8	44,99 ± 60,49	29,70 ± 35,00	Z = -0,72
	22,65 RI (8,42-50,42)	18,40 RI (8,57-34,90)	p = 0,47
IL-4	14,58 ± 29,34	27,96 ± 88,97	Z = -0,73
	2,47 RI (0,12-8,53)	5,81 RI (0,12-22,75)	p = 0,47
INFγ	5,12 ± 6,70	4,63 ± 3,99	Z = -0,71
	2,35 RI (1,40-6,29)	3,92 RI (1,40-7,00)	p = 0,48

Tabla 22: Cambio de masa magra total y citoquinas:

Total	Ganancia de masa magra	Pérdida de masa magra	Z, p
	X±dS; Mediana ± RI	X±dS; Mediana ± RI	
IL-17	2,79 ± 2,19	43,72 ± 125,47	Z = -1,501
	2,20 RI (0,90-5,05)	2,50 RI (1,70-12,90)	p = 0,13
MDA	4,56 ± 4,74	4,58 ± 3,02	Z = -0,69
	3,23 RI (1,32-5,71)	4,24 RI (2,07-5,78)	p = 0,49
PCR	28,48 ± 46,90	22,29 ± 23,01	Z = -0,19
	12,50 RI (3,80-27,60)	14,00 RI (5,32-41,20)	p = 0,85
TNFα	7,94 ± 5,72	9,11 ± 4,89	Z = -1,35
	5,90 RI (4,00-9,98)	7,42 RI (5,14-14,45)	p = 0,18
IL-6	7,11 ± 6,79	7,50 ± 6,11	Z = -0,32
	5,00 RI (5,00-6,00)	5,00 RI (4,30-7,50)	p = 0,75
IL-8	44,68 ± 59,46	29,49 ± 35,97	Z = -0,97
	21,50 RI (8,75-50,25)	14,40 RI (8,51-35,65)	p = 0,33
IL-4	13,10 ± 28,76	30,18 ± 88,86	Z = -1,49
	2,40 RI (0,10-7,93)	5,81 RI (0,76-26,52)	p = 0,14
INFγ	5,42 ± 6,68	4,21 ± 3,94	Z = -0,19
	2,75 RI (1,40-7,35)	3,35 RI (1,40-5,84)	p = 0,85

Si comparamos el cambio de masa grasa únicamente encontramos una tendencia a que existan diferencias significativas entre niveles más elevados de IL-8 en aquellos pacientes que ganan masa grasa en la pierna derecha (Z -1,86, p= 0,06). El aumento de la masa magra en brazo derecho y brazo izquierdo al comparar la segunda determinación con la primera guardó una relación inversa con los cambios en los niveles de IL-6 (rho= -0,38, p=0,04; rho=-0,47, p=0,011).

IX.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE.-

Al hacer un análisis multivariante incluyendo edad, albúmina, hábitos nutricionales, protrombina, bilirrubina, encefalopatía, ascitis, valoración nutricional subjetiva con cada uno de los compartimentos corporales encontramos que los parámetros que guardaban relación independiente con la masa magra en el brazo izquierdo (en la primera determinación) fueron, por este orden, la albúmina, la valoración nutricional subjetiva y la ascitis. Al realizarlo con la masa magra en brazo derecho, la valoración nutricional subjetiva y la albúmina; al evaluar el tronco, sólo se encontró relación con actividad de protrombina; la valoración nutricional subjetiva, la bilirrubina y la albúmina fueron las variables que se relacionaron de forma independiente con la masa magra en la pierna derecha. Con respecto a la masa magra total, se encontró asociación independiente con la valoración nutricional subjetiva y la ascitis.

Al realizar el mismo análisis en los diferentes compartimentos corporales con la masa grasa observamos que en el brazo izquierdo, se encuentra relación con la valoración nutricional subjetiva, mientras que en el brazo derecho la relación es en primer lugar con la valoración nutricional subjetiva y en segundo lugar con la albúmina. En tronco el primer factor que guarda relación de forma independiente es la edad, seguido de la valoración nutricional subjetiva; en ambas piernas, la valoración nutricional subjetiva y la protrombina. Respecto a la masa grasa total, las variables relacionadas fueron, por este orden, valoración nutricional subjetiva, edad y protrombina.

Al realizar este análisis multivariante utilizando los mismos parámetros pero con los cambios de la masa magra en cada uno de los compartimentos, observamos que los cambios de masa magra en tronco se relacionan de forma independiente con la protrombina mientras que los cambios en la masa magra de la pierna izquierda se relacionan con los hábitos nutricionales, al igual que los cambios en la masa magra de la pierna derecha. Los cambios en la masa magra total se relacionan con encefalopatía. El único factor relacionado de forma independiente con la cuantía de los cambios de masa grasa fue la encefalopatía, en ambas piernas y total.

Al introducir en el análisis multivariante la IL-6 y la IL-8 junto a los parámetros anteriores, en la masa magra del brazo derecho en la situación basal influye la IL-6 en cuarto lugar, es decir, detrás de valoración nutricional subjetiva, albúmina, protrombina. En la masa magra de la pierna derecha influye la valoración nutricional subjetiva y la IL-6 en segundo lugar.

La IL-8 es el principal parámetro relacionado con los cambios de masa magra en el brazo izquierdo y brazo derecho (Beta 0,35, $p=0,008$; Beta 0,32, $p= 0,018$, respectivamente). La IL-6 es el principal factor relacionado con los cambios en la masa grasa del brazo izquierdo (Beta 0,28, $p= 0,04$), al igual que en el brazo derecho (Beta 0,32, $p= 0,02$).

Al realizar una regresión logística binaria para ver qué factores determinaban la ganancia o la pérdida de masa magra se encontró que en brazo derecho el factor condicionante es la albúmina, mientras que en tronco y total fue la encefalopatía. Respecto a la ganancia o pérdida de masa grasa total, el único factor determinante fue la valoración nutricional subjetiva.

Al introducir la IL6 y la IL8 y analizar mediante una regresión logística binaria, el cambio de la masa magra en el brazo izquierdo se relaciona con la IL-8 mientras que en el brazo derecho la relación encontrada fue con la IL-8 y albúmina, por este orden. Al realizar la regresión con el cambio de la masa grasa en la pierna izquierda y masa grasa total encontramos que se relacionan únicamente con la IL-8.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

Este estudio fue diseñado con el objetivo de analizar el valor pronóstico de los cambios del estado nutricional en un período de seis a ocho meses en pacientes alcohólicos, relacionando además estos cambios con la función hepática, el hecho de haber dejado de beber o no, y la respuesta inflamatoria propia del paciente alcohólico crónico, especialmente si es cirrótico.

La mayor parte de los pacientes eran intensos bebedores durante mucho tiempo. Como comentamos en los resultados, fallecieron 91 de 240, es decir casi un 40%. Estos resultados concuerdan con los de otros grupos: de hecho, en un estudio realizado en Dinamarca la mortalidad a los 5 años fue del 62% en pacientes con una media de edad de 56,4 años (Dam Fialla et al., 2012). Estos hallazgos contrastan con la tasa de mortalidad en la población española según el Instituto Nacional de Estadística, que para el grupo de edad entre 45-54 años es de 266,3/100.000 (año 2010), muy inferior a la encontrada en nuestros pacientes. Estas cifras derivan de un estudio poblacional, mientras que la nuestra es de pacientes que fueron ingresados por una causa orgánica en el hospital. Son por lo tanto dos colectivos diferentes pero que sirven en cualquier caso para subrayar la importancia que tiene el alcoholismo en la sociedad: como se vio en la sección de Resultados la edad media de nuestra cohorte ronda los 52 años, es decir, es similar a la cohorte poblacional antes señalada. La elevada mortalidad en nuestra serie se explica porque en aproximadamente el 50% la causa de muerte se relacionó con complicaciones derivadas de la cirrosis hepática avanzada.

La edad de la muerte del colectivo aquí estudiado era de 55 años aproximadamente –sólo ligeramente superior a la edad de los supervivientes- y, desde luego, muy inferior a la de otras enfermedades de alta prevalencia y asociadas a un elevado riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus o la cardiopatía isquémica. En un estudio realizado en La Habana, sólo el 15% de los diabéticos había fallecido en edades inferiores a los 59 años (Crespo Valdés et al., 1998); en un estudio observacional realizado en España, con pacientes de edad media superior a la de nuestro grupo (68 años), que evalúa la mortalidad intrahospitalaria tras sufrir un infarto agudo de

miocardio, se encuentra sólo un 10,1% de mortalidad (Sendra et al., 2005). Estos hallazgos contrastan con la edad media de nuestros pacientes y refrendan la elevada mortalidad de la hepatopatía alcohólica. Otro estudio español, realizado en una Unidad de Insuficiencia cardíaca con un período de seguimiento de 7 años, refleja una mortalidad de un 10,6% al primer año de seguimiento hasta un 50,8% al séptimo año, pero con una mediana de edad muy superior a la de nuestro grupo, 75,2 años (en el momento de la muerte) (Pons et al., 2010).

Otros estudios realizados en cirróticos muestran en cambio resultados similares a los nuestros aunque en pacientes más graves. Así, en un estudio realizado en Francia, con pacientes cirróticos Child C que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos y edad media de 58 años, se obtiene una mortalidad intrahospitalaria de 39,5% y una mortalidad al año de 54% (Fichet et al., 2009). Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con cáncer o con enfermedad cardiovascular, aunque elevada, suele acaecer a edades más tardías. Por ejemplo, en un estudio realizado en España, la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón con un rango de edad comprendido entre los 55 y los 64 años es de 17,8/100.000 habitantes en el año 2005 (Cayuela et al., 2008); otro estudio hecho en España, que evalúa la supervivencia a los 5 y a los 10 años tras el diagnóstico de un cáncer de colon encuentra que la edad media de los pacientes al diagnóstico era de 72 años y la tasa de supervivencia a los 5 y 10 años era del 55% y del 48,5%, respectivamente (Agüero et al., 2012), destacando que dicha tasa de supervivencia había mejorado en el último período de seguimiento. En un estudio realizado en EEUU, en pacientes con un rango de edad entre 40 y 59 años la causa más frecuente de muerte es la cardiovascular en hombres y el cáncer en mujeres, pero con una tasa muy inferior a la encontrada en nuestros pacientes (Jemal et al., 2009), aunque, de nuevo se trata de un estudio poblacional.

Respecto a la mortalidad cardiovascular, en un estudio realizado en Finlandia, en pacientes varones de edad media 55,8 años que sufrieron un infarto de miocardio y no eran diabéticos se encontró una mortalidad del 32,6% en un año, en contraste con la de los que además tenían diabetes, cuya tasa de mortalidad al año fue del 44,2%,

equiparable a la encontrada en nuestro grupo (Miettinen et al., 1998). Queremos resaltar que este estudio guarda ciertos paralelismos con el nuestro: pacientes con un ingreso que fueron seguidos durante un año a partir del mismo, con enfermedad vascular importante muestran una supervivencia parecida a la de los alcohólicos del presente estudio (es decir, en cierta manera es equiparable el alcoholismo a la enfermedad cardiovascular establecida). No obstante, en esta cohorte todos los pacientes tienen riesgo cardiovascular elevado y enfermedad cardiovascular establecida, mientras que en nuestro grupo sólo una cuarta parte de los pacientes (26,2%) tenían factores de riesgo vascular y, de ellos, sólo 2 sufrieron un infarto de miocardio. En cambio, en un trabajo realizado en España donde se evaluaban pacientes que ingresaban con diagnóstico de insuficiencia cardíaca, la mortalidad al año de seguimiento era del 30%. El colectivo incluía pacientes de edad media de 76,3 años (con predominio de mujeres, 54%). Se recogió también retrospectivamente otros pacientes una década más tarde y se observó aún una mortalidad sustancial (23%), aunque menor (Fernández-Bergés et al., 2012).

Si consideramos que habitualmente los pacientes incluidos en nuestro estudio comienzan a beber hacia los quince años de edad –al menos de forma significativamente importante- podemos considerar al alcoholismo como una enfermedad de pronóstico infausto con una historia natural de aproximadamente 35-40 años. La temprana edad de comienzo del hábito alcohólico agrava aún más este hecho puesto que la muerte acaece en edades relativamente tempranas como se demuestra en nuestro estudio. Como comentamos en el párrafo anterior, estos hallazgos contrastan con los derivados de otras enfermedades, superponibles en letalidad, pero que acaecen a edades mucho más tardías de la vida. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, con una prevalencia de 5,5% en pacientes de edad media entre 55 y 64 años (Anguita-Sánchez et al., 2008) presenta una mediana de supervivencia en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico (Mosterd et al., 2001). En España, los investigadores del registro BADAPIC, tras estudiar 3909 pacientes con insuficiencia cardíaca de edad media 66 ± 12 años (el 40% mayores de 70 años y el 67%, varones), encuentran que la supervivencia a corto plazo es alta (supervivencia a 24 meses: 87%) (Anguita-Sánchez et al., 2004). Sin embargo, en un estudio que evalúa el estado nutricional en la insuficiencia cardíaca, los pacientes desnutridos (edad media 78,6 años) tienen una mortalidad muy elevada (hasta un 80,8%

a los 32 meses de seguimiento) en contraste con los pacientes normonutridos (de edad media menor, 70,8 años) con una mortalidad de un 26,6% a los 32 meses de seguimiento (Bonilla-Palomas et al., 2011). Estos hallazgos sugieren que el estado nutricional es un factor predictivo de mortalidad, *probablemente independiente de la patología subyacente*, resultados que concuerdan con lo encontrado en nuestro trabajo. La diabetes mellitus tipo 2 es otra enfermedad de larga historia natural, que condiciona *per se* riesgo vascular moderado, y que se asocia habitualmente a otros factores de riesgo vascular (dislipemia o cardiopatía isquémica, entre otros). Se han realizado múltiples estudios que evalúan la relación de la diabetes con la mortalidad. Así, en una población de 362 pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca, de edad media 65,3 años, se vio que el 39,5% eran diabéticos. La mortalidad al año de seguimiento fue del 5% en los no diabéticos y del 13,3% en los diabéticos (García et al., 2005). Otros grupos encuentran hallazgos similares (Kümler et al., 2010; Fujita et al., 2012). Las neoplasias, también de elevada mortalidad, suelen diagnosticarse a edades más tardías y la edad media a la que fallecen es más elevada. Así, en un estudio realizado con pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, de edad media 66,6 años la supervivencia global a los 5 años fue del 13% (Trigueros et al., 2007); en otro estudio, que incluyó a 163 pacientes, con cáncer gástrico y de edad media 72 años, se encontró una mortalidad del 54,2% (Miguélez-Ferreiro et al., 2012). Todos estos datos refrendan el hecho de que tanto la enfermedad cardiovascular, las neoplasias o la diabetes son entidades con elevada mortalidad, al igual que la hepatopatía alcohólica, pero aparecen a edades más tardías que ésta.

Principales causas de muerte.-

Las principales causas de muerte en nuestro colectivo fueron la insuficiencia hepática (casi un 50%), seguida del cáncer y la enfermedad cardiovascular.

Es importante subrayar la elevada tasa de mortalidad cardiovascular que presentan nuestros pacientes. En la cultura popular existe la noción de que el alcohol –el vino- es protector vascular. Hay estudios poblacionales que apuntan a que el consumo moderado de alcohol se asocia, efectivamente a un descenso de la mortalidad

cardiovascular (Thun et al., 1997; Cleophas TJ, 1999; Mukamal et al., 2006; Snow et al., 2009). Aunque en algunos casos los resultados de estos estudios han sido criticados por problemas metodológicos que no descartaron los múltiples sesgos a los que un estudio poblacional está sujeto, en otros sí parece ser cierto que pequeñas cantidades de alcohol puedan eventualmente ejercer un efecto protector sobre la mortalidad cardiovascular. No obstante, si que hay que tener presente algunos hechos diferenciales entre estos resultados y los derivados de nuestro estudio:

1. En primer lugar, lo que hemos incluido en este trabajo son pacientes alcohólicos, no individuos pertenecientes a grupos poblacionales consumidores de cantidades variables de alcohol. Son efectivamente pacientes que ingresan por problemas orgánicos relacionados con el consumo de alcohol y, por lo tanto, no comparables como colectivo con el de los estudios epidemiológicos antes señalados.
2. La cuantía de la ingesta etílica de estos pacientes supera con mucho a la de aquellos incluidos en los estudios mencionados. Se sabe que la ingesta total de alcohol en cantidades superiores a 20 Kg/kg de peso puede provocar miocardiopatía dilatada, con insuficiencia cardíaca florida y severa. La inmensa mayoría de nuestros pacientes cumplían con creces estos criterios ya que habían sido bebedores de una mediana cercana a 200 g/día durante 25-30 años. En este sentido, hubo diferencias significativas entre el tiempo total de consumo de aquellos pacientes que fallecieron en relación con aquellos que continúan vivos a lo largo de este período, aunque eso puede explicarse por la edad ligeramente superior en los que murieron en relación con los supervivientes.
3. El alcohol se asocia a hipertensión arterial y la hipertensión arterial a aterosclerosis. La relación entre consumo de alcohol y aterosclerosis ha sido también objeto de debate, si bien estudios recientes encuentran asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de aterosclerosis (El Khoudary et al,

2012; Carnevale R. y Nocella C., 2012), otros justifican que el consumo moderado de alcohol disminuye el desarrollo de arteriopatía (Camargo et al., 1997; Vliegenthart et al., 2002). No obstante, continúa siendo un tema controvertido y está mediado, en parte, por las dosis de alcohol ingeridas (Kiechl et al., 1998). La vasodilatación que es frecuente en el cirrótico y el defectuoso estado nutricional de muchos alcohólicos, así como el descenso del colesterol asociado a la malabsorción por un lado y a la defectuosa síntesis hepática por otro, podrían explicar la menor prevalencia de lesiones ateromatosas en algunas series (Kokolis et al., 2006). Se ha esgrimido que lo que realmente puede ejercer un efecto protector vascular es la presencia de antioxidantes contenidos en algunas bebidas, como por ejemplo el resveratrol presente en el vino tinto o de la genisteína o la epigallocatequina en la cerveza, entre otras (Arranz et al., 2012). Estos presupuestos teóricos contrastan con dos hechos: por una parte los estudios encaminados a demostrar un efecto terapéutico de la suplementación con muchos de estos antioxidantes han proporcionado resultados desalentadores (al menos en la clínica), en contraste a veces con los resultados derivados de estudios experimentales (Wang et al., 2012; Monteiro et al., 2012; Park et al., 2013). En segundo lugar se esgrime el beneficio del consumo de vino en cantidades leve-moderadas como parte de la dieta mediterránea y se argumenta que éste puede explicar la baja tasa de mortalidad cardiovascular en un país consumidor de grandes cantidades de grasas saturadas como Francia (Renaud S. y de Lorgeril M., 1992). Contrasta esto con el descenso de la mortalidad por hepatopatía alcohólica observado en Francia cuando la producción vitivinícola cae abruptamente con la Segunda Guerra Mundial (Coppéré H. y Audigier J.C., 1986).

De hecho, los pacientes que fallecieron tenían basalmente menos grasa que los que no. Es conveniente señalar que los pacientes fallecidos por enfermedad cardiovascular eran después de los que tenían pancreatitis los que más grasa presentaban, aunque las diferencias no eran significativas. Lo cierto es que también es frecuente observar en radiografías de pacientes alcohólicos de edades relativamente juveniles calcificación de la pared arterial (calcinosis de la media),

que se pueden palpar a nivel de la arteria radial, generando el característico signo clínico de arteria en tráquea de pollo.

Por otra parte la ateromatosis es una enfermedad inflamatoria que guarda relación con niveles elevados de TNF cualquiera que sea su origen (con ejemplo relevante de lo que acabamos de decir hay que considerar a la artritis reumatoide, enfermedad de alto riesgo vascular precisamente por el *status proinflamatorio* que genera la respuesta autoinmune de este proceso) (Wällberg-Jonsson et al., 2002). Volvemos aquí a esgrimir lo que comentamos al inicio de este trabajo de que en el alcohólico existe una elevación discreta pero persistente de citoquinas proinflamatorias. Eso se corrobora en nuestro estudio en el que TNF, IL-8 y sobre todo las citoquinas derivadas de las subpoblaciones de linfocitos Th (IL-4, IL-17, INF) estaban marcadamente más elevadas en pacientes que en controles.

Lo que acabamos de decir cobra mayor relevancia si consideramos que los pacientes fallecidos por enfermedad cardiovascular presentan niveles más elevados de TNF (KW= 13,29; $p < 0,001$), IL-6 (KW=6,06; $p=0,048$), IL-8, IL-4 e INF gamma ($p < 0,001$ en todos los casos) al compararlos con los supervivientes y los controles. También en este caso observamos que la IL-6 estaba más elevada en los fallecidos por enfermedad cardiovascular y los alcohólicos supervivientes ($Z= 2,19$; $p=0,018$), observándose también una tendencia cercana a la significación estadística en el mismo sentido con el TNFalpha ($Z=1,85$, $p =0,06$). Como se demuestra en este estudio confirmando lo encontrado en otros (Sánchez-Pérez et al., 2007) los alcohólicos –al menos aquellos con hepatopatía- muestran un estado proinflamatorio basal de grado leve-moderado pero que puede justificar una mayor mortalidad, especialmente si se continúan las ingestas etílicas. Este estado proinflamatorio a la luz del conocimiento actual deriva en su origen de la continua estimulación de la célula de Kupffer por gérmenes intestinales. Como se apunta en este trabajo sus consecuencias pueden ser muy variadas.

Otro aspecto muy importante en lo relativo a las diferencias en la morbilidad cardiovascular entre los estudios epidemiológicos antes señalados y el nuestro es el estado socioeconómico y nivel cultural. La población que hemos estudiado –y posiblemente en relación con las características sociosanitarias que rigen la circulación de enfermos en nuestra isla- pertenece a colectivos rurales o urbanos marginales, con escaso nivel cultural. En este sentido, en nuestro estudio existió una relación estadísticamente significativa entre entorno socioeconómico y fallecimiento. Así, el 59,3% de los pacientes que fallecieron tenían un entorno económico o socio-económico defectuoso (51 de 86) frente a menos del 50% de aquellos que sobrevivieron (64 de 129) $X = 5,55$, $p = 0,018$. En los fallecidos había etilismo familiar en un 50% de los pacientes frente a un 38% de los supervivientes. Esta asociación es marcada pero no llegó a alcanzar el nivel de significación estadística ($X = 2,67$; $p = 0,10$). De manera similar, hubo una clara relación con los hábitos alimentarios: solamente un 20% de los fallecidos tenía hábitos de ingesta regulares (es decir, en casa, con tres comidas “normales” al día), cosa que sin embargo estaba presente en más de un 30% de los supervivientes ($X = 5,56$; $p = 0,018$). Estos resultados refuerzan lo que acabamos de señalar: que diferencias en el estado socioeconómico y en el entorno familiar pueden agravar la enfermedad alcohólica conllevando incluso valor pronóstico.

La primera causa de mortalidad en el estudio que hemos presentado es la insuficiencia hepática. Eso no debe sorprender puesto que un 48% (115 pacientes) de nuestra serie eran cirróticos y, de ellos 44 tenían estadios avanzados de la enfermedad (Child C). Efectivamente, un 68% de los fallecidos eran cirróticos y existió una fuerte asociación entre cirrosis y mortalidad ($X^2 = 29$; $p < 0,001$). Estas cifras de mortalidad en la cirrosis hepática concuerdan por lo general con las referidas por otros autores (Morgan MY, 1994; Bell et al., 2004; Spadaro et al., 2007; Krige et al., 2012) y subrayan lo que hemos comentado al inicio de esta discusión, es decir, la concepción del alcoholismo como una enfermedad fatal, que por lo temprano de su comienzo suele generar mortalidad en la quinta-sexta década de la vida. Esto se observa también en un estudio realizado en Noruega donde se incluyeron pacientes cirróticos con una mediana de edad de 58 años, con al menos un ingreso hospitalario y a los que se les realizó un seguimiento de 15 años. La mortalidad encontrada fue muy alta: 49% al año, 71% a los

5 años y 90% a los 15 años (Bell et al., 2004). Otros autores, en cambio, encuentran una supervivencia sustancialmente mejor. Por ejemplo, en un trabajo realizado en Japón, en pacientes cirróticos estables seguidos durante 10 años se encontró una supervivencia de hasta un 53,4% (Toshicuni et al., 2009). En otro estudio realizado en España, que incluyó pacientes cirróticos, tanto por infección crónica por virus de la hepatitis C como por alcohol, con una mediana de seguimiento de 39 meses. Durante este período fallecieron un 42% de los cirróticos por virus C y un 26,6% de los que tenían cirrosis alcohólica (Solà et al., 2006). En nuestro estudio, el porcentaje de cirróticos, que además tenían infección crónica por virus C fue baja (9,2%) y los cirróticos que fallecieron tenían una edad media de 54,5 años.

A pesar de que en la cirrosis hepática hay claros factores causantes de mortalidad, como descenso marcado de la protrombina, de la albúmina, hemorragia digestiva por varices, trombopenia severa asociada a la hipertensión portal, entre otros, también queremos destacar que los marcadores inflamatorios estaban más elevados en los pacientes que fallecían por insuficiencia hepática que en los vivos. Así, los pacientes fallecidos por insuficiencia hepática tenían niveles más elevados de TNF-alpha (KW=13,12; p=0.001), IL-4 (KW= 12,32; p=0,002) IL-8 (KW=23.48; p<0.001), IFN γ (KW=31,7; p<0.001) al compararlo con los supervivientes y los controles. Al comparar exclusivamente los fallecidos con los pacientes supervivientes las diferencias no fueron significativas aunque siempre hubo una tendencia a niveles más elevados salvo en lo que a la IL-6 e ING-gamma se refiere. En cambio, sí observamos diferencias en la PCR (Z=2,00; p=0,045). Es llamativo que no sólo las citoquinas proinflamatorias y la PCR marcan diferencias entre vivos y muertos sino que es destacable que la principal citoquina derivada de los Th1, como es el INFgamma y, en menor medida, la IL4, principal citoquina derivada de los Th2, se asocian también a mayor mortalidad.

Los Th1 son los primeros linfocitos que se activan en la respuesta inmune del paciente alcohólico hepatópata. Si bien algunos autores encuentran que la actividad Th1 disminuye a lo largo de la evolución de la enfermedad al tiempo que aumenta la Th2, fenómeno derivado de la denominada saturación del circuito de la IL-12, nosotros en

un trabajo previo encontramos que citoquinas derivadas de ambas estirpes celulares persisten elevadas en el cirrótico a lo largo del tiempo (González-Reimers et al., 2012). Como la activación inmune guarda relación con la intensidad de la peroxidación lipídica, la intensidad de la respuesta inflamatoria, los fenómenos de autoinmunidad y los efectos tóxicos del acetaldehído es lógico que la elevación de citoquinas derivadas de los linfocitos T activados sea más acusada en los pacientes que fallecen. Lo que sin duda significa este hallazgo es que en estos pacientes hay un estado proinflamatorio ya no sólo reflejado por la elevación de citoquinas sino también por marcadores inespecíficos como la PCR. Además, es interesante que el aumento de la PCR —es decir, la mayor intensidad de la respuesta inflamatoria— sea el que muestra una mejor asociación con la mortalidad. Así, en casi un 60% de los fallecidos por insuficiencia hepática se observó un aumento de la PCR en la segunda evaluación frente a sólo un 30% escaso de los supervivientes ($\chi^2= 5,61$; $p=0,018$). Una tendencia parecida que rozó el nivel de significación estadística se observó con el TNF α ($\chi^2=3,11$; $p=0,078$).

La segunda causa de muerte de nuestros pacientes es el cáncer. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) definió al etanol como un agente carcinogénico en humanos (IARC, 2010). De hecho, en un trabajo recientemente publicado realizado en EEUU que evaluó las muertes por cáncer atribuibles al alcohol y los años potenciales de vida perdidos, se estimó que el consumo de alcohol estaba relacionado con el 3,2-3,7% de todas las muertes por cáncer en EEUU (entre 18200 y 21300 muertes) y los años de vida perdidos oscilaron entre 17-19,1 años (Nelson et al., 2013). La relación entre cáncer y alcoholismo ha sido también objeto de debate ya que en algunos estudios epidemiológicos y experimentales se habla de que el consumo de bebidas alcohólicas puede ejercer un efecto protector sobre el cáncer (Aggarwal et al., 2004; Udenigwe et al., 2008; Kraft et al., 2009). Este efecto se atribuye especialmente a ciertos antioxidantes presentes en el vino tinto, como el resveratrol (Frémont L., 2000). Incluso hay estudios que abogan por el empleo de esta sustancia como agente quimioterápico (Majumdar et al., 2009; Vanamala et al., 2010).

El consumo inveterado de alcohol se asocia claramente a neoplasias (Pelucchi et al., 2011), particularmente de la región orofaríngea (Choi S.Y. y Kahyo H., 1991), esofágica (Franceschi et al., 1994; Peluchi et al., 2008), hepática (Hassam et al., 2002; Yuan et al., 2004; Persson et al., 2013) y de mama (Terry et al., 2006; Chen et al., 2011). Esta lista podría ampliarse ya que otros autores han observado asociación con otras neoplasias como cánceres colorrectales (Fedirko et al., 2011), y en bebedores muy intensos (Gong et al., 2009) e incluso en bebedores moderados (Sesso et al., 2001) o en pacientes que han bebido durante largos períodos de tiempo (McGregor et al., 2013) a cáncer de próstata. Como todos los estudios epidemiológicos, esta asociación está sujeta a múltiples factores de confusión. Quizá el más importante de todos ellos sea el tabaco; aún así la responsabilidad directa del etanol en al menos las primeras neoplasias que hemos citado parece comprobada, como se corrobora en algunos estudios experimentales. Así, en un trabajo realizado con ratones a los que se les administraba etanol a dosis crecientes, se observó a las 70 semanas de seguimiento que hasta en el 50% de los animales aparecieron nódulos compatibles histológicamente con hepatocarcinomas, en contraste con el grupo control donde sólo un animal desarrolló un nódulo aislado (Tsuchisima et al., 2013). Otro estudio evidencia que en mujeres que consumen alcohol de manera habitual (aún a dosis moderadas) hay mayor riesgo que en las abstemias (Odds Ratio 1,40 IC[1,09-1,79]) para la neoplasia de mama (Bowling et al., 1997). Otro trabajo realizado en Corea con 16320 participantes y con una mediana de seguimiento de 9,3 años, refleja que los consumidores de alcohol tienen mayor riesgo de mortalidad por cáncer que los no bebedores y que además, la cantidad de alcohol consumida por semana se asocia con el riesgo de muerte adaptándose a una curva en J (Jung et al., 2012). Estos estudios coinciden con los resultados que encontramos en nuestra serie: vemos que existe una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de cáncer al ingreso y la mortalidad (22 pacientes de 36, 64,4% Vs 70 pacientes de 198, 37,24%, $\chi^2 = 6.17$; $p=0.013$).

Son varios los mecanismos por los cuales el etanol puede provocar una mayor incidencia de neoplasias. Entre las causas más importantes figuran los efectos lesivos directos del etanol sobre la mucosa; la inducción del MEOS por parte del alcohol que genera aceleración de la transformación de procarcinógenos en carcinógenos; y el

incremento de producción de ROS, capaz de dañar el DNA. Los ROS como se ha dicho tienen capacidad por sí mismos de activar la respuesta inflamatoria e inducir la producción de citoquinas. Esto enlaza de manera directa con el ya comentado incremento continuado en el tiempo de las citoquinas proinflamatorias en el paciente alcohólico, expresión tal vez de un estado proinflamatorio de baja o mediana intensidad presente en estos enfermos y que, de nuevo, se manifiesta en este subgrupo que fallece por neoplasia, quienes presentan niveles más elevados de todas las citoquinas salvo IL-6 al comparar los tres grupos, es decir, fallecidos, supervivientes y controles (ver tabla 10). También encontramos diferencias entre fallecidos y supervivientes en lo que respecta a la PCR ($Z=3.28$; $p=0.001$).

Es llamativo que la edad media de los alcohólicos fallecidos por causas diferentes a la insuficiencia hepática (la mayoría causas cardiovasculares o neoplásicas) era incluso inferior a la de los pacientes fallecidos por insuficiencia hepática. Este dato refuerza aún más la importancia clínica del alcoholismo.

Al principio de este apartado comentábamos la controversia existente con respecto al efecto del alcohol sobre el aparato cardiovascular. Esta controversia nace de los estudios epidemiológicos en los que parece que el consumo moderado de bebidas alcohólicas se asociaba a una menor mortalidad cardiovascular. Como expusimos, gran parte de estos efectos pueden obedecer a los antioxidantes presentes en el vino y la cerveza, ya que hay clara evidencia de la relación del alcohol con al menos dos alteraciones vasculares de primera magnitud: la hipertensión arterial y una mayor incidencia de accidente cerebrovascular en edades inferiores a 50 años, particularmente en mujeres (Nightingale A.L. y Farmer R.D., 2004), aunque también en hombres a cualquier edad (Mostofsky et al., 2010) y en aquellos que tienen un hábito etílico tipo “binge-drinking” (Sundell et al., 2008). Por eso, no es de extrañar que la tercera causa de muerte en nuestro estudio sea la relacionada con enfermedad cardiovascular. Aquí se incluyen no sólo la relacionada con eventos isquémicos agudos sino también las asociadas a la insuficiencia cardíaca secundaria al consumo excesivo de alcohol.

Lo que nos parece de interés es que de nuevo en este subgrupo se observan diferencias en los niveles de citoquinas proinflamatorias al compararlo con los supervivientes, tanto de TNF ($Z=1.85$; $p=0.006$) como de IL-6 ($Z=2.19$; $p=0.018$). La arterioesclerosis es una de las enfermedades en las que la respuesta inflamatoria juega un papel sobresaliente (Di Gregoli K. y Johnson J.L., 2012; Legein et al., 2013), y más aún si se asocia al consumo de alcohol a dosis elevadas (Hill et al., 1998; Shirpoor et al., 2012), por lo que nuestros resultados concuerdan plenamente con estos postulados.

Hay que matizar que la relación del consumo excesivo de alcohol con mortalidad cardiovascular es probablemente uno de los temas más debatidos que existen en la literatura referente al alcoholismo. Muchos estudios abogan por un papel protector del alcohol sobre el sistema cardiovascular (Wollin S.D. y Jones P.J., 2001; Mukamal et al., 2003; Saremi A. y Arora R. 2008; Chiva-Blanch et al., 2013; Jones et al., 2013). Hay otros, como el de Graff-Iversen et al. (2012) que demuestran que hay una asociación directa entre mortalidad cardiovascular y consumo excesivo de alcohol en un corto período de tiempo (binge-drinking o patrón escandinavo de consumo) y mortalidad cardiovascular, aunque en ese mismo estudio el consumo habitual de dosis bajas de alcohol estaba asociado a una menor mortalidad cardiovascular al compararla con abstemios. Otros estudios también encuentran una fuerte asociación entre consumo excesivo de alcohol y mortalidad cardiovascular aún cuando resaltan la configuración en “U” de la curva que relaciona ambos fenómenos (Britton A. y Marmot M. et al., 2004; Kamphuis et al., 2012; Rivas et al., 2013) o de aparición de complicaciones cardiovasculares, como la fibrilación auricular (Liang et al., 2012). En cualquier caso, está plenamente establecido en la literatura que el consumo de alcohol a dosis elevadas se asocia a mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Wannamethee S.G. y Shaper A.G., 1996; Hvidtfeldt et al., 2008). Es llamativo que en el estudio de Kamphuis et al., (2012) la mortalidad cardiovascular se asoció también a determinados aspectos del entorno social del paciente. Así, en el sexo masculino el hecho de no tener pareja, estar divorciado o emplear drogas ansiolíticas o inductoras del sueño aumentó la mortalidad cardiovascular. En nuestro trabajo también encontramos una tendencia entre mortalidad cardiovascular y nivel socioeconómico y entre hábitos alimenticios irregulares y mortalidad cardiovascular ($p=0,07$).

Estado nutricional y mortalidad.-

Nuestros pacientes presentaban una malnutrición en la que predominaba la pérdida de masa magra con preservación relativa de la masa grasa. Este hallazgo concuerda con lo referido por otros autores (Sarin et al., 1997; Panagaria et al., 2006) y posteriormente ahondaremos en su importancia, ya que guarda relación con el pronóstico (tanto a nivel basal como los cambios). Queremos comentar ahora las relaciones que encontramos entre la pérdida de masa magra y diversos factores que podrían condicionarla en el alcohólico crónico. Vemos que en nuestro estudio la cuantía de alcohol y el tiempo de duración del hábito no parecen ejercer un efecto determinante. En cambio, las relaciones con la función hepática son estrechas. Efectivamente, al aplicar un análisis multivariante incluyendo edad, función hepática, hábitos nutricionales y valoración nutricional subjetiva encontramos los siguientes resultados:

1. En primer lugar los resultados del análisis multivariante refuerzan la validez de la valoración nutricional subjetiva, ya que prácticamente todos los casos guardan relación independiente tanto con la masa magra y con la masa grasa en diversos compartimentos. Esto es lógico ya que esta escala de valoración nutricional ha sido validada en estudios previos que incluían a pacientes de otro tipo demostrando en dichos estudios su valor pronóstico (Hernández-Plasencia et al., 1991; Casas-Vara et al., 2012).
2. En segundo lugar, se confirma la importancia de la función hepática en el deterioro del estado nutricional. Como vemos en la sección de resultados prácticamente en todos los casos entra como variable independiente algún(os) parámetros relacionados con la función hepática como albúmina, protrombina o encefalopatía. Esto también ha sido señalado por otros autores (Singal A.K. y Charlton M.R., 2012) estando claro que en el alcohólico crónico la cirrosis hepática deteriora más el estado nutricional.
3. Son de interés los hallazgos que demuestran una relación de las interleuquinas con el estado nutricional. Así, tanto IL-6 como IL-8 se relacionaron de forma independiente sobre todo con la masa magra, reforzando la importancia de la reacción inflamatoria en el deterioro del estado nutricional de estos pacientes. Como hemos insinuado a lo largo de este estudio es muy probable que en el

alcohólico crónico precisamente por la secreción basal de citoquinas proinflamatorias generadas en relación con un aumento de permeabilidad intestinal exista un componente de malnutrición tipo Kwashiorkor-like. La importancia de la reacción inflamatoria en estos pacientes viene subrayada por la relación que la IL-4 muestra con la mortalidad tal y como se observa en las curvas de Kaplan y Meier, expuestas en los resultados. Este hallazgo concuerda con estudios preliminares de nuestro grupo, donde también se encuentran niveles elevados de esta citoquina, pero no con la mortalidad (Sánchez-Pérez et al., 2006).

Aparte de definir las causas de muerte, un segundo aspecto que evaluamos en el presente trabajo es qué factores guardaban una relación con la mortalidad global haciendo especial hincapié en las variables nutricionales y en el cambio de las mismas en el subgrupo sometido a una segunda densitometría entre 6-8 meses más tarde de la primera.

Debe subrayarse que no encontramos diferencias entre el BMI de los pacientes incluidos en este estudio y de los controles. En el mismo sentido, tampoco los que fallecieron presentaban un BMI distinto del de los supervivientes. Sin embargo, un análisis pormenorizado de los compartimentos magro y graso puso de manifiesto un comportamiento distinto. En primer lugar, debemos destacar que al comparar vivos y muertos, hubo diferencias significativas en los parámetros que evaluaban la masa magra en ambos brazos sin que se observara diferencias en la masa grasa en absoluto. Este hallazgo concuerda con resultados preliminares de nuestro grupo (González-Reimers et al., 2008; Martín-González et al., 2011), y los referidos por otros autores (Kvist et al., 1993; Sobral-Oliveira et al., 2011). Los resultados relacionados tanto con el BMI como con la valoración densitométrica de la masa magra en el alcohólico deben ser interpretados con cautela especialmente en los sujetos estudiados en este trabajo, que incluye gran cantidad de pacientes con fases avanzadas de hepatopatía alcohólica.

La ascitis y los edemas van a artefactar el peso del paciente y, por lo tanto, el BMI pero también van a afectar a la masa magra estimada por densitometría a nivel de tronco y a nivel de miembros inferiores. Así se explica que la relación con la mortalidad sólo se haya observado con la masa magra a nivel de los brazos, que es el lugar donde no se suele acumular edema en estos pacientes. En cambio, la masa magra a nivel de tronco (que incluye la ascitis), fue incluso superior en los pacientes que fallecieron ($t=2,91$; $p=0,04$). Estas precisiones han sido ya señaladas por otros autores: la ascitis y los edemas pueden generar un aparente incremento de la masa magra en tronco y miembros inferiores (Madden A.M. y Morgan M.Y., 1997) lo que suscita el cuestionar la utilidad de la DEXA para valorar el estado nutricional de estos pacientes. En contra de esta posibilidad, los resultados de algunos estudios (Prijatmoko et al., 1993; Riggio et al., 1997) avalan la utilidad de la DEXA para evaluar la composición corporal total en el paciente cirrótico. Asumiendo en esta línea que la masa magra en los brazos refleja la masa magra corporal (Santolaria et al., 2000) es lógico que aquellos pacientes con menor reserva proteica mueran en mayor proporción.

La información derivada de las curvas de Kaplan-Meier es superior en general a la de la mera comparación de un parámetro entre un grupo de fallecidos y de supervivientes ya que tiene en consideración el factor tiempo. En nuestro estudio los resultados de las curvas de Kaplan-Meier concuerdan plenamente con lo descrito anteriormente: morían más los que tenían menor masa magra. Esto se adapta plenamente a la necesidad del organismo de disponer de suficiente reserva proteica para que en una situación aguda pueda el hígado responder adecuadamente. En cambio la masa grasa carecía totalmente de valor pronóstico. Además no presentaba diferencias con los controles. Es decir, los pacientes alcohólicos de nuestra serie tenían un idéntico BMI y similar masa grasa. El descenso de masa magra comentado se compensaba con un exceso de agua (de ahí que la masa “magra” a nivel de tronco fuera algo superior en los pacientes) por lo que el BMI era similar al del grupo control. Además, nuestros resultados, con una masa grasa en los pacientes igual o incluso ligeramente superior a la de los controles, apuntan a configurar el cuadro de malnutrición de tipo obeso.

El hecho de que los alcohólicos tengan una reducción de la masa magra obedece a varios mecanismos. Como se comentó en la introducción, el estado nutricional del alcohólico depende de numerosas variables. Una de ellas está ejercida por el propio etanol, especialmente en el alcohólico inveterado, en el que está activado el sistema MEOS y se genera calor consumiendo oxígeno, es decir, llevando a cabo funciones metabólicas parecidas en cierta manera a las existentes en el hipertiroidismo (Lieber C.S., 1980). Otro aspecto importante relacionado con el consumo de alcohol per sé es el eventual desacoplamiento de la fosforilación oxidativa descrito recientemente (Young et al., 2006). Además de todo esto, hay que añadir la malabsorción relacionada con el consumo de alcohol, la eventual hepatopatía crónica con hipertensión portal y el defectuoso aporte: es frecuente que el consumidor de grandes cantidades de alcohol, especialmente antes de un ingreso (a veces por hepatitis alcohólica, otras por pancreatitis alcohólica) no ingiera prácticamente alimentos o lo haga de una manera errática. Todo ello conduce a una malnutrición de tipo marasmático, es decir, con descenso de masa muscular y masa grasa. Esto se comprueba sólo parcialmente en nuestro estudio en el que el descenso de la masa magra es manifiesto, preservándose en cambio la masa grasa. El porqué de este hallazgo no es claro, aunque en nuestro medio geográfico rural es frecuente el consumo de alimentos grasos en abundancia, lo que puede compensar los mecanismos antes señalados. No hay que olvidar que el alcohol tiene 7 calorías/gramo, es decir, ocupa un lugar intermedio entre hidratos de carbono y grasa. Tal vez ello justifique que el que deja de beber, a los 6 meses presenta una tendencia a perder masa grasa, al contrario de lo que ocurre con el que sigue bebiendo. Para interpretar este resultado podría elucubrarse (lo que ocurre con certeza en algunos casos, al menos) que el alcohólico que ingresa, aunque no deje totalmente de beber, posiblemente reduzca el consumo de alcohol como medida preventiva de la posibilidad de un nuevo ingreso o por presión familiar reduciendo así el efecto depauperante del alcohol con respecto a la masa grasa.

Lo cierto es que aquellos que fallecen ganan masa grasa y pierden masa magra. Es posible que esto refleje únicamente la continuación de ingestas excesivas, exagerando lo que observamos en nuestra población en el momento de la inclusión en el estudio: masa magra más baja en pacientes (cuyo descenso se acentúa) y masa grasa

normal (que se incrementa, como lo hace en el que no hace abstinencia). Esto a su vez tiene una clara explicación fisiopatológica: la masa magra es imprescindible para la síntesis de reactantes de fase aguda, proteínas de transporte, hormonas peptídicas, glucosa, entre otros. Por lo tanto, para la defensa inmediata frente a una agresión bacteriana. La reserva grasa fundamentalmente es una reserva energética (ácidos grasos consumibles directamente por el músculo y cuerpos cetónicos formados en el hígado a partir de los mismos). Es decir, en el alcohólico lo que existe es una malnutrición de tipo obeso falleciendo más aquellos en los que esta alteración se acentúa.

Al hilo de lo mencionado, observamos que existía una relación inversa entre masa grasa y función hepática: es decir, los pacientes están más obesos a medida que la función hepática se deteriora; y los que fallecían ganaban masa grasa. Tal vez ambos hallazgos concuerden y se puedan explicar de una misma manera: el deterioro (progresivo) de la función hepática se asocia a un incremento (progresivo) de la masa grasa por lo que el incremento de esta última es lógico que se asocie a una mayor mortalidad. Los resultados relativos a la masa grasa contrastan fuertemente con los obtenidos para la masa magra, que sí guarda una relación directa con la función hepática (recordemos que la relación con la masa grasa es inversa). Es decir, el paciente alcohólico avanzado presenta una malnutrición que sólo afecta a la masa magra y que puede quedar enmascarada por un incremento de la masa grasa.

Nuestros resultados concuerdan además con lo reportado en la literatura aunque existe alguna disparidad en relación a los cambios relativos de masa magra y masa grasa. Así, se ha descrito en el alcohólico tanto un incremento de la masa grasa (Lautz et al., 1992) como un descenso de la masa grasa (Addolorato et al., 2000). Estos últimos autores encuentran que la masa magra está preservada en los pacientes, en comparación con los controles, lo que contrasta con nuestros hallazgos.

El descenso de la masa magra en presencia de un incremento de la masa grasa nos indujo a explorar la significación del índice magro/graso en cada uno de los

compartimentos corporales. Al analizar el comportamiento de este índice en pacientes y controles observamos que el alcohólico aún sin presentar diferencias en el BMI tiene un índice disminuido, aunque es sólo en la pierna derecha donde se aprecian diferencias significativas. No obstante en contra de lo esperado los cambios experimentados por estos índices a nivel de los distintos compartimentos corporales no guardaron relación con la mortalidad.

La importancia de la masa magra en la supervivencia queda refrendada al analizar las curvas de Kaplan y Meier expresadas anteriormente, en las que se evidencia claramente que la pérdida de masa magra en la práctica totalidad de las áreas corporales estudiadas conlleva una peor supervivencia.

Cambios en el estado nutricional y situación proinflamatoria.-

Los cambios de la masa magra guardaron relación con diversas citoquinas subrayando la importancia de la reacción inflamatoria en los mismos. Destaca la relación encontrada con la IL-4 con el cambio de la masa magra en tronco, citoquina derivada de las TH2, compatible con la activación inmune antes mencionada en el paciente alcohólico; también la IL-17, es una potente molécula proinflamatoria derivada de un subgrupo de T Helper (TH17) que se relaciona con la pérdida de la masa magra en brazos. Con respecto a la ganancia de la masa grasa los resultados de las curvas de Kaplan y Meier son menos ilustrativos pero es destacable que el área que más se aproxima a la significación estadística es justamente la grasa en tronco que como comentamos previamente es la más “nociva”. Sin embargo, no encontramos correlaciones entre cambio de masa grasa a este nivel y citoquinas.

Si bien los pacientes que fallecían tenían una tendencia a tener menor masa grasa al ingreso es poderosamente llamativo los cambios que se observan en la masa grasa a los seis meses entre aquellos pacientes que fallecen y los que no: en efecto, los que fallecen ganan masa grasa. Pero en aquellos pacientes que fallecen y en los que aumenta el TNF en la segunda valoración, pierden masa grasa. Este resultado sugiere que la

elevación del TNF en ese subgrupo no deriva de la masa grasa sino de otras fuentes (por ejemplo, célula de Kupffer) y ejerce su efecto caquetizante asociándose esta elevación a un descenso de la masa grasa.

Estos cambios del TNF enlazan con el importante papel que juegan las citoquinas en el alcohólico crónico. Actualmente se considera que el alcohólico crónico, especialmente si tiene hepatopatía en fases moderadamente avanzadas, está sujeto a un incremento de la cantidad de gérmenes intestinales que llegan al hígado vía portal, y estimulan las células de Kupffer, induciendo un incremento de la secreción de citoquinas y activando el metabolismo de estas células, lo que genera entre otros efectos un incremento de la producción de radicales oxígeno-activo (ROS) (Conde de la Rosa et al., 2008, Wu D. y Cederbaum A.I., 2009). El exceso de ROS lesiona a células vecinas incluyendo hepatocitos y células mononucleares circulantes, lo que genera a su vez un incremento de la producción de citoquinas por parte de estas células (Miller et al., 2011). Por lo tanto, citoquinas proinflamatorias y ROS son en cierta manera “marcadores bioquímicos” de esta enfermedad y cierran un asa de retroalimentación positiva. Por eso se atribuye actualmente que parte de las manifestaciones que sufre el alcohólico crónico están mediadas, al menos en parte, por estas sustancias. Como hemos visto en los resultados relativos a la mortalidad, la elevación de las citoquinas sea posiblemente la responsable de la aparición más precoz de alteraciones cardiovasculares con un incremento de mortalidad por este tipo de causas como parece deducirse de nuestro estudio.

La liberación de citoquinas no queda en absoluto restringida a las células mencionadas. La lesión celular y la secreción local sobre todo de TNF α activa a linfocitos y promueve que se liberen citoquinas más propias de estas células. Recordemos que los linfocitos TH1 secretan sobre todo INF γ , los linfocitos TH2, IL-4 y los TH-17, IL-17, todas ellas con efectos proinflamatorios en grado variable. Otro factor activador del linfocito es la formación de neoantígenos como consecuencia de la acción del acetaldehído que como comentamos altera la configuración de proteínas

citósicas y circulantes (“protein-adducts”) transformándolas en inmunogénicas, lo que despierta una reacción autoinmune.

Un aspecto a considerar en los pacientes alcohólicos es la producción de citoquinas por parte del tejido adiposo. Desde hace pocos lustros se sabe que el tejido graso puede considerarse como un órgano endocrino productor de algunas citoquinas más o menos específicas como visfatina, quemerina, leptina, resistina y, sobre todo, adiponectina (Fantuzzi G., 2005; You M. y Rogers C.Q., 2009; Raucci et al., 2013). La relativa especificidad del tejido graso en lo que respecta a la producción de estos mediadores explica que se haya empleado el término genérico de “adipoquina” para designarlas. Pero la actividad endocrina del tejido graso no se restringe en absoluto a estas moléculas sino que también se producen citoquinas proinflamatorias específicas como el TNF α y la IL-6. Esto se insinúa por algunos datos obtenidos en estudios previos (Rodríguez-Rodríguez et al., 1995; González Reimers, et al., 2007), pero actualmente es una realidad generalmente aceptada y es también de importancia capital en el desarrollo de otras formas de hepatopatía como la esteatohepatitis no alcohólica (Jarrar et al., 2008; Kumar et al., 2012; Coulon et al., 2012). Que sepamos no hay ningún estudio que cuantifique la importancia relativa de la secreción de estas citoquinas por parte del hígado, de la grasa o de otros tejidos. Lo cierto es que la grasa periorientada y troncular es la principal fuente extra-inmunológica de TNF (Coppack S.W., 2001), al tiempo que prácticamente no produce nada o muy poca adiponectina (Poulain-Godefroy et al., 2008). La adiponectina se relaciona más bien con la grasa periférica, especialmente en miembros inferiores (la denominada grasa ginecoide). El papel del tejido graso en la producción de citoquinas no ha sido considerado en nuestro estudio, pero es un tema que indudablemente experimentará un desarrollo en los próximos años máxime considerando que hay diferencias raciales en la distribución de la grasa corporal y en el papel de esta grasa en la liberación de citoquinas y en la resistencia insulínica (Hotamisligil G.S., 1999; Canello R. y Clément K., 2006; Kang et al., 2007). En cualquier caso no parece que en nuestros pacientes la masa grasa total o la troncular jueguen un papel en la secreción de TNF α , ya que no encontramos relación entre ambos parámetros.

Sea de origen hepático o graso, lo cierto es que en nuestro estudio los niveles citoquinas proinflamatorias estaban significativamente elevados a excepción de la IL-6 (aunque no olvidemos que ésta sí guarda relación con la mortalidad cardiovascular). Como comentábamos en la introducción, a la IL-6 se le atribuyen propiedades antiinflamatorias y algunos autores señalan su efecto “protector” en la respuesta inflamatoria (El-Assal et al., 2004; Zhang et al., 2010; Drucker et al., 2010).

La elevación del TNF en pacientes alcohólicos es un hecho constatado reiteradamente en la literatura (Deaciuc et al., 1996; Kitazawa et al., 2003; Latvala et al., 2005; Vidali et al., 2008; Goral et al., 2011; Neuman et al., 2012; Zhou et al., 2013), aunque hay autores que no lo encuentran (Le Moine et al., 1995; Nicolaou et al., 2004) y es destacable la ausencia de eficacia terapéutica de fármacos antiTNF como infliximab o etanercept (Rongey et al., 2006; Sharma et al., 2009) en el tratamiento de la hepatitis alcohólica.

Siendo el TNF un mediador tan destacado de la lesión hepática inducida por alcohol es lógico esperar que se relacione con la supervivencia en nuestros pacientes. Así, un estudio preliminar de nuestro grupo (Rodríguez Rodríguez et al., 1995) se encontró una relación del TNF con la mortalidad, hallazgo corroborado posteriormente por otros grupos (Felver et al., 1990, Spahr et al., 2004a), aunque no se trata de un hallazgo universal. En efecto, en un trabajo previo de nuestro grupo (González-Reimers et al., 2012) y en trabajos de otros (Spahr et al., 2004b) no se encuentra relación con la mortalidad. En nuestro trabajo no encontramos que el TNF se relacionara con la mortalidad aplicando las curvas de Kaplan y Meier, pero ya señalamos que mostraba siempre una tendencia a estar más elevado en los pacientes que fallecían tanto por causa de insuficiencia hepática, por neoplasia y cardiovascular.

Un aspecto a nuestro juicio muy destacable de nuestro estudio es que las citoquinas persisten elevadas en la segunda determinación al compararlas con el grupo

control. Esto es especialmente manifiesto en la IL-8 e INF γ , pero observándose también una marcada tendencia en lo que respecta al TNF α . Por eso es destacable que el TNF α permaneciera elevado en los pacientes alcohólicos que observaron abstinencia en la segunda determinación. Este hallazgo se enmarca en lo referido por otros autores quienes han encontrado persistencia de niveles elevados de TNF tiempo después de haber suprimido la ingesta etilílica (Song et al., 1999). Recordemos lo que en este sentido comentábamos en la introducción acerca de la inducción de la producción de TNF por parte del tejido cerebral y del tejido pulmonar (Kitazawa et al., 2003; Fukui et al., 2005; Crews et al., 2006; Neri et al., 2011), producción que persiste hasta 3 años después según algunos autores (Eggers et al., 2006).

Es de resaltar que en ninguna de las diversas funciones de COX o de los diversos estudios de supervivencia realizados entra la edad. Esto debe interpretarse de la siguiente manera: en nuestro colectivo la mortalidad obedece a enfermedades orgánicas intercurrentes, como hepatopatía, sepsis, cáncer o procesos cardiovasculares. Esta mortalidad sobreviene en edades relativamente tempranas (54 años, como comentamos) por lo que no tiene nada de extraño que la variable “edad” se vea desplazada por función hepática o parámetros nutricionales como hemos demostrado en nuestro estudio. Este resultado viene a subrayar la gran importancia que tiene el consumo excesivo de alcohol en nuestro colectivo, capaz de acortar la vida en varios decenios.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La mortalidad de los pacientes alcohólicos ingresados en el Servicio de Medicina Interna de nuestro centro es elevada, alcanzando casi un 40%, tras una mediana de seguimiento de 39 meses. Esta mortalidad sobreviene a edades relativamente tempranas, alrededor de los 55 años.
2. Las causas principales de muerte derivan de insuficiencia hepática, neoplasia y procesos cardiovasculares. En los tres procesos los niveles de citoquinas estaban significativamente más elevados que los de los controles y mostraban además una tendencia a estar más altos que en los enfermos supervivientes. Esto era particularmente manifiesto en los pacientes fallecidos por enfermedad cardiovascular, lo que apunta hacia una situación proinflamatoria subyacente como factor contribuyente.
3. En el colectivo estudiado las citoquinas proinflamatorias, particularmente TNF α e IL-8 estaban francamente elevadas, así como la IL-4, el INFgamma y la IL-17, sugiriendo una activación de todas las estirpes de linfocitos Th proinflamatorios. Esta elevación de citoquinas guarda relaciones variables con la masa magra y la masa grasa de los distintos compartimentos corporales, aunque su elevación tiende a relacionarse con la pérdida de masa magra a lo largo del tiempo.
4. Las citoquinas proinflamatorias, especialmente IL-8, INFgamma y, en menor medida, TNFalpha persistían elevados en la segunda determinación, incluso en los abstinentes, lo que sugiere que el alcoholismo puede ser considerado una “enfermedad inflamatoria” sobre todo cuando coexiste una hepatopatía moderadamente avanzada.

5. En el alcohólico lo que existe es una malnutrición de tipo obeso falleciendo más aquéllos en los que esta alteración se acentúa siendo la pérdida de masa magra más que la ganancia de masa grasa la variable mejor relacionada con la supervivencia.

6. En la malnutrición, caracterizada por descenso de masa magra e incremento relativo de la masa grasa (y por lo tanto, con preservación del IMC) influyen fundamentalmente parámetros relacionados con la función hepática y los niveles de IL-6 e IL-8, aunque en el análisis univariante la malnutrición se relacionaba también con peores hábitos alimenticios.

7. El paciente alcohólico avanzado presenta una malnutrición que sólo afecta a la masa magra y que puede quedar enmascarada por un incremento de la masa grasa. Por eso el índice de masa corporal es de poca utilidad en estos pacientes. El hecho de continuar bebiendo se asocia a una tendencia por lo general no significativa de ganancia de masa grasa.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

- Abraham P, Wilfred G, Ramakrishna B. Oxidative damage to the hepatocellular proteins after chronic ethanol intake in the rat. *Clin Chim Acta*. 2002 Nov;325(1-2):117-25.
- Adams DH. Leucocyte adhesion molecules and alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol*. 1994 May;29(3):249-60.
- Addolorato G, Capristo E, Marini M, Santini P, Scognamiglio U, Attilia ML, Messineo D, Sasso GF, Gasbarrini G, Ceccanti M. Body composition changes induced by chronic ethanol abuse: evaluation by dual energy X-ray absorptiometry. *Am J Gastroenterol*. 2000 Sep;95(9):2323-7.
- Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2004 Sep-Oct;24(5A):2783-840.
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17;278(3):1910-4. Epub 2002 Nov 3.
- Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *J Immunol*. 1999 Feb 15;162(4):2154-61.
- Agüero F, Murta-Nascimento C, Gallen M, Andreu-García M, Pera M, Hernández C, Burón A, Macià F. Colorectal cancer survival: Results from a hospital-based cancer registry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012 Dec;104(11):572-577.
- Ahmedin Jemal, DVM, PhD1, Rebecca Siegel, MPH2, Elizabeth Ward, PhD3, Yongping Hao, PhD4, Jiaquan Xu, MD5, Michael J. Thun, MD, MS6 *Cancer Statistics, 2009. CA CANCER J CLIN* 2009;59:225-249
- Akingbemi BT. Adiponectin receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;114:317-42.

- Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001 Jun;17(6):445-50.
- Alcolado R, Arthur MJ, Iredale JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Feb;92(2):103-12.
- Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):59-69.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders—text revision (DSM-IV) (4th edn.). Washington, DC, USA (2000).
- Anguita Sánchez M; los investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1159-69.
- Anguita-Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván Eduardo, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1041-9. - Vol. 61 Núm.10
- Argast GM, Campbell JS, Brooling JT, Fausto N. Epidermal growth factor receptor transactivation mediates tumor necrosis factor-induced hepatocyte replication. *J Biol Chem*. 2004 Aug 13;279(33):34530-6.
- Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martínez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012 Jul;4(7):759-81. Review.
- Arrowsmith H. Malnutrition in hospital: detection and consequences. *Br J Nurs*. 1997 Oct 23-Nov 12;6(19):1131-5.
- Arteel G, Marsano L, Mendez C, Bentley F, McClain CJ. Advances in alcoholic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003 Aug;17(4):625-47.
- Arteel GE. Oxidants and antioxidants in alcohol-induced liver disease. *Gastroenterology*. 2003 Mar;124(3):778-90. Review.
- Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep;55(9):2624-8.

- Atkinson KJ, Rao RK. Role of protein tyrosine phosphorylation in acetaldehyde-induced disruption of epithelial tight junctions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001 Jun;280(6):G1280-8.
- Bachmann J, Friess H, Martignoni ME. Molecular mechanisms and its clinical impact in cancer cachexia. *Z Gastroenterol.* 2008 Dec;46(12):1384-92.
- Bailey SM, Cunningham CC. Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2002 Jan 1;32(1):11-6. Review.
- Baines M. Detection and incidence of B and C vitamin deficiency in alcohol-related illness. *Ann Clin Biochem.* 1978 Nov;15(6):307-12.
- Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today.* 1989 Sep;10(9):299-304.
- Bansal S, Liu CP, Sepuri NB, Anandatheerthavarada HK, Selvaraj V, Hoek J, Milne GL, Guengerich FP, Avadhani NG. Mitochondria-targeted cytochrome P450 2E1 induces oxidative damage and augments alcohol-mediated oxidative stress. *J Biol Chem.* 2010 Aug 6;285(32):24609-19.
- Baraona E, Leo MA, Borowsky SA, Lieber CS. Alcoholic hepatomegaly: accumulation of protein in the liver. *Science.* 1975 Nov 21;190(4216):794-5.
- Bauer JD, Isenring E, Torma J, Horsley P, Martineau J. Nutritional status of patients who have fallen in an acute care setting. *J Hum Nutr Diet.* 2007 Dec;20(6):558-64.
- Baumgardner JN, Shankar K, Korourian S, Badger TM, Ronis MJ. Undernutrition enhances alcohol-induced hepatocyte proliferation in the liver of rats fed via total enteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Jul;293(1):G355-64.
- Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology.* 1996 May; 23(5):1025-9.
- Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions (*). *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:551-89. Review.

- Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol.* 2004 Sep;39(9):858-63.
- Berger MM, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2007 Sep;35(9 Suppl):S584-90.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
- Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1994 Jul;20(1 Pt 1):119-25.
- Bistrian BR, Blackburn GL, Vitale J, Cochran D, Naylor J. Prevalence of malnutrition in general medical patients. *JAMA.* 1976 Apr 12;235(15):1567-70.
- Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, Schlamm HT, Smith MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1977;1(1):11-22.
- Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J.* 2007 Aug;83(982):509-17.
- Blomhoff R, Rasmussen M, Nilsson A, Norum KR, Berg T, Blaner WS, et al. Hepatic retinol metabolism. Distribution of retinoids, enzymes, and binding proteins in isolated rat liver cells. *J Biol Chem.* 1985;260:13560-5.
- Blonde-Cynober F, Aussel C, Cynober L. Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and directions for future research. *Clin Nutr.* 1999 Feb;18(1):5-13.
- Bode C, Bode JC. Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Aug;17(4):575-92.
- Bode JC, Bode C. Alcohol, the gastrointestinal tract and pancreas. *Ther Umsch.* 2000 Apr;57(4):212-9.

- Bohannon RW. Dynamometer measurements of hand-grip strength predict multiple outcomes. *Percept Mot Skills*. 2001 Oct;93(2):323-8.
- Bonilla-Palomas, J. L., Gámez-López, A. L., Anguita-Sánchez, M. P., Castillo-Domínguez, J. C., García-Fuertes, D., Crespin-Crespin, M., López-Granados, A., Suárez de Lezo, J. Influencia de la desnutrición en la mortalidad a largo plazo de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Revista Española de Cardiología*, 2011. 64(9), 752-758.
- Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):827-39. Epub 2007 Feb 16.
- Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol*. 1997 Oct;26(5):915-23.
- Bray TM, Taylor CG. Tissue glutathione, nutrition, and oxidative stress. *Can J Physiol Pharmacol*. 1993 Sep;71(9):746-51.
- Breslow RA, Guenther PM, Juan W, Graubard BI. Alcoholic beverage consumption, nutrient intakes, and diet quality in the US adult population, 1999-2006. *J Am Diet Assoc*. 2010 Apr;110(4):551-62.
- Britton A, Marmot M. Different measures of alcohol consumption and risk of coronary heart disease and all-cause mortality: 11-year follow-up of the Whitehall II Cohort Study. *Addiction*. 2004 Jan;99(1):109-16.
- Brown LA, Harris FL, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion potentiates TNF-alpha-mediated oxidative stress and apoptosis in rat type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Aug;281(2):L377-86.
- Bruguera, M.; Bertran, A.; Bombi, J.A.; Rodes, J. Giant mitochondria in hepatocytes: a diagnostic hint for alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1997;73:1383-1387.
- Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol*. 2012 Mar 27;4(3):81-90.
- Bruun JM, Lihn AS, Madan AK, Pedersen SB, Schiøtt KM, Fain JN, Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of

- nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Jan;286(1):E8-13. Epub 2003 Sep 16.
- Buck M, Zhang L, Halasz NA, Hunter T, Chojkier M. Nuclear export of phosphorylated C/EBPbeta mediates the inhibition of albumin expression by TNF-alpha. *EMBO J.* 2001 Dec 3;20(23):6712-23.
 - Bunout D, Gattás V, Iturriaga H, Pérez C, Pereda T, Ugarte G. Nutritional status of alcoholic patients: it's possible relationship to alcoholic liver damage. *Am J Clin Nutr.* 1983 Sep;38(3):469-73.
 - Bunout D, Petermann M, Bravo M, Kelly M, Hirsch S, Ugarte G, Iturriaga H. Glucose turnover rate and peripheral insulin sensitivity in alcoholic patients without liver damage. *Ann Nutr Metab.* 1989;33(1):31-8.
 - Bunout D. Nutritional and metabolic effects of alcoholism: their relationship with alcoholic liver disease. *Nutrition.* 1999 Jul-Aug;15(7-8):583-9.
 - Butterworth RF, Kril JJ, Harper CG. Thiamine-dependent enzyme changes in the brains of alcoholics: relationship to the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993 Oct;17(5):1084-8.
 - Butterworth RF. Effects of thiamine deficiency on brain metabolism: implications for the pathogenesis of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol.* 1989;24(4):271-9.
 - Caballeria J, Frezza M, Hernández-Muñoz R, DiPadova C, Korsten MA, Baraona E, Lieber CS. Gastric origin of the first-pass metabolism of ethanol in humans: effect of gastrectomy. *Gastroenterology.* 1989 Nov; 97(5):1205-9.
 - Calafat Far, A. El abuso de alcohol de los jóvenes en España. *Adicciones: Revista de socidrogalcohol.* 2007. 19(3), 217-223.
 - Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Gaziano JM, Manson JE, Goldhaber SZ, Hennekens CH. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation.* 1997 Feb 4;95(3):577-80.
 - Campollo O. Hepatitis C virus infection and alcohol. *Rev Gastroenterol Mex.* 2002 Oct;67 Suppl 2:S80-3.

- Canello R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG*. 2006 Oct;113(10):1141-7. Epub 2006 Aug 10.
- Carnevale R, Nocella C. Alcohol and cardiovascular disease: still unresolved underlying mechanisms. *Vascul Pharmacol*. 2012 Sep-Oct;57(2-4):69-71.
- Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol*. 2006 Oct-Dec;43(4):269-74.
- Casas-Vara A, Santolaria F, Fernández-Bereciartúa A, González-Reimers E, García-Ochoa A, Martínez-Riera A. The obesity paradox in elderly patients with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition*. 2012 Jun;28(6):616-22.
- Casini A, Ceni E, Salzano R, Biondi P, Parola M, Galli A, Foschi M, Caligiuri A, Pinzani M, Surrenti C. Neutrophil-derived superoxide anion induces lipid peroxidation and stimulates collagen synthesis in human hepatic stellate cells: role of nitric oxide. *Hepatology*. 1997 Feb;25(2):361-7.
- Castells L, Vargas V, Comas P, García Sureda D, Vidal X, Esteban R, Guardia J. Hepatocellular carcinoma: clinical aspects, diagnosis, and survival in 140 cases. *Med Clin (Barc)*. 1993 Mar 27;100(12):441-6.
- Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, López-Campos JL, Vigil E, Otero R. Mortalidad por cáncer de pulmón en España. Evolución en 25 años (1980-2005). *Archivos de Bronconeumología*. Volume 44, Issue 2, February 2008, Pages 70–74.
- Cederbaum AI. Iron and CYP2E1-dependent oxidative stress and toxicity. *Alcohol*. 2003 Jun;30(2):115-20.
- Ceni E, Crabb DW, Foschi M, Mello T, Tarocchi M, Patussi V, Moraldi L, Moretti R, Milani S, Surrenti C, Galli A. Acetaldehyde inhibits PPARgamma via H2O2-mediated c-Abl activation in human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1235-52.
- Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Dec;29(12):2077-90.

- Chedid A, Chadalawada KR, Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Hammond JB, Emblad PW, Cifuentes DC, Kwak JW, Gilman-Sachs A, et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1994 Dec;20(6):1465-71.
- Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1884-90.
- Chiamonte MG, Donaldson DD, Cheever AW, Wynn TA. An IL-13 inhibitor blocks the development of hepatic fibrosis during a T-helper type 2-dominated inflammatory response. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):777-85.
- Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of Wine, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease Risk Factors: Evidences from Human Studies. *Alcohol Alcohol*. 2013 Feb 13. [Epub ahead of print]
- Choi J. Oxidative stress, endogenous antioxidants, alcohol, and hepatitis C: pathogenic interactions and therapeutic considerations. *Free Radic Biol Med*. 2012 Apr 1;52(7):1135-50.
- Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol*. 1991 Dec;20(4):878-85.
- Chon KS, Sartoris DJ, Brown SA, Clopton P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal Radiol*. 1992;21(7):431-6.
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;73(3):348-62.
- Chung J, Liu C, Smith DE, Seitz HK, Russell RM, Wang XD. Restoration of retinoic acid concentration suppresses ethanol-enhanced c-Jun expression and hepatocyte proliferation in rat liver. *Carcinogenesis*. 2001 Aug;22(8):1213-9.
- Clarke M, Ahmed N, Romaniuk H, Marjot DH, Murray-Lyon IM. Ethnic differences in the consequences of alcohol misuse. *Alcohol Alcohol*. 1990;25(1):9-11.

- Cleophas TJ. Wine, beer and spirits and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Biomed Pharmacother.* 1999 Oct;53(9):417-23.
- Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism. *Nutrients.* 2012 May;4(5):356-71.
- Conde de la Rosa L, Moshage H, Nieto N. Hepatocyte oxidant stress and alcoholic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Mar;100(3):156-63.
- Coomes SM, Pelly VS, Wilson MS. Plasticity within the $\alpha\beta$ +CD4+ T-cell lineage: when, how and what for? *Open Biol.* 2013 Jan 23;3(1):120157.
- Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001 Aug;60(3):349-56.
- Coppéré H, Audigier JC. Trends of mortality from cirrhosis in France between 1925 and 1982. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986 Jun-Jul;10(6-7):468-74.
- Corrao G, Aricò S, Zambon A, Torchio P, Di Orio F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Nov;32(11):1174-80.
- Cortés-Barberena E, González-Márquez H, Gómez-Olivares JL, Ortiz-Muñiz R. Effects of moderate and severe malnutrition in rats on splenic T lymphocyte subsets and activation assessed by flow cytometry. *Clin Exp Immunol.* 2008 Jun;152(3):585-92.
- Coulon S, Francque S, Colle I, Verrijken A, Blomme B, Heindryckx F, De Munter S, Prawitt J, Caron S, Staels B, Van Vlierberghe H, Van Gaal L, Geerts A. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine.* 2012 Aug;59(2):442-9.
- Cravo ML, Glória LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, Cardoso JN, Leitão CN, Mira FC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr.* 1996 Feb;63(2):220-4.
- Crespo-Valdés N, Aranzola-Martínez I, Tellería-Díaz, E, Pinto-Correa MA, Díaz-Díaz- O. Mortalidad por Diabetes Mellitus en Ciudad de La Habana, según

certificados de defunción. Estudio de tres años. *Rev Cubana Med* 1998;37(4):205-11.

- Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, Qin L, Szabo G, Wheeler M, Zou J. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 Apr;30(4):720-30.
- Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol*. 2012 Sep;42(9):2263-73.
- Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP. X-ray dual-photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density. *Br J Radiol*. 1989 Jul;62(739):587-92.
- Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest*. 2000 Oct;106(7):887-95.
- Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):702-9.
- Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefor-Szerszeń M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol*. 2001 Jan;23(1):29-34.
- Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci*. 2007 Jun 27;81(3):177-87. Epub 2007 May 21. Review.
- Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004033.
- De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Heparin and ferroportin: the new players in iron metabolism. *Semin Liver Dis*. 2011 Aug;31(3):272-9.
- de Oliveira LC, Buso AG, de Oliveira AT, Arantes CA, Borges LV, Valente SR. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999 Mar-Apr;41(2):69-73.

- de Waal Malefyt R, Yssel H, de Vries JE. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4⁺ T cell clones and resting T cells. Specific inhibition of IL-2 production and proliferation. *J Immunol.* 1993 Jun 1;150(11):4754-65.
- Deaciuc IV, Alappat JM, McDonough KH, D'Souza NB. Interleukin-6 tumor necrosis factor-alpha clearance and metabolism in vivo and by the isolated, perfused liver in the rat: effect of acute alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996 Apr;20(2):293-301.
- Deitch EA, Winterton J, Li M, Berg R. The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition. *Ann Surg.* 1987 Jun;205(6):681-92.
- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Aug;15(4):316-28.
- Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J, Dupont E. High interleukin-6 serum levels and increased production by leucocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production. *Clin Exp Immunol.* 1989 Aug;77(2):221-5.
- Di Gennaro C, Biggi A, Barilli AL, Fasoli E, Carra N, Novarini A, Delsignore R, Montanari A. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in long-term withdrawing alcoholics. *J Hypertens.* 2007 Feb;25(2):367-73.
- Di Gregoli K, Johnson JL. Role of colony-stimulating factors in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2012 Oct;23(5):412-21.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med.* 1989 Mar;86(3):282-8.
- Diehl AM, Chacon MA, Potter JJ, Rolfes D, Cruess DF, Mezey E. Pyridoxine deficiency and ethanol-induced liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 1987 Aug;11(4):385-91.
- Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis. *J Surg Res.* 2010 Jul;162(1):95-109.
- Díez-Ruiz A, García-Saura PL, García-Ruiz P, González-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fuchs D. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis. *Alcohol Alcohol.* 2010 Sep-Oct;45(5):427-30.

- Domínguez-Santalla MJ, Vidal C, Viñuela J, Pérez LF, González-Quintela A. Increased serum IgE in alcoholics: relationship with Th1/Th2 cytokine production by stimulated blood mononuclear cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 Aug;25(8):1198-205.
- Donohue TM Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol.* 2007 Oct 7;13(37):4974-8.
- Drucker C, Gewiese J, Malchow S, Scheller J, Rose-John S. Impact of interleukin-6 classic- and trans-signaling on liver damage and regeneration. *J Autoimmun.* 2010 Feb;34(1):29-37.
- Duvigneaud N, Wijndaele K, Matton L, Deriemaeker P, Philippaerts R, Lefevre J, Thomis M, Duquet W. Socio-economic and lifestyle factors associated with overweight in Flemish adult men and women. *BMC Public Health.* 2007 Feb 26;7:23.
- Eggers V, Pascher A, Althoff H, Thiele S, Mütze J, Selignow J, Neuhaus P, Spies CD. Immune reactivity is more suppressed in patients with alcoholic liver disease than in patients with virus-induced cirrhosis after CRH stimulation. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Jan;30(1):140-9.
- El Khoudary SR, Barinas-Mitchell E, White J, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Curb JD, Shin C, Ueshima H, Masaki K, Evans RW, Miura K, Edmundowicz D, Sekikawa A; ERA JUMP Study Group. Adiponectin, systolic blood pressure, and alcohol consumption are associated with more aortic stiffness progression among apparently healthy men. *Atherosclerosis.* 2012 Dec;225(2):475-80.
- El-Assal O, Hong F, Kim WH, Radaeva S, Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol.* 2004 Jun;1(3):205-11.
- Engeland A, Bjørge T, Selmer RM, Tverdal A. Height and body mass index in relation to total mortality. *Epidemiology.* 2003 May;14(3):293-9.
- Epstein EE, Fischer-Elber K, Al-Otaiba Z. Women, aging, and alcohol use disorders. *J Women Aging.* 2007;19(1-2):31-48.

- Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(Suppl. 5):15S–32S.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9; quiz 920.
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958-72.
- Fehniger TA, Caligiuri MA. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):14-32.
- Felver ME, Mezey E, McGuire M, Mitchell MC, Herlong HF, Veech GA, Veech RL. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1990 Apr;14(2):255-9.
- Fernández O, Carreras O, Murillo ML. Intestinal absorption and enterohepatic circulation of folic acid: effect of ethanol. *Digestion*. 1998;59(2):130-3.
- Fernandez O, Murillo ML, Sanchez OC. Intestinal absorption and biliary secretion of 5MTHF: effect of ethanol. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2000 Aug;46(4):154-7.
- Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Félix-Redondo FJ, Robles NR, Galán Montejano M, Lozano-Mera L. Clinical characteristics and mortality of heart failure. INCAex study. *Rev Clin Esp*. 2012 Sep 13. pii: S0014-2565(12)00307-4.
- Fernández-Checa JC, Kaplowitz N, Colell A, García-Ruiz C. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Alcohol Health Res World*. 1997;21(4):321-4. Review.
- Fernández-Solà J, Lluís M, Sacanella E, Estruch R, Antúnez E, Urbano-Márquez A. Increased myostatin activity and decreased myocyte proliferation in chronic alcoholic cardiomyopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Jul;35(7):1220-9.
- Fernandez-Solà J, Preedy VR, Lang CH, Gonzalez-Reimers E, Arno M, Lin JC, Wiseman H, Zhou S, Emery PW, Nakahara T, Hashimoto K, Hirano M, Santolaria-Fernández F, González-Hernández T, Fatjó F, Sacanella E, Estruch R, Nicolás JM, Urbano-Márquez A. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Dec;31(12):1953-62.

- Fichet J, Mercier E, Genée O, Garot D, Legras A, Dequin PF, Perrotin D. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care.* 2009 Sep;24(3):364-70.
- Fierro I, Ochoa R, Yáñez JL, Valderrama JC, Alvarez FJ. Mortality related with alcohol in Spain and the different Autonomous Communities of Spain in 2004]. *Rev Clin Esp.* 2008 Oct;208(9):455-62.
- Fini M, Salamanna F, Veronesi F, Torricelli P, Nicolini A, Benedicenti S, Carpi A, Giavaresi G. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012 Jun 1;4:2686-706.
- Fonda ML, Brown SG, Pendleton MW. Concentration of vitamin B6 and activities of enzymes of B6 metabolism in the blood of alcoholic and nonalcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res.* 1989 Dec;13(6):804-9.
- Fontana L, Jerez D, Rojas-Valencia L, Solís-Herruzo JA, Greenwel P, Rojkind M. Ethanol induces the expression of alpha 1(I) procollagen mRNA in a co-culture system containing a liver stellate cell-line and freshly isolated hepatocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1997 Dec 31;1362(2-3):135-44.
- Foran HM, O'Leary KD. Alcohol and intimate partner violence: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 2008 Oct;28(7):1222-34.
- Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Sacco A. Functional vitamin B12 deficiency in alcoholics: an intriguing finding in a retrospective study of megaloblastic anemic patients. *Eur J Intern Med.* 2010 Apr;21(2):97-100.
- Franceschi S, Bidoli E, Negri E, Barbone F, La Vecchia C. Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994 Jun;3(4):299-304.
- Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 2000 Jan 14;66(8):663-73.
- Friedman SL. Hepatic fibrosis - overview. *Toxicology.* 2008 Dec 30;254(3):120-9.
- Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol.* 1997;26 Suppl 2:43-53.

- Fujimoto M, Uemura M, Nakatani Y, Tsujita S, Hoppo K, Tamagawa T, Kitano H, Kikukawa M, Ann T, Ishii Y, Kojima H, Sakurai S, Tanaka R, Namisaki T, Noguchi R, Higashino T, Kikuchi E, Nishimura K, Takaya A, Fukui H. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Apr;24(4 Suppl):48S-54S.
- Fujita B, Lauten A, Goebel B, Franz M, Fritzenwanger M, Ferrari M, Figulla HR, Kuethe F, Jung C. Impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with congestive heart failure. *Qual Life Res.* 2012 Sep;21(7):1171-6.
- Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Nov;29(11 Suppl):172S-179S.
- Furmanczyk PS, Quinn LS. Interleukin-15 increases myosin accretion in human skeletal myogenic cultures. *Cell Biol Int.* 2003;27(10):845-51.
- Gao B. Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;27 Suppl 2:89-93.
- García C, Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, Coll R, Prats M, Rey-Joly C, Valle V. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardíaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardíaca al cabo de un año *Medicina Clínica.* Volume 125, Issue 5, July 2005, Pages 161–165.
- García-Ruiz C, Morales A, Ballesta A, Rodés J, Kaplowitz N, Fernández-Checa JC. Effect of chronic ethanol feeding on glutathione and functional integrity of mitochondria in periportal and perivenous rat hepatocytes. *J Clin Invest.* 1994 Jul;94(1):193-201.
- García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, De La Vega-Prieto MJ, Milena-Abril A, Sánchez-Pérez MJ, Martínez-Riera A, Rodríguez-Rodríguez E. Brain atrophy in alcoholics: relationship with alcohol intake; liver disease; nutritional status, and inflammation. *Alcohol Alcohol.* 2007 Nov-Dec; 42(6):533-8.

- Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol.* 2003 Oct 15;66(8):1403-8.
- Geokas MC, Lieber CS, French S, Halsted CH. Ethanol, the liver, and the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med.* 1981 Aug;95(2):198-211.
- Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA Jr, Luster AD, Luscinskas FW, Rosenzweig A. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature.* 1999 Apr 22;398(6729):718-23.
- Ghare S, Patil M, Hote P, Suttles J, McClain C, Barve S, Joshi-Barve S. Ethanol inhibits lipid raft-mediated TCR signaling and IL-2 expression: potential mechanism of alcohol-induced immune suppression. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 Aug;35(8):1435-44.
- Glória L, Cravo M, Camilo ME, Resende M, Cardoso JN, Oliveira AG, Leitão CN, Mira FC. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol.* 1997 Mar;92(3):485-9.
- Goldsmith RH, Iber FL, Miller PA. Nutritional status of alcoholics of different socioeconomic class. *J Am Coll Nutr.* 1983;2(3):215-20.
- Golka K, Wiese A. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)--a biomarker for long-term alcohol consumption. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2004 Jul-Aug;7(4):319-37.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer.* 2009 Aug 15;115(16):3661-9.
- González-Quintela A, Vidal C, Lojo S, Pérez LF, Otero-Antón E, Gude F, Barrio E. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 Jul;83(1):61-7.
- González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernández F, Candelaria Martín-González M, Hernández-Betancor I, Fernández-Rodríguez CM, Viña-Rodríguez J, González-Díaz A. Vitamin D and nutritional status are related to bone fractures in alcoholics. *Alcohol Alcohol.* 2011 Mar-Apr;46(2):148-55.

- González-Reimers E, Durán-Castellón MC, López-Lirola A, Santolaria-Fernández F, Abreu-González P, Alvisa-Negrín J, Sánchez-Pérez MJ. Alcoholic myopathy: vitamin D deficiency is related to muscle fibre atrophy in a murine model. *Alcohol Alcohol*. 2010 May-Jun;45(3):223-30.
- González-Reimers E, Fernández-Rodríguez CM, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Martín-González C, Gómez-Rodríguez MÁ, Alemán-Valls MR, Rodríguez-Gaspar M. Interleukin-15 and other myokines in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2011 Sep-Oct;46(5):529-33.
- González-Reimers E, Galindo-Martín L, Santolaria-Fernández F, Sánchez-Pérez MJ, Alvisa-Negrín J, García-Valdecasas-Campelo E, González-Pérez JM, Martín-González MC. Prognostic value of serum selenium levels in alcoholics. *Biol Trace Elem Res*. 2008 Oct;125(1):22-9.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Rodríguez E, Martínez-Riera A, Pérez-Ramírez A, Alemán-Valls MR. Rib fractures in chronic alcoholic men: Relationship with feeding habits, social problems, malnutrition, bone alterations, and liver dysfunction. *Alcohol*. 2005 Oct;37(2):113-7.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, Sánchez-Pérez MJ, Rodríguez-Rodríguez E, Gómez-Rodríguez MA, Viña-Rodríguez J. Prognostic value of nutritional status in alcoholics, assessed by double-energy X-ray absorptiometry. *Alcohol Alcohol*. 2008 May-Jun;43(3):314-9.
- Gonzalez-Reimers E, Martinez-Riera A, Santolaria-Fernandez F, Conde-Martel A, Alvarez-Argüelles H, Santana-Herrera C, Rodriguez-Moreno F. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on gonadal function and histology. *Alcohol*. 1994 Sep-Oct;11(5):355-60.
- González-Reimers E, Martín-González MC, Alemán-Valls MR, de la Vega-Prieto MJ, Galindo-Martín L, Abreu-González P, Santolaria-Fernández F. Relative and combined effects of chronic alcohol consumption and HCV infection on serum zinc, copper, and selenium. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Dec;132(1-3):75-84.
- González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, González-Pérez JM, de la Vega-Prieto MJ, Medina-Vega L, Martín-González C, Durán-Castellón

MC. TH-1 and TH-2 cytokines in stable chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2012 Jul-Aug;47(4):390-6.

- Goral V, Atayan Y, Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor α ? *Hepatogastroenterology*. 2011 May-Jun;58(107-108):943-8.
- Graff-Iversen S, Jansen MD, Hoff DA, Høiseth G, Knudsen GP, Magnus P, Mørland J, Normann PT, Næss OE, Tambs K. Divergent associations of drinking frequency and binge consumption of alcohol with mortality within the same cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Dec 12. [Epub ahead of print]
- Granowitz EV, Vannier E, Poutsika DD, Dinarello CA. Effect of interleukin-1 (IL-1) blockade on cytokine synthesis: II. IL-1 receptor antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine synthesis by human monocytes. *Blood*. 1992 May 1;79(9):2364-9.
- Grattagliano I, Vendemiale G, Caraceni P, Domenicali M, Nardo B, Cavallari A, Trevisani F, Bernardi M, Altomare E. Starvation impairs antioxidant defense in fatty livers of rats fed a choline-deficient diet. *J Nutr*. 2000 Sep;130(9):2131-6.
- Greenwel P, Domínguez-Rosales JA, Mavi G, Rivas-Estilla AM, Rojkind M. Hydrogen peroxide: a link between acetaldehyde-elicited alpha1(I) collagen gene up-regulation and oxidative stress in mouse hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):109-16.
- Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci*. 2002;7:793-807.
- Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol*. 1997 Jun;26(6):1372-8.
- Guglielmi FW, Panella C, Buda A, Budillon G, Caregaro L, Clerici C, Conte D, Federico A, Gasbarrini G, Guglielmi A, Loguercio C, Losco A, Martines D, Mazzuoli S, Merli M, Mingrone G, Morelli A, Nardone G, Zoli G, Francavilla A. Nutritional state and energy balance in cirrhotic patients with or without hypermetabolism. Multicentre prospective study by the 'Nutritional Problems in

- Gastroenterology' Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis.* 2005 Sep;37(9):681-8.
- Guo CB, Zhang W, Ma DQ, Zhang KH, Huang JQ. Hand grip strength: an indicator of nutritional state and the mix of postoperative complications in patients with oral and maxillofacial cancers. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Aug;34(4):325-7.
 - Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM. Folate deficiency, methionine metabolism, and alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2002 Jul;27(3):169-72.
 - Hansell NK, Pang D, Heath AC, Martin NG, Whitfield JB. Erythrocyte aldehyde dehydrogenase activity: lack of association with alcohol use and dependence or alcohol reactions in Australian twins. *Alcohol Alcohol.* 2005 Sep-Oct;40(5):343-8. Epub 2005 Jun 20.
 - Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5):1206-13.
 - Hautekeete, M.L.; Geerts, A. The hepatic Stellate (Ito) cell: its role in human liver disease. *Virchows Arch.* 1997 Mar;430 (3):195-207.
 - Heikki Miettinen, MD, Seppo Lehto, MD, Veikko Salomaa, MD, Markku Mähönen, MD, Matti Niemelä, MD, Steven M Haffner, MD, Kalevi Pyörälä, MD, Jaakko Tuomilehto, MD and The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. Impact of Diabetes on Mortality After the First Myocardial Infarction. *Diabetes Care* January 1998 vol. 21 no. 1 69-75
 - Herbert, D.C. Growth patterns and hormonal profile of male rats with protein-calorie malnutrition. *Anat Rec.* 1980 Jul;197(3):339-54.
 - Hernández-Muñoz R, Caballeria J, Baraona E, Uppal R, Greenstein R, Lieber CS. Human gastric alcohol dehydrogenase: Its inhibition by H₂-receptor antagonists, and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1990;14: 946–50.
 - Hernández-Plasencia, D., Santolaria-Fernández, F., Hernández-García MT., González-Reimers E., Batista-López N., Jorge-Hernández J.A., Rodríguez-Moreno F., Subjective Nutritional Assessment and Short-term prognosis. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*, 1991, Vol 2, 151-163.

- Herttua K, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Living alone and alcohol-related mortality: a population-based cohort study from Finland. *PLoS Med.* 2011 Sep;8(9):e1001094.
- Hidiroglou N, Camilo ME, Beckenhauer HC, Tuma DJ, Barak AJ, Nixon PF, Selhub J. Effect of chronic alcohol ingestion on hepatic folate distribution in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1994 Apr 29;47(9):1561-6.
- Higuchi H, Adachi M, Miura S, Gores GJ, Ishii H. The mitochondrial permeability transition contributes to acute ethanol-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology.* 2001 Aug;34(2):320-8.
- Hill GE, Miller JA, Baxter BT, Klassen LW, Duryee MJ, Tuma DJ, Thiele GM. Association of malondialdehyde-acetaldehyde (MAA) adducted proteins with atherosclerotic-induced vascular inflammatory injury. *Atherosclerosis.* 1998 Nov;141(1):107-16.
- Hill GL. Surgical malnutrition. *Nurs Mirror.* 1977 Nov 17;145(20):17-9.
- Hill, D.B.; Marsano, L.S.; Cohen, D.; McClain, C.J. Increased plasma IL-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *J Lab Clin Med* 1992;119:547-552.
- Hill, D.B.; Marsano, L.S.; McClain, C.J. Increased plasma IL-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1993;18(3):576-580.
- Hillers VN, Massey LK. Interrelationships of moderate and high alcohol consumption with diet and health status. *Am J Clin Nutr.* 1985 Feb;41(2):356-62.
- Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, Horster S, Limmer C, Stecker G, Soyka M. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction.* 2005 Oct;100(10):1477-86.
- Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol.* 2002 May;27(1):63-8.
- Hoerner M, Behrens UJ, Worner TM, Blacksberg I, Braly LF, Schaffner F, Lieber CS. The role of alcoholism and liver disease in the appearance of serum antibodies against acetaldehyde adducts. *Hepatology.* 1988 May-Jun;8(3):569-74.

- Horne DW, Holloway RS. Compartmentation of folate metabolism in rat pancreas: nitrous oxide inactivation of methionine synthase leads to accumulation of 5-methyltetrahydrofolate in cytosol. *J Nutr.* 1997 Sep;127(9):1772-5.
- Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(2):119-25.
- Huang CL, Wu YW, Hsieh AR, Hung YH, Chen WJ, Yang WS. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels in critical illness patients are associated with insulin resistance and predict mortality. *Crit Care.* 2013 Feb 1;17(1):R22. [Epub ahead of print].
- Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol.* 1996 Apr;24(4):377-84.
- Hvidtfeldt UA, Frederiksen ME, Thygesen LC, Kamper-Jørgensen M, Becker U, Grønbaek M. Incidence of cardiovascular and cerebrovascular disease in Danish men and women with a prolonged heavy alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Nov;32(11):1920-4.
- Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010 Dec;11(12):884-92.
- Iber FL, Shamszad M, Miller PA, Jacob R. Vitamin K deficiency in chronic alcoholic males. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986 Dec;10(6):679-81.
- Indraccolo U, Gentile G, Pomili G, Luzi G, Villani C. Thiamine deficiency and beriberi features in a patient with hyperemesis gravidarum. *Nutrition.* 2005 Sep; 21(9):967-8.
- Innes HA, Hutchinson SJ, Barclay S, Cadzow E, Dillon JF, Fraser A, Goldberg DJ, Mills PR, McDonald SA, Morris J, Stanley A, Hayes P; Hepatitis C Clinical Database Monitoring Committee. Quantifying the fraction of cirrhosis attributable to alcohol among chronic hepatitis C virus patients: Implications for treatment cost-effectiveness. *Hepatology.* 2013 Feb;57(2):451-60.
- OSU. Instituto Linus Pauling / Universidad de Chile. <http://lpi.oregonstate.edu/es/centroinfo/vitaminas/riboflavina/gsh.html>

- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2002 Mar-Apr;52(2):72-91.
- Iranmanesh A, Veldhuis JD, Johnson ML, Lizarralde G. 24-hour pulsatile and circadian patterns of cortisol secretion in alcoholic men. *J Androl.* 1989 Jan-Feb;10(1):54-63.
- Israel Y, Kalant H, Orrego H, Khanna JM, Videla L, Phillips JM. Experimental alcohol-induced hepatic necrosis: suppression by propylthiouracil. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1975 Mar;72(3):1137-41.
- Jackson AA. Blood glutathione in severe malnutrition in childhood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80(6):911-3.
- Jarque-López A, González-Reimers E, Rodríguez-Moreno F, Santolaria-Fernández F, López-Lirola A, Ros-Vilamajo R, Espinosa-Villarreal JG, Martínez-Riera A. Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medical hospital unit. *Alcohol Alcohol.* 2001 Jul-Aug;36(4):335-8.
- Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 1;27(5):412-21.
- Jauhonen P, Baraona E, Miyakawa H, Lieber CS. Mechanism for selective perivenular hepatotoxicity of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1982 Summer;6(3):350-7.
- Jee SH, Sull JW, Park J, Lee SY, Ohrr H, Guallar E, Samet JM. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med.* 2006 Aug 24;355(8):779-87.
- Jellinek EM. Alcoholism, a genus and some species. *Can Med Assoc J.* 1960. Dec;83:1341-5.
- Jones A, McMillan MR, Jones RW, Kowalik GT, Steeden JA, Pruessner JC, Taylor AM, Deanfield JE, Muthurangu V. Habitual alcohol consumption is associated with lower cardiovascular stress responses - a novel explanation for the known cardiovascular benefits of alcohol? *Stress.* 2013 Feb 21. [Epub ahead of print]

- Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007 Apr;292(4):L813-23.
- Jung EJ, Shin A, Park SK, Ma SH, Cho IS, Park B, Lee EH, Chang SH, Shin HR, Kang D, Yoo KY. Alcohol consumption and mortality in the Korean Multi-Center Cancer Cohort Study. *J Prev Med Public Health*. 2012 Sep;45(5):301-8.
- Kallas P, Sellers EM. Blood glucose in intoxicated chronic alcoholics. *Can Med Assoc J*. 1975 Mar 8;112(5):590-2.
- Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health*. 2012 Dec 5;12:1045.
- Kang L, Sebastian BM, Pritchard MT, Pratt BT, Previs SF, Nagy LE. Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Sep;31(9):1581-8.
- Kaplan MH. Th9 cells: differentiation and disease. *Immunol Rev*. 2013 Mar;252(1):104-15.
- Kato A, Odamaki M, Yamamoto T, Yonemura K, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Influence of body composition on 5 year mortality in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Feb;18(2):333-40.
- Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Yong S, Banan A, Jakate S, Fields JZ. Preventing gut leakiness by oats supplementation ameliorates alcohol-induced liver damage in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Nov;299(2):442-8.
- Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):200-7.
- Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*. 1998 May;29(5):900-7.

- Kirillova I, Chaisson M, Fausto N. Tumor necrosis factor induces DNA replication in hepatic cells through nuclear factor kappaB activation. *Cell Growth Differ.* 1999 Dec;10(12):819-28.
- Kirkman S, Nelson DH. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. *Metabolism.* 1988 Apr;37(4):390-4.
- Kitazawa T, Nakatani Y, Fujimoto M, Tamura N, Uemura M, Fukui H. The production of tumor necrosis factor-alpha by macrophages in rats with acute alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Aug;27(8 Suppl):72S-75S.
- Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2001;161:III-XIII, 1-151.
- Kokolis S, Marmur JD, Clark LT, Kassotis J, Kokolis R, Cavusoglu E, Lapin R, Breitbart S, Lazar JM. Effects of alcoholism on coronary artery disease and left ventricular dysfunction in male veterans. *J Invasive Cardiol.* 2006 Jul;18(7):304-7.
- Kono H, Rusyn I, Bradford BU, Connor HD, Mason RP, Thurman RG. Allopurinol prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Apr;293(1):296-303.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517. Review.
- Koyasu S, Moro K. Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology.* 2011 Apr;132(4):475-81.
- Kraft TE, Parisotto D, Schempp C, Efferth T. Fighting cancer with red wine? Molecular mechanisms of resveratrol. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 Oct;49(9):782-99.
- Krajcovicová-Kudlácková M, Pauková V, Baceková M, Dusinská M. Lipid peroxidation in relation to vitamin C and vitamin E levels. *Cent Eur J Public Health.* 2004 Mar;12(1):46-8.
- Krige JE, Kotze UK, Sayed R, Burmeister S, Bernon M, Chinnery G. Outcome in decompensated alcoholic cirrhotic patients with acute variceal bleeding. *S Afr Med J.* 2012 May 23;102(6):554-7.

- Kümler T, Gislason GH, Køber L, Torp-Pedersen C. Diabetes is an independent predictor of survival 17 years after myocardial infarction: follow-up of the TRACE registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Jun 2;9:22.
- Kumar R, Prakash S, Chhabra S, Singla V, Madan K, Gupta SD, Panda SK, Khanal S, Acharya SK. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Med Res*. 2012 Aug;136(2):229-36.
- Kvist H, Hallgren P, Jönsson L, Pettersson P, Sjöberg C, Sjöström L, Björntorp P. Distribution of adipose tissue and muscle mass in alcoholic men. *Metabolism*. 1993 May;42(5):569-73.
- Kwon OS, Jung YK, Bae KS, Kim JH, Kim SG, Kim YS, Lee JI, Lee JW, Kim YS. Anti-hepatitis B core positivity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis: a case-control study. *Alcohol*. 2012 Sep;46(6):537-41.
- Laitinen K. y Välimäki M. *Calcif Tissue Int*. Vol. 49. 1991. Alcohol and bone; p. S70-3.
- Lamberts SW, Klijn JG, de Jong FH, Birkenhäger JC. Hormone secretion in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. Differential diagnosis with Cushing disease. *JAMA*. 1979 Oct 12;242(15):1640-3.
- Lands WE, Zakhari S. The case of the missing calories. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jul;54(1):47-8.
- Lands, W.E.M. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19:928-938.
- Laso FJ, Iglesias MC, López A, Ciudad J, San Miguel JF, Orfao A. Increased interleukin-12 serum levels in chronic alcoholism. *J Hepatol*. 1998 May;28(5):771-7.
- Laso FJ, Iglesias-Osma C, Ciudad J, López A, Pastor I, Orfao A. Chronic alcoholism is associated with an imbalanced production of Th-1/Th-2 cytokines by peripheral blood T cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Aug;23(8):1306-11.
- Laso FJ, Lapeña P, Madruga JI, San Miguel JF, Orfao A, Iglesias MC, Alvarez-Mon M. Alterations in tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and interleukin-6

production by natural killer cell-enriched peripheral blood mononuclear cells in chronic alcoholism: relationship with liver disease and ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 Oct;21(7):1226-31.

- Laso FJ, Pastor I, Orfao A. Immune system and alcoholic liver disease. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 3;125(7):263-9.
- Latif O, Peterson JD, Waltenbaugh C. Alcohol-mediated polarization of type 1 and type 2 immune responses. *Front Biosci*. 2002 Aug 1;7:a135-47.
- Latvala J, Hietala J, Koivisto H, Järvi K, Anttila P, Niemelä O. Immune Responses to Ethanol Metabolites and Cytokine Profiles Differentiate Alcoholics with or without Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1303-10.
- Lautz HU, Selberg O, Körber J, Bürger M, Müller MJ. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig*. 1992 Jun;70(6):478-86.
- Le Moine O, Soupison T, Sogni P, Marchant A, Moreau R, Hadengue A, Goldman M, Devière J, Lebrech D. Plasma endotoxin and tumor necrosis factor-alpha in the hyperkinetic state of cirrhosis. *J Hepatol*. 1995 Oct;23(4):391-5.
- Lee HS, Csallany AS. The influence of vitamin E and selenium on lipid peroxidation and aldehyde dehydrogenase activity in rat liver and tissue. *Lipids*. 1994 May;29(5):345-50.
- Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Feb 21. [Epub ahead of print]
- Lemmers A, Moreno C, Gustot T, Maréchal R, Degré D, Demetter P, de Nadai P, Geerts A, Quertinmont E, Vercruysse V, Le Moine O, Devière J. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):646-57.
- Lenhartz H, Ndasi R, Anninos A, Bötticher D, Mayatepek E, Tetanye E, Leichsenring M. The clinical manifestation of the kwashiorkor syndrome is related to increased lipid peroxidation. *J Pediatr*. 1998 May;132(5):879-81.
- Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr*. 1999 Jun;69(6):1071-85.

- Leo MA, Lieber CS. Hepatic vitamin A depletion in alcoholic liver injury. *N Engl J Med.* 1982 Sep 2;307(10):597-601.
- Leo MA, Sato M, Lieber CS. Effect of hepatic vitamin A depletion on the liver in humans and rats. *Gastroenterology.* 1983 Mar;84(3):562-72.
- Ley SH, Harris SB, Connelly PW, Mamakeesick M, Gittelsohn J, Hegele RA, Retnakaran R, Zinman B, Hanley AJ. Adipokines and incident type 2 diabetes in an Aboriginal Canadian [corrected] population: the Sandy Lake Health and Diabetes Project. *Diabetes Care.* 2008 Jul;31(7):1410-5.
- Li M, Specian RD, Berg RD, Deitch EA. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989 Nov-Dec;13(6):572-8.
- Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ.* 2012 Nov 6;184(16):E857-66.
- Liangpunsakul S. Relationship between alcohol intake and dietary pattern: findings from NHANES III. *World J Gastroenterol.* 2010 Aug 28;16(32):4055-60.
- Lieber C. Metabolism of Alcohol. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 1-35.
- Lieber C.S. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res. Health.* 2003;27:220–231.
- Lieber CS, Weiss DG, Paronetto F; Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Jun;32(6):1031-9.
- Lieber CS. Alcohol and hepatitis C. *Alcohol Res Health.* 2001;25(4):245-54.
- Lieber CS. ALCOHOL: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:395-430.
- Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol.* 2004 Aug;34(1):9-19.
- Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev.* 1997 Apr; 77(2):517-44.

- Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin Chim Acta*. 1997 Jan 3;257(1):59-84.
- Lieber CS. Herman Award Lecture, 1993: A personal perspective on alcohol, nutrition, and the liver. *Am J Clin Nutr* 1993;58:430-42.
- Lieber, C.S. Alcohol, protein metabolism, and liver injury. *Gastroenterology*. 1980 79,373-390.
- Lieber, C.S.; Gentry, R.T.; Baraona, E. First pass metabolism of ethanol. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:163-9.
- Lim LY, Chalasani N. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012 Feb;14(1):67-73.
- Lindholm J, Steiniche T, Rasmussen E, Thamsborg G, Nielsen IO, Brockstedt-Rasmussen H, Storm T, Hyldstrup L, Schou C. Bone disorder in men with chronic alcoholism: a reversible disease? *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jul;73(1):118-24.
- Little MO. Nutrition and skin ulcers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Jan;16(1):39-49.
- Liu C, Russell RM, Seitz HK, Wang XD. Ethanol enhances retinoic acid metabolism into polar metabolites in rat liver via induction of cytochrome P4502E1. *Gastroenterology*. 2001 Jan;120(1):179-89.
- Liu SW, Lien MH, Fenske NA. The effects of alcohol and drug abuse on the skin. *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):391-9.
- Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1994 Aug;107(2):572-8. Review.
- Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest*. 1974 Mar;53(3):693-704.
- Luo X, Fang S, Xiao Y, Song F, Zou T, Wang M, Xia M, Ling W. Cyanidin-3-glucoside suppresses TNF- α -induced cell proliferation through the repression of Nox activator 1 in mouse vascular smooth muscle cells: involvement of the STAT3 signaling. *Mol Cell Biochem*. 2012 Mar;362(1-2):211-8.

- Machida K, Tsukamoto H, Mkrtchyan H, Duan L, Dynnyk A, Liu HM, Asahina K, Govindarajan S, Ray R, Ou JH, Seki E, Deshaies R, Miyake K, Lai MM. Toll-like receptor 4 mediates synergism between alcohol and HCV in hepatic oncogenesis involving stem cell marker Nanog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 3;106(5):1548-53.
- Madden AM, Morgan MY. The potential role of dual-energy X-ray absorptiometry in the assessment of body composition in cirrhotic patients. *Nutrition*. 1997 Jan;13(1):40-5. Review.
- Maher JJ, Tzagarakis C, Giménez A. Malondialdehyde stimulates collagen production by hepatic lipocytes only upon activation in primary culture. *Alcohol Alcohol*. 1994 Sep;29(5):605-10.
- Maillot F, Farad S, Lamisse F. Alcohol and nutrition. *Pathol Biol (Paris)*. 2001 Nov;49(9):683-8.
- Majumdar AP, Banerjee S, Nautiyal J, Patel BB, Patel V, Du J, Yu Y, Elliott AA, Levi E, Sarkar FH. Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. *Nutr Cancer*. 2009;61(4):544-53.
- Manari AP, Preedy VR, Peters TJ. Nutritional intake of hazardous drinkers and dependent alcoholics in the UK. *Addict Biol*. 2003 Jun;8(2):201-10.
- Mancinelli R, Vitali M, Ceccanti M. Women, alcohol and the environment: an update and perspectives in neuroscience. *Funct Neurol*. 2009 Apr-Jun;24(2):77-81.
- Mandayam S, Jamal MM, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004 Aug;24(3):217-32. Review.
- Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, Musacchio E, Marfella MA, Ruggiero L, Chiorazzo G, Liberti D, Chiorazzo G, Nicoletti GF, Saron C, D'Andrea F, Ammendola C, Verza M, Coppola L. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2006 Sep;23(9):974-81.
- Martínez Olmos MA, Martínez Vázquez MJ, Martínez-Puga López E, del Campo Pérez V; Collaborative Group for the Study of Hospital Malnutrition in Galicia

- (Spain). Nutritional status study of inpatients in hospitals of Galicia. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Aug;59(8):938-46.
- Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F, González Reimers E, Milena A, Gómez-Sirvent JL, Rodríguez-Moreno F, González-Martín I, Rodríguez-Rodríguez E. Alcoholic hypogonadism: hormonal response to clomiphene. *Alcohol.* 1995 Nov-Dec;12(6):581-7.
 - Martín-González C, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Fernández-Rodríguez C, García-Valdecasas-Campelo E, González Díaz A, Alvisa-Negrín J, Martínez Riera A. Prognostic value of changes in lean and fat mass in alcoholics. *Clin Nutr.* 2011 Dec;30(6):822-30.
 - Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology.* 2000 Nov;32(5):1008-17.
 - Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):1-16.
 - Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int.* 1989 Mar;44(3):228-3
 - McClain CJ, Barve SS, Barve A, Marsano L. Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011 May;35(5):815-20.
 - McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk KA, Tosevski C, Friedenreich CM. Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2013 Mar;24(3):451-61.
 - McMartin KE, Collins TD, Shiao CQ, Vidrine L, Redetzki HM. Study of dose-dependence and urinary folate excretion produced by ethanol in humans and rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986 Aug;10(4):419-24.
 - McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994 Apr 9;308(6934):945-8.
 - Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Jun;19(3):635-41.
 - Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.* 1996 May;23(5):1041-6.

- Miguélez Ferreiro S, Cornide Santos M, Martínez Moreno E. Gastric cancer in a Spanish hospital: Segovia General Hospital (2005-2008). *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;35(10):684-90.
- Miller AM, Horiguchi N, Jeong WI, Radaeva S, Gao B. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 May;35(5):787-93.
- Mitchell MC, Herlong HF. Alcohol and nutrition: caloric value, bioenergetics, and relationship to liver damage. *Annu Rev Nutr*. 1986;6:457-74.
- Mohamed AA, Jupp OJ, Anderson HM, Littlejohn AF, Vandenabeele P, MacEwan DJ. Tumour necrosis factor-induced activation of c-Jun N-terminal kinase is sensitive to caspase-dependent modulation while activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) or p38 MAPK is not. *Biochem J*. 2002 Aug 15;366(Pt 1):145-55.
- Mølgaard H, Kristensen BO, Baandrup U. Importance of abstinence from alcohol in alcoholic heart disease. *Int J Cardiol*. 1990 Mar;26(3):373-5.
- Møller S, Becker U, Juul A, Skakkebaek NE, Christensen E. Prognostic value of insulinlike growth factor I and its binding protein in patients with alcohol-induced liver disease. EMALD group. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1073-8.
- Monteiro TH, Silva CS, Cordeiro Simões Ambrosio LM, Zucoloto S, Vannucchi H. Vitamin E alters inflammatory gene expression in alcoholic chronic pancreatitis. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2012;5(2):94-105. Epub 2012 Aug 8.
- Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:335-43.
- Morgan MY. Markers for detecting alcoholism and monitoring for continued abuse. *Pharm Biochem Behav* 1980;13:1-8.
- Mortensen C, Andersen O, Krag A, Bendtsen F, Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;24(6):619-26.

- Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 Apr;14(2):155-74.
- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-73.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2001 Aug;22(15):1318-27.
- Mostofsky E, Burger MR, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Alcohol and acute ischemic stroke onset: the stroke onset study. *Stroke.* 2010 Sep;41(9):1845-9.
- Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B, Bürger M, Körber J, Schmidt FW. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. *Hepatology.* 1992 May;15(5):782-94.
- Mukamal KJ, Chung H, Jenny NS, Kuller LH, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Burke GL, Cushman M, Psaty BM, Siscovick DS. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jan;54(1):30-7.
- Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9;348(2):109-18.
- Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K. Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol.* 1999 Sep-Oct;34(5):760-6.
- Mundle G, Munkes J, Ackermann K, Mann K. Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Sep;24(9):1400-5.
- Nakamura S, Takezawa Y, Sato T, Kera K, Maeda T. Alcoholic liver disease in women. *Tohoku J Exp Med.* 1979 Dec;129(4):351-5.

- Navarro-Alarcon M, Velasco C, Jodral A, Terrés C, Olalla M, Lopez H, Lopez MC. Copper, zinc, calcium and magnesium content of alcoholic beverages and by-products from Spain: nutritional supply. *Food Addit Contam.* 2007 Jul;24(7):685-94.
- Naveau, S.; Balian, A.; Capron, F.; Raynard, B.; Fallik, D.; Agostini, H.; Grangeot-Keros, L.; Portier, A.; Galanaud, P.; Chaput, J.C., Emilie, D. Balance between pro and anti-inflammatory cytokines in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(3):269-274.
- Negredo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, Estany C, Puig J, Perez-Alvarez N, Rosales J, di Gregorio S, del Rio L, Gómez G, Clotet B. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. *PLoS One.* 2012;7(10):e46031.
- Nelson DE, Jarman DW, Rehm J, Greenfield TK, Rey G, Kerr WC, Miller P, Shield KD, Ye Y, Naimi TS. Alcohol-Attributable Cancer Deaths and Years of Potential Life Lost in the United States. *Am J Public Health.* 2013 Feb 14. [Epub ahead of print].
- Neri M, Cantatore S, Pomara C, Riezzo I, Bello S, Turillazzi E, Fineschi V. Immunohistochemical expression of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and involvement of COX-2, quantitatively confirmed by Western blot analysis, in Wernicke's encephalopathy. *Pathol Res Pract.* 2011 Oct 15;207(10):652-8.
- Neuman MG, Brenner DA, Rehermann B, Taieb J, Chollet-Martin S, Cohard M, Garaud JJ, Poynard T, Katz GG, Cameron RG, Shear NH, Gao B, Takamatsu M, Yamauchi M, Ohata M, Saito S, Maeyama S, Uchikoshi T, Toda G, Kumagi T, Akbar SM, Abe M, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Mechanisms of alcoholic liver disease: cytokines. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 May;25(5 Suppl ISBRA):251S-253S.
- Neuman MG, Schmilovitz-Weiss H, Hilzenrat N, Bourliere M, Marcellin P, Trepoc C, Mazulli T, Moussa G, Patel A, Baig AA, Cohen L. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *Int J Hepatol.* 2012;2012:231210.

- Nicolaou C, Chatzipanagiotou S, Tzivos D, Tzavellas EO, Boufidou F, Liappas IA. Serum cytokine concentrations in alcohol-dependent individuals without liver disease. *Alcohol*. 2004 Apr;32(3):243-7.
- Nicolás JM, Fernández-Solà J, Estruch R, Paré JC, Sacanella E, Urbano-Márquez A, Rubin E. The effect of controlled drinking in alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002 Feb 5;136(3):192-200.
- Nightingale AL, Farmer RD. Ischemic stroke in young women: a nested case-control study using the UK General Practice Research Database. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1574-8. Epub 2004 May 13.
- Nomura F, Lieber CS. Binding of acetaldehyde to rat liver microsomes: enhancement after chronic alcohol consumption. *Biochem Biophys Res Commun*. 1981 May 15;100(1):131-7.
- Noori N, Kovesdy CP, Bross R, Lee M, Oreopoulos A, Benner D, Mehrotra R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011 Jan;57(1):130-9.
- Nordmann R. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol Alcohol*. 1994 Sep;29(5):513-22.
- Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin Nutr*. 2011 Apr;30(2):135-42.
- O'Connor RA, Taams LS, Anderton SM. Translational mini-review series on Th17 cells: CD4 T helper cells: functional plasticity and differential sensitivity to regulatory T cell-mediated regulation. *Clin Exp Immunol*. 2010 Feb;159(2):137-47.
- Odena G, Bataller R. Liver fibrogenesis: physiopathology. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;35 Suppl 2:3-9.
- Ohki E, Kato S, Ohgo H, Mizukami T, Fukuda M, Tamai H, Okamura Y, Matsumoto M, Suzuki H, Yokoyama H, Ishii H. Effect of chronic ethanol feeding on endotoxin-induced hepatic injury: role of adhesion molecules on leukocytes and hepatic sinusoid. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 May;22(3 Suppl):129S-132S.

- Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology*. 2011 Dec;134(4):378-85.
- Osawa Y, Nagaki M, Banno Y, Brenner DA, Asano T, Nozawa Y, Moriwaki H, Nakashima S. Tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via NF-kappaB and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways inhibits cell apoptosis in human hepatocytes. *Infect Immun*. 2002 Nov;70(11):6294-301.
- Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, et al. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;37:1043–1055.
- Panagaria N, Varma K, Nijhawan S, Mathur A, Rai RR. Comparison of nutritional status between patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*. 2006 Apr-Jun;27(2):75-9.
- Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J, Cabré E, Santos J, Luque T, Ausina V, Gassull MA. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):858-63.
- Park HY, Ha SK, Eom H, Choi I. Narirutin fraction from citrus peels attenuates alcoholic liver disease in mice. *Food Chem Toxicol*. 2013 Feb 13. pii: S0278-6915(13)00108-7. [Epub ahead of print]
- Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Piironen A, Sand J, Nordback I. Risk factors for recurrent acute alcohol-associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(5):614-21.
- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev*. 2008 Aug;17(4):340-4.
- Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer*. 2011;63(7):983-90.
- Perlemuter G, Naveau S, Belle-Croix F, Buffet C, Agostini H, Laromiguière M, Cassard-Doulier AM, Oppert JM. Independent and opposite associations of trunk fat and leg fat with liver enzyme levels. *Liver Int*. 2008 Dec;28(10):1381-8.

- Persson EC, Schwartz LM, Park Y, Trabert B, Hollenbeck AR, Graubard BI, Freedman ND, McGlynn KA. Alcohol Consumption, Folate Intake, Hepatocellular Carcinoma, and Liver Disease Mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Feb 12. [Epub ahead of print].
- Peters TJ, Martin F, Ward K. Chronic alcoholic myopathy – common and reversible. *Alcohol.* 1985 May-Jun;2(3):485-9.
- Petrasek J, Bala S, Csak T, Lippai D, Kodys K, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammasome-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest.* 2012 October 1; 122(10): 3476–3489.
- Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest.* 2002 May;121(5):1638-50.
- Pietrangelo A. Iron-induced oxidant stress in alcoholic liver fibrogenesis. *Alcohol.* 2003 Jun;30(2):121-9.
- Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver.* 1998;18:2-13.
- Pirola RC, Lieber CS. The energy cost of the metabolism of drugs, including alcohol. *Pharmacology* 1972; 7: 185-196.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105-20.
- Pitts TO, Van Thiel DH. Disorders of divalent ions and vitamin D metabolism in chronic alcoholism. *Recent Dev Alcohol.* 1986;4:357-77.
- Plauth M, Schütz ET. Cachexia in liver cirrhosis. *Int J Cardiol.* 2002 Sep;85(1):83-7.
- Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, Cano L, Cabanes R, Altimir S, Coll R, Pascual T, Valle V. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol.* 2010 Mar;63(3):303-14.
- Poulain-Godefroy O, Lecoœur C, Pattou F, Frühbeck G, Froguel P. Inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Jul;295(1):R1-7.

- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
- Prakash O, Nelson S. Alcohol and liver disease. *Ochsner J*. 2002 Fall;4(4):241-4.
- Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, Rajendram R, Peters TJ. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8(6):677-87 (a).
- Preedy VR, Paice A, Mantle D, Dhillon AS, Palmer TN, Peters TJ. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms. *Drug Alcohol Depend*. 2001 Aug 1;63(3):199-205. Review (b).
- Prescott CA, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *Am J Psychiatry*. 1999 Jan;156(1):34-40.
- Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, Katz B, Colman J, Jones P, Korman MG. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology*. 1993 Dec;105(6):1839-45.
- Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, Scharnagl H, Pieber TR, Trauner M, Obermayer-Pietsch B, Stauber RE. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int*. 2012 May;32(5):845-51.
- Qin L, Crews FT. Chronic ethanol increases systemic TLR3 agonist-induced neuroinflammation and neurodegeneration. *J Neuroinflammation*. 2012 Jun 18;9:130.
- Qin L, He J, Hanes RN, Pluzarev O, Hong JS, Crews FT. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment. *J Neuroinflammation*. 2008 Mar 18;5:10.
- Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, Knapp DJ, Crews FT. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*. 2007 Apr 1;55(5):453-62.

- Qiu H, Strååt K, Rahbar A, Wan M, Söderberg-Nauclér C, Haeggström JZ. Human CMV infection induces 5-lipoxygenase expression and leukotriene B4 production in vascular smooth muscle cells. *J Exp Med*. 2008 Jan 21;205(1):19-24.
- Queally JM, Kiernan C, Shaikh M, Rowan F, Bennett D. Initiation of osteoporosis assessment in the fracture clinic results in improved osteoporosis management: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2012 Dec 15.
- Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Aug;59 Suppl 1:107-17.
- Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Jun;286(6):G881-4.
- Rao RK. Acetaldehyde-induced increase in paracellular permeability in Caco-2 cell monolayer. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Nov;22(8):1724-30.
- Raucci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*. 2013 Jan;61(1):1-14.
- Razvodovsky YE. Contribution of alcohol in accident related mortality in Belarus: a time series approach. *J Inj Violence Res*. 2012 Jul;4(2):58-64.
- Rees E, Gowing LR. Supplementary Thiamine is Still Important in Alcohol Dependence. *Alcohol Alcohol*. 2013 Jan;48(1):88-92.
- Reggiardo MV, Fay F, Tanno M, García-Camacho G, Bottaso O, Ferretti S, Godoy A, Guerrita C, Paez M, Tanno F, Ruffinengo O, Benetti S, García Borrás SE, Rossi MC, Vorobioff J, Bessone F, Tanno H. Natural history of hepatitis C virus infection in a cohort of asymptomatic post-transfused subjects. *Ann Hepatol*. 2012 Sep-Oct;11(5):658-66.
- Reichardt P, Dornbach B, Gunzer M. APC, T cells, and the immune synapse. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;340:229-49.
- Reid M, Jahoor F. Glutathione in disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001 Jan;4(1):65-71.

- Reid, M.B.; Li, Y.P. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res.* 2001;2(5):269-72.
- Reinert DF, Allen JP. The alcohol use disorders identification test: an update of research findings. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Feb;31(2):185-99.
- Ren X, Hu B, Colletti L. Stem cell factor and its receptor, c-kit, are important for hepatocyte proliferation in wild-type and tumor necrosis factor receptor-1 knockout mice after 70% hepatectomy. *Surgery.* 2008 Jun;143(6):790-802.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992 Jun 20;339(8808):1523-6.
- Reynolds JV, O'Farrelly C, Feighery C, Murchan P, Leonard N, Fulton G, O'Morain C, Keane FB, Tanner WA. Impaired gut barrier function in malnourished patients. *Br J Surg.* 1996 Sep;83(9):1288-91.
- Riggio O, Andreoli A, Diana F, Fiore P, Meddi P, Lionetti R, Montagnese F, Merli M, Capocaccia L, De Lorenzo A. Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Dec;51(12):810-4.
- Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R, Torrens M, Rey-Joly C, Muga R. Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Jan;37 Suppl 1:E221-7.
- Rodríguez-Moreno F, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Galindo-Martín L, Hernandez-Torres O, Batista-López N, Molina-Perez M. Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol.* 1997 Jan-Feb;14(1):39-44.
- Rodríguez-Pecci MS, Carlson D, Montero-Tinnirello J, Parodi RL, Montero A, Greca AA. Nutritional status and mortality in community acquired pneumonia. *Medicina (B Aires).* 2010;70(2):120-6.
- Rodríguez-Rodríguez E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Milena-Abril A, Rodríguez-Moreno F, Oramas-Rodríguez J, Martínez-Riera A. Cytokine levels in acute alcoholic hepatitis: a sequential study. *Drug Alcohol Depend.* 1995 Jul;39(1):23-7.

- Roerecke M, Rehm J. Ischemic heart disease mortality and morbidity rates in former drinkers: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2011 Feb 1;173(3):245-58.
- Rolla R, Vay D, Mottaran E, Parodi M, Traverso N, Aricó S, Sartori M, Bellomo G, Klassen LW, Thiele GM, Tuma DJ, Albano E. Detection of circulating antibodies against malondialdehyde-acetaldehyde adducts in patients with alcohol-induced liver disease. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):878-84.
- Romero JC, Santolaria F, González-Reimers E, Diaz-Flores L, Conde A, Rodriguez-Moreno F, Batista N. Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. *Alcohol.* 1994 Nov-Dec;11(6):549-55.
- Romuk E, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C, Tomasik A, Birkner E, Wodniecki J, Gabrylewicz B, Ochala A, Tendera M. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients. *Eur J Clin Invest.* 2002 Sep;32(9):657-61.
- Roncone DP. Xerophthalmia secondary to alcohol-induced malnutrition. *Optometry.* 2006 Mar;77(3):124-33.
- Rongey C, Kaplowitz N. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 21;12(43):6909-21.
- Ronis MJ, Butura A, Korourian S, Shankar K, Simpson P, Badeaux J, Albano E, Ingelman-Sundberg M, Badger TM. Cytokine and chemokine expression associated with steatohepatitis and hepatocyte proliferation in rats fed ethanol via total enteral nutrition. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008 Mar;233(3):344-55.
- Rooprai HK, Pratt OE, Shaw GK, Thomson AD. Thiamine pyrophosphate effect and normalized erythrocyte transketolase activity ratio in Wernicke-Korsakoff patients and acute alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol Alcohol.* 1996 Sep;31(5):493-501.
- Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, Sideri R, Groppelli G, Leporati P, La Manna L, Magri F, Mariotti S, Chiovato L. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α sustain secretion of specific CXC chemokines in human thyrocytes: a first step toward a differentiation between autoimmune and tumor-related inflammation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):308-13.

- Rumack B, Heard K, Green J, Albert D, Bucher-Bartelson B, Bodmer M, Sivilotti ML, Dart RC. Effect of therapeutic doses of acetaminophen (up to 4 g/day) on serum alanine aminotransferase levels in subjects consuming ethanol: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*. 2012 Sep; 32(9):784-91.
- Russell RM, Rosenberg IH, Wilson PD, Iber FL, Oaks EB, Giovetti AC, Otradovec CL, Karwoski PA, Press AW. Increased urinary excretion and prolonged turnover time of folic acid during ethanol ingestion. *Am J Clin Nutr*. 1983 Jul;38(1):64-70.
- Rydén M, Arner P. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue -- from signalling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med*. 2007 Oct;262(4):431-8.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995 Aug 1;155(3):1151-64.
- Salaspuro M. Bacteriocolonial pathway for ethanol oxidation: characteristics and implications. *Ann Med*. 1996 Jun;28(3):195-200.
- Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol*. 1999 Nov;19(3):261-71.
- Sampson HW, Hebert VA, Booe HL, Champney TH. Effect of alcohol consumption on adult and aged bone: composition, morphology, and hormone levels of a rat animal model. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998 Nov;22(8):1746-53.
- Sánchez Pérez MJ, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Martínez-Riera A, González PA, Rodríguez Rodríguez E, Durán-Castellón MC. Lipid peroxidation and serum cytokines in acute alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol*. 2006 Nov-Dec;41(6):593-7.
- Santolaria F, Castilla A, González-Reimers E, Pérez-Rodríguez JC, Rodríguez-González C, López-Peñalver A, De Miguel JE. Alcohol intake in a rural village: physical signs and biological markers predicting excessive consumption in apparently healthy people. *Alcohol*. 1997 Jan-Feb;14(1):9-19.

- Santolaria F, González-González G, González-Reimers E, Martínez-Riera A, Milena A, Rodríguez-Moreno F, González-García C. Effects of alcohol and liver cirrhosis on the GH-IGF-I axis. *Alcohol Alcohol*. 1995 Nov;30(6):703-8.
- Santolaria F, González-Reimers E, Pérez-Manzano JL, Milena A, Gómez-Rodríguez MA, González-Díaz A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A. Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients. *Alcohol*. 2000 Nov;22(3):147-57.
- Santolaria F, Pérez-Cejas A, Alemán MR, González-Reimers E, Milena A, de la Vega MJ, Martínez-Riera A, Gómez-Rodríguez MA. Low serum leptin levels and malnutrition in chronic alcohol misusers hospitalized by somatic complications. *Alcohol Alcohol*. 2003 Jan-Feb;38(1):60-6.
- Santolaria F., González Reimers E. Alcohol and nutrition: An integrated perspective. In: Watson R. R., Preedy V. R., editors. *Nutrition and Alcohol*. Boca Raton: CRC Press; 2004. p. 3-17.
- Santolaria-Fernández FJ, Gómez-Sirvent JL, González-Reimers CE, Batista-López JN, Jorge-Hernández JA, Rodríguez-Moreno F, Martínez-Riera A, Hernández-García MT. Nutritional assessment of drug addicts. *Drug Alcohol Depend*. 1995 Apr;38(1):11-8.
- Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmo E, Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Prastaro A, Carnevale V, Minisola S. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest*. 2008 Apr;31(4):321-6.
- Sarem M, Znaidak R, Macías M, Rey R. Hepatic stellate cells: it's role in normal and pathological conditions. *Hepatol*. 2006 Feb;29(2):93-101. Review.
- Saremi A, Arora R. The cardiovascular implications of alcohol and red wine. *Am J Ther*. 2008 May-Jun;15(3):265-77.
- Sarin SK, Dhingra N, Bansal A, Malhotra S, Guptan RC. Dietary and nutritional abnormalities in alcoholic liver disease: a comparison with chronic alcoholics without liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1997 May;92(5):777-83.
- Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009 Feb 7;373(9662):492-501.
- Seitz HK, Egerer G, Simanowski UA, Waldherr R, Eckey R, Agarwal DP, Goedde HW, von Wartburg JP. Human gastric alcohol dehydrogenase activity: effect of age, sex, and alcoholism. *Gut*. 1993 Oct;34(10):1433-7.

- Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007;13:1324–1332.
- Selberg O, Burchert W, vd Hoff J, Meyer GJ, Hundeshagen H, Radoch E, Balks HJ, Müller MJ. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. *J Clin Invest.* 1993 May;91(5):1897-902.
- Sendra JM, Sarriá-Santamera A, Íñigo J, Regidor E. Factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria del infarto de miocardio. Resultados de un estudio observacional. *Med Clin (Barc)*, 125 (2005), pp. 641–646.
- Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol.* 2001 Aug;30(4):749-55.
- Shankar K, Liu X, Singhal R, Chen JR, Nagarajan S, Badger TM, Ronis MJ. Chronic ethanol consumption leads to disruption of vitamin D3 homeostasis associated with induction of renal 1,25 dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24A1). *Endocrinology.* 2008 Apr;149(4):1748-56.
- Sharma P, Kumar A, Sharma BC, Sarin SK. Infliximab monotherapy for severe alcoholic hepatitis and predictors of survival: an open label trial. *J Hepatol.* 2009 Mar;50(3):584-91.
- Sheron, N.; Bird, G.; Goka, J.; Alexander, G.; Williams, R. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1991;84(3):449-453.
- Shibuya A, Yoshida A. Genotypes of alcohol-metabolizing enzymes in Japanese with alcohol liver diseases: a strong association of the usual Caucasian-type aldehyde dehydrogenase gene (ALDH1(2)) with the disease. *Am J Hum Genet.* 1988 Nov;43(5):744-8. Erratum in: *Am J Hum Genet* 1989 Apr;44(4):619.
- Shiratori Y, Takada H, Hikiba Y, Nakata R, Okano K, Komatsu Y, Niwa Y, Matsumura M, Shiina S, Omata M, et al. Production of chemotactic factor, interleukin-8, from hepatocytes exposed to ethanol. *Hepatology.* 1993 Dec;18(6):1477-82.

- Shirpoor A, Salami S, Khadem-Ansari MH, Heshmatian B, Ilkhanizadeh B. Long-term ethanol consumption initiates atherosclerosis in rat aorta through inflammatory stress and endothelial dysfunction. *Vascul Pharmacol.* 2012 Sep-Oct;57(2-4):72-7.
- Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Nov;29(11 Suppl):102S-109S.
- Simko V, Connell AM, Banks B. Nutritional status in alcoholics with and without liver disease. *Am J Clin Nutr.* 1982 Feb;35(2):197-203.
- Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012 Nov;16(4):805-26.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology.* 2007 Mar 13;68(11):807-11.
- Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis.* 2009 May;29(2):188-99.
- Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jul; 43(1 Pt 1):1-16; quiz 16-8.
- Snow WM, Murray R, Ekuma O, Tyas SL, Barnes GE. Alcohol use and cardiovascular health outcomes: a comparison across age and gender in the Winnipeg Health and Drinking Survey Cohort. *Age Ageing.* 2009 Mar;38(2):206-12.
- Sobral-Oliveira MB, Faintuch J, Guarita DR, Oliveira CP, Carrilho FJ. Nutritional profile of asymptomatic alcoholic patients. *Arq Gastroenterol.* 2011 Apr-Jun;48(2):112-8.
- Solà R, Alvarez MA, Ballesté B, Montoliu S, Rivera M, Miquel M, Cirera I, Morillas RM, Coll S, Planas R. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int.* 2006 Feb;26(1):62-72.
- Solis JA. Bases moleculares de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 1988;11:463-83.
- Song C, Lin A, De Jong Raf, Vandoolaeghe Erik, Kenis Gunter, Bosmans Eugene, Whelan Alex, Scharpe Simon, Maes Michael. Cytokines in detoxified patients with

chronic alcoholism without liver disease: increased monocytic cytokine production. *Biological Psychiatry*. Volume 45, Issue 9, May 1999, Pages 1212–1216.

- Song Z, Zhou Z, Deaciuc I, Chen T, McClain CJ. Inhibition of adiponectin production by homocysteine: a potential mechanism for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):867-79.
- Spach PI, Bottenus RE, Cunningham CC. Control of adenine nucleotide metabolism in hepatic mitochondria from rats with ethanol-induced fatty liver. *Biochem J*. 1982 Feb 15;202(2):445-52.
- Spadaro A, Luigiano C, De Caro G, Morace C, Tortorella V, Bonfiglio C, Pagano N, Consolo P, Alibrandi A, Ajello A, Ferrà O, Freni MA. Prognostic factors of survival in complicated viral and alcoholic cirrhosis without hepatocellular carcinoma. A retrospective study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2007 Dec;53(4):311-9.
- Spahr L, Garcia I, Bresson-Hadni S, Rubbia-Brandt L, Guler R, Olleros M, Chvatchko Y, Hadengue A. Circulating concentrations of interleukin-18, interleukin-18 binding protein, and gamma interferon in patients with alcoholic hepatitis. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):582-7 (a).
- Spahr L, Giostra E, Frossard JL, Bresson-Hadni S, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. Soluble TNF-R1, but not tumor necrosis factor alpha, predicts the 3-month mortality in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2004 Aug;41(2):229-34 (b).
- Stål P, Hulcrantz R. Iron increases ethanol toxicity in rat liver. *J Hepatol*. 1993 Jan;17(1):108-15.
- Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):357-73.
- Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stêpień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Oct;87(10):4602-6.
- Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge-drinking habit. *Stroke*. 2008 Dec;39(12):3179-84.

- Surendar J, Mohan V, Rao MM, Babu S, Aravindhana V. Increased levels of both Th1 and Th2 cytokines in subjects with metabolic syndrome (CURES-103). *Diabetes Technol Ther.* 2011 Apr;13(4):477-82.
- Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Saccomanno S, Bendia E, Benedetti A, Greenwel P. Intracellular signaling pathways involved in acetaldehyde-induced collagen and fibronectin gene expression in human hepatic stellate cells. *Hepatology.* 2001 May;33(5):1130-40.
- Szabo G, Wands JR, Eken A, Osna NA, Weinman SA, Machida K, Joe Wang H. Alcohol and hepatitis C virus--interactions in immune dysfunctions and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010 Oct;34(10):1675-86.
- Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol.* 1999 Nov-Dec;34(6):830-41.
- Tai ML, Goh KL, Mohd-Taib SH, Rampal S, Mahadeva S. Anthropometric, biochemical and clinical assessment of malnutrition in Malaysian patients with advanced cirrhosis. *Nutr J.* 2010 Jun 24;9:27.
- Taïeb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, Opolon P, Gougerot-Pocidalo MA, Poynard T, Chollet-Martin S. Blood neutrophil functions and cytokine release in severe alcoholic hepatitis: effect of corticosteroids. *J Hepatol.* 2000 Apr;32(4):579-86.
- Tang H, Sebastian BM, Axhemi A, Chen X, Hillian AD, Jacobsen DW, Nagy LE. Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Feb;36(2):214-22.
- Tanner AR, Bantock I, Hinks L, Lloyd B, Turner NR, Wright R. Depressed selenium and vitamin E levels in an alcoholic population. Possible relationship to hepatic injury through increased lipid peroxidation. *Dig Dis Sci.* 1986 Dec;31(12):1307-12.
- Tanno M.E., Ferreti S. Injuria hepatica por alcohol. Aspectos fisiopatológicos. *Anuario Fundación Dr. J.R. Villavicencio.* 2005. Nº 58-64.
- Tejera J, Santolaria F, González-Reimers E, Batista N, Jorge JA, Hernández-Nieto L. Alcoholic intake in a small rural village. *Alcohol Alcohol.* 1991;26(3):361-6.

- Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995 Oct 14;346(8981):987-90.
- Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Ann Epidemiol*. 2006 Mar;16(3):230-40. Epub 2005 Oct 17.
- Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol*. 2006 Mar-Apr;41(2):159-67.
- Thuluvath PJ, Triger DR. Evaluation of nutritional status by using anthropometry in adults with alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr*. 1994 Aug;60(2):269-73.
- Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW Jr, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*. 1997 Dec 11;337(24):1705-14.
- Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, Suehiro M, Kawanaka M, Yamada G. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;24(7):1276-83.
- Tremblay A, Buemann B, Thériault G, Bouchard C. Body fatness in active individuals reporting low lipid and alcohol intake. *Eur J Clin Nutr*. 1995 Nov;49(11):824-31.
- Trierweiler C, Blum HE, Hasselblatt P. The transcription factor c-Jun protects against liver damage following activated β -Catenin signaling. *PLoS One*. 2012;7(7):e40638.
- Trigueros, G. E., Comeche, L., Encuentra, Á. L., Zulueta, J. M., Garrido, F. G., Colina, F. (2007). Carcinoma broncogénico 2000-2001: características y supervivencia global. *Arch Bronconeumol*, 2007, vol. 43, p. 594-598.
- Tsuchishima M, George J, Shiroeda H, Arisawa T, Takegami T, Tsutsumi M. Chronic Ingestion of Ethanol Induces Hepatocellular Carcinoma in Mice Without Additional Hepatic Insult. *Dig Dis Sci*. 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]

- Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002 Feb 15;32(4):303-8.
- Turner RT, Aloia RC, Segel LD, Hannon KS, Bell NH. Chronic alcohol treatment results in disturbed vitamin D metabolism and skeletal abnormalities in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 1988 Feb;12(1):159-62.
- Udenigwe CC, Ramprasath VR, Aluko RE, Jones PJ. Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutr Rev.* 2008 Aug;66(8):445-54.
- Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989 Feb 16;320(7):409-15.
- Välimäki M, Salaspuro M, Härkönen M, Ylikahri R. Liver damage and sex hormones in chronic male alcoholics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1982 Nov;17(5):469-77.
- van Venrooij LM, de Vos R, Zijlstra E, Borgmeijer-Hoelen MM, van Leeuwen PA, de Mol BA. The impact of low preoperative fat-free body mass on infections and length of stay after cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Nov;142(5):1263-9.
- Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, Tarver C. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC Cancer.* 2010 May 26;10:238.
- Vaswani M, Rao RV. Biochemical measures in the diagnosis of alcohol dependence using discriminant analysis. *Indian J Med Sci.* 2005 Oct;59(10):423-30.
- Vidali M, Hietala J, Occhino G, Ivaldi A, Sutti S, Niemelä O, Albano E. Immune responses against oxidative stress-derived antigens are associated with increased circulating tumor necrosis factor-alpha in heavy drinkers. *Free Radic Biol Med.* 2008 Aug 1;45(3):306-11.
- Viitala K, Makkonen K, Israel Y, Lehtimäki T, Jaakkola O, Koivula T, Blake JE, Niemelä O. Autoimmune responses against oxidant stress and acetaldehyde-derived epitopes in human alcohol consumers. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000 Jul;24(7):1103-9.

- Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. *Rom J Gastroenterol.* 2003 Dec;12(4):297-302.
- Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, Meijer WT, van Rooij FJ, Grobbee DE, Witteman JC. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol.* 2002 Feb 15;155(4):332-8.
- Vonlaufen A, Wilson JS, Pirola RC, Apte MV. Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Res Health.* 2007;30(1):48-54.
- Wällberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, Lefvert AK, Rantapää-Dahlqvist S. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 May;29(5):875-82.
- Wang M, Zhu P, Jiang C, Ma L, Zhang Z, Zeng X. Preliminary characterization, antioxidant activity in vitro and hepatoprotective effect on acute alcohol-induced liver injury in mice of polysaccharides from the peduncles of *Hovenia dulcis*. *Food Chem Toxicol.* 2012 Sep;50(9):2964-70.
- Wang X, Li W, Lu J, Li N, Li J. Lipopolysaccharide suppresses albumin expression by activating NF-kappaB in rat hepatocytes. *J Surg Res.* 2004 Dec;122(2):274-9.
- Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke.* 1996 Jun;27(6):1033-9.
- Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Nov 1;14(21):6735-41.
- Wezeman FH, Juknelis D, Frost N, Callaci JJ. Spine bone mineral density and vertebral body height are altered by alcohol consumption in growing male and female rats. *Alcohol.* 2003 Aug-Oct;31(1-2):87-92.
- Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2006 May;8(3):264-80.

- WHO. ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines World Health Organization, Geneva, Switzerland (1992).
- Windham CT, Wyse BW, Hansen RG. Alcohol consumption and nutrient density of diets in the Nationwide Food Consumption Survey. *J Am Diet Assoc.* 1983 Apr;82(4):364-70, 373.
- Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2001 May;131(5):1401-4.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. Vol. 96. IARC; Lyon, France: 2010. pp. 3–1383.
- World MJ, Ryle PR, Thomson AD. Alcoholic malnutrition and the small intestine. *Alcohol Alcohol.* 1985;20(2):89-124.
- Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Folate deficiency in the alcoholic--its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol.* 1975 Mar;29(3):469-78.
- Wu CT, Lee JN, Shen WW, Lee SL. Serum zinc, copper, and ceruloplasmin levels in male alcoholics. *Biol Psychiatry.* 1984 Sep;19(9):1333-8.
- Wu D, Cederbaum A. Alcohol, Oxidative Stress and Free Radical Damage. *Alcohol Research and Health* 2003; 27: 277-284.
- Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2009 May; 29(2):141-54.
- Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004 Aug;4(8):583-94.
- Yamauchi M, Takamatsu M, Maezawa Y, Takagi M, Araki T, Satoh S, Toda And G, Saito S. Polymorphism of tumor necrosis factor-beta and alcohol dehydrogenase genes and alcoholic brain atrophy in Japanese patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 Jun;25(6 Suppl):7S-10S.
- You M, Rogers CQ. Adiponectin: a key adipokine in alcoholic fatty liver. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009 Aug;234(8):850-9.

- Young TA, Bailey SM, Van Horn CG, Cunningham CC. Chronic ethanol consumption decreases mitochondrial and glycolytic production of ATP in liver. *Alcohol Alcohol*. 2006 May-Jun;41(3):254-60.
- Yuan JM, Govindarajan S, Arakawa K, Yu MC. Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1009-17.
- Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*. 2002 Aug 1;33(3):337-49.
- Zhang F, Lu YF, Wu Q, Liu J, Shi JS. Resveratrol promotes neurotrophic factor release from astroglia. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012 Aug 1;237(8):943-8.
- Zhang X, Tachibana S, Wang H, Hisada M, Williams GM, Gao B, Sun Z. Interleukin-6 is an important mediator for mitochondrial DNA repair after alcoholic liver injury in mice. *Hepatology*. 2010 Dec;52(6):2137-47.
- Zhong W, Zhao Y, Tang Y, Wei X, Shi X, Sun W, Sun X, Yin X, Sun X, Kim S, McClain CJ, Zhang X, Zhou Z. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012 Mar;180(3):998-1007.
- Zhou JY, Jiang ZA, Zhao CY, Zhen Z, Wang W, Nanji AA. Long-term binge and escalating ethanol exposure causes necroinflammation and fibrosis in rat liver. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Feb;37(2):213-22.
- Zhou L, Conner KR, Phillips MR, Caine ED, Xiao S, Zhang R, Gong Y. Epidemiology of alcohol abuse and dependence in rural chinese men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Oct;33(10):1770-6.
- Zozulińska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*. 1999 Jan;42(1):117-8.