



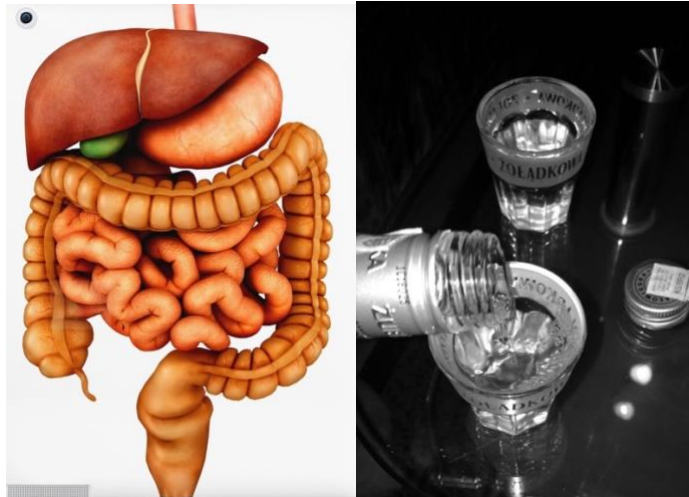
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

## **Fisiopatología digestiva derivada del consumo de alcohol.**

**Implicación de los antioxidantes en la prevención.**



**María del Carmen Maura Frende**





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**Facultad de Farmacia**

**Trabajo fin de grado**

**Grado en Farmacia**

# **Fisiopatología digestiva derivada del consumo de alcohol.**

## **Implicación de los antioxidantes en la prevención.**

Alumna: María del Carmen Maura Frende

Tutora: Dra. Olimpia Carreras Sánchez

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

Sevilla, febrero 2022

Revisión bibliográfica

## RESUMEN

El alcoholismo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población actual. El etanol es la primera droga de abuso de elección por la sociedad. Es una sustancia psicoactiva muy consumida, que provoca la depresión del sistema nervioso central y crea dependencia en sus consumidores, aunque actualmente, ha habido una disminución del consumo durante la pandemia por COVID-19.

El consumo de alcohol ocasiona un problema de salud en el organismo, y en particular en el hígado, que es el lugar donde principalmente se metaboliza. Inicialmente el daño puede cursar de forma asintomática, pero acaba derivando en una serie de patologías digestivas, entre ellas esta revisión bibliográfica se centra en el estudio de la esteatosis, esteatohepatopatías, fibrosis, cirrosis y cáncer hepático.

El mecanismo fisiopatológico por el que el alcohol produce estas patologías hepáticas es el estrés oxidativo, que implica un desequilibrio entre la producción de radicales libres (RL) o especies reactivas del oxígeno (ROS), y las defensas antioxidantes.

En esta revisión estudiaremos las diferentes patologías que puede sufrir el hígado como consecuencia del aumento de radicales libres tras el consumo de alcohol y como el empleo de los antioxidantes pueden prevenir o paliar dichas enfermedades. Para analizar la eficacia de la terapia antioxidante, se tomará como referencia de antioxidantes estudios sobre el Ácido Fólico y el Selenio, por ser dos antioxidantes naturales y formar parte de la línea de investigación de mi tutora. Estos estudios están basados en añadir suplementos de estas sustancias en la dieta de ratas que han sufrido previamente una intoxicación con alcohol de tipo *binge drinking*.

**Palabras clave:** alcohol, estrés oxidativo, antioxidantes, patologías hepáticas

## **ABSTRACT**

Alcoholism is one of the main reasons of morbidity and mortality nowadays. Ethanol is the first drug of abuse chosen by society. It is a commonly consumed psychoactive substance, which can lead to depression of the central nervous system and produces dependency in the consumers, despite the fact there has been a decrease in consumption during the current COVID-19 pandemic.

Alcohol consumption causes health problems in the organism, especially in the liver, where metabolism takes place. Initially the harm may be asymptomatic, but it ends up leading to several digestive pathologies. Among them, this bibliographical review focuses on the study of steatosis, steatohepatopathies, fibrosis, cirrhosis, and liver cancer.

The pathophysiological mechanism by which alcohol produces these liver pathologies is oxidative stress, which involves a mismatch between the free radicals (RL) production or reactive oxygen (ROS), and antioxidant defenses.

In this review, we will study the diverse pathologies that the liver can suffer as a result of the increase in free radicals after alcohol consumption and how the use of antioxidants can help to prevent and ease these diseases. In order to analyze the effectiveness of the antioxidant therapy, we will take as a reference of antioxidants studies on Folic Acid and Selenium, which are two natural antioxidants and are part of my mentor's research guideline. These studies are based on adding supplements of these substances to the diets of rats, who have already gone through alcohol intoxication of the type of *binge drinking*.

**Key words:** alcohol, oxidative stress, antioxidants, liver pathologies

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 El sistema digestivo.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 El alcohol.....</b>	<b>3</b>
<i>1.2.1 Definición de alcohol</i>	3
<i>1.2.2 Tipos de alcohol y bebidas alcohólicas</i>	4
<i>1.2.3 El consumo de alcohol</i>	5
<i>1.2.4 Metabolismo del alcohol</i>	7
<b>1.3 Antioxidantes.....</b>	<b>13</b>
<i>1.3.1. Definición</i>	13
<i>1.3.2. Tipos de antioxidantes</i>	13
<b>2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Enfermedades digestivas derivadas del consumo de alcohol.....</b>	<b>16</b>
<i>4.1.1 Esteatosis</i>	17
<i>4.1.2 Esteatohepatitis</i>	19
<i>4.1.3 Fibrosis</i>	21
<i>4.1.4 Cirrosis</i>	22
<i>4.1.5 Carcinoma hepatocelular</i>	25
<b>4.2 Antioxidantes en la prevención de patologías digestivas hepáticas derivadas del consumo del alcohol.....</b>	<b>27</b>
<i>4.2.1 Ácido fólico (AF)</i>	29
<i>4.2.2. Selenio (Se)</i>	30
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>33</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 El sistema digestivo

El sistema digestivo es el conjunto de órganos conectados entre sí que forman la principal vía de entrada hacia nuestro organismo de los líquidos y alimentos, los cuales, al descomponerlos, nos proporcionan los nutrientes y sustancias que las células de nuestro cuerpo emplean en forma de energía para poder llevar a cabo el normal desarrollo de sus funciones. Esto es lo que conocemos como digestión. El sistema digestivo también se encarga de descomponer los componentes no nutritivos de los alimentos en sustancias de desecho para que puedan ser excretadas.

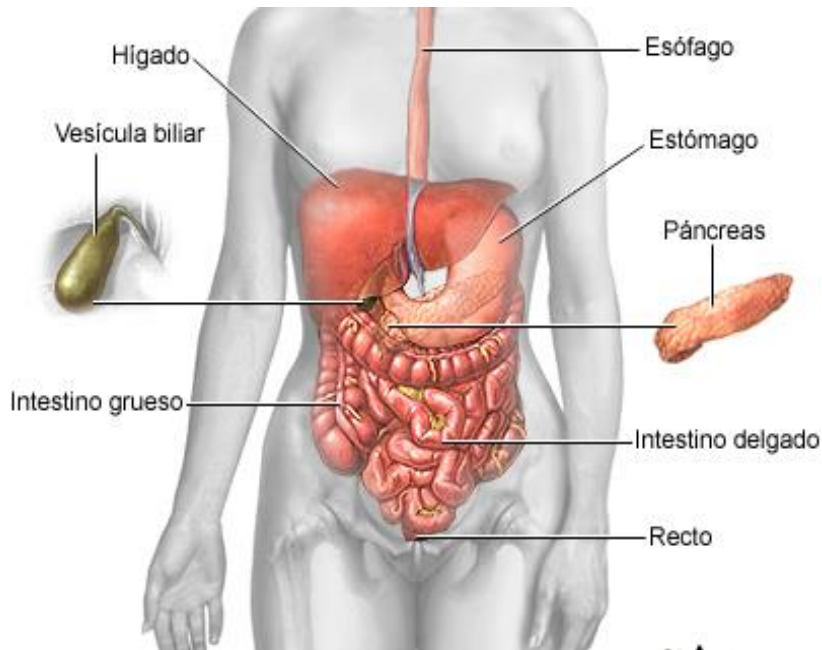
Está formado por el tubo digestivo y sus glándulas (**Figura 1**). El tubo digestivo, posee una longitud de 11 metros desde la boca hasta el ano, y está compuesto por un conjunto de órganos huecos como la boca, el esófago, el estómago, intestino delgado y grueso, así como el ano; y órganos sólidos que producen jugos que participan en la digestión, siendo estos órganos el hígado, el páncreas y la vesícula biliar. Otro componente del sistema digestivo que ayuda a la digestión son las bacterias que encontramos en él, la llamada flora intestinal o microbiota.

La digestión comienza en el momento que el alimento o líquido entra en la boca y se van transportando a través del tracto gastrointestinal mediante movimientos peristálticos de órgano en órgano, a medida que se van descomponiendo químicamente en partes más pequeñas mediante procesos físicos como la masticación, movimientos peristálticos y mezclado. Finalmente, por procesos químicos empleando los jugos digestivos como el ácido estomacal y las enzimas (NIDDK, 2018) (**Figura 2**).

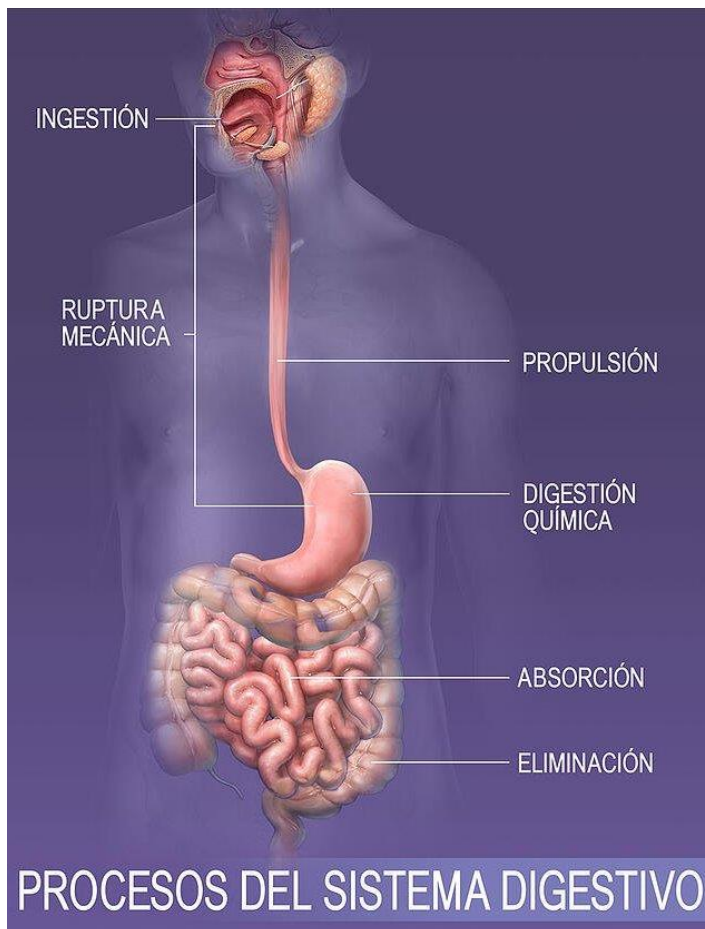
Una vez digeridos, el intestino delgado absorbe la mayor parte de los nutrientes y gracias al sistema circulatorio llega a todas las partes del cuerpo, en donde podrán ser usados o almacenados.

Además de ser la mayor vía de entrada para alimentos, el sistema digestivo también es una de las vías de entrada de bacterias, virus, microorganismos, medicamentos, patógenos clínicamente importantes, etc. El intestino es el mayor compartimento del sistema inmune, y está expuesto a antígenos continuamente. Los procesos inmunes que realiza el intestino están implicados en el control del desarrollo de enfermedades que se producen en otra parte del cuerpo (Mowat and Agace, 2014).





**Figura 1:** El sistema digestivo (imagen tomada de Hunterdon Healthcare <http://hhsnj.adam.com/content.aspx?productid=118&pid=6&gid=1090>)



**Figura 2:** Procesos del sistema digestivo (imagen tomada de Visible Body <https://www.visiblebody.com/es/learn/digestive/digestive-10-facts>)

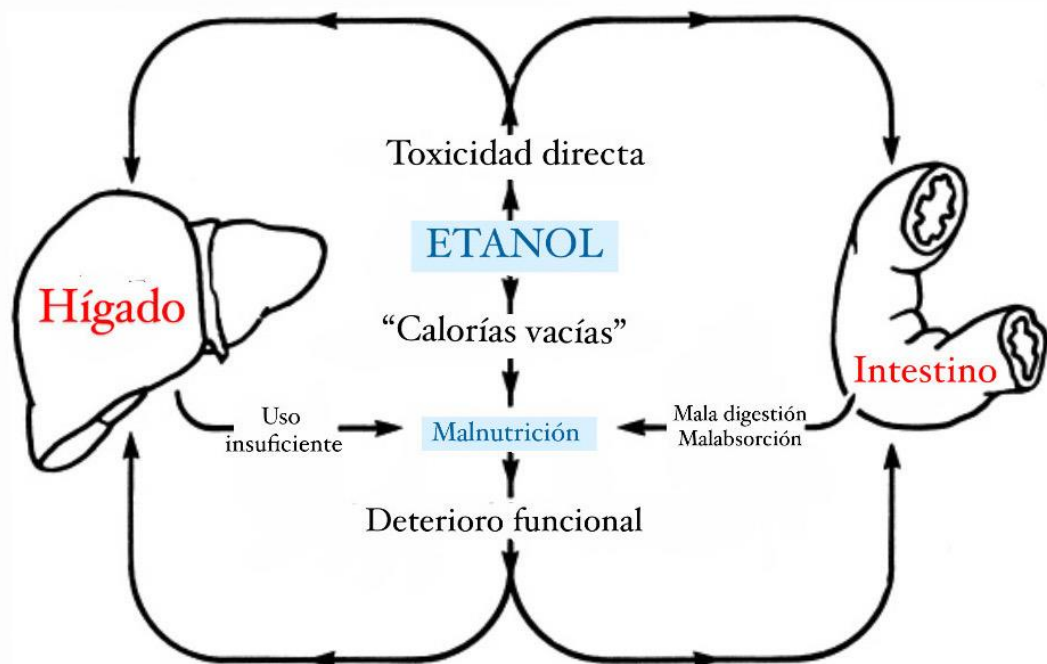
## 1.2 El alcohol

### 1.2.1 Definición de alcohol

El alcohol es definido según la Organización Mundial de la Salud, como “sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia” (OMS, 2018). Es la droga de abuso de primera elección por la sociedad, siendo un depresor del sistema nervioso central, es decir, ralentiza la actividad cerebral. Puede cambiar el estado de ánimo, autocontrol y comportamiento de la persona que lo consume, pudiendo causar además problemas a la hora de pensar con claridad o en la memoria. También afecta en la mayoría de los casos a la coordinación motora y al control físico (NIH: Instituto Nacional sobre el Abuso del Alcohol y Alcoholismo, 2021).

El etanol es un compuesto con un alto valor energético 7,1 kcal (29,7 kJ) por gramo. En general, en alcohólicos el etanol representa la mitad de la ingesta calórica, desplazando y degradando los nutrientes y vitaminas, provocando desnutrición (**Figura 3**) (Lieber, 2004).

Podemos diferenciar dos tipos de desnutrición en pacientes alcohólicos. En primer lugar, la desnutrición primaria, que es el resultado de que el etanol reemplace a otros nutrientes en la dieta, provocando una reducción de ingesta de otros alimentos. Como el alcohol no posee nutrientes esenciales se considera una fuente de energía de “calorías vacías”. Por otro lado, la desnutrición secundaria se produce cuando la dieta presenta los nutrientes adecuados pero una malabsorción derivada de complicaciones intestinales, alterando así el metabolismo de los nutrientes (Lieber, 2004).



**Figura 3:** Interacción de la toxicidad directa del etanol con la desnutrición resultante de deficiencias primarias o secundarias. La desnutrición secundaria puede ser causada por mala digestión y malabsorción o deterioro de la utilización debido a una disminución de la activación o una mayor degradación de los nutrientes. La toxicidad directa del etanol y la desnutrición (primaria o secundaria) pueden afectar la función y la estructura del hígado y el tracto gastrointestinal (Imagen modificada de Lieber, 2004).

### 1.2.2 Tipos de alcohol y bebidas alcohólicas

Químicamente hablando llamamos alcohol a todos los compuestos orgánicos conformados por un grupo hidroxilo (OH<sup>-</sup>). Según esta definición podemos diferenciar varios tipos de alcoholes: alcohol etílico, metanol, butanol, alcohol isopropílico y alcohol absoluto. Siendo todos estos tóxicos y el único que es apto para el consumo humano es el alcohol etílico (etanol), que es el empleado en las bebidas alcohólicas.

Se diferencian dos clases bebidas alcohólicas dependiendo si el alcohol es obtenido por fermentación de la fruta, o por destilación:

- Fermentadas: A este grupo pertenecen la cerveza, el vino, la sidra, etc. Se obtienen de un líquido azucarado proveniente de una fruta o algún grano, y un microorganismo (por ejemplo, levaduras) que procesan y transforman el azúcar en alcohol.
- Destiladas: En este grupo encontramos bebidas como la ginebra, ron, vodka, whisky, etc. Estas bebidas tienen como base un alcohol fermentado que es transformado en un producto con una cantidad de alcohol más elevada, pero menores propiedades nutricionales. Esta transformación se hace mediante un proceso de destilación, en la que se calienta el líquido fermentado hasta el punto de ebullición, evaporándose y pasando a un nuevo recipiente donde encontramos el alcohol con mayor pureza.

### *1.2.3 El consumo de alcohol*

El hombre dispone de bebidas alcohólicas desde finales del mesolítico. Hay constancia del uso de bebidas como el vino y la cerveza aproximadamente sobre los años 4.000 a.C. en regiones como Mesopotamia, Egipto y China. Antiguamente, se empleaban en ceremonias religiosas o rituales. Aunque pronto traspasó esta barrera, y empezó a utilizarse en otros ámbitos, así encontramos en el Código de Hammurabi las leyes que regulaban la venta y consumo de la cerveza.

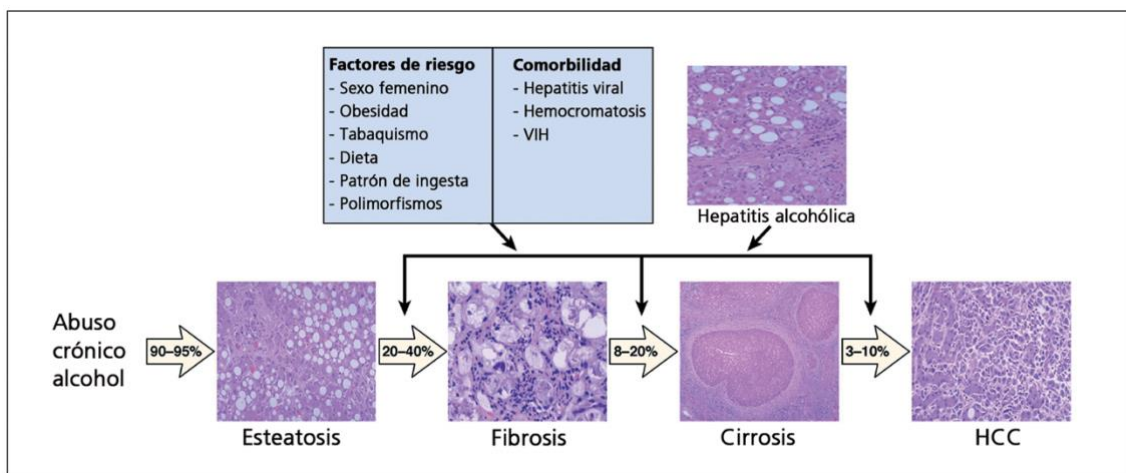
En el siglo IX, se descubre la técnica de destilación, con la cual se obtienen bebidas de mayor graduación, aumentando así sus efectos tóxicos (Díez Hernández, 2003).

Podemos definir alcoholismo como “enfermedad que se distingue por el consumo de alcohol de forma aguda o crónica”, siendo uno de los principales problemas de la salud pública mundial, ya que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población actual económicamente activa.

El **alcoholismo agudo** es una de las principales causas de fallecimiento en jóvenes y adultos, la primera causa directa en accidentes de tránsito, violencia y ausencia laboral. Todo esto podemos reducirlo a pérdidas materiales y humanas, afectando directamente a la economía familiar y a la del país.

El **alcoholismo crónico** es una de las causas más importante causante de enfermedades hepáticas (**Figura 4**). Podemos distinguir este daño hepático en tres niveles, según afecten histológicamente:

- Hígado graso: en el que se produce una acumulación de ácidos grasos en el hepatocito, pudiendo ser reversible.
- Hepatitis alcohólica: también es reversible y está caracterizada por la inflamación y la necrosis del tejido hepático
- Cirrosis hepática: en esta la esclerosis pericentral en el lobulillo hepático ya es existente, encontrando grandes zonas de fibrosis y necrosis (Hernández-Rodríguez et al., 2014).

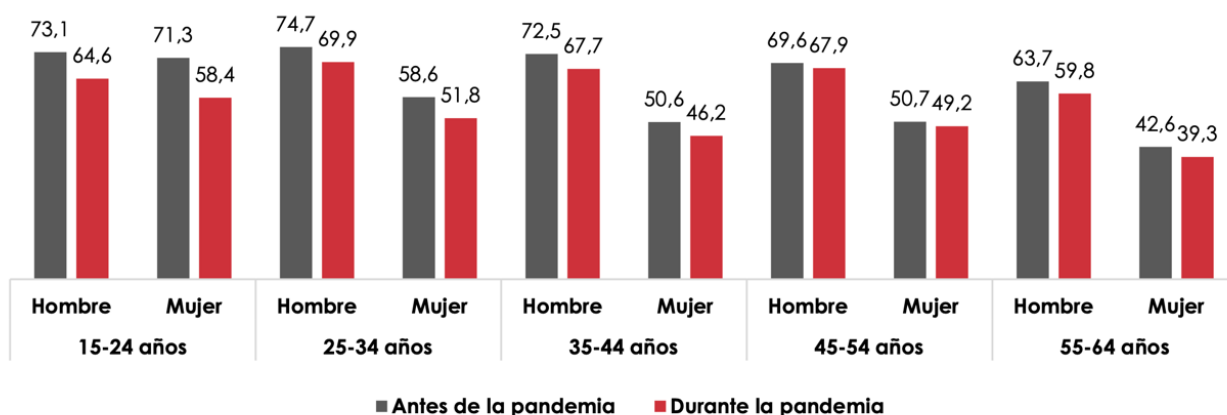


**Figura 4:** Espectro de la hepatitis alcohólica y sus factores de riesgo y comorbilidad. HCC: Carcinoma hepatocelular. Imagen tomada de Lanzarte et al., 2016.

Actualmente, el consumo es muy variado según las diferentes culturas, pero en todas ellas se observa que a su vez también depende de variables como la edad, el estatus social, etc. (Díez Hernández, 2003).

Durante los años 2019/2020, en España, el 93% de la población española de edad comprendida entre 15 y 64 años, declara haber consumido bebidas alcohólicas a lo largo de su vida. Analizando el consumo de alcohol durante el 2019, más del 77% de este grupo de la población, declara haber tomado alcohol durante los 12 meses previos a una encuesta desarrollada por el Plan Nacional Drogas (PND, 2019), esta cifra ha aumentado respecto a los datos obtenidos en 2017 (75,2%). Por otro lado, los datos obtenidos de personas entre 15-64 años durante los meses previos a la pandemia provocada por la Covid-19 (desde enero a marzo de 2020), muestran que la prevalencia del consumo de alcohol fue del 62%, siendo mayor el consumo en hombres (70,6%) que en mujeres (53,4%). Estos

datos disminuyen estadísticamente durante la pandemia, mujeres (48,3%) y hombres (66,2%) (Plan Nacional de Drogas, 2019 y Plan Nacional de Drogas, 2020) (**Figura 5**).



**Figura 5:** Prevalencia del consumo de bebidas alcohólicas antes y durante la pandemia por Covid-19 en la población de 15 a 64 años, según edad y sexo (%). España 2020 (Imagen tomada del Plan Nacional de Drogas de España (OEDA), 2020)

Respecto al consumo diario de alcohol, en 2019 se obtuvo que el 8,8% de la población española lo realizaba (Plan Nacional de Drogas, 2019). Durante la pandemia, en los últimos 30 días antes de la realización de la encuesta, el 9,4% de la población realizó un consumo diario de bebidas alcohólicas, siendo mayor el porcentaje en hombres que en mujeres y en el rango de edad de 55-64 años (Plan Nacional de Drogas, 2020).

#### 1.2.4 Metabolismo del alcohol

El conocimiento del metabolismo del alcohol es un requisito necesario previo antes de considerar sus efectos diversos. La vía oral es la principal vía de entrada al organismo del etanol, este es una sustancia liposoluble e hidrosoluble, por lo que se puede difundir en los líquidos biológicos. Una vez ingerido, el alcohol, es absorbido rápidamente y casi por completo en el intestino delgado (80%) y en menor parte (20%) en el estómago. Luego, gracias a la sangre es distribuido a todos los tejidos y líquidos del cuerpo en proporción a su contenido de agua relativo (Cederbaum, 2013).

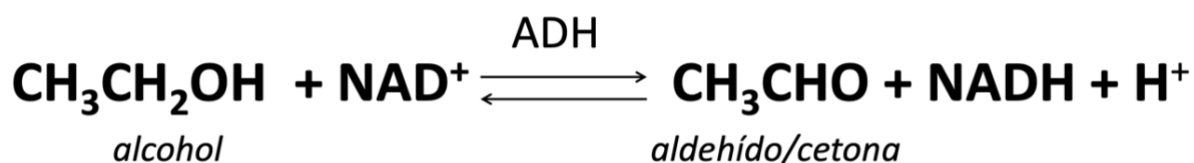
Posteriormente el 90% es metabolizado por el hígado y solo el 2% es eliminado por los pulmones, los riñones y el sudor sin sufrir ninguna transformación (Aragón et al., 2002), aunque puede alcanzar hasta un 10% si la cantidad ingerida es muy alta.

Cabe destacar que hay una producción endógena de alcohol de aproximadamente 3 gramos diarios, formados por fermentación en la microbiota intestinal. Este pasa a la sangre hasta el hígado donde es metabolizado a acetaldehído rápidamente (Paquot, 2019). Como hemos comentado antes, el alcohol es metabolizado principalmente en el hígado, donde es transformado, fundamentalmente por oxidación, en acetaldehído. Aunque este también puede ser degradado en pequeñas cantidades por el estómago, ya que contiene una de las enzimas importante en el metabolismo del alcohol, la alcohol deshidrogenasa (ADH), en un proceso conocido como metabolismo del primer paso.

Existen tres sistemas enzimáticos en los hepatocitos que pueden realizar esta reacción, estos son:

1) Alcohol Deshidrogenasa (ADH):

Este proceso está regulado por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) que cataliza la conversión reversible de cada alcohol a su respectivo acetaldehído y/o cetona, utilizando como cofactor la nicotinamida (NAD) (Aragón et al., 2002) (**Figura 6**). La enzima ADH está ubicada en el citosol de las células de nuestro organismo, aunque mayoritariamente la encontramos en los hepatocitos. Esta vía, es la predominante, ya que necesita concentraciones muy bajas de alcohol para ser activada (Paquot, 2019), y es la responsable del 80% del metabolismo del etanol (Pérez-Ponce et al., 2017).



**Figura 6:** Esquema general del metabolismo del alcohol por la vía ADH (imagen de propia elaboración a través de la información obtenida del NCBI (Centro Nacional para la Información Biotecnológica)).

Además, las ADHs poseen más funciones, entre las que encontramos la eliminación de alcoholes y cetonas que se han formado de manera endógena, el metabolismo de catecolaminas y la oxidación de ácidos grasos (Murillo, 1999).

## 2) Sistema Microsomal Oxidativo de Etanol (MEOS P450 (CYP2E1)):

Este sistema posee una menor eficacia que la vía de ADH, representando el 10% del metabolismo del etanol. Por lo tanto, en bebedores moderados contribuye de menor manera, aunque juega un importante papel cuando la ingesta de alcohol es crónica o cuando se produce en grandes cantidades y si la vía de la ADH está saturada (Jiang et al., 2020).

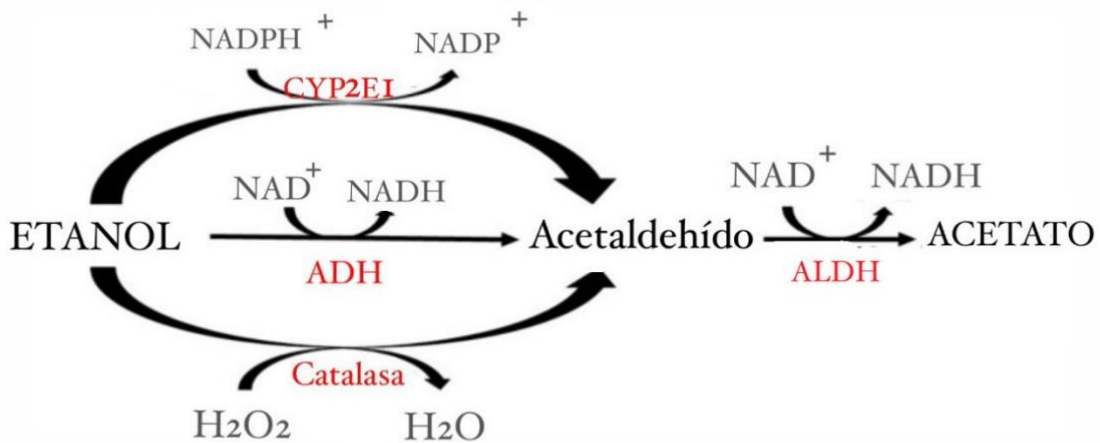
El sistema MEOS depende de la familia del citocromo P450, específicamente de la subfamilia IIE. Esta enzima está codificada por el gen CYP2E1 (Murillo, 1999). A mayor cantidad de alcohol en el organismo, el gen CYP2E1 realizará la transcripción a mayor velocidad (Jiang et al., 2020). Esta enzima CYP2E1 realiza una oxidorreducción, para la cual es necesario el empleo de NADPH (**Figura 7**). Realizando así su función principal de metabolizar el etanol en acetaldehído en el retículo endoplásmico de los hepatocitos mientras que el oxígeno se reduce a agua. A lo largo de este proceso se forman productos intermediarios del oxígeno como son los radicales libres: peróxido de hidrógeno y superóxido y el anión superóxido. Estos estarán implicados en el estrés oxidativo que causarán daño hepático (Murillo, 1999).

## 3) Catalasa:

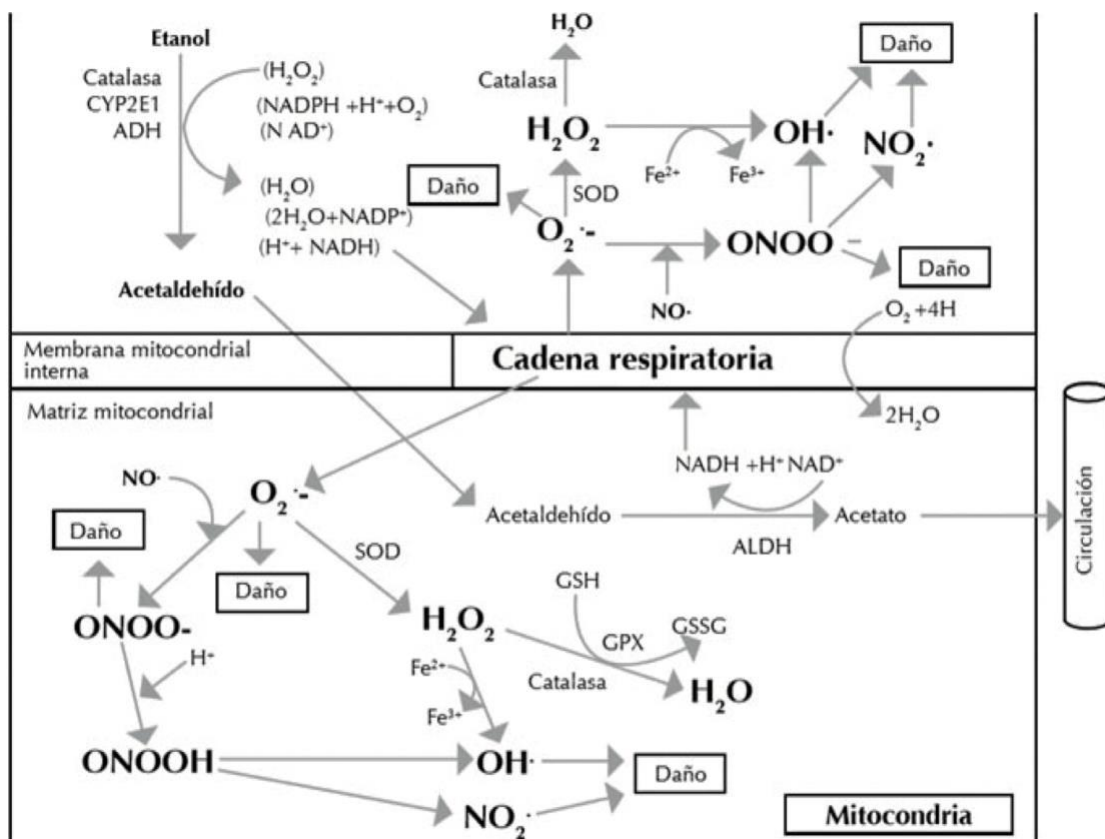
La catalasa (CAT) es un complejo enzimático tetramérico que posee un grupo hemo, en cada una de sus cuatro subunidades, capaz de oxidar el etanol en presencia de peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ) (**Figura 7**). Este complejo se encuentra en los peroxisomas y mitocondrias y se expresa a altos niveles en los hepatocitos. Fisiológicamente es la vía con un papel más insignificante, ya que así se metaboliza menos del 5% del alcohol. En este caso, el etanol actúa como donante de electrones en la reducción del  $H_2O_2$  en oxígeno y agua (Dinis-Oliveira, 2016).

Esta enzima se emplea como biomarcador del consumo crónico de alcohol.





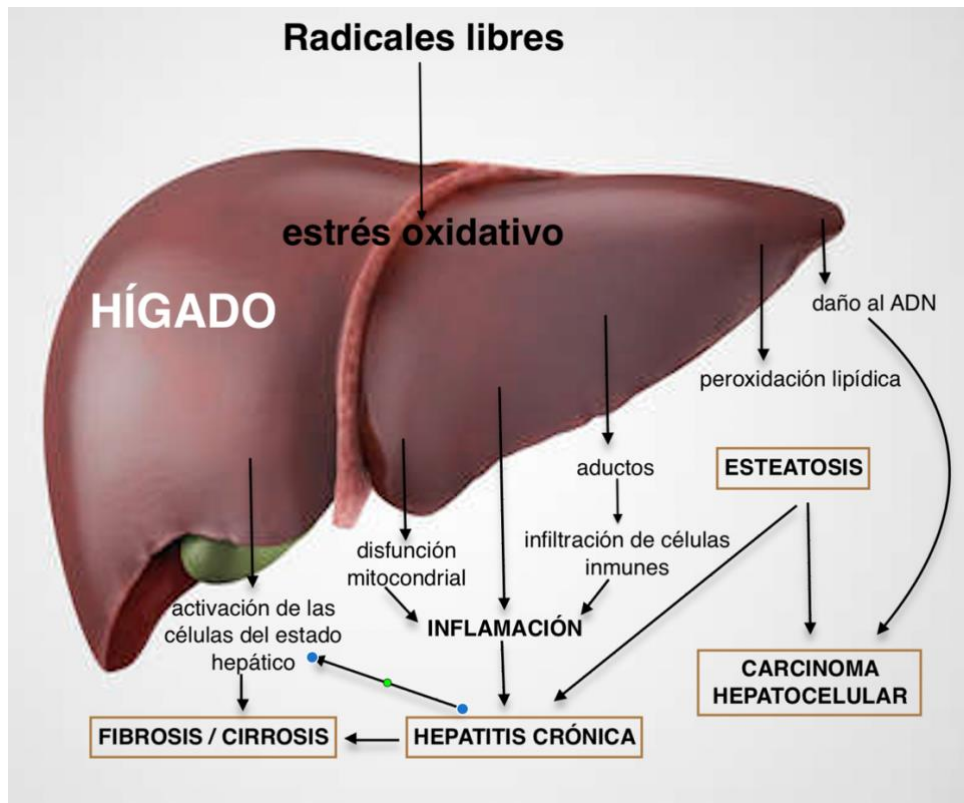
**Figura 7:** Las principales vías de formación de acetaldehído después de la ingestión de alcohol, alcohol deshidrogenada (ADH), citocromo P450 2E1 (CYP2E1), catalasa y aldehído deshidrogenasa (ALDH). Se demuestran con sus cofactores y sustratos. Imagen modificada de Jiang et al., 2020.



**Figura 8:** Esquema de la producción de especies reactivas derivadas del nitrógeno y del oxígeno a consecuencia del metabolismo oxidativo del etanol en el hepatocito. Imagen tomada de Díaz Soto y Calderín-Miranda, 2020.

Estas vías pueden generar acetaldehído tras la ingesta de alcohol, que es metabolizado rápidamente. El acetaldehído tiene la capacidad de alterar las funciones celulares, esto depende de la formación de acetaldehído y de la actividad enzimática. Los individuos con alta actividad en estas enzimas, sobre todo CYP2E1, son susceptibles a daño hepático por una mayor exposición al acetaldehído. Además, el cambio en el estado redox del alcohol durante su metabolismo y eliminación también puede ser dañino provocando radicales libres (Jiang et al., 2020). Posteriormente, el acetaldehído entra en la mitocondria donde se oxida dando lugar a acetato y agua. Este proceso está mediado por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH) mitocondrial (**Figura 7 y 8**). En ambos pasos, es fundamental el dinucleótido de nicotinamida adenina ( $\text{NAD}^+$ ) para aportar la energía necesaria para la conversión, que ocurre cuando el  $\text{NAD}^+$  es transformado en  $\text{NADH} + \text{H}^+$  (Verster et al., 2019). Al abandonar el hígado el acetato se convierte en acetilcoenzima A (acetil-CoA), la cual será metabolizada en la mitocondria y se produce finalmente dióxido de carbono y agua.

El metabolismo del alcohol provoca severas consecuencias, no solo a nivel hepático, sino en multitud de tejidos del organismo, mediante varios mecanismos fisiopatológicos como la generación de acetaldehído, la formación de aductos, la lesión mitocondrial, las alteraciones de la membrana celular y el estrés oxidativo (**Figura 9**) (Molina y Nelson, 2018). Los aductos son el resultado de la asociación de una serie de compuestos altamente reactivos que provienen del metabolismo del etanol y del estrés oxidativo y son capaces de unirse a un gran número de residuos proteicos. Estos aductos se encuentran en las mismas áreas del cerebro en las que se han encontrado alteraciones funcionales y estructurales en personas que consumen etanol de forma crónica (Díaz Soto y Calderín-Miranda, 2020).



**Figura 9:** Esquema de las modificaciones metabólicas en el hígado provocadas por el estrés oxidativo (Imagen tomada de Médica captación <https://diplomamedico.com/anatomia-de-higado-4/> y esquema de propia elaboración).

La ingesta crónica de grandes concentraciones de alcohol puede provocar estrés oxidativo, que se obtiene de la formación, a partir del metabolismo del alcohol, de radicales libres en exceso, acetaldehído, oxidación de proteínas y lípidos y sus productos altamente reactivos. Este estrés oxidativo (y también nitrosativo) en el hepatocito puede desencadenar la muerte de dicha célula, el tejido en el que se encuentra e incluso el organismo.

Algunos de los factores involucrados en la generación del estrés oxidativo provocado por el metabolismo del alcohol son:

- Los cambios intracelulares del estado redox.
- La hipoxia celular, por alteraciones en el metabolismo redox que afectan la producción de ATP y el consumo de oxígeno en la mitocondria (Díaz Soto y Calderín-Miranda, 2020).

Esta alteración del equilibrio redox, mitocondrial y citoplasmática, como consecuencia metabólica de la oxidación del etanol, provoca una alta generación de radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno, en la cadena respiratoria principalmente. La producción de estos puede sobrepasar las defensas antioxidantes y ocasiona el llamado estrés oxidativo junto con estrés nitrosativo, ambos capaces de dañar a todos los componentes macromoleculares de la célula y provocando así su muerte mediante el mecanismo de la apoptosis (**Figura 8**) (Díaz Soto y Calderín-Miranda, 2020). Por lo tanto, las células han desarrollado diferentes mecanismos de protección que previenen la formación de estos radicales o promueven su detoxificación (Hernández-Rodríguez et al., 2014).

### **1.3 Antioxidantes**

#### *1.3.1. Definición*

Estructura molecular capaz de evitar o prevenir la oxidación de otra molécula. Esto puede ocurrir por la interacción y la estabilización de especies reactivas o transformando estas especies en configuraciones más estables y con una reducida reactividad.

Representan un grupo de elementos con función homeostática muy importante, como el control de la concentración fisiológica de radicales libres, haciendo que permanezcan bajo sus umbrales citotóxicos (Hernández-Rodríguez et al., 2014). Ya que, si estos superan dicho umbral, se desencadena el estrés oxidativo produciendo enfermedades que se propagan por el organismo (Alkadi, 2020).

Algunas de estas enfermedades como la esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis hepática y carcinoma hepático se estudiarán en el apartado de Resultados y Discusión, ya que un factor predominante para que se produzcan dichas patologías es el consumo de alcohol.

#### *1.3.2. Tipos de antioxidantes*

Podemos clasificar los antioxidantes según su naturaleza:

- Biológicos: Estos a su vez pueden dividirse en dos grupos de moléculas:
  - i) Con estructura compleja y elevado peso molecular. En este grupo se encuentran las enzimas. Son el grupo más importante.

- ii) De tamaño y peso molecular menor. Entre estos se encuentran las vitaminas E y C, ácido úrico, glutatión reducido (GSH) y carotenos.
- Sintéticos (Hernández-Rodríguez et al., 2014).

## **2. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN**

El consumo de alcohol es un problema actual presente en la sociedad. Es una conducta que cada vez está más incorporada en la sociedad, y, por lo tanto, aumenta el número de personas que incorporan esta sustancia a su organismo y asumen riesgos, entre los cuales encontramos diferentes patologías digestivas, principalmente en el hígado, que es el órgano donde se produce mayoritariamente el metabolismo del alcohol. Los principales objetivos de esta revisión son:

En primer lugar, estudiar las principales patologías digestivas causadas por el consumo de alcohol: esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular observando la relación que hay entre las dosis de etanol ingeridas y estas patologías, revisando los mecanismos por los que el alcohol provoca dichas patologías digestiva, así como determinar qué antioxidantes pueden participar en la prevención de estas enfermedades. Dentro de este objetivo nos proponemos objetivos parciales en los que definiremos cada una de las enfermedades provocadas por el alcohol, analizar cuál de los mecanismos fisiopatológicos se relaciona con la enfermedad en cuestión y valoraremos el empleo de antioxidantes para la prevención de dichas patologías digestivas, para ello veremos algunos ejemplos empleados en estudios de hepatoprotección en animales.

Un segundo objetivo a tratar en esta revisión es concienciar a la sociedad que un uso inadecuado de alcohol es perjudicial para el organismo, porque algunos efectos son solo visibles a largo plazo. Por lo que hay que hacer un consumo de alcohol responsable, ya que, aunque este socialmente aceptado, las bebidas alcohólicas son una droga.

### 3. METODOLOGÍA

La elaboración de la presente revisión bibliográfica se ha basado en la recogida de información desde septiembre a diciembre de 2021. Para ello se han utilizado diferentes bases de datos, artículos científicos, portales de búsqueda en internet, etc.

La estrategia seguida en esta búsqueda se basó en realizar en primer lugar una exhaustiva lectura de varios documentos para adquirir una idea general sobre el tema y poder desarrollar el índice de búsqueda. En esta búsqueda, se ha intentado recopilar la información de los artículos de mayor actualidad, utilizando en primer lugar un margen de 5 a 10 años, aunque este margen ha tenido que ser aumentado en los casos requeridos por la búsqueda.

Los documentos bibliográficos seleccionados en su mayoría se encuentran en inglés o en español. Por lo que, para poder entenderlos mejor se han empleado diccionarios como WordReference y traductores como Reverso.

La búsqueda ha sido realizada a través de palabras clave (como por ejemplo: ‘‘liver disease’’, ‘‘ethanol’’, ‘‘metabolism’’, ‘‘oxidative stress’’, ‘‘antioxidants’’) conectadas a través de los operadores booleanos ‘‘AND y OR’’ en bases de datos de carácter científico, destacando entre ellas PubMed, Medline, Google Académico, SciFinder y Scopus, su acceso ha sido posible gracias a la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (<https://fama.us.es>). Por otro lado, se ha obtenido información complementaria de sitios web como las páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el Portal del Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad, las cuales han sido referenciadas. Por último, también han sido utilizados varios TFG, dirigidos por mi tutora sobre el tema de alcoholismo, como guía.

Conforme se avanzaba, para que la búsqueda fuera más específica se han ido realizando diferentes combinaciones de palabras clave según los diversos apartados.

Respecto a las figuras y tablas que aparecen, la mayoría son adaptadas o de propia elaboración a partir de la información obtenida de los artículos empleados.

Finalmente, he de destacar que, la bibliografía de este trabajo consta de todos los artículos, revistas y toda la información utilizada y obtenida de páginas web. La elaboración de esta bibliografía ha sido realizada con ayuda del programa Mendeley. Enumerando todas las referencias siguiendo un orden alfabético según las especificaciones de la normativa de tipo Vancouver. En aquellas referencias que coincidían en el primer autor, han sido ordenadas según otro criterio, por orden de año de publicación.

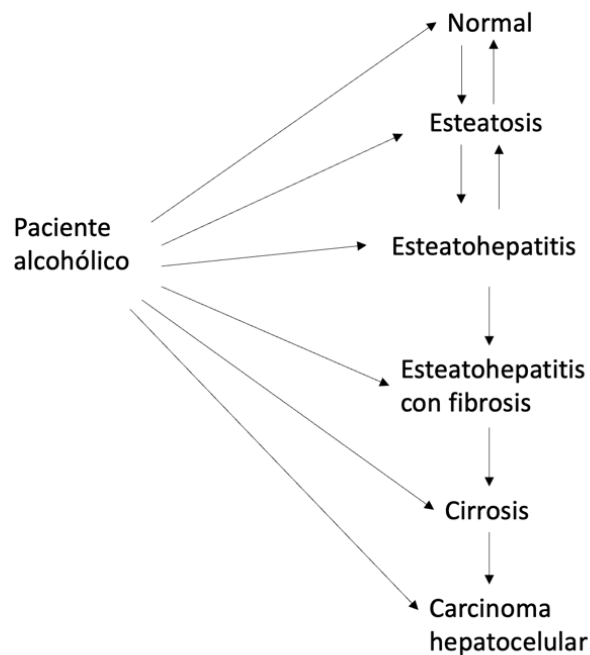
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Enfermedades digestivas derivadas del consumo de alcohol

La Organización Mundial de la Salud estimó en 2011 que el uso nocivo del alcohol representa el tercer factor de riesgo de discapacidad y enfermedad en el mundo, siendo el causante de sesenta lesiones y enfermedades y una causa concurrente de otras doscientas (Rocco et al., 2014). El alcoholismo provoca la muerte de tres millones de personas cada año, representando el 5,3% del total de defunciones anuales (Solís Alcívar et al., 2020). La mayor parte del metabolismo del etanol tiene lugar en el hígado, por lo tanto, como consecuencia éste es el órgano que sufre mayores daños tras el consumo de alcohol. El etanol actúa perturbando el equilibrio de la homeostasis de las proteínas hepáticas, provocando así una acumulación de proteínas intracelulares debido a la interrupción del catabolismo de las proteínas del hígado (Terrence y Donohue, 2009).

El hígado no es el único órgano en el que tiene lugar el metabolismo del alcohol, otra parte también tiene lugar en el intestino, en el estómago y en el páncreas entre otros, que también pueden verse afectados. En el intestino se produce disbiosis, que es la alteración de la microbiota intestinal (Patel et al., 2015). Los daños provocados en el estómago pueden derivar en enfermedades como la gastritis, que es la inflamación de la mucosa de este órgano.

Se ha postulado que el etanol y sus productos bioactivos son toxinas que ejercen su efecto no solo en el hígado, si no también en el páncreas por un mecanismo parecido, dañando las células acinares y desencadenando una necrosis que conduce a una atrofia y fibrosis, produciéndose así la patología conocida como pancreatitis crónica alcohólica (Rocco et al., 2014). En la **Figura 10**, se describen las enfermedades digestivas hepáticas que abordaremos en esta memoria, entre las cuales destacamos: la esteatosis, la esteatohepatitis, la fibrosis y cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular.



**Figura 10:** Esquema de las diferentes patologías que puede sufrir el hígado y el orden entre ellas en las que pueden desarrollarse. Imagen de propia elaboración a partir de referencias citadas (Barba Evia, 2008) y (Poniachik, 2002).

#### 4.1.1 Esteatosis

La esteatosis hepática consiste en la acumulación excesiva de grasa (en forma de triglicéridos) en los hepatocitos por consecuencia del daño hepático (Sánchez Hernández y Fernández Seara, 2005) (**Figura 11**). Podemos diferenciar cuatro tipos de esteatosis según como afecten al parénquima hepático:

- Esteatosis hepática simple o de clase 1: por acumulación de triglicéridos en los hepatocitos.
- Esteatohepatitis o de clase 2: es una forma de esteatosis con inflamación lobulillar.
- Esteatosis de clase 3: consiste en esteatosis y degeneración balonizante. La degeneración balonizante es producida por un edema intracelular que provoca la destrucción de los núcleos de las células, conservando las paredes. Estas células aumentan su tamaño, se necrosan y termina formando una ampolla.
- Esteatosis más degeneración balonizante más cuerpos hialinos de Mallory o de clase 4: presenta fibrosis (Barba Evia, 2008).



Principalmente hay dos tipos de afecciones asociadas con la esteatosis hepática:

- La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, siglas en inglés)
- Enfermedad del hígado graso alcohólico (AFLD) (Idilman et al., 2016).

La esteatosis hepática alcohólica se observa con bastante frecuencia en pacientes alcohólicos que tienen malos hábitos alimenticios, ya que su principal causa es que se produce una desregulación del metabolismo lipídico, formándose así el acúmulo de grasas en el hepatocito (Cancino-Mesa et al., 2020).

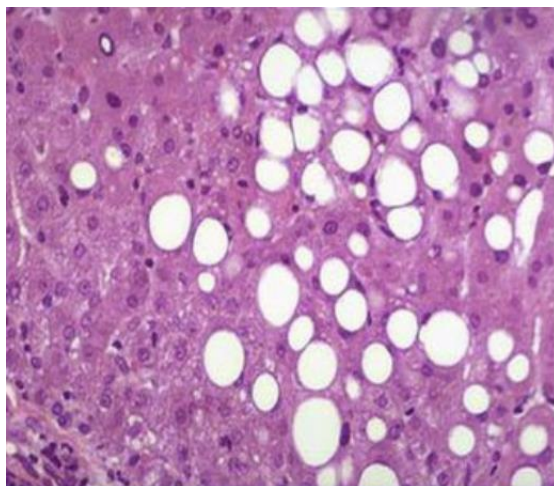
Esta enfermedad se produce cuando el etanol es metabolizado a través de la vía de la catalasa, que tiene como producto final ésteres etílicos de ácidos grasos (fatty acid ethyl esters, FAEE). Estos FAEE son utilizados como biomarcadores del consumo crónico de alcohol (Rocco et al., 2014). La elevación de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (GOT) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) son indicadores de un consumo excesivo reciente de alcohol (Crabb et al., 2020).

Aunque es muy difícil definir de manera individual el límite de susceptibilidad, se ha demostrado, que una ingesta diaria de 20 gramos de alcohol, lo que corresponde a 2 UBE (Unidad de Bebida Estándar, que en España es equivalente a 10 gramos de alcohol), puede producir esteatosis en hombres. En mujeres la ingesta de etanol diaria sería de 10 gramos (1 UBE), aproximadamente. Aunque, por otro lado, si el paciente presentara sobrepeso, obesidad o diabetes, la ingesta de alcohol que produce la esteatosis sería menor (Poniachik, 2002).

Esta patología puede cursar de forma asintomática, aunque un gran número de pacientes presentan fatiga, coloración amarilla, pesadez, malestar abdominal en la parte superior derecha y sugestivos de hepatomegalia (Cancino-Mesa et al., 2020). Pueden encontrarse con el hígado palpablemente agrandado en ausencia de ictericia o estigmas de enfermedad hepática avanzada (Crabb et al., 2020).

Para identificar esta patología se emplea la resonancia magnética (MRI) y la tomografía computarizada del hígado, siendo la resonancia magnética más precisa, cuantificando la grasa hepática (Crabb et al., 2020).

El tratamiento de esteatosis hepática alcohólica consiste en evitar el consumo de alcohol y prestar atención a la NAFLD, incluyendo, por tanto, nuevos hábitos en el estilo de vida que abordan la obesidad, el consumo de alcohol y la actividad física. Esta enfermedad alcohólica es reversible cediendo el consumo de etanol (Crabb et al., 2020).



**Figura 11:** Histología de la esteatosis hepática (hígado graso). Imagen tomada de <https://slideplayer.es/slide/17197338/>

#### 4.1.2 *Esteatohepatitis*

Podemos definir esta patología como la inflamación del hígado junto a la acumulación de grasa en los hepatocitos (esteatosis) (**Figura 12**). Los pacientes afectados son personas obesas, diabéticas o que poseen otros factores que ejercen presión sobre el hígado. Cuando sumamos el factor alcohólico a estas condiciones observamos que estas lesiones se producen con mayor frecuencia (Poniachik, 2002).

A menudo, los informes no hacen distinción entre la esteatohepatitis y la hepatitis alcohólica, pero esta diferenciación es esencial para describir y observar el curso clínico de la patología y las diferentes opciones de tratamiento que puedan realizarse (Rolf Teschke, 2018).

Existen dos tipos de esteatohepatitis, la alcohólica y la no alcohólica (EHNA). Ambas cursan principalmente con el mismo cuadro clínico, por lo tanto, para poder diferenciarlas hay que realizar un estudio de cuantificación de ingesta alcohólica previa al desarrollo de la patología. El límite establecido para definir la esteatosis hepática alcohólica es a partir de 40 gramos del alcohol a la semana (Poniachik, 2002). Siendo la prevalencia de dicha patología del 3 al 5% y una incidencia de dos pacientes nuevos de cada cien personas en un año (Gallego-Durán et al., 2013).

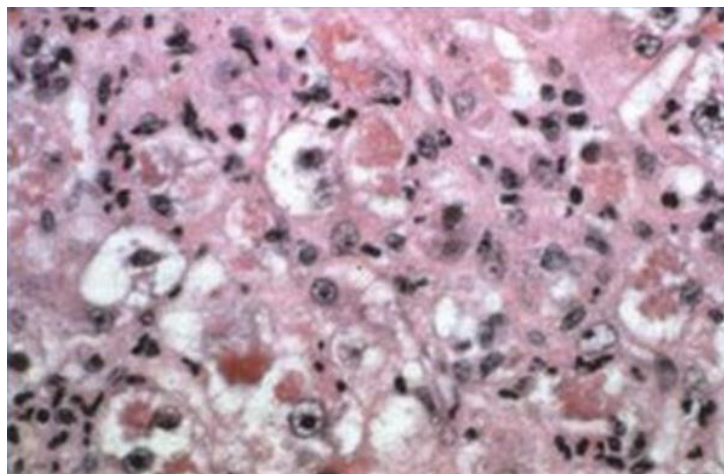
Las causas más comunes que provocan el desarrollo de esteatohepatitis son el consumo de alcohol y trastornos metabólicos. Para el diagnóstico de esta patología se realiza de

manera estándar una biopsia, al igual que en la esteatosis, y según si hay inflamación o no, hablaremos de esteatosis o de esteatohepatitis, aunque esta prueba no es del todo definitiva, ya que hay algunos inconvenientes. También se puede realizar un diagnóstico serológico de EHNA (Bernal, 2012).

La patogenia de la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica presenta algunos elementos comunes y otros específicos. La alcohólica presenta como elementos específicos la transformación de etanol a acetaldehído, el incremento de la actividad lipogénica y la disminución de la eliminación de triglicéridos en el hígado. Y en la no alcohólica destaca la resistencia a la insulina, aumentando así la absorción de ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos en el hígado y la síntesis *de novo* de ácidos grasos.

Como tratamiento para la esteatohepatitis alcohólica es fundamental la abstinencia de alcohol, ya que se ha observado que tras tres meses se produce una reducción de la lesión hepática mejorando su histología y disminuyendo así su progresión a cirrosis. En segundo lugar se recomienda modificaciones en el estilo de vida, comprendiendo la dieta, el ejercicio físico y una combinación de ambos, provocando así una reducción en las transaminasas. También existen terapias farmacológicas, destacando entre ellas el empleo de la pioglitazona, antioxidantes como la vitamina E y la N-acetilcisteína y el empleo de pentoxifilina, por su efecto antifibrótico. No obstante, ninguna se ha definido como terapia definitiva (Gallego-Durán et al., 2013).

Los pacientes pueden presentar fatiga, malestar y dolor en el hipocondrio derecho. También son comunes síntomas como el trastorno del sueño y lipodistrofia cervical en los pacientes que presenten fatiga crónica.



**Figura 12:** Cuerpos de Mallory formados por la esteatohepatitis. Imagen tomada de: <https://slideplayer.es/slide/17197338/>

### 4.1.3 Fibrosis

La fibrosis hepática es la respuesta generada de una lesión crónica en el hígado que puede ser causada por diferentes factores, entre los que destacan el consumo de alcohol, la hepatitis B y C y la esteatohepatitis. Todos estos factores en el hígado tienen como efecto común una inflamación crónica como respuesta anormal de cicatrización de la herida hepática (**Figura 13**). Son diversos los tipos de células y mediadores que participan en la encapsulación de la lesión. La respuesta fibrótica hepática tiene como resultado la acumulación de componentes de la matriz extracelular (MEC), por lo que se produce la formación de cicatrices fibrosas. Estas cicatrices hacen que se altere la arquitectura del hígado, desencadenando en una insuficiencia hepática como resultado de la pérdida de hepatocitos y la desregularización del funcionamiento del hígado (Aydin y Akçali, 2018). Esta patología es un proceso reversible, a no ser que sea de tipo progresiva y conduzca a cirrosis. Para revertir la fibrosis es de gran ayuda la eliminación del agente causante de la respuesta fibrótica, siempre que el hígado no se encuentre en etapa de cirrosis avanzada, en esta revisión nos centraremos en el alcohol como agente causante (Aydin y Akçali, 2018).

Las células estrelladas hepáticas activadas (HSC) son el principal tipo de células implicada en la fibrosis hepática alcohólica. Posterior a una lesión hepática, estas células sufren un proceso de activación que provoca la pérdida del fenotipo inactivo de almacenamiento de grasa y se adquiere un estado activo, en el que se produce un aumento de la proliferación, aumentando la producción de colágeno fibrilar y un comportamiento pro-inflamatorio (Mello et al., 2008).

El abuso de consumo de alcohol es una de las principales causas mundiales de la fibrosis hepática. El primer metabolito del etanol, el acetaldehído, juega un papel principal en el inicio y curso del proceso fibrótico (Mello et al., 2008). La fibrosis hepática inducida por alcohol posee características particulares, incluyendo hipoxia hepática pericentral causada por metabolitos intermediarios del alcohol, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o una respuesta infamatoria pronunciada provocada por niveles elevados de endotoxinas derivadas del intestino en el plasma. La suma de estos factores provoca la muerte de células hepatocelulares y la activación de las células estrelladas hepáticas (HSC) (Siegmund et al, 2006).

El acetaldehído es fibrogénico e induce la expresión del gen del colágeno, además regula la expresión del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1) (Purohit y Brenner, 2006).

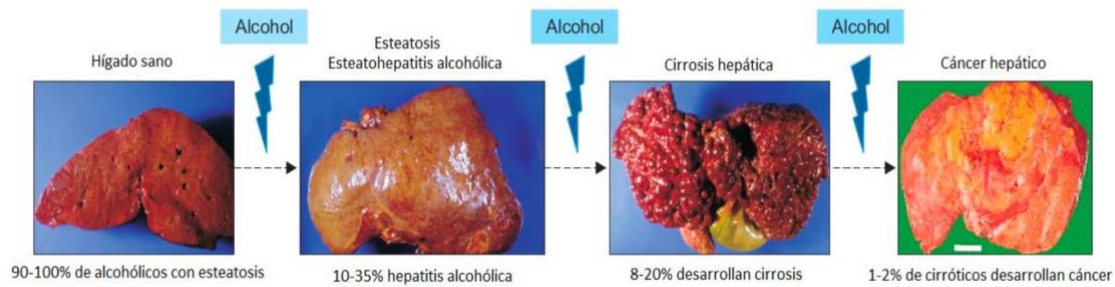
El método estándar para la evaluación de la fibrosis ha sido durante muchos años la biopsia hepática. Esta técnica es invasiva, por lo que muchos pacientes y médicos se centran en técnicas no invasivas con efectos biológicos (empleo de biomarcadores en suero como indicador de daño hepático) y físicos (como la rigidez hepática medida por la elastografía transitoria) (Ali Erfani Karimzadeh Toosi, 2015).



**Figura 13:** Hígado con fibrosis. Imagen tomada de <https://www.salud180.com/salud-dia-a-dia/que-es-la-fibrosis-hepatica>

#### 4.1.4 Cirrosis

La cirrosis se caracteriza por la formación de nódulos y fibrosis en el hígado. Provoca la alteración de la estructura y función del hígado. Es la última fase del crónico daño hepático y es irreversible (Gómez Ayala, 2012). Entre el 1 y 2 % de los enfermos de cirrosis desarrollan cáncer hepático (Solís Alcívar et al., 2020) (**Figura 14, Figura 16**).

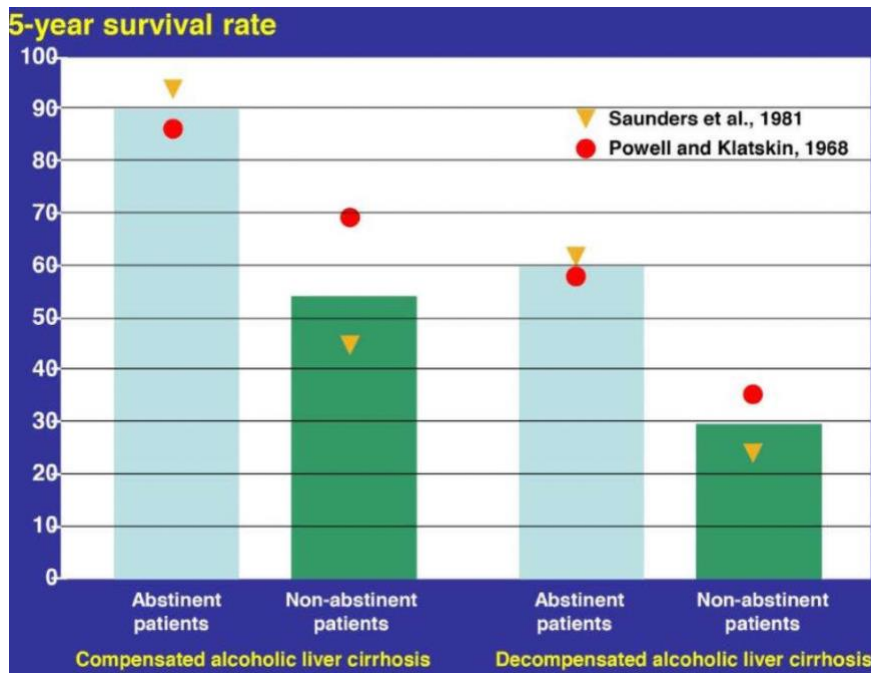


**Figura 14:** Progresión del daño hepático alcohólico (Imagen tomada de Stickel et al., 2016)

La etiología principal de la cirrosis es el alcoholismo. En España se estima que el 40-50% de los casos de cirrosis hepática es causado por el alcohol (Federación Española del Aparato Digestivo (FEAD), 2018). Ya que el etanol es un tóxico celular, que durante su metabolismo genera diversas sustancias que causan daño hepático, como el acetaldehído y radicales libres. Por lo tanto, el principal factor de la enfermedad es la cantidad y la duración del consumo de alcohol. Un consumo diario de 6 a o 8 UBE durante más de diez años en hombres deriva en el origen de la enfermedad hepática avanzada. En mujeres la cantidad es menor, siendo aproximadamente de 20 gramos al día (2 UBE). En un segundo plano, encontramos como factores de riesgo la obesidad, el sexo femenino, factores genéticos y el tabaco.

Al ser una enfermedad irreversible, una vez se ha realizado el diagnóstico solo se puede realizar un tratamiento paliativo, reafirmando así la importancia de un diagnóstico temprano y de las medidas de prevención (Solís Alcívar et al., 2020).

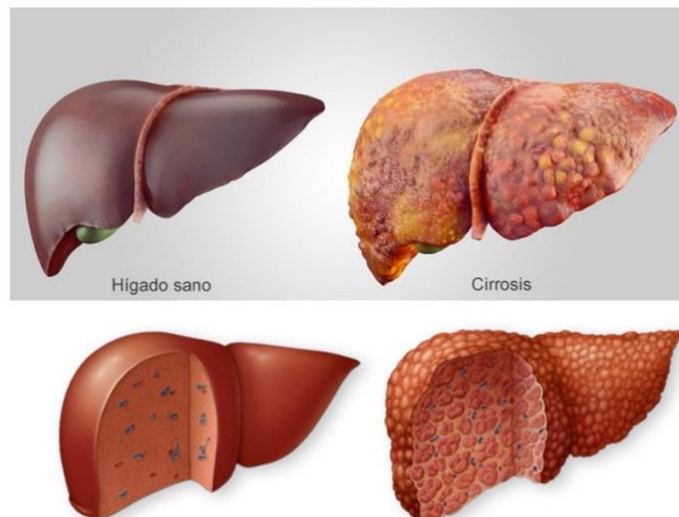
La cirrosis hepática alcohólica es una patología de evolución larga. Suele presentar un periodo prolongado asintomático. Esto puede favorecer la influencia de otros factores como el ambiental y el estilo de vida, que pueden ser desencadenantes de la enfermedad (Solís Alcívar et al., 2020). Al tener un carácter silencioso al inicio, solo aproximadamente un tercio de los pacientes han sido tratados antes de que se produjese la descompensación hepática. Estos pacientes, durante el primer año sufren un mayor riesgo de poder presentar complicaciones (Teschke, 2018) (**Figura15**).



**Figura 15:** Pronóstico de la cirrosis alcohólica. Imagen tomada de Teschke 2018.

Esta figura muestra que, en casos de pacientes con cirrosis, los que han sufrido descompensación hepática y los que no, la abstinencia de alcohol aumenta la supervivencia de dichos pacientes, pero la enfermedad no desaparece.

A través de la terapia farmacológica no se han obtenido resultados favorables, por lo tanto, la única opción para la supervivencia de los pacientes que sufren descompensación hepática es el trasplante de hígado (Teschke, 2018).



**Figura 16:** Comparación de un hígado sano frente a otro que presenta cirrosis. Imagen tomada de <https://consultadigestivo.com/2016/10/09/se-puede-tener-cirrosis-sin-beber-alcohol/>



#### 4.1.5 Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo de neoplasia primaria más frecuente que puede sufrir el hígado. Se desarrolla principalmente en personas que padecen cirrosis hepática con un alto grado de fibrosis (Martínez et al., 2016) (**Figura 16, Figura 17**).



**Figura 17:** Carcinoma hepatocelular. Imagen tomada de <https://drmarcoloera.com/hepatocarcinoma/>

Su incidencia ha aumentado recientemente en España y también a niveles mundiales. En España también ha habido un aumento de los pacientes que han logrado detener la enfermedad (Forner et al., 2009).

El mecanismo carcinogénico inducido por etanol está ligado a su metabolismo. El acetaldehído puede formar aductos con bases de ADN (principalmente con guanina) y bases de Schiff con los grupos aminos de las proteínas, alterando su función. Se producen efectos como intercambio y aberraciones en los cromosomas, daños en la maquinaria encargada de la reparación del ADN, aumento de la inflamación y de la metaplasia y retrasos en el curso del ciclo celular. La gravedad de estos daños depende de la concentración de acetaldehído posterior a la ingesta de alcohol (Barron et al., 2020).

Como resultado del metabolismo del alcohol, el ADN puede sufrir metilaciones, siendo este un desencadenante de cáncer hepático. Se modifican un total de 94 genes, demostrando que algunos de estos genes están relacionados con el carcinoma hepatocelular. Existe una asociación entre los patrones de metilación y la progresión tumoral (Varela-Rey et al., 2013).



Para el diagnóstico del CHC se aplican programas de vigilancia junto a ecografías, ya que permite la detección en un estadio precoz de la enfermedad. Se realizan técnicas de visualización de imágenes como la resonancia magnética, la tomografía o el estudio anatomopatológico. Según el estadio del tumor en el momento del diagnóstico se emplearán diferentes tipos de tratamientos (Martínez et al., 2016).

Más del 80% de los pacientes que sufren esta enfermedad presentan cirrosis hepática subyacente, dado que esta es asintomática en su fase inicial, se realiza un cribado de la población de riesgo, realizándoles una ecografía abdominal para poder realizar un diagnóstico precoz (Forner et al., 2009).

Anteriormente el CHC se detectaba en fases avanzadas, cuando los pacientes presentaban síntomas o sufrían un empeoramiento de la función hepática. Por lo que se consideraba una enfermedad terminal. Con los sistemas de detección precoz, actualmente se pueden aplicar terapias eficaces, siendo necesaria la correcta evaluación de la función hepática y de la extensión tumoral. En estadios tempranos de la enfermedad se aplican como tratamientos curativos la ablación, la resección quirúrgica y el trasplante hepático. En estadios intermedios se realiza la quimioembolización transarterial para aumentar la supervivencia y en fases avanzadas el tratamiento es paliativo (Forner et al., 2009) (**Tabla 1**).

	<b>BENEFICIO</b>
<b><i>TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS</i></b>	
Resección quirúrgica	Incrementa supervivencia
Tratamientos adyuvantes	Controvertido
Trasplante hepático	Incrementa supervivencia
Tratamientos neoadyuvantes	Respuesta terapéutica
<b><i>TRATAMIENTOS LOCORREGIONALES</i></b>	
Tratamiento percutáneo	Incrementa supervivencia

Ablación por radiofrecuencia	Mejor control local
Quimioembolización	Incrementa supervivencia
Lipiodolización	Respuesta terapéutica
Radiación interna ( $I^{125}$ , $Y^{90}$ )	Respuesta terapéutica
<b>TRATAMIENTOS SISTÉMICOS</b>	
Sorafenib	Incrementa supervivencia
Compuestos hormonales	No incrementa supervivencia
Quimioterapia sistémica	No incrementa supervivencia
Inmunoterapia	No incrementa supervivencia

**Tabla 1:** Evidencia científica de los tratamientos de carcinoma hepatocelular de acuerdo con la calidad del diseño del estudio (Tabla modificada de Forner et al., 2009).

#### **4.2 Antioxidantes en la prevención de patologías digestivas hepáticas derivadas del consumo del alcohol**

La producción de especies reactivas del oxígeno (EROs) aumenta con un consumo excesivo de alcohol. Estas moléculas son muy reactivas y al aumentar su número, se rompe el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes que es fundamental para que se produzca la acción fisiológica de las células. Este desequilibrio se produce a favor de los radicales libres, que son moléculas oxidantes, produciendo estrés oxidativo, que es el desencadenante de diversas patologías (Birben et al., 2012).

Es sabido desde hace tiempo que la primera opción para la prevención de patologías digestivas derivadas del consumo de alcohol, es la abstinencia, sin embargo, la alta tasa de reincidencia en alcohólicos muestra que esta vía no siempre es posible (Li et al., 2015). Por tanto, numerosos estudios se han centrado en antagonizar el efecto de los radicales libres empleando moléculas de naturaleza antioxidante, que interactúan con las EROs

estabilizándolas o transformándolas en especies estables menos reactivas y así son capaces de prevenir o evitar reacciones de oxidación (Rua et al., 2014). Estos antioxidantes pueden ser de naturaleza endógena y exógena, pudiendo ser incluidos en la dieta.

Se denominan antioxidantes primarios a aquellos que rompen la cadena de los radicales transformándolos en otros más estables o en otras especies que no son radicales. Los antioxidantes secundarios son aquellos que descomponen los peróxidos, inhiben las enzimas oxidativas y quelan iones metálicos que son prooxidativos. Según su mecanismo podemos clasificarlos como:

- Antioxidantes preventivos
- Antioxidantes captadores de radicales
- Antioxidantes reparadores
- Antioxidantes de adaptación (Pisoschi et al., 2021).

Hay muchos estudios recientes en los que se han empleados diferentes plantas y compuestos con componentes antioxidantes para eliminar el daño hepático producido por etanol (**Tabla 2**) (Li et al., 2015).

Modelo	Compuesto	Efecto antioxidante hepático	Relación Dosis-Efecto
Preventivo	Vitaminas C y E	Antioxidativo, hepatoprotector	Aún por determinar
Preventivo	Açaí	Antioxidativo, hepatoprotector	2% p/p en dieta estándar
Preventivo	<i>Herba bidentis</i>	Antioxidativo, hepatoprotector	5 mL/kg
Preventivo	(-)-Epicatequina	Antioxidativo	15 y 30 mg/kg
Tratamiento	Stobadine		24.7 mg/kg
Preventivo	Hojas de <i>Terminalia glaucescens</i>	Antioxidativo	100 y 300 mg/kg
Tratamiento	Berberina	Antioxidativo	75, 150 y 300 mg/kg

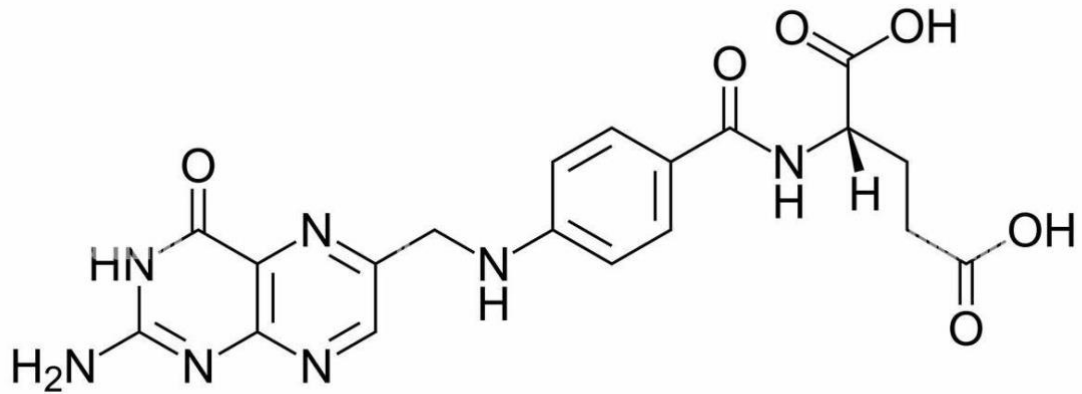
Preventivo	Hojas de <i>Aloe vera</i>		300 mg/kg
Tratamiento	N-acetilcisteína	Antioxidativo	1.5 g/kg
Tratamiento	Corteza de tallo de <i>Oroxylum indicum</i>	Antioxidativo	250 mg/kg
Tratamiento	Ácido maslínico	Antioxidativo	40,80 y 160 mg/kg
Tratamiento	Resveratrol	Antioxidativo	20 mg/kg
Preventivo	<i>Stevia rebaudina</i>	Antioxidativo	Aún por determinar
Preventivo	Selenio	Antioxidativo	Suplemento de 0,23 ppm en la dieta (estudio en ratas)
Preventivo	Ácido fólico	Antioxidativo	Suplemento de 4 ppm en la dieta (estudio en ratas)

**Tabla 2:** Efectos de algunos antioxidantes o plantas sobre el estrés oxidativo hepático (Tabla modificada de Li et al., 2015).

En esta memoria nos centraremos en el estudio de antioxidantes naturales del tipo vitaminas y minerales como el ácido fólico y del selenio frente al consumo de alcohol, ya que es una de las líneas de investigación que lleva la Dra. Carreras, tutora de esta memoria, en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

#### 4.2.1 Ácido fólico (AF)

El ácido fólico ( $C_{19}H_{19}N_7O_6$ ) (**Figura 18**) es la forma conocida en la que el folato es presente en alimentos y suplementos alimenticios. De esta forma el folato posee una mayor biodisponibilidad. El folato natural es una vitamina B esencial soluble en agua que forma parte de las frutas y verduras de hojas verdes, entre otros alimentos. El ácido fólico también es conocido como vitamina B9 o vitamina M, y su forma más estable es la de tetrahidrofolato (Khan y Jialal, 2021). Esta vitamina tiene gran implicación en la replicación celular y en la síntesis de ADN, siendo necesaria en la formación de hemoglobinas y proteínas (Maekawa et al., 1999).



**Figura 18:** Estructura del ácido fólico (Imagen tomada de Ojeda et al., 2016).

Es una coenzima que posee actividad antioxidante, gracias a la cual disminuye la formación de radicales libres en el hígado disminuyendo la actividad de la enzima NADPH oxidasa (Sarna et al., 2012).

Para la elaboración de un TFG experimental en el departamento de fisiología de la Universidad de Sevilla, se realizó un estudio en ratas que sufren una intoxicación de tipo binge drinking y se suplementó con AF. Los resultados mostraron que un suplemento de ácido fólico en la dieta se reduce la oxidación de los lípidos hepáticos se reduce (Sánchez Ramos, 2017). También se ha demostrado que el AF incrementa los niveles de glutatión reducido (GSH), evitando la formación de especies reactivas del oxígeno y previniendo la oxidación de lípidos hepáticos derivados del alcohol (Ojeda et al., 2016).

#### 4.2.2. Selenio (Se)

El Se ( $\text{Se}^{34}_{79}$ ) es un oligoelemento esencial que se encuentra distribuido por el organismo. Al principio era considerado un elemento tóxico. Posteriormente se demostró que el selenio es esencial en la dieta del ser humano en pequeñas cantidades que varían entre 10-20 miligramos, ya que es inferior al 0.01% del peso del organismo.

Podemos añadir selenio a la dieta tomando alimentos como garbanzos, panes y cereales. Está involucrado en el proceso de síntesis de ADN (Guillén, 2014), posee propiedades antiinflamatorias y apoptóticas (Hariharan y Dharmaraj, 2020).

La importancia del Se es que está presente en un gran número de selenoproteínas, destacando principalmente la familia glutatión peroxidasa (GPx), que se encarga de la

eliminación de radicales libres previniendo, de esta manera, el estrés oxidativo. La GPx utiliza el GSH como cofactor en la reacción de reducción de agua oxigenada a agua o alcohol.

Podemos diferenciar cuatro tipos de enzimas GPx, entre las que destacamos la GPx1 y la GPx4. Ya que estas junto a la selenoproteína P son las que poseen propiedades antioxidantes en el hígado. Estudios clínicos y de investigación muestran que, tras una ingesta de alcohol, ya sea aguda o crónica, se altera la biodisponibilidad del Se existiendo un deterioro de la enzima GPx, y por tanto de su acción antioxidante (Ojeda et al., 2021). Siguiendo en esta línea estos estudios demuestran que las ratas en las que en su dieta se había añadido un suplemento de Se se produce un elevado aumento de la actividad de GPx hepática en comparación con las ratas que no habían recibido este suplemento (Sánchez Ramos, 2017). Por lo tanto, esta dieta evita el daño oxidativo en ratas, derivado del consumo de alcohol de tipo *binge drinking* (Ojeda et al., 2010).

Teniendo en cuenta todos estos estudios sería eficiente proponer una terapia basada en añadir en la dieta suplementos de AF y de Se para prevenir daños hepáticos en personas que realicen un consumo de tipo *binge drinking*.

## 5. CONCLUSIONES

1. La ingesta de alcohol provoca efectos negativos, principalmente en el hígado, que es el lugar donde se produce la mayor parte de su metabolización. Al metabolizarse el alcohol, se genera un intermediario que es el acetaldehído. Este puede transformarse en radicales libres y producir estrés oxidativo.
2. El estrés oxidativo resultante es el que provoca la muerte de la célula y diferentes patologías como la esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.
3. Si se realiza un diagnóstico precoz, las lesiones pueden ser reversibles, en cambio si el diagnóstico es tardío, el único tratamiento que realmente puede salvar al paciente es un trasplante de hígado.
4. Se ha demostrado que la terapia antioxidante puede ser una terapia razonable para prevenir, paliar y tratar estas enfermedades hepáticas en su inicio y en su progresión. Aún queda un largo camino por recorrer hasta que esta terapia sea aplicada en humanos, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en animales, como en el caso del selenio y el ácido fólico.
5. Como conclusión final a esta revisión y como futura profesional de la salud, concienciar a la población de que adquirir unos hábitos saludables, permanentes en el estilo de vida, eliminando el alcohol de la dieta o haciendo un consumo responsable de él, siendo consciente de todos sus efectos nocivos es importante para prevenir diversas patologías. Por todo esto, considero que realizar desde una edad temprana una educación sobre las consecuencias que puede conllevar el consumo de esta sustancia podría ayudar a reducir el número de alcohólicos y con ello los pacientes que padecen enfermedades hepáticas derivadas del estrés oxidativo derivado del alcohol.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Alkadi H. A review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*. 2020;20(1):16-26.

Aragón C, Miquel M, Correa M, Sanchís-Segura C. Alcohol y metabolismo humano. *Adicciones*. 2002; 14: 23-42.

Aydin MM, Akçali KC. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29(1):14-21.

Barba Evia JR. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev Mex Patol Clin*. 2008; 55(4):216-232.

Barron KA, Jeffries KA, Krupenko NI. Sphingolipids and the link between alcohol and cancer. *Che Biol Interact*. 2020; 1:322.

Berna R. [Fatty liver alcoholic steatohepatitis, and non-alcoholic steatohepatitis]. *Rgmx*. 2012;77(1):84-86.

Birben E, Sahiner UM, Saksen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*. 2012; 5(1):9-19.

Cancino-Mesa JF, Matos-Valdés FF, Figueredo-Medina K. Descripción bioquímica particular de la esteatosis hepática alcohólica. *EsTuSalud*. 2020;2(1). Disponible en: <http://www.revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/23>.

Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis*. 2013; 16(4):667-685.

Crabb DW, Gene Y. Im, Szabo G, Melligner JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for Study of Liver Disease. *Hepatology*. 2019; 7(1):306-333.

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta OEDA-Covid 2020. Impacto de la pandemia por Covid-19 durante el año 2020 en el patrón de consumo de sustancias psicoactivas y otros comportamientos con potencial adictivo [en línea]. [Consultado en noviembre 2021]. Disponible en: [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/COVID-19/20210326\\_Informe\\_ENCUESTA\\_OEDA-COVID\\_2020\\_def.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/COVID-19/20210326_Informe_ENCUESTA_OEDA-COVID_2020_def.pdf)



Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe 2021: Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [en línea]. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en:

<https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OEDA-INFORME.pdf>

Díaz-Soto MT, Calderín-Miranda JM. Síndrome de abstinencia alcohólica: Resultado del estrés oxidativo y desequilibrio neuronal. Estado del arte. Rev Biomed. 2020; 31(2)

<https://doi.org/10.32776/revbiomed.v3li2.77>.

Díez Hernández I. La influencia del alcohol en la sociedad. Osasunaz. 2003;(5):177-190.

Dinis-Oliveira RJ. Oxidative and Non-Oxidative Metabolomics of Ethanol. Curr Drug Metab. 2016; 17(4):327-35.

Federación Española del Aparato Digestivo (FEAD). El hígado es uno de los órganos más afectados por el consumo de alcohol al metabolizar el 90% que absorbe el organismo. 2018 [en línea]. [Consultado en diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/higado-uno-los-organos-mas-afectados-consumo-alcohol-al-metabolizar-90-absorbe-organismo/>

Forner A, Ayudo C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Med Clin (Barc). 2009;132(7):272-287.

Gallego-Durán R, Ampuero J, Funuyet J, Romero-Gómez M. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica: ¿quiénes son los pacientes y qué podemos hacer por ellos? Gastrohep. 2013; 36(9):587-596.

Gómez Ayala AE. Cirrosis hepática. Actualización. Farmacia profesional. 2012;26(4):45-51.

Hariharan S, Dharmaraj S. Selenium and selenoproteins: its role in regulation of inflammation. Inflammopharmacology. 2020; 28(3):667-695.

Hernández-Rodríguez S, Gutiérrez -Salinas J, García-Ortiz L, Mondragón-Terán P, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR. Estrés oxidativo y nitrosativo como mecanismo de daño al hepatocito producido por el metabolismo del etanol. Med In Méx. 2014; 30:295-308.

Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. *Sem Ultrasound CT MR*. 2016; 37(6):501-510.

Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. *Biomedicines*. 2020;8(3):50.

Karim-Sales E, Mohaddes G, Reza Alipour M. Hepatoprotection of capsaicin in alcoholic and non-alcoholic fatty liver diseases. *Arch Physiol Biochem*. 2021; 16:1-11.

Khan KM, Jualal I. Folic acid Deficiency. *StatPearls* [internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>

Lazarte R., Pavez C, Ponjachik J. Enfermedad hepática por alcohol. *Dastroenterol lationoam*. 2016; 27(1):18-30.

Li S, Tan HY, Zhang ZJ, Wong CW, Fenf Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(11):2687-26124.

Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*. 2004; 34(1):9-19.

Maekawa A, Nakajima H, Kawata T. [Folic acid]. *Nihon Rinsho*. 1999; 57(1):2254-60.

Martínez J, Lledó JL, Aicart- Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Medicine*. 2016; 12(12):683-692.

Medline Plus. Alcohol [en línea]. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/alcohol.html>

Medline Plus. Enfermedades del Sistema digestivo [en línea]. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/digestivediseases.html>

Mello T, Ceni E, Surrenti C, Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: Role of acetaldehyde. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008; 29(1-2):17-21.

Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14(10):667-85.

Murillo Fuentes ML. Biodisponibilidad del Zinc y del Ácido fólico en ratas lactantes: Efectos comparativos del consumo de etanol durante la gestación o lactancia. Tesis doctoral. Biblioteca de la Universidad de Sevilla. 1999.

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Your Digestive System & How it Works [en línea]. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/digestive-system-how-it-works>

Organización Mundial de la Salud (OMS). Alcohol [en línea]. [Consultado en octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>

Ojeda ML, Nogales F, Romero-Herrera I, Carreas O. Fetal Programming Is Deeply Related to Maternal Selenium Status and Oxidative Balance: Experimental Offspring Health Repercussions. *Nutrients*. 2021; 13(6):2085.

Ojeda ML, Rua RM, Nogales F, Díaz-Castro J, Murillo ML, Carreras O. The Benefits of Administering Folic Acid in Order to Combat the Oxidative Damage Caused by Binge Drinking in Adolescent Rats. *Alcohol and Alcohol*. 2016; 51(3):235-241.

Patel S, Behara R, Swanson GR, Forsyth CB, Voigt RM, Keshavarziam A. Alcohol and the Intestine. *Biomolecules*. 2015; 5(4):2573-88.

Paquot N. The metabolism of alcohol. *Rec Med Liege*. 2019; 74(5-6):265-267.

Pisioschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serbam AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants – An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem*. 2021; 1:209.

Poniachik J. Definición de esteatohepatitis (alcohólica y no alcohólica). *Medwave*. 2002; 2(11):e3536 doi: 10.5867/medwave.2002.11.3536.

Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: A summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology*. 2006; 43(4):872-878.

Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40):14652-9.

Rua RM, Ojeda ML, Nogales F, Rubio JM, Romero-Gómez M, Funuyet, Murillo ML, Carreras O. Serum selenium levels and oxidative balance as differential markers in hepatic damage caused by alcohol. *Life Sci*. 2014; 97(2):158-63.

Sánchez Hernández E, Fernández Seara J. Hepatopatía alcohólica. Rev. esp. enferm. dig. 2005; 97(7):530-530. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113001082005000700009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113001082005000700009&lng=es).

Sánchez Ramos D. Botellón: Consumo intensivo de alcohol en adolescentes, efecto hepatotóxico y dieta antioxidante. Trabajo Fin de Grado. Biblioteca de la Universidad de Sevilla. 2017.

Sarna LK, Wu N, Wang P, Hwang SY, Siow YL, O K. Folic acid supplementation attenuates high fat diet induced hepatic oxidative stress via regulation of NADPH oxidase. Can J Physiol Pharmacol. 2021; 90(2):155-65.

Siegmund SV, Dooley S, Brenner DA. Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Hepatic Fibrosis. Alcoholism: Clinical and Experimental Research. 2006;29(2):102-109.

Solís Alcívar D, Bermúdez Garcell AJ, Teruel Ginés R, Castro Maquilón AG. Efectos del alcohol en la aparición de la cirrosis hepática. Correo Científico Médico (CCM). 2020;24(2):761-781.

Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. Gut Liver. 2017; 11(2):173-188.

Terrance M Donohue Jr. Autophagy and ethanol-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2009; 15(10):1178-85.

Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets and Clinical Aspects. Biomedicines. 2018; 2(106):1-57.

Varela-Rey M, Woodhoo A, Martínez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA Methylation, and Cancer. Alcohol Res. 2013; 35(1):25-35.