

ARTÍCULO ORIGINAL

Hepatología alcohólica: Avances en la comprensión de la respuesta celular al estrés y la lisis hepática

Alcoholic hepatology: Advances in understanding the cellular response to stress and hepatic lysis

Álvaro Paúl Moina-Veloz¹ , Karen Paola Guilcaso-Nieto ¹ , Alex Benjamín Freire-Tenecota¹ 
Teresa de Jesús Gutiérrez-Navas¹ ¹Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES). Ambato, Ecuador.

Recibido: 06 de marzo de 2025

Aceptado: 10 de marzo de 2025

Publicado: 13 de marzo de 2025

Citar como: Veloz-Path APM, Guilcaso-Nieto. KP, Freire-Tenecota AB, Gutiérrez-Navas TJ. Hepatología alcohólica: Avances en la comprensión de la respuesta celular al estrés y la lisis hepática. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2025 [citado: fecha de acceso]; 21(2025): e1418. Disponible en: <https://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/1418>

RESUMEN

Introducción: La hepatología alcohólica es un campo de la medicina que se centra en el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado causadas por el consumo excesivo y prolongado de alcohol.

Objetivo: Los epidemiólogos deben ver cuál es el principal problema que afecta a la población en donde se encuentra el mismo también será el encargado de difundir los medios y las medidas de prevención para evitar que el consumo de alcohol perjudique en la vida de las personas

Métodos: La presente investigación es de tipo cualitativa debido a que se aplica métodos cualitativos para la recolección de información. Por el alcance es de tipo descriptiva ya que va a caracterizar la importancia de la detección temprana de la enfermedad Hepatológica Alcohólica por el propósito externo es aplicada porque va a dotar al médico Hepatólogo Juan José Suárez Martínez del Hospital Metropolitano de Quito.

Resultados: En los últimos años, se han realizado avances significativos en la comprensión de la respuesta celular al estrés en la hepatología alcohólica. La enfermedad hepática relacionada con el alcohol es la causa más común de enfermedad hepática avanzada y cirrosis. Según la Organización Mundial de la Salud, la proporción de cirrosis hepática por consumo de alcohol es del 73,8 % en hombres y del 56,3 % en mujeres, que incluyen esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Conclusiones: La patología hepática puede manifestarse en diferentes formas, como hepatitis, cirrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, entre otras.

Palabras clave: Cirrosis Hepática Alcohólica; Hepatopatías; Hepatitis Alcohólica; Paciente.

ABSTRACT

Introduction: alcoholic hepatology is a field of medicine that focuses on the study, diagnosis and treatment of liver diseases caused by excessive and prolonged alcohol consumption.

Objective: epidemiologists should see what is the main problem that affects the population where it is also responsible for disseminating the means and preventive measures to prevent alcohol consumption harm in people's lives.

Methods: the present research is qualitative because qualitative methods are applied for the collection of information. It is descriptive in scope because it will characterize the importance of early detection of alcoholic liver disease. It is applied because it will provide the doctor Hepatologist Juan José Suárez Martínez of the Hospital Metropolitano de Quito.

Results: in recent years, significant advances have been made in the understanding of the cellular response to stress in alcoholic hepatology. Alcohol-related liver disease is the most common cause of advanced liver disease and cirrhosis. According to the World Health Organization, the proportion of alcohol-related liver cirrhosis is 73,8 % in men and 56,3 % in women, which include steatohepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.

Conclusions: hepatic pathology can manifest in different forms, such as hepatitis, cirrhosis, hepatic steatosis, nonalcoholic fatty liver disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, among others.

Keywords: Liver Cirrhosis, Alcoholic; Liver Diseases; Hepatitis; Alcoholic; Patient.

INTRODUCCIÓN

La hepatología alcohólica es un campo de la medicina que se centra en el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del hígado causadas por el consumo excesivo y prolongado de alcohol. Esta disciplina se enfoca en comprender los efectos nocivos del alcohol en el hígado, incluyendo enfermedades como la esteatosis hepática (hígado graso), la hepatitis alcohólica, la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular, todas ellas consecuencias del abuso crónico de alcohol. Los hepatólogos especializados en este campo trabajan en la prevención, detección temprana y tratamiento de estas afecciones hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol, con el objetivo de mitigar los daños y mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁽¹⁾

Patogenia de la enfermedad hepática alcohólica.

El alcohol se absorbe en el estómago y el intestino delgado, aproximadamente el 90 % se metaboliza en el hígado y el resto se excreta a través de los riñones o los pulmones. En las células del hígado, el alcohol sufre dos procesos de oxidación, que se convierten en acetaldehído y luego en acetato. El primer paso de oxidación ocurre principalmente en el citoplasma de los hepatocitos y está catalizado por el alcohol deshidrogenasa. En menor medida, el alcohol se oxida en las microsomas a través de una vía metabólica especial llamada sistema de oxidación microsomal para la oxidación del etanol. La catalasa, situada en los peroxisomas, es una tercera vía metabólica de poca o ninguna importancia. La consecuencia de la oxidación del alcohol es la formación de acetaldehído y un desequilibrio redox, ya que la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) reducida se produce a partir de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), y la nicotinamida adenina dinucleótido actúa como una purina deshidrogenasa (NAD).⁽¹⁾

El segundo paso de oxidación implica la formación de acetato a partir de acetaldehído catalizada por el acetaldehído deshidrogenasa utilizando NAD, que se reduce a NADH. La mayoría de los efectos tóxicos del alcohol son causados por la desproporción NADH/NAD y los efectos tóxicos del acetaldehído. Un desequilibrio en la relación NAD/NADH es responsable de varias alteraciones metabólicas observadas en el consumo crónico de alcohol, afectando principalmente a los carbohidratos, lípidos y algunas hormonas esteroideas. El desequilibrio redox promueve la formación de más ácido láctico a partir de piruvato y, dado que el ácido láctico interfiere con la excreción de ácido úrico, puede causar acidosis láctica o hiperuricemia. El aumento de NADH también interfiere con la glucogénesis de los aminoácidos, lo que puede explicar la hipoglucemia que ocurre en algunos alcohólicos. El desequilibrio redox también inhibe la oxidación de los ácidos grasos y promueve la formación de glicerofosfato, dos componentes necesarios para la síntesis de triglicéridos, cuya acumulación puede provocar esteatosis. El acetaldehído tiene una gran capacidad para reaccionar con tioles y grupos amino de proteínas, afectando sus funciones biológicas.^(1,2)

Los estudios experimentales han demostrado que el acetaldehído altera funciones mitocondriales, incluida su oxidación, por lo que se acumule en cantidades cada vez mayores y dañe las membranas mitocondriales e inhiba el uso de oxígeno y la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP). Es probable que estos cambios también ocurran en los hombres y contribuyan al marcado daño mitocondrial observado en los alcohólicos. El acetaldehído también altera la actividad de las proteínas citoesqueléticas que mantienen la estructura celular al provocar cambios en el tráfico de proteínas de las vesículas durante la endocitosis y la secreción. Estos fenómenos pueden explicar parcialmente el aumento del tamaño de los hepatocitos y la hinchazón causados por la retención intracelular de proteínas solubles asociada con un aumento de iones y agua en un intento de mantener la presión osmótica coloidal. El acetaldehído también es capaz de unirse a los grupos tiol de determinadas moléculas, como la cisteína y el glutatión, que son capaces de absorber radicales de oxígeno y prevenir la peroxidación lipídica de las membranas.^(1,2)

En varios estudios epidemiológicos, sólo una proporción relativamente pequeña de alcohólicos experimentó daño hepático grave, aunque la duración y la cantidad del consumo de alcohol fueron similares a las de los alcohólicos no lesionados. Por tanto, además del consumo crónico de alcohol, deben existir otros factores que influyan en el desarrollo del daño hepático (Tabla 1). Los factores estudiados pueden incluir género, estado nutricional y asociación con la infección por el virus de la hepatitis C.⁽²⁾

Mecanismos de Estrés Celular Hepático

Para empezar, es importante mencionar que el alcohol es una de las sustancias adictivas más aceptada por el mundo por lo que su consumo de manera crónica puede poner en riesgo la salud física y mental, y causar daños perjudiciales a diferentes órganos incluyendo el cerebro, hígado, corazón, músculo esquelético, los pulmones y huesos.⁽²⁾

El hígado es el principal sitio del metabolismo del etanol y el órgano más significativo en el daño por esta sustancia. La susceptibilidad del hígado a la toxicidad instigada por el alcohol es ocasionada tanto a las elevadas concentraciones de alcohol presentes en sangre portal, así como a las consecuencias metabólicas del metabolismo del etanol. La enfermedad hepática alcohólica es un espectro de estadios que incluye esteatosis (hígado graso), esteatohepatitis y en casos severos, fibrosis o cirrosis.^(2,3)

El estrés oxidativo desempeña un papel fundamental en la génesis del daño hepático por alcohol. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies reactivas de nitrógeno (ERN), obtenidas durante el metabolismo del etanol, cambian estructural y funcionalmente moléculas orgánicas afectando procesos biológicos y aumentando la respuesta activa de los hepatocitos frente a la actividad de las citocinas.⁽³⁾

Inflamación y Respuesta Inmune

El factor de transcripción NF- κ B es una parte integral y central del entorno inflamatorio del hígado, este provoca inflamación a través de las células de Kupffer (macrófagos en el hígado) y se asocia con la supervivencia de los hepatocitos, siendo la proliferación de células estrelladas hepáticas (HSC) la principal responsable de la fibrosis hepática. Una de las proteínas capaces de regular la actividad de NF κ B es SIRT1, una deacetilasa nuclear encargada de controlar parte del metabolismo de la glucosa, los lípidos y el colesterol. ⁽⁴⁾

Por otro lado, la cisteína catepsinas, proteasas lisosomales importantes para el mantenimiento de la homeostasis celular, han demostrado ser importantes en determinadas patologías inflamatorias como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis hepática y enfermedades cardiovasculares. También se sabe que el sistema inmunológico innato y las citoquinas secretadas por sus células juegan un papel crucial en los procesos inflamatorios de algunas patologías metabólicas. ⁽⁴⁾

De hecho, el hígado es la primera línea de defensa contra los patógenos transmitidos por la sangre y, por lo tanto, es rico en células inmunes innatas como los macrófagos, las células NK (natural killer) o las células NKT (natural killer T), este último puede ser importante en el desarrollo de determinadas patologías hepáticas, ya que el hígado es el órgano con mayor ratio células NKT/células T normales. ⁽⁵⁾

Mecanismos de Lisis Celular

La lisis celular en el contexto de la hepatología alcohólica es un fenómeno complejo y crucial que requiere una investigación exhaustiva para comprender sus procesos subyacentes. El estrés continuado generado por el consumo crónico de alcohol desencadena una serie de eventos intracelulares que conducen a la ruptura y muerte de las células hepáticas. ⁽⁵⁾

Los estudios han identificado múltiples factores desencadenantes involucrados en este proceso. Entre ellos, se destacan la producción excesiva de radicales libres, la inflamación crónica del hígado, la acumulación de lípidos, el desequilibrio en la homeostasis del calcio intracelular y la activación de vías de muerte celular como la apoptosis y la necrosis. ⁽⁶⁾

Evaluación Clínica y Diagnóstico

El diagnóstico y la evaluación clínica de la enfermedad hepática alcohólica representan un desafío debido a la diversidad de manifestaciones clínicas y la progresión silenciosa en sus etapas tempranas. La identificación precoz y precisa de esta enfermedad es crucial para intervenir antes de que se produzcan daños hepáticos significativos e irreversibles. ⁽⁶⁾

Los métodos de diagnóstico actuales abarcan desde pruebas de laboratorio estándar, como la medición de enzimas hepáticas y la evaluación de biomarcadores específicos, hasta técnicas de imagen avanzada, como la elastografía hepática y la resonancia magnética. Sin embargo, se necesitan mejoras en la sensibilidad y especificidad de estos métodos para una detección temprana más confiable. ^(6,7)

La integración de biomarcadores más precisos y el desarrollo de herramientas de detección que puedan identificar cambios hepáticos mínimos representan áreas de investigación en constante evolución. ⁽⁷⁾

Alteraciones más importantes descritas en la Hepatología alcohólica

Degeneración balonante: Se trata de un aumento en el número de células del hígado y sólo ocurre después de unos años de consumo excesivo de alcohol. Según la hipótesis de French, esto da lugar a una acumulación intracelular de lípidos y proteínas normalmente secretadas en el plasma, acompañada de retención de agua. Todo esto sería consecuencia de una disfunción de los microtúbulos. Esta hipótesis está respaldada por varias observaciones: reducción de la proteína tubulina por el etanol, los filamentos hialinos que contienen alcohol (cuerpos de Mallory) son filamentos intermedios; Cuadro funcional y morfológico similar a la intoxicación por inhibidores de microtubulina con cocina y griseofulvina. Todos estos factores son responsables de la retención de proteínas y lípidos y del aumento del número de células hepáticas y de la patomegalia observada en los alcohólicos crónicos. Se ha sugerido que un aumento en el volumen de hepatocitos perivenulares puede causar fibroplasia y resistencia al flujo sanguíneo, promoviendo hipertensión portal, aunque esta última sugerencia ha sido cuestionada.⁽⁸⁾

Necrosis hepatocelular: varía en extensión, puede ser unicelular o focal. Como ocurre con otras formas de necrosis, su mecanismo no se comprende bien. Esto se asoció con un aumento progresivo en el volumen de hepatocitos, daño citoesquelético, cambios en la membrana plasmática, citotoxicidad de neutrófilos o posiblemente de linfocitos, lo que indica una respuesta inmunológica alterada a la lesión.⁽⁸⁾

Cuerpos de Mallory: o también conocidos como cuerpos hialinos alcohólicos, son inclusiones citoplasmáticas perinucleares eosinófilas que pueden formar grandes conglomerados y múltiples conglomerados dispersos dentro de un hepatocito esférico. Inicialmente se pensó que era causada por cambios reproductivos en las células del hígado relacionados con la necrosis y la muerte celular, pero su estructura filamentosa condujo a un cambio en la comprensión de su patogénesis. Al igual que los filamentos intermedios, los cuerpos de Mallory se acumulan debido al efecto antimicrotúbulos del etanol.^(8,9)

Infiltrado Inflamatorio: en la hepatitis alcohólica se caracteriza por el predominio de neutrófilos en los sinusoides y alrededor de los hepatocitos que contienen cuerpos de Mallory y focos de necrosis hepática. Este tipo de infiltración es más frecuente en los casos intermedios, ya que la hepatitis alcohólica grave es más fácil de identificar. El autor Galambos estableció criterios para el diagnóstico histológico de la hepatitis alcohólica, señalando que el patrón inflamatorio cambia con el tiempo. Inicialmente, hay una infiltración mínima de células polimorfonucleares en pacientes que han bebido en exceso, pero aumenta después de cuatro semanas. Además de la infiltración celular, existe una respuesta macromolecular rica en glucosaminoglicanos, glicoproteínas, fibronectina y colágeno.

Esta respuesta macromolecular se puede observar en la hepatitis alcohólica incluso cuando la infiltración celular típica es mínima. La regulación de la quimiotaxis de los neutrófilos se altera en la hepatitis alcohólica, posiblemente debido al aumento del factor inhibidor de la quimiotaxis sérica. Las células de Kupffer están implicadas en la regulación de la respuesta inflamatoria en la hepatitis alcohólica, afectada por los productos del metabolismo del etanol.⁽⁹⁾

Fibrosis: es un cambio temprano y persistente de intensidad moderada en las enfermedades hepáticas que puede pasar de una enfermedad hepática reversible a una cirrosis mediante la acumulación de colágeno. La fibrosis no depende únicamente de la etapa de la hepatitis alcohólica, sino que es una etapa común. Puede ocurrir sin necrosis o inflamación, sugiriéndose el alcohol o sus metabolitos como factores fibrogénicos. La fibrosis puede ocurrir en diferentes áreas de los hepatocitos, afectando el intercambio de nutrientes y provocando un aumento de la resistencia vascular o hipertensión portal. Puede preceder a cambios histológicos que indiquen hepatitis o cirrosis. Pueden ocurrir diferentes tipos de fibrosis, como colagenización del espacio de Disse, fibrosis pericelular y fibrosis venosa, que indican la gravedad de la enfermedad.^(9,10)

La fibrosis relacionada con el alcohol puede provocar fibrosis perivenosa, una manifestación temprana crucial asociada con la respuesta fibrótica desencadenada por una lesión hepática. Además, en la hepatopatía alcohólica pueden aparecer lesiones venosas oclusivas caracterizadas por proliferación de la íntima y flebitis linfocítica. Estos cambios fibróticos pueden ayudar a diagnosticar la ALD cuando las venas hepáticas terminales son difíciles de localizar. En general, la fibrosis en la ALD implica acumulación de colágeno y diversos cambios fibróticos en el hígado, lo que afecta la función hepática y la progresión de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

Megamitocondrias: los cambios morfológicos y funcionales en las mitocondrias ocurren temprano en la enfermedad y persisten durante varias etapas de la enfermedad hepática alcohólica (ALD). Su aparición está relacionada con la cantidad de alcohol consumido y puede desaparecer tras un mes de abstinencia. Los cambios ultraestructurales incluyen dilatación, crestas anormales, inclusiones paracristalinas y membranas alteradas. Estos cambios son visibles al microscopio y se pueden distinguir fácilmente de los cuerpos de Mallory. Los cambios morfológicos están asociados con cambios funcionales, particularmente una disminución en la oxidación de ácidos grasos, la actividad del acetaldehído y el citocromo oxidasa, el volumen respiratorio y la fosforilación oxidativa. La presencia de megamitocondrias en la ALD refleja hipertrofia agresiva, preferiblemente adaptativa. Paradójicamente, se asocia con un resultado más favorable en pacientes con ALD, lo que tal vez indique una etapa más temprana de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

Asociaciones Clínicas

Hígado graso y diabetes: Se evaluaron semicuantitativamente biopsias de hígado de nueve pacientes maduros con diabetes e hígado graso y se compararon los resultados con los de la hepatitis alcohólica. En general, la apariencia era similar, pero en algunos diabéticos la lesión era periportal en lugar de perivenular, y siempre había una vacuola presente en el núcleo de los hepatocitos. El infiltrado inflamatorio estaba formado principalmente por leucocitos neutrófilos, como en los alcohólicos. Tres pacientes con múltiples biopsias tuvieron una progresión lenta, pero uno desarrolló cirrosis. Biopsia hepática de 26 pacientes con hígado graso o hígado graso y hepatitis dependiente de alcoholismo o diabetes y 13 pacientes con hígado normal o hepatitis crónica activapresencia de IgA en sinusoides. El tipo y extensión de la acumulación fue similar en alcohólicos y diabéticos, siendo el más común un patrón lineal continuo. Por lo tanto, las tinciones que detectan la presencia de IgA no son valiosas para determinar la etiología del hígado graso en estos dos grupos de pacientes.⁽¹¹⁾

Hígado graso y obesidad: una revisión proporciona información interesante sobre este tema. Reconocen que aproximadamente el 90 % de los pacientes con obesidad mórbida presentan cambios histológicos en el hígado. Un tercio de los pacientes presenta infiltración grasa de más del 50 % de las células hepáticas. Según ellos, la enfermedad del hígado graso se puede dividir en cuatro grupos histológicos: hígado graso, hígado graso con inflamación, hígado graso con fibrosis portal y cirrosis.⁽¹¹⁾

Pancreatitis crónica: 39 pacientes programados para cirugía por pancreatitis crónica se sometieron a un examen preoperatorio para excluir enfermedades hepáticas y biliares. Entre otros hallazgos, tres tenían enfermedad hepática parenquimatosa (cirrosis, hepatitis involucionada y HA, respectivamente) y otros dos tenían características sugestivas de lesión hepática inducida por el alcohol. Por tanto, la biopsia hepática preoperatoria puede ser valiosa en estos pacientes.^(11,12)

Síndrome de Koro: Se ha informado en hombres zulúes del síndrome de abstinencia genital, Koro, asociado con hepatitis alcohólica, deficiencia de vitaminas e infección del tracto urinario. Este proceso fue el resultado de una respuesta clínica compleja a múltiples factores estresantes psicológicos o físicos, no solo un síndrome cultural.⁽¹²⁾

Bulimia y anorexia nerviosa: paciente con posible "hepatitis alcohólica" y cirrosis mixta, síndrome macro/micronodular, bulimia y anorexia nerviosa pero investigado recientemente sin evidencia objetiva de alcoholismo o alcoholismo.⁽¹²⁾

Sinergismo y susceptibilidad a las hepatotoxinas: estudios experimentales han demostrado sinergismo entre el alcohol y el tetracloruro de carbono. causar fibrosis hepática. Sin embargo, no se observó esteatosis ni hepatitis alcohólica, lo que sugiere que la administración de esta hepatotoxina aumenta la deposición de colágeno después de la administración de alcohol, pero no causa tejido adiposo ni hepatitis alcohólica como se observó en el estudio ALD.humans.⁽¹³⁾

Abordajes Terapéuticos Actuales y Potenciales

En el caso de la enfermedad hepática alcohólica, se deben considerar varias opciones de tratamiento: la abstinencia de alcohol, disposiciones generales, varias terapias denominadas específicas introducidas en los últimos años, y finalmente el trasplante de hígado.^(13,14)

Abstinencia

En la esteatosis hepática, la abstinencia de alcohol suele ser suficiente para revertir las lesiones. En la hepatitis alcohólica, el consumo continuo de alcohol juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, aunque algunas mujeres todavía desarrollan cirrosis después de dejar de beber. Aunque la eficacia de la abstinencia en la cirrosis alcohólica es controvertida, algunos estudios sugieren que puede mejorar la supervivencia y retrasar la aparición de complicaciones. El efecto beneficioso de la abstinencia sobre la cirrosis alcohólica será aún más claro si se excluyen los casos en los que el virus de la hepatitis C realmente causa la enfermedad.⁽¹⁴⁾

Disposiciones generales

En el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica, especialmente la enfermedad hepática alcohólica grave que requiere hospitalización, se deben tomar varias medidas generales lo antes posible para reducir la mortalidad inmediata de estos pacientes. Los pacientes con hepatitis alcohólica suelen presentar síntomas de deshidratación y desnutrición cuando llegan al hospital. La reposición de líquidos, la corrección de los desequilibrios de líquidos y electrolitos y la ingesta calórica adecuada pueden mejorar significativamente el estado general del paciente. También se recomiendan preparados vitamínicos del complejo B y vitamina K. Es importante el tratamiento adecuado de la infección y otras complicaciones como ascitis, encefalopatía y hemorragia gastrointestinal. Por último, los síntomas de abstinencia deben prevenirse y tratarse.⁽¹⁴⁾

En los últimos años se han probado varios fármacos para el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica, muchos de los cuales han sido abandonados por ineficaces, mientras que otros aún están en evaluación. De forma esquemática, analizaremos el tratamiento de las distintas entidades por separado, teniendo en cuenta en qué fase de la enfermedad hepática alcohólica se utiliza principalmente cada fármaco, aunque la mayoría de fármacos ya se utilizan en la hepatitis alcohólica y la cirrosis, y por otro lado en la Clínica Alcohólica.⁽¹⁵⁾

Corticosteroides

Los corticosteroides se utilizan por sus efectos antiinflamatorios, su capacidad para influir en los mecanismos inmunitarios causados por la enfermedad, sus efectos sobre la nutrición y sus efectos antifibróticos. Se realizaron un total de trece estudios controlados y los metanálisis de estos estudios sugieren que pueden ser útiles en pacientes con formas particularmente graves de hepatitis alcohólica. Este hecho parece confirmarlo dos estudios recientes, en los que la administración de corticosteroides a un grupo homogéneo de pacientes con hepatitis alcohólica grave redujo su mortalidad inmediata, suplementos de aminoácidos.⁽¹⁶⁾

Debido a la alta prevalencia de deficiencias nutricionales en pacientes con hepatitis alcohólica, se han probado varios regímenes de suplementos de aminoácidos parenterales o enterales en el tratamiento. La mayoría de los estudios muestran que este tratamiento mejora el estado nutricional y las pruebas de función hepática, pero no cambia la mortalidad. Por todos estos motivos, a los pacientes con hepatitis alcohólica grave sin contraindicaciones y sin estudios controlados se les recomienda el tratamiento con prednisona 40 mg por vía oral durante 4 semanas, seguido de una pauta reducida. dos semanas más (20 mg/día y 10 mg/día, respectivamente). A estos pacientes también se les recomienda consumir al menos 30 kcal/kg y 1 g/kg de proteína al día. Para lograr este objetivo, se deben administrar suplementos nutricionales y, si es necesario, instituir un régimen de nutrición enteral o parenteral.⁽¹⁷⁾

Cirrosis

Tradicionalmente, el tratamiento de la cirrosis ha incluido la abstinencia de alcohol y el tratamiento de complicaciones como ascitis, hemorragia gastrointestinal, daño cerebral e infección. Un mejor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad ha llevado a la introducción de nuevos fármacos con propiedades antifibrogénicas y/o antioxidantes. Sin embargo, ninguno ha demostrado eficacia relacionada con la supervivencia. Estos incluyen colchicina, malotato, silimarina y fosfatidilcolina.⁽¹⁸⁾

Recientemente se publicaron los resultados de un ensayo controlado, en el que se observó que el uso de SAMe (S-adenosilmetionina) durante dos años mejoró la supervivencia en pacientes con cirrosis alcohólica, especialmente niños en estadios A y B. Es necesario confirmar estos resultados alentadores.⁽¹⁸⁾

Trasplante de hígado

Actualmente, después de muchos años de controversia, el trasplante de hígado para la cirrosis alcohólica avanzada es una opción de tratamiento aceptada en la mayoría de los centros y, de hecho, la cirrosis alcohólica representa entre 20 y 25% de todos los trasplantes.⁽¹⁹⁾

Consideraciones Epidemiológicas y de Salud Pública

Hoy en día la enfermedad hepática alcohólica es muy común, ya que en la actualidad el consumo de alcohol es excesivo, lo que provoca daños a la salud en el futuro. Las personas que se ven más afectadas son jóvenes y adultos ya que por estar en contacto continuo deterioran su salud. Las investigaciones realizadas demuestran que existen diferentes maneras en la que se puede afectar el hígado, para la salud pública representa una alerta total ya que un diagnóstico tardío no favorece a la longevidad de la persona, ya que más casos ponen en alerta a la población ya que no existe un autocontrol por las personas al cuidarse en su alimentación.^(19,20)

Los epidemiólogos deben ver cuál es el principal problema que afecta a la población en donde se encuentra el mismo también será el encargado de difundir los medios y las medidas de prevención para evitar que el consumo de alcohol perjudique en la vida de las personas, al centrarse más en una enfermedad podemos descifrar cuales son las causas y consecuencias que manifiesta la misma, además de buscar tratamientos o curas.⁽²⁰⁾

MÉTODOS

La presente investigación es de tipo cualitativa debido a que se aplica métodos cualitativos para la recolección de información. Por el alcance es de tipo descriptiva ya que va a caracterizar la importancia de la detección temprana de la enfermedad Hepatológica Alcohólica por el propósito externo es aplicada porque va a dotar al médico Hepatólogo Juan José Suárez Martínez del Hospital Metropolitano de Quito de información suficiente para determinar la relevancia de los factores que van a influir en este caso de la misma detección temprana de la enfermedad, así como también aplicar la valoración y el tratamiento a pacientes que padezcan Hepatología Alcohólica para que con la ayuda de ellos mismos y la educación médica recibida lleven a efecto dicho procedimiento.

Se aplica análisis de documentos para redactar la fundamentación teórica del tema, en esta revisión sólo se incluyen trabajos científicos de los últimos 10 años, textos correspondientes a artículos científicos, ponencias en congresos internacionales, libros y tesis de doctorado debido a que en años anteriores se ha estudiado de mejor manera y existe más análisis sin embargo también hay innovaciones que constan dentro de los últimos 5 años que aborden directamente la Enfermedad de Hepatología Alcohólica.

Población y muestra:

Se lleva a cabo una encuesta dirigida a un médico tratante del área de Hepatología del Hospital Metropolitano de Quito para obtener información relevante sobre la detección temprana de la enfermedad Hepatológica Alcohólica.

Además, se realiza una entrevista a un médico Subespecialista Universitario en Hepatología como parte de la investigación. Dado que la muestra es inferior a cien elementos, no se realiza un cálculo de muestra.

RESULTADOS

Pregunta 1

¿Cuáles son los avances más recientes en la comprensión de la respuesta celular al estrés en la hepatología alcohólica?

En los últimos años, se han realizado avances significativos en la comprensión de la respuesta celular al estrés en la hepatología alcohólica. Se ha descubierto que el consumo crónico de alcohol desencadena una serie de respuestas celulares que incluyen estrés oxidativo, inflamación y muerte celular programada. Estos procesos están mediados por diferentes vías de señalización y moléculas reguladoras, lo que ha llevado a un mejor entendimiento de los mecanismos subyacentes en la enfermedad hepática alcohólica.

Pregunta 2

¿Cuáles son las principales vías de señalización molecular involucradas en la respuesta celular al estrés en la hepatología alcohólica?

Las principales vías de señalización molecular involucradas en la respuesta celular al estrés en la hepatología alcohólica incluyen el sistema del factor nuclear kappa B (NF- κ B), la vía de la quinasa activada por mitógenos (MAPK), la vía de la proteína quinasa C (PKC), la vía de señalización de la proteína quinasa activada por estrés (p38 MAPK/JNK) y la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Estas vías de señalización desempeñan un papel crucial en la regulación de la inflamación, la apoptosis y la respuesta inmunitaria en la enfermedad hepática alcohólica.

Pregunta 3

¿Cómo influye la respuesta celular al estrés en el desarrollo y la progresión de las enfermedades hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol?

La respuesta celular al estrés desempeña un papel fundamental en el desarrollo y la progresión de las enfermedades hepáticas relacionadas con el consumo de alcohol. El estrés oxidativo y la inflamación crónica generados por el consumo de alcohol conducen a daño celular y muerte programada de las células hepáticas. Esto puede desencadenar una respuesta inflamatoria más intensa, lo que a su vez promueve la fibrosis hepática y la progresión a cirrosis.

Pregunta 4

¿Qué se sabe sobre la lisis hepática en el contexto de la hepatología alcohólica y cómo se ha avanzado en su comprensión?

La lisis hepática se refiere a la destrucción masiva y la liberación de contenido celular intracelular en el hígado. En el contexto de la hepatología alcohólica, la lisis hepática puede ocurrir como resultado de la necrosis hepatocelular inducida por el consumo crónico de alcohol. Esta lisis puede liberar moléculas dañinas y activar respuestas inflamatorias adicionales. En cuanto a los avances en la comprensión de la lisis hepática, se ha demostrado que está mediada por diversos mecanismos, como la apoptosis, la necrosis, la autofagia y las respuestas inmunitarias. Además, se ha investigado la implicación de moléculas específicas y vías de señalización en la lisis hepática, lo que ha permitido un mejor entendimiento de este proceso.

Pregunta 5

¿Cuáles son los factores que contribuyen a la lisis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol?

Varios factores contribuyen a la lisis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol. Estos factores incluyen el consumo crónico y excesivo de alcohol, la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis hepática), la inflamación crónica, la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, la disfunción mitocondrial, la activación de células estrelladas hepáticas y la respuesta inmunológica alterada. Estos factores interrelacionados pueden desencadenar la muerte celular programada, como la apoptosis y la necrosis, lo que finalmente conduce a la lisis hepática.

Pregunta 6

¿Qué consecuencias tiene la lisis hepática en la función hepática y en la progresión de las enfermedades hepáticas alcohólicas?

La lisis hepática puede tener consecuencias significativas en la función hepática y en la progresión de las enfermedades hepáticas alcohólicas. La liberación de contenido celular intracelular durante la lisis puede desencadenar una respuesta inflamatoria intensa, lo que contribuye al daño hepático adicional y la progresión de la enfermedad. Además, los productos de la lisis celular pueden desencadenar respuestas inmunológicas anormales y promover la fibrosis hepática, la cirrosis y, en casos graves, el desarrollo de carcinoma hepatocelular. metabólicas y detoxificadoras, lo que puede llevar a complicaciones sistémicas y un mayor deterioro de la salud hepática.

Pregunta 7

¿Cuáles son las estrategias terapéuticas en desarrollo para abordar la respuesta celular al estrés y la lisis hepática en la hepatología alcohólica?

Actualmente, se están investigando varias estrategias terapéuticas para abordar la respuesta celular al estrés y la lisis hepática en la hepatología alcohólica. Estas estrategias incluyen el desarrollo de fármacos que puedan modular las vías de señalización involucradas en la respuesta celular al estrés, antioxidantes para contrarrestar el estrés oxidativo, agentes antiinflamatorios, terapias dirigidas a la modulación de la microbiota intestinal, así como intervenciones para reducir el consumo de alcohol y promover estilos de vida saludables. Sin embargo, es importante destacar que muchas de estas estrategias están aún en fase de investigación y se necesita más evidencia científica para determinar su eficacia y seguridad en la práctica clínica.

Pregunta 8

¿Qué avances se han logrado en el desarrollo de terapias dirigidas a prevenir o mitigar la lisis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol?

Se han logrado algunos avances en el desarrollo de terapias dirigidas a prevenir o mitigar la lisis hepática en pacientes con enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol. Por ejemplo, se han investigado compuestos que pueden proteger las células hepáticas contra el estrés oxidativo y la muerte celular programada. Además, se han estudiado enfoques terapéuticos que apuntan a la modulación de vías de señalización específicas involucradas en la lisis hepática. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de estas terapias aún se encuentran en etapas tempranas de desarrollo y se requiere más investigación para determinar su eficacia clínica.

DISCUSIÓN

La hepatología alcohólica es un tema de gran relevancia en el campo de la medicina debido a las graves consecuencias que el consumo excesivo de alcohol puede tener en el hígado. Al comparar diferentes fuentes de información, es crucial basarse en fuentes médicas confiables respaldadas por evidencia científica sólida. Estas fuentes, como publicaciones revisadas por pares y organizaciones de investigación médica reconocidas, proporcionan datos precisos y actualizados sobre la enfermedad.⁽²²⁾

Es importante tener en cuenta que la hepatología alcohólica abarca una amplia gama de condiciones hepáticas causadas por el alcohol, desde la esteatosis hepática hasta la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Las fuentes confiables ofrecen una visión general completa de estas enfermedades, así como información detallada sobre los mecanismos moleculares involucrados en su desarrollo y progresión.⁽²²⁾

Si bien es posible encontrar variaciones en algunos aspectos, como enfoques terapéuticos o estadísticas epidemiológicas, es fundamental identificar los puntos en común respaldados por múltiples fuentes. La consistencia en los datos presentados refuerza la confiabilidad de la información y proporciona una base sólida para la comprensión de la hepatología alcohólica.^(22,23)

Además, es valioso considerar diferentes perspectivas y opiniones en esta discusión. El intercambio de ideas entre expertos y profesionales de la salud puede enriquecer el conocimiento sobre la enfermedad y fomentar avances en el campo. Sin embargo, es importante evaluar críticamente estas perspectivas y basar las conclusiones en la evidencia científica disponible.⁽²³⁾

La enfermedad hepática relacionada con el alcohol es la causa más común de enfermedad hepática avanzada y cirrosis. Según la Organización Mundial de la Salud, la proporción de cirrosis hepática por consumo de alcohol es del 73,8 % en hombres y del 56,3 % en mujeres, e implica varias etapas, que incluyen esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Además, los pacientes con ARLD y consumo excesivo de alcohol pueden desarrollar hepatitis alcohólica, que se asocia con una alta mortalidad. Hasta la fecha, el único tratamiento eficaz es la abstinencia a largo plazo. No existe un tratamiento específico y el único tratamiento que aumenta la esperanza de vida en la hepatitis alcohólica es la prednisolona. Para los pacientes con hepatitis alcohólica que no responden al tratamiento, algunos centros ofrecen una opción de trasplante temprano.^(23,24)

El diagnóstico de la hepatología alcohólica se basa en una combinación de la historia clínica del paciente, incluyendo el consumo de alcohol, y los hallazgos clínicos y de laboratorio. Las pruebas de función hepática, la ecografía abdominal y, en algunos casos, la biopsia hepática puede ser útiles para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad.⁽²⁴⁾

La educación sobre los riesgos del consumo excesivo de alcohol, la promoción de estilos de vida saludables, el apoyo a programas de tratamiento y la conciencia pública son importantes para prevenir la enfermedad y promover la salud hepática, la abstinencia debe ser acompañada de apoyo médico, terapia y seguimiento regular para promover y mantener la sobriedad.⁽²⁴⁾

La gravedad de la afectación hepática en la hepatología alcohólica puede variar según el individuo y depende de múltiples factores, como la cantidad y duración del consumo de alcohol, la predisposición genética y la presencia de otras enfermedades hepáticas, las moléculas altamente reactivas pueden dañar las células hepáticas y los componentes moleculares esenciales, como las proteínas, los lípidos y el ADN pueden verse alterados.

CONCLUSIONES

La hepatología alcohólica es una condición médica causada por el consumo crónico y excesivo de alcohol que afecta gravemente el hígado. El alcohol provoca una serie de daños moleculares y celulares en el hígado, incluyendo estrés oxidativo, acumulación de grasa, inflamación, muerte celular y alteraciones en la expresión génica. Estos cambios conducen a diversas etapas de enfermedad hepática, como esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, fibrosis hepática y cirrosis. La abstinencia de alcohol es fundamental para detener el daño hepático y permitir la recuperación en las etapas tempranas de la enfermedad. Además del tratamiento médico, es importante abordar los aspectos psicosociales y proporcionar apoyo emocional a los pacientes. La prevención de las enfermedades hepáticas incluye la adopción de estilos de vida saludables, como una dieta equilibrada, ejercicio regular y evitar el consumo excesivo de alcohol. La vacunación contra la hepatitis viral, la detección temprana y el tratamiento adecuado también desempeñan un papel fundamental en la prevención y el manejo de estas enfermedades. La patología hepática puede manifestarse en diferentes formas, como hepatitis, cirrosis, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria, entre otras. Estas enfermedades pueden tener consecuencias graves para la salud y pueden llevar a la disfunción hepática, insuficiencia hepática y cáncer de hígado.

Recomendaciones:

- ✓ La concientización y la abstinencia acerca de los daños que provoca el alcohol en nuestro organismo, es un punto clave para evitar su consumo que a la larga nos provoca enfermedades crónicas que deterioran nuestra calidad de vida.
- ✓ Llevar una dieta equilibrada y hacer ejercicio ayuda a tener una salud más impecable que no permitirá contraer enfermedades graves, de igual manera si evitamos la ingesta de sustancias nocivas para nosotros impediremos un sobre esfuerzo al hígado por metabolizarlas.
- ✓ Acudir a chequeos médicos constantes para evaluar la salud de las personas más aún si tenemos antecedentes de hábitos que puedan perjudicar a futuro nuestra calidad de vida, ya que por medio de ello buscaremos los tratamientos a seguir alargando nuestra vida.
- ✓ El uso adecuado de fármacos y tratamiento ayuda a reducir la proliferación de la enfermedad y reduce síntomas adversos, su diagnóstico mal realizado provoca daño perjudicial al individuo dando lugar a la muerte del paciente.
- ✓ Evitar la automedicación y el uso de medicamentos hepatotóxicos ya que algunos medicamentos pueden ser dañinos para el hígado, especialmente cuando se consumen en combinación con alcohol.
- ✓ Evitar estar expuestos a factores ambientales, sustancias nocivas las cuales pueden provocar una susceptibilidad para la salud que conlleva al empeoramiento de la enfermedad causando daños a nivel celular y quitando completamente su funcionalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. Papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la enfermedad hepática alcohólica. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2014 [citado 29/12/2024]; 79(2): 135-44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090614000329>
2. Gregorio Robles E. Participación de las catepsinas b y s en la respuesta inflamatoria hepática [Internet]. Universidad de Barcelona; 2019 [citado 29/12/2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=299336>
3. Augustín Bandera V, Villena-Ruiz M Ángeles, Granados Pacheco F, Robles Cabeza L, Aguilar García JA. Síndrome de lisis tumoral espontáneo. *Rev Esp Casos Clin Med Intern* [Internet]. 31 de agosto de 2020 [citado 29/12/2024]; 5(2): 65-7. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/494>
4. Tubío, A. Figueroa, et al. "Protocolo diagnóstico y tratamiento de la hepatitis alcohólica." *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2020 [citado 29/12/2024]; 13(4): 220-224. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.02.006>
5. Martínez Vargas E, Cuervo Moreno A. Distribución de las principales enfermedades hepáticas crónicas en Colombia desde 2015 hasta 2015 2019 para determinar si se requiere una estrategia de salud pública [Internet]. Bogotá D.C.: Fundación Universitaria Juan N. Corpas; 2021 [citado 12/03/2025]. Disponible en: <https://repositorio.juanncorpas.edu.co/handle/001/121>
6. Aristizábal-García C, Urrea-Pineda LY, Donado-Gómez JH. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes sometidos a trasplante hepático por cirrosis alcohólica en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín entre 2004 y 2015. *Hepatología* [Internet]. 2023 [citado 29/12/2024]; 4(1): 13-24. Disponible en: <https://revistahepatologia.org/index.php/hepa/article/view/66>
7. Patel R, Mueller M. Alcoholic Liver Disease. 2023 Jul 13. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [citado 29/12/2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536239/>
8. Aller R, Calleja JL, Crespo J, Romero-Gómez M, Turnes J, Benmarzouk-Hidalgo O J, et al (2023). Fibrosis avanzada asociada a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en España: resultados de un estudio Delphi. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2023 [citado 29/12/2024]; 47(4): 337-346. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570523003631>
9. LLOSA TEJADA R. Hepatitis alcohólica. *Rev Méd Hered* [Internet]. 2 de octubre de 2013 [citado 12/03/2025]; 2(1). Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/300>
10. Bataller R, Cabezas J, Aller R, Ventura-Cots M, Abad J, Albillos A, et al. Alcohol-related liver disease. Clinical practice guidelines. Consensus document sponsored by AEEH. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Dec [citado 12/03/2025]; 42(10): 657-676. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31771785/>
11. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Nov [citado 12/03/2025]; 141(5): 1572-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21920463/>

13. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* [Internet]. 1995 [citado 12/03/2025]; 346(8981): 987-990. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7475591/>
14. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 12/03/2025]; 113(2): 175-194. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336434/>
15. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas asociadas al alcohol: Guía práctica de 2019 de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas. *Hepatología* [Internet]. 2020 [citado 12/03/2025]; 71(1): 306-333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31314133/>
16. Rehm J, et al. Carga mundial de enfermedades y lesiones y costo económico atribuible al consumo de alcohol y los trastornos por consumo de alcohol. *Lanceta* [Internet]. 2009 [citado 12/03/2025]; 373(9682): 2223-2233. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560604/>
17. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Hepatitis alcohólica. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [citado 12/03/2025]; 360(26): 2758-2769. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553649/>
18. Singal AK, et al. Hepatitis alcohólica: desafíos actuales y direcciones futuras. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 [citado 12/03/2025]; 12(4): 555-564. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811249/>
19. López-Larramona G, Lucendo Alfredo J, González-Delgado L. Enfermedad hepática alcohólica y alteraciones de la densidad mineral ósea. *Rev. esp. enferm. dig.* [Internet]. 2013 Dic [citado 12/03/2025]; 105(10): 609-621. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082013001000006&lng=es.
20. Neira-Moreno JP. Trasplante en la enfermedad hepática por alcohol. *Hepatol.* [Internet]. 23 de enero de 2021 [citado 12/03/2025]; 2(1): 199-210. Disponible en: <https://revistahepatologia.org/index.php/hepa/article/view/22>
21. Morgan TR, Chao D, Botwin G. Tratamiento de la hepatitis alcohólica. *Clin Liver Dis (Hoboken)* [Internet]. 2013 Oct 16 [citado 12/03/2025]; 2(Suppl 4): S56S-S60S. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6519333/>
22. Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL). Guías clínicas prácticas de la EASL: tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica. *J Hepatol* [Internet]. 2012 [citado 12/03/2025]; 57(2): 399-420. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633836/>
23. Louvet A, et al. El modelo de Lille: una nueva herramienta para la estrategia terapéutica en pacientes con hepatitis alcohólica grave tratados con esteroides. *Hepatología* [Internet]. 2007 [citado 12/03/2025]; 45(6): 1348-1354. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17518367/>
24. Altamirano J, et al. Un sistema de puntuación histológica para el pronóstico de pacientes con hepatitis alcohólica. *Gastroenterología* [Internet]. 2014 [citado 12/03/2025]; 146(5): 1231-1239.e1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24440674/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción-borrador original, redacción, revisión, edición y aprobación del manuscrito final.