



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Desregulación inmunológica y fisiopatología del consumo de alcohol y la enfermedad hepática alcohólica



M. Martínez-Castillo<sup>a</sup>, I. Altamirano-Mendoza<sup>a</sup>, S. Sánchez-Valle<sup>a</sup>, L. García-Islas<sup>a</sup>,  
M. Sánchez-Barragán<sup>a</sup>, M. Hernández-Santillán<sup>a</sup>, A. Hernández-Barragán<sup>a</sup>,  
J.L. Pérez-Hernández<sup>b</sup>, F. Higuera-de la Tijera<sup>b</sup> y G. Gutierrez-Reyes<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de julio de 2022; aceptado el 13 de enero de 2023

Disponible en Internet el 9 de marzo de 2023

### PALABRAS CLAVE

Consumo de alcohol;  
Enfermedad hepática  
alcohólica;  
Desregulación  
inmunológica;  
Diagnóstico;  
Blancos terapéuticos

**Resumen** La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es una entidad clinicopatológica ocasionada por el consumo excesivo y crónico de alcohol. La enfermedad incluye un amplio espectro de anomalías celulares y tisulares que pueden causar daño agudo sobre crónico (hepatitis alcohólica) o crónico (fibrosis, cirrosis, cáncer hepatocelular), teniendo un gran impacto en la morbimortalidad en todo el mundo. El alcohol es metabolizado principalmente en el hígado. Durante el metabolismo del alcohol son generados metabolitos tóxicos como el acetaldehído y las especies reactivas de oxígeno. En el intestino el consumo de alcohol puede producir disbiosis y alteración de la permeabilidad intestinal, promoviendo la translocación de productos bacterianos y provocando la producción de citocinas proinflamatorias en el hígado, lo cual perpetúa la inflamación local durante la evolución de la EHA. Diferentes grupos de estudio han reportado alteraciones de la respuesta inflamatoria a nivel sistémico, sin embargo es difícil encontrar reportes que contengan un compendio de las células y citocinas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad desde sus etapas tempranas. En este trabajo de revisión se describe el papel de los mediadores inflamatorios involucrados en la progresión de la EHA, desde los patrones de consumo de riesgo hasta etapas avanzadas de la enfermedad, con la finalidad de comprender la implicación de la desregulación inmunológica en la fisiopatología de esta enfermedad.

© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México. Hospital General de México, Dr. Balmis 148. Doctores, Cuauhtémoc, Ciudad de México, 06726, México. Teléfono: +5255 56232673.

Correo electrónico: [gabgurey@yahoo.com.mx](mailto:gabgurey@yahoo.com.mx) (G. Gutierrez-Reyes).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.01.002>

0375-0906/© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Alcohol consumption;  
Alcoholic liver  
disease;  
Immune  
dysregulation;  
Diagnosis;  
Therapeutic targets

**Immune dysregulation and pathophysiology of alcohol consumption and alcoholic liver disease**

**Abstract** Alcoholic liver disease (ALD) is a clinical-pathologic entity caused by the chronic excessive consumption of alcohol. The disease includes a broad spectrum of anomalies at the cellular and tissual level that can cause acute-on-chronic (alcoholic hepatitis) or chronic (fibrosis, cirrhosis, hepatocellular cancer) injury, having a great impact on morbidity and mortality worldwide. Alcohol is metabolized mainly in the liver. During alcohol metabolism, toxic metabolites, such as acetaldehyde and oxygen reactive species, are produced. At the intestinal level, alcohol consumption can cause dysbiosis and alter intestinal permeability, promoting the translocation of bacterial products and causing the production of inflammatory cytokines in the liver, perpetuating local inflammation during the progression of ALD. Different study groups have reported systemic inflammatory response disturbances, but reports containing a compendium of the cytokines and cells involved in the pathophysiology of the disease, from the early stages, are difficult to find. In the present review article, the role of the inflammatory mediators involved in ALD progression are described, from risky patterns of alcohol consumption to advanced stages of the disease, with the aim of understanding the involvement of immune dysregulation in the pathophysiology of ALD.

© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La enfermedad hepática alcohólica (EHA) es una entidad clínico-patológica ocasionada por el consumo excesivo de alcohol, la cual puede incluir un espectro de entidades tales como esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular y, en algunos casos, hepatitis alcohólica (HA). La progresión de una entidad a otra depende de la continuación del consumo de alcohol y de la interacción compleja de un gran número de variables: genéticas, biológicas, inmunológicas, psicológicas, socioculturales y ambientales; sin embargo, aún no se ha esclarecido por completo su patogenia<sup>1,2</sup>.

En México, los resultados de la Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco (ENCODAT, 2016-2017), revelan que la población mexicana entre 18 a 65 años ha tenido un incremento en el consumo de alcohol, observándose de manera marcada un aumento en la dependencia a dicha sustancia en mujeres adolescentes<sup>3</sup>. La edad de inicio de consumo de bebidas alcohólicas pasó de 17 a 16 años, reflejando que los adolescentes son un grupo de riesgo para desarrollar trastornos relacionados con el abuso del alcohol<sup>3</sup>.

El consumo de alcohol en estos grupos etarios constituye un factor de riesgo para el desarrollo de adicción, ya que se induce alteración a nivel cerebral en la región perifrontal, la cual es la encargada de la planificación y regulación conductual<sup>4,5</sup>. Respecto a la influencia genética se ha descrito que ADH1B y ALDH2 son los 2 genes principales que participan en el metabolismo del alcohol, los cuales están relacionados con el consumo excesivo y con la dependencia a dicha sustancia; la información de estos genes y sus variantes genéticas está descrita de manera excelente en revisiones especializadas del tema<sup>6,7</sup>, sin embargo aún no se utilizan como herramienta para

el diagnóstico del consumo de alcohol en sus diferentes patrones.

En México la EHA es la causa más frecuente de cirrosis hepática<sup>8</sup>. Mientras que la tasa de incidencia de cirrosis hepática alcohólica hasta junio del año 2021 fue de 2 casos por cada 100,000 habitantes, situando a México en el quinto lugar de mortalidad por enfermedad hepática<sup>9</sup>, y de acuerdo con estudios de proyecciones de la enfermedad, se espera que la mortalidad aumente en los siguientes años<sup>10</sup>.

El grupo etario más afectado de cirrosis por EHA es el de 51 a 70 años, debido a que generalmente se busca atención médica hasta etapas avanzadas de la enfermedad<sup>11</sup>. Debido al consumo activo de alcohol en la población mexicana y a la baja tasa de tamizaje para el consumo riesgoso de alcohol y, en consecuencia, el desarrollo de la EHA, se prevé que el número de casos de daño hepático y cirrosis aumente en los siguientes años, incrementando la mortalidad de dicha enfermedad<sup>8</sup>. Extensas descripciones epidemiológicas en México y en el mundo han sido descritas de manera detallada por varios autores<sup>12-14</sup>. En el mundo la mayoría de los casos de EHA se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, es decir, cirrosis hepática<sup>11,15</sup>. Hasta la fecha para valorar el consumo de alcohol se utilizan cuestionarios que permiten realizar una evaluación psiquiátrica<sup>16</sup>, sin embargo no se cuenta con una herramienta cuantitativa y objetiva.

La EHA puede cursar con etapas agudas y crónicas, o incluso con una combinación de ambas; es por ello que la respuesta inmunológica, local (hígado) y sistémica (circulación sanguínea) participa de manera activa de acuerdo con la frecuencia y el tipo de alcohol consumido<sup>1,17</sup>. En este trabajo de revisión se hace énfasis en los efectos fisiopatológicos en la EHA y las alteraciones inmunológicas durante la progresión de la enfermedad. Además, se exponen los criterios de clasificación del consumo de alcohol, los cuales no han sido

del todo definidos, y son de suma importancia para el diagnóstico temprano de enfermedad por abuso en el consumo de alcohol.

### Patrón de consumo de alcohol

La bebida estándar hasta ahora tiene mundialmente varias definiciones, por lo que la cantidad y frecuencia de consumo suele ser un aspecto de difícil determinación. En México la bebida estándar tiene 13 g de alcohol<sup>18</sup>. En cuanto al tipo de bebida alcohólica consumida los resultados de la ENCODAT reportaron que los fermentados, específicamente la cerveza, ocupan el primer lugar de prevalencia con un 40.8%, y en segundo lugar se encuentran los destilados (brandy, tequila, ron, whisky, coñac, vodka, etc.) con un 19.1%<sup>3</sup>. La calidad de las bebidas alcohólicas aún es tema de controversia, ya que no tiene una regulación en cuanto a sus estándares; finalmente, los efectos a nivel clínico y el daño hepático suelen ser evidentes hasta etapas avanzadas de la EHA.

El consumo moderado de alcohol se ha asociado con efectos protectores cardiovasculares, efectos antidepresivos y reducción de accidentes cerebrovasculares<sup>19-21</sup>, siendo definido el consumo moderado como la ingesta de una bebida estándar al día para las mujeres y 2 para los hombres<sup>22</sup>. Se considera que un individuo tiene un consumo riesgoso de alcohol cuando tiene un puntaje de 8 o superior en el cuestionario de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)<sup>23</sup>, e ingiere entre 40-60 g (en los hombres) o 20-40 g (en las mujeres)<sup>24</sup>. El abuso en el consumo de alcohol es usualmente considerado cuando el cuestionario AUDIT tiene un puntaje de 8 o superior, y se encuentra en los criterios de abuso según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM)-IV<sup>25</sup>. Este patrón se caracteriza por una ingesta superior a 60 g (en los hombres) o mayor a 40 g (en las mujeres), además el consumo consuetudinario es > 70 g en hombres y > 50 g en mujeres, de una hasta 4 veces por semana.

El alcoholismo, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se define como la ingesta diaria de más de 70 g (en los hombres) y de 50 g (en las mujeres), por al menos 5 años, con un puntaje del AUDIT mayor a 8, y que cumple con criterios de dependencia según el DSM-IV<sup>26-28</sup>. Actualmente es común encontrar sujetos diagnosticados como alcohólicos que beben esas cantidades en fin de semana o de manera consuetudinaria<sup>29</sup>. Es importante mencionar que los individuos con patrones de consumo riesgoso, abuso y alcoholismo no reportan alteraciones evidentes en los parámetros clínicos y bioquímicos, y por tal motivo es difícil que estos sujetos acudan al médico<sup>11</sup>.

Dentro de las herramientas actuales para el diagnóstico de problemas con el consumo de alcohol se encuentra el AUDIT, CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty and Eye-opener questions) y el DSM; sin embargo, hasta la fecha no existen parámetros bioquímicos o marcadores específicos que permitan determinar cuantitativamente el efecto del consumo nocivo de alcohol desde una etapa temprana, como lo es la esteatosis hepática. Frecuentemente los pacientes son asintomáticos hasta que desarrollan una etapa grave y avanzada<sup>1</sup>.

Nuestro grupo de trabajo ha encontrado que los individuos que ya han desarrollado EHA (cirrosis o HA) consumen con mayor frecuencia destilados, alcohol de caña y/o alcohol de 96° (trabajo en proceso). El índice Maddrey es el sistema de puntuación usado más ampliamente en HA; está basado en los valores de bilirrubina y el tiempo de protrombina al ingreso del paciente<sup>30,31</sup>. Este funciona como una guía para el tratamiento y como un predictor de la mortalidad y la severidad de la enfermedad<sup>30,31</sup>. Un puntaje > 32 indica que la enfermedad es grave, y conlleva una alta mortalidad (30-60%) a corto plazo, mientras que < 32 indica una enfermedad no grave con una mortalidad a corto plazo del 10%<sup>30,31</sup>. Por otro lado, la cirrosis hepática por alcohol es una condición crónica que presenta signos característicos como sarcopenia, pérdida de peso, astenia, adinamia, reflujo hepatoyugular, telangiectasias, ginecomastia y eritema palmar, entre otros<sup>1</sup>. Sin embargo, algunos pacientes con cirrosis son diagnosticados cuando desarrollan descompensación hepática, frecuentemente en el contexto de una HA superpuesta<sup>1</sup>. La escala de Child-Pugh ha sido utilizada ampliamente para evaluar la supervivencia de pacientes con cirrosis<sup>32</sup>. Se clasifican en clase A si la puntuación es de 5-6 puntos, clase B si es de 7-9 puntos y clase C si es de 10-15 puntos, donde la clase A tiene la mayor supervivencia al cabo de un año (100%) y 2 años (85%) y la clase C tiene la peor supervivencia al año (45%) y a los 2 años (35%)<sup>32</sup>.

### Fisiopatología en la enfermedad hepática alcohólica

El alcohol es metabolizado de manera primaria en el estómago y en el intestino, en donde se forman metabolitos tóxicos como el acetaldehído, un componente fundamental para la progresión de la EHA<sup>33,34</sup>. Posteriormente, el alcohol pasa al torrente sanguíneo y a la circulación portal para llegar al hígado, donde se llevará a cabo la mayor parte del metabolismo mediante los hepatocitos; si el consumo es excesivo se activa la vía microsómica, lo que puede generar especies reactivas de oxígeno (ERO)<sup>33,35,36</sup>.

Durante la EHA la esteatosis se presenta en alrededor del 90% al 100% de los consumidores de alcohol, y el 35% de ellos progresan a esteatohepatitis; cuando el consumo excesivo de alcohol continúa se desarrolla fibrosis hepática, la cual puede avanzar a cirrosis en alrededor del 20% de los casos; del 1% al 2% de estos últimos desarrollará hepatocarcinoma<sup>17</sup>. No obstante, no se trata de etapas separadas de la enfermedad, sino que pueden coexistir en la misma persona<sup>17,37</sup>. Por su parte, la HA se puede desarrollar en el 40% de los sujetos con cirrosis; no obstante, esta puede aparecer, incluso, desde esteatohepatitis por un consumo excesivo de alcohol<sup>2,17</sup>. La HA es una complicación grave que puede ocurrir en cualquier punto en el curso de la enfermedad, y se asocia con insuficiencia hepática y con una mortalidad a corto plazo de hasta el 40%<sup>38,39</sup>. A pesar de que existen etapas bien definidas, la interacción compleja entre los factores celulares y moleculares de la EHA aún no es del todo comprendida<sup>2,17</sup>.

## Eje intestino-hígado

El consumo excesivo de alcohol puede provocar digestión deficiente, mala absorción de nutrientes, deficiencias de vitaminas y oligoelementos y, por lo tanto, pérdida de peso, debido principalmente al metabolismo de primer paso del alcohol<sup>40</sup>. La toxicidad del alcohol está dada principalmente por el producto metabólico del alcohol, el acetaldehído, que además puede ser producido por varias bacterias del colon, lo que conduce al daño de las células de la mucosa colónica<sup>41</sup>.

El acetaldehído al nivel del colon puede provocar alteración de las proteínas de las uniones estrechas, promoviendo disfunción de la barrera intestinal<sup>41</sup>. Además, el consumo de alcohol puede afectar la motilidad intestinal, el pH de la luz intestinal y el flujo de bilis<sup>42</sup>.

## Esteatosis

En el hígado la alteración inicial en la EHA es la esteatosis, debido a una desregulación del recambio de lípidos<sup>17,43</sup>. El alcohol puede inducir esteatosis mediante las siguientes alteraciones:

- Elevación de la proporción de NADH/NAD<sup>+</sup> en los hepatocitos, interrumpiendo la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias<sup>44</sup>.
- Aumento de la expresión hepática de SREBP1c (factor de unión a elementos de respuesta a esteroides), estimulando la expresión de genes lipogénicos y la síntesis de ácidos grasos<sup>45,46</sup>. La alteración de la transcripción de *SREBF1* que codifica SREBP1c y *PPAR $\alpha$*  que codifica PPAR $\alpha$  (receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas), puede ocurrir directamente por el acetaldehído, aunque también se ha encontrado que puede activarse por la translocación bacteriana<sup>47</sup>.
- Inhibición de la proteína cinasa activada por AMP, promoviendo la síntesis de ácidos grasos e inhibiendo la  $\beta$ -oxidación mediante la desregulación de la acetil-CoA carboxilasa, la isoforma hepática de la carnitina palmitoiltransferasa 1 y SREBP<sup>48</sup>.
- Inducción de lipólisis y destrucción de adipocitos, lo que resulta en la elevación de los ácidos grasos circulantes y su posterior acumulación en el hígado<sup>43,49,50</sup>.

## Esteatohepatitis alcohólica

Otra etapa bien definida es la esteatohepatitis alcohólica, caracterizada por la presencia de lípidos y una evidente reacción inflamatoria, con predominio de neutrófilos, degeneración balonzante de los hepatocitos, cuerpos de inclusión de Mallory-Denk y una red de fibrosis perivenular<sup>51</sup>. Cabe destacar que las reacciones inflamatorias se inducen desde la esteatosis, sin embargo se incrementan de manera franca durante la esteatohepatitis alcohólica<sup>52</sup>. La actividad inmunitaria produce estrés del retículo endoplasmático, activando el factor regulador de interferón 3 (IRF3); no obstante, la molécula IRF3 se fosforila ante la exposición al alcohol, lo que activa la apoptosis de los hepatocitos<sup>41</sup>.

Las células de Kupffer son activadas por la traslocación del lipopolisacárido (LPS), promoviendo el reclutamiento de neutrófilos, debido a que las células de Kupffer secretan citocinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$  y la quimiocina CXCL-8<sup>53</sup>.

## Factores que contribuyen al desarrollo de fibrosis y cirrosis

La fibrosis es la etapa caracterizada por una acumulación descontrolada de matriz extracelular en el ámbito pericelular y perisinusoidal como respuesta al daño e inflamación persistente<sup>1</sup>. La gran cantidad de citocinas y factores de crecimiento secretados por las células de Kupffer promueven la activación de las células estelares hepáticas (CEH), siendo este el evento clave en la fibrogénesis hepática<sup>1</sup>. El acetaldehído por sí mismo es capaz de inducir directamente la activación de las CEH<sup>54,55</sup>. El consumo excesivo de alcohol interviene en la regulación de las CEH, al suprimir la actividad citotóxica de las células *natural killer* (NK) hacia las CEH activadas, además de su secreción de IFN- $\gamma$  que induce la apoptosis de las CEH activadas; favoreciendo la producción excesiva de matriz extracelular por las CEH<sup>56</sup>.

No obstante, la fibrosis del hígado es multifactorial, y entre los factores involucrados en su desarrollo se encuentran las ERO provenientes del metabolismo del alcohol que producen peroxidación lipídica, obteniendo como resultado metabolitos como malondialdehído y 4-hidroxi-nonenal, los cuales inducen la formación de neoantígenos, alterando la respuesta inmune<sup>57</sup>. El acetaldehído ingresa en las CEH de manera paracrina e induce la expresión de TGF- $\beta$ 1, y en consecuencia se estimula la producción de colágeno tipo I<sup>57</sup>. El acetaldehído fosforila la proteína SMAD 3, lo que produce la activación del complejo SMAD 3-4; es así como el TGF- $\beta$  y el acetaldehído forman una retroalimentación positiva de los genes de colágeno, en especial del gen  $\alpha$ 2 de colágeno tipo I<sup>58</sup>.

Por otra parte, se ha observado que la apoptosis de los hepatocitos tiene un papel en la aparición de fibrosis. Los cuerpos apoptóticos liberan señales lipídicas para su procesamiento por las células de Kupffer y las CEH, promoviendo la expresión de genes profibrogénicos, como TGF- $\beta$ 1, que desencadenan la activación de las CEH<sup>58</sup>. Los mecanismos antes descritos pueden disminuir si el paciente deja de consumir bebidas alcohólicas, pero si el proceso inflamatorio continúa se progresa a una etapa crónica con una fibrogénesis sostenida, lo que resulta en la sustitución del parénquima hepático por tejido cicatricial que compromete la arquitectura y la red vascular del hígado, desarrollando cirrosis que se caracteriza por la formación de nódulos regenerativos del parénquima hepático rodeados de tabiques fibrosos<sup>59,60</sup>. Su desarrollo consiste en una fase compensada, donde una parte del hígado permanece intacta y compensa funcionalmente las regiones dañadas; posteriormente, avanza a una fase descompensada, en la que el tejido cicatricial envuelve completamente el órgano<sup>61,62</sup>. Este último se caracteriza por el desarrollo de hipertensión portal con o sin presencia de insuficiencia hepática<sup>63</sup>.



## Uso de antiinflamatorios en la enfermedad hepática alcohólica

Hasta la fecha no existe un tratamiento que involucre moléculas antiinflamatorias para la hepatopatía por alcohol<sup>64</sup>. La entidad más estudiada es la HA debido a su alta mortalidad en poco tiempo (28 días), y desde hace más de 50 años los corticosteroides han tenido un papel central; sin embargo, su beneficio en el tratamiento se ha vuelto controvertido<sup>65</sup>. El ensayo clínico aleatorizado más grande en HA *Steroids or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis* (STOPAH), no demostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia a los 28 días en pacientes que recibieron corticosteroides en comparación con placebo ( $p=0.06$ ). Por su parte, las guías vigentes de manejo de HA recomiendan la administración oral de 40 mg al día de prednisona para reducir la mortalidad a los 28 días en pacientes con HA grave<sup>66</sup>. Por lo antes mencionado, existe una necesidad ineludible de una mejoría en el tratamiento de HA y EHA. En este sentido, el IMM-124E es una formulación de calostro bovino hiperinmune purificado, la cual contiene IgG contra LPS, y fue desarrollado con la finalidad de reducir la endotoxemia; los resultados del ensayo clínico aleatorizado (NCT01968382) no mostraron que tuviera eficacia como terapia adyuvante a los corticoides en pacientes con HA grave<sup>65</sup>. Por su parte, anakinra es un antagonista del receptor de IL-1; en ensayos clínicos (NCT01809132) de fase II y III se comparó la combinación de anakinra, pentoxifilina y sulfato de cinc frente al tratamiento con metilprednisolona<sup>67</sup>, no obstante no se observó una mejoría en la supervivencia en la combinación terapéutica evaluada<sup>67,68</sup>.

El uso de antagonistas de TNF- $\alpha$  como infliximab y etanercept se ha asociado a un aumento de la mortalidad y de la incidencia de infecciones<sup>69,70</sup>, por lo que las guías vigentes ya no lo recomiendan<sup>66</sup>. Recientemente, el ensayo clínico de fase II, utilizando F652 (proteína recombinante), mostró una disminución en el puntaje MELD, así como de los marcadores de inflamación, y un incremento en los marcadores de regeneración hepática en pacientes con HA<sup>71</sup>.

Por otra parte, dentro de las terapias que tienen un beneficio potencial con eficacia clínica, pero que no han sido probadas del todo, se encuentran las terapias con antioxidantes tales como la N-acetilcisteína (NAC) y la metadoxina<sup>65,66,72-74</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con HA grave, la infusión de NAC como una terapia adyuvante a los corticosteroides mejoró la sobrevida al mes, sin embargo no se observó un beneficio a largo plazo, esto último debido principalmente al aumento en las tasas de infección y al desarrollo del síndrome hepatorenal<sup>73</sup>. Por otro lado, la metadoxina como una terapia adyuvante a los corticosteroides o a la pentoxifilina se asoció a una mejoría en la supervivencia a los 3 y 6 meses en pacientes con HA grave<sup>74</sup>.

Finalmente, el trasplante hepático es el procedimiento indicado en daño hepático avanzado, sin embargo un alto porcentaje de pacientes fallece antes de entrar a la lista de espera<sup>10,75,76</sup>.

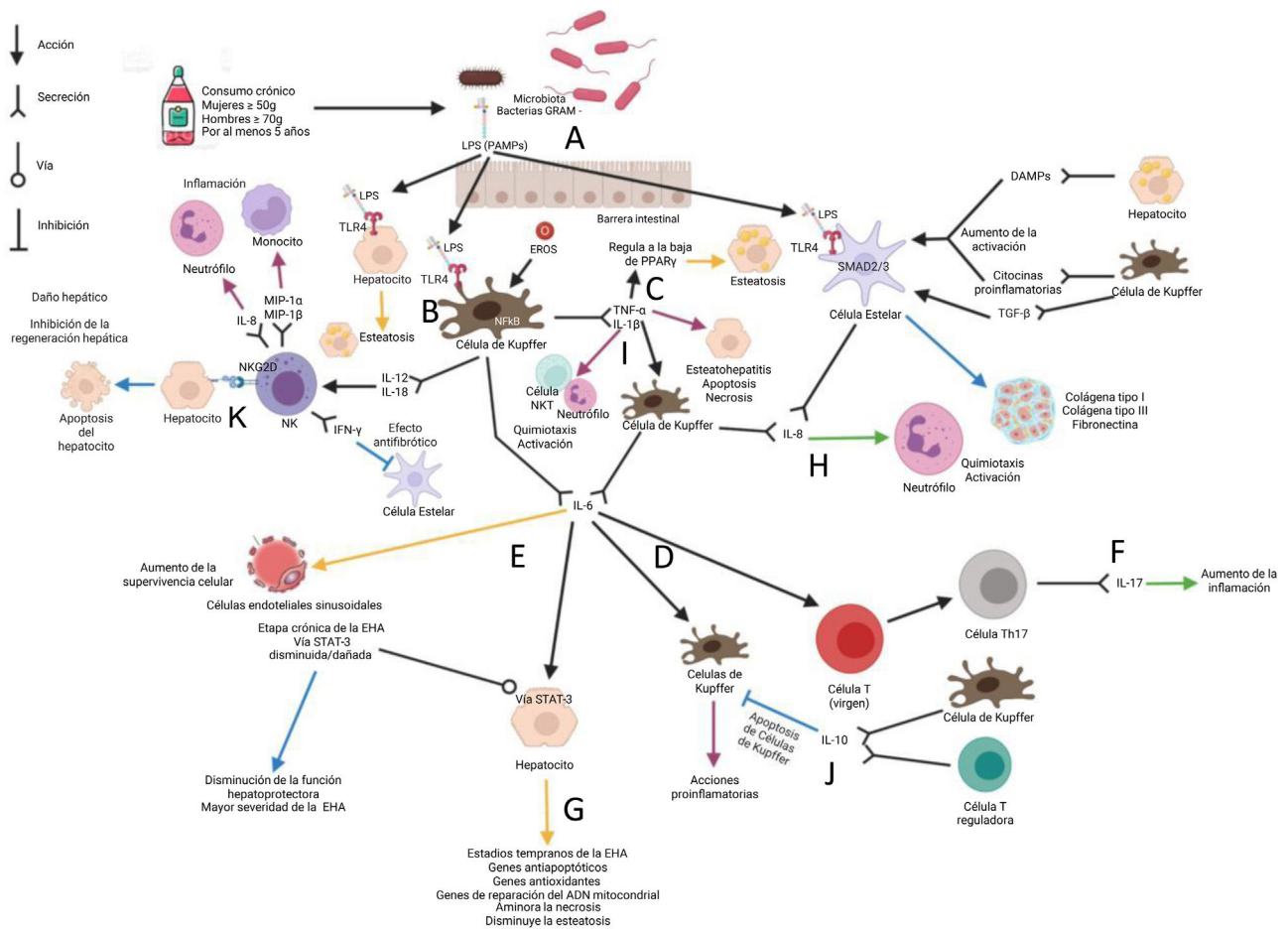
## Inflamación durante la progresión de la enfermedad hepática alcohólica

El consumo crónico de alcohol da lugar a disbiosis intestinal, provocando un cambio de dominancia hacia bacterias principalmente Gram (-) y agentes oportunistas; así mismo, causa una disminución de los microorganismos que caracterizan la mucosa intestinal de sujetos sanos<sup>40</sup>. La mucosa duodenal de sujetos con un consumo crónico de alcohol presenta una disminución de células inflamatorias como macrófagos y linfocitos T, por lo tanto presentan una respuesta inflamatoria atenuada, siendo este último un posible factor permisivo de la translocación bacteriana<sup>40</sup>. Así mismo, existe una interrupción de las proteínas de las uniones estrechas presentes en la barrera intestinal, dando lugar a una permeabilidad intestinal incrementada<sup>40</sup> (fig. 1 A).

El LPS derivado de bacterias llega al hígado a través de la circulación portal, interactúa con el TLR4 en las células de Kupffer, activando la cascada de señalización de NF- $\kappa$ B, y dando lugar a la producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ <sup>41</sup> (fig. 1 B). En el consumo crónico de alcohol el metabolismo del etanol se encuentra aumentado, produciendo acetaldehído y ERO que inducen la activación de las células de Kupffer, las cuales desencadenan la producción de un ambiente proinflamatorio (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 y TGF- $\beta$ ) y de ERO como el anión superóxido, metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina D2, tromboxano A2, prostaglandina E2 y leucotrienos), favoreciendo el daño y/o la muerte hepatocelular<sup>36</sup>.

Se ha descrito una correlación positiva de los niveles séricos de TNF- $\alpha$  con el sistema de puntuación Child-Pugh en pacientes con cirrosis por alcohol<sup>77</sup>. En un modelo murino de ratones Sprague-Dawley, a los que se les administró 1  $\mu$ g de LPS de *Escherichia coli* por kilogramo de peso corporal vía intraperitoneal, se identificó que el TNF- $\alpha$  regula a la baja la expresión del gen PPAR $\gamma$ , favoreciendo la expresión de genes que participan en la  $\beta$ -oxidación, contribuyendo a la esteatosis de la EHA<sup>78</sup> (fig. 1 C).

Otra citocina que ha sido descrita en el contexto de la EHA es la IL-6, la cual es una citocina pleiotrópica que exhibe funciones contrastantes: actúa como citocina proinflamatoria en modelos de enfermedades inflamatorias crónicas y, por el contrario, muestra efectos antiinflamatorios en la inflamación aguda, incluso se ha propuesto que participa en los fenómenos de regeneración hepática<sup>79,80</sup> (figs. 1 D y E). Se sugiere que la IL-6 tiene un efecto protector en la fase temprana de la EHA al participar en la supresión de quimiocinas que atraen principalmente neutrófilos y monocitos<sup>81-83</sup>. Además, puede promover la diferenciación de Th17 y la producción de IL-17, contribuyendo a la inflamación del hígado inducida por etanol<sup>84</sup> (fig. 1 F). Los niveles aumentados de IL-6 se han correlacionado con la gravedad y la cronicidad de la EHA<sup>85</sup>. La IL-6 puede proteger contra la apoptosis de los hepatocitos y participar en la reparación del ADN mitocondrial después de una lesión hepática alcohólica<sup>86,87</sup> (fig. 1 G). Es importante determinar las etapas, concentraciones y el microambiente molecular que desencadenan que la IL-6 pueda tener uno u otro papel durante la EHA.



**Figura 1** El consumo crónico de alcohol ocasiona disbiosis intestinal, favoreciendo la proliferación de bacterias Gram (-) (A). La ingesta crónica de alcohol da lugar a la ruptura de la barrera intestinal, provocando el aumento de la permeabilidad intestinal, lo que permite la translocación de LPS y su llegada al hígado a través de la circulación portal. En el hígado el LPS se une al TLR4 en las células de Kupffer (B) que, en conjunto con ERO, estimulan la síntesis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . TNF- $\alpha$  regula a la baja la expresión del gen PPAR $\gamma$ , favoreciendo la expresión de genes que participan en la  $\beta$ -oxidación, contribuyendo al desarrollo de esteatosis (C). TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  dan lugar a la producción de IL-6 por las células de Kupffer y, por lo tanto, perpetúan el estado inflamatorio (D). La producción de IL-6 por parte de las células de Kupffer desempeña un papel dual, favoreciendo la inflamación a través de la retroalimentación positiva de las células de Kupffer (E) y la activación de la respuesta Th17 (F). Por otra parte, IL-6 favorece la activación de STAT-3 en etapas tempranas de la EHA, dando lugar a un efecto hepatoprotector (G). La IL-8 provoca la quimiotaxis y activación de neutrófilos, provocando inflamación y daño tisular (H). La estimulación de las células estelares por PAMPs, DAMPs y las células de Kupffer favorece su activación y posteriormente la producción de IL-8 y componentes de la matriz extracelular, dando lugar al desarrollo de fibrosis (I). La IL-10 regula negativamente las respuestas inflamatorias a través de promover la apoptosis de macrófagos con perfil inflamatorio (J). Las células de Kupffer activadas a través de la unión de ligandos a su receptor TLR4 inducen el reclutamiento y la activación de las células NK, mediante la producción de IL-12 e IL-18; siendo estas últimas citocinas fuertes inductoras de la producción de IFN- $\gamma$  por las células NK, el cual tiene un efecto antifibrótico al inducir la apoptosis y el arresto del ciclo celular de las CEH, así como al incrementar la citotoxicidad de las NK (K).

Flecha amarilla: esteatosis; flecha morada: esteatohepatitis; flecha azul: fibrosis; flecha verde: hepatitis alcohólica.

ADN: ácido desoxirribonucleico (imagen diseñada con BioRender.com); DAMPs: patrones moleculares asociados a daño; EHA: enfermedad hepática alcohólica; ERO: especies reactivas de oxígeno; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IL: interleucina; LPS: lipopolisacárido; MIP-1 $\alpha$ : proteína inflamatoria macrofágica 1 alfa; MIP-1 $\beta$ : proteína inflamatoria macrofágica 1 beta; NF- $\kappa$ B: factor nuclear kappa B; NK: células *natural killer*; NKT: células *natural killer T*; NKG2D: *natural killer group 2 D receptor*; PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante beta; TLR4: receptor tipo-Toll 4; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa; PPAR $\alpha$ : receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa; SMAD: familia Smad; STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3.

Por otra parte, en cultivos primarios de hepatocitos de ratas alimentadas de manera crónica con etanol se encontró aumentada la citotoxicidad por TNF- $\alpha$ , así como la susceptibilidad al daño mitocondrial desencadenando procesos de

apoptosis y necrosis<sup>88</sup>. Así mismo, se ha identificado en estos hepatocitos primarios que el TNF- $\alpha$  producido por las células de Kupffer induce la transcripción del ARNm de IL-8<sup>89</sup> (fig. 1 H).

La IL-8 o CXCL-8 es una de las quimiocinas que, cada vez más, ha sido aceptada como un indicador del daño hepático en la EHA; esta quimiocina está involucrada en la movilización de neutrófilos desde la médula ósea hasta la infiltración y activación tisular<sup>90</sup> (fig. 1 H). La IL-8/CXCL-8 es producida por células de Kupffer en respuesta a TNF- $\alpha$  y ligandos para TLR mediante la activación de NF- $\kappa$ B<sup>91</sup>. Las CEH activadas secretan IL-8/CXCL-8 en respuesta a la estimulación por citocinas inflamatorias, como las producidas por las células de Kupffer y algunos linfocitos<sup>91</sup> (fig. 1 H). En pacientes con HA la expresión de estas quimiocinas en el hígado se correlaciona de manera positiva con la gravedad de la hipertensión portal y la supervivencia del paciente<sup>90,92</sup>.

Tanto en modelos animales como en pacientes con EHA los niveles de pro-IL-1 $\beta$  aumentan significativamente en el hígado y el suero en comparación con los controles<sup>93,94</sup>. En la EHA IL-1 $\beta$  participa en el reclutamiento y activación de células NKT y neutrófilos, provocando inflamación y lesión hepática<sup>95</sup>. Esta citocina induce la expresión de TGF- $\beta$  por las células de Kupffer, promoviendo la activación de las CEH, las cuales comienzan la producción de componentes de la matriz extracelular, que de manera desregulada dan lugar a la progresión de eventos fibróticos<sup>94</sup> (fig. 1 I).

La IL-4 es un mediador profibrótico casi 2 veces más eficaz que el TGF- $\beta$  para mediar la fibrosis<sup>96</sup>. Posee efectos inhibitorios sobre el IFN- $\gamma$ <sup>77</sup>. La IL-13 se considera esencial para el desarrollo de la fibrosis, ya que esta citocina estimula la síntesis de colágeno por los fibroblastos y promueve la producción de TGF- $\beta$ <sup>97</sup>. Ambas citocinas (IL-4 e IL-13) tienen el mismo receptor en los fibroblastos, los cuales producen proteínas de matriz extracelular como el colágeno tipo I, III y fibronectina, al ser estimulados mediante dichas interleucinas<sup>96,98,99</sup>.

La IL-10 es una citocina que regula negativamente las respuestas inflamatorias a través de muchos mecanismos<sup>100</sup>. Se ha descrito un efecto antiinflamatorio en pacientes con fibrosis al promover la apoptosis de macrófagos con perfil inflamatorio<sup>101</sup> (fig. 1 J). Además, suprime la síntesis de proteínas de la matriz extracelular por los fibroblastos, indicando una posible inhibición de la fibrosis<sup>45</sup>. La descripción de las células productoras, las células blanco y los efectos celulares, así como los modelos de estudios de las citocinas y otros mediadores celulares se resumen en la tabla 1.

## Daño hepático mediado por actividad celular

Por su parte, la regulación celular también desempeña un papel preponderante en la EHA. Tal es el caso de las células NK, las cuales tienen un papel clave en la defensa del huésped contra la infección viral, la transformación tumoral y la inhibición de la fibrosis hepática; no obstante, contribuyen a la patogénesis de la inflamación y lesión hepática a través de su citotoxicidad natural descontrolada y producción de citocinas<sup>123,124</sup>. Las células NK activadas producen citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-12, IL-22 y quimiocinas que incluyen MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$ , RANTES e IL-8<sup>125</sup>. A través de este mecanismo las células NK promueven la inflamación hepática, culminando en daño hepático. Este daño es debido en

parte a la expresión de los receptores inhibidores y activadores en las células NK y de sus ligandos en hepatocitos y células no parenquimatosas, las cuales están significativamente alteradas durante la enfermedad hepática<sup>126</sup>, aumentando la actividad citotóxica y proinflamatoria de las NK contra dichas células, dando lugar a la eliminación de hepatocitos y, por lo tanto, a un mayor daño hepático<sup>127,128</sup> (fig. 1 K).

## Regulación inmunológica durante la fibrosis hepática

La activación de las CEH es el evento clave de la fibrogénesis hepática<sup>1</sup> (fig. 1). Se ha descrito que la inmunosupresión es un factor permisivo importante para el desarrollo de fibrosis, sugiriendo que el estado inmunológico del huésped regula la progresión de la fibrosis hepática<sup>117,129,130</sup>. Está bien documentado que en pacientes con abuso de alcohol e inmunodepresión la progresión de la fibrosis hepática es mucho más rápida<sup>117,129,130</sup>. Además, las CEH activadas producen inhibidores tisulares de metaloproteinasas, los cuales atenúan la actividad de las metaloproteinasas<sup>131,132</sup>. Adicionalmente, las CEH constituyen la fuente principal de TGF- $\beta$ , siendo este último el inhibidor más potente de las funciones de las células NK a través de la regulación a la baja del receptor activador NKG2D<sup>56,123,133</sup>.

Las células NK y las Th1 producen IFN- $\gamma$ , el cual induce directamente la apoptosis y el arresto del ciclo celular de las CEH<sup>116,124</sup>. Además, el IFN- $\gamma$  potencia la actividad citotóxica de las células NK, lo que contribuye de manera significativa a su efecto antifibrótico<sup>117</sup> (tabla 1). El consumo de alcohol incrementa la actividad citotóxica de las células NK en individuos sin EHA, lo cual contribuye al desarrollo de la lesión hepática por alcohol<sup>134</sup> (fig. 1 K).

Actualmente, nuestro grupo de trabajo realiza estudios encaminados en los cambios y/o las alteraciones de las diferentes estirpes celulares de la respuesta inmunológica y de varios mediadores celulares a nivel periférico, con el objetivo de describir los cambios celulares y las vías de señalización que participan en los diferentes patrones de consumo, en la HA y en cirrosis hepática por alcohol.

## Conclusión

Las citocinas son una pieza clave en la patogenia de la EHA, ya que dan lugar a la perpetuación del estado inflamatorio y al daño hepático. Así mismo, es importante enfatizar que la desregulación inmunológica es un proceso sistémico. No obstante, también son responsables de mecanismos hepatoprotectores para preservar la funcionalidad hepática, por lo que es de suma importancia conocer sus funciones en el desarrollo de la EHA, y generar intervenciones que frenen su progresión y mejoren el pronóstico. A pesar de clasificar la EHA en etapas estas no son estadios separados, ya que pueden coexistir en un mismo individuo. Es crucial que no se subestime el consumo de alcohol. El abuso y la dependencia no suelen ser diagnosticados, por lo que no hay posibilidad de frenar la evolución de la EHA.

**Tabla 1** Citocinas que participan en la enfermedad hepática alcohólica

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapa de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
TNF- $\alpha$	Células de Kupffer  Hepatocitos  Células endoteliales sinusoidales CEH	Células de Kupffer	TNFR1	Inducción del ARNm de IL-8 Inducción de IL-6 e IL-1 $\beta$ vía NF-kB.	Inflamación	Tejido hepático <sup>H</sup>	Thornton et al. <sup>89</sup>
		Hepatocitos		Apoptosis a través de p38/ MAPK, activando la caspasa-3, la despolarización y promoviendo muerte celular programada	Esteatohepatitis	Hepatocitos <sup>Ra</sup>	Pastorino et al. <sup>88</sup>
		CEH		Efecto antiapoptótico y antiproliferativo en las CEH activadas.	Fibrosis	CEH <sup>R</sup>	Saile et al. <sup>102</sup>
		CEH		Promueve transdiferenciación de CEH a miofibroblastos fibrogénicos vía NF-kB Producción de MMP-9, por reducción del ARNm de TIMP1 Remodelación de matriz extracelular Promueve esteatosis y daño hepático	Fibrosis (F1)* Fibrosis (F1)*	Tejido hepático <sup>R</sup> CEH <sup>RO,OH</sup>	Pradere et al. <sup>59</sup> Tarrats et al. <sup>103</sup>
IL-1 $\beta$	Células de Kupffer	Células de Kupffer	IL-1R1	Promueve la expresión de los componentes del inflammasoma pro-casp-1 (Asc y Nlrp3) Reclutamiento y activación de células de Kupffer y linfocitos, favoreciendo la producción de TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1/CCL-2 e IL-10	Esteatosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	Petrasek et al. <sup>94</sup>
		CEH		Activación deficiente de IL-1 $\beta$ vía Casp-1, resulta en reducción de fibrosis hepática y disminución de la expresión de TGF- $\beta$ 1 y <i>pro-coll1</i> (fenotipo de fibrogénesis). Promueve el incremento del propéptido N terminal del procolágeno tipo III, TIMP-1 y ácido hialurónico	Fibrosis (F1)*	Tejido hepático <sup>R</sup>  Suero <sup>R</sup>	Petrasek et al. <sup>94</sup>



Tabla 1 (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapa de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
IL-6	Células de Kupffer	Células de Kupffer	IL-6Ra	La deficiencia de IL-6 resulta en el desarrollo de esteatosis y niveles altos de malondialdehído	Esteatosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	El-Assal et al. <sup>104</sup>
	Células estromales			Al recibir dosis exógena de IL-6 se observa reversión del fenotipo de esteatosis			
	Células dendríticas						
	Fibroblastos						
	Células endoteliales sinusoidales						
	Células mesenquimales						
		Células de Kupffer	sIL-6Ra acoplado con gp-130	Promueve inflamación: - Señalización trans (IL-6Ra soluble) - Proliferación y supervivencia de los linfocitos T por medio de IL-2 vía STAT3/Bcl-2 - Promueve la citotoxicidad de linfocitos T CD8 - Diferenciación a linfocitos Th1 y Th17	Esteatosis Cirrosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	Naseem et al. <sup>105</sup>
		CEH	IL-6R				
		Células sinusoidales					
		Células endoteliales		Papel hepatoprotector (actividad regenerativa y/o antiinflamatoria) - Señalización clásica (IL-6Ra) - Activación de STAT3 y JAK			
		Hepatocitos		- Refuerza la expresión del angiotensinógeno - Proliferación vía MAPK y PI3K/Akt - Transición de los hepatocitos quiescentes de fase G0 a G1 y S (regeneración) - Reduce la apoptosis de los hepatocitos por disminución de Bax y aumento de Bcl-1 - Activación del sistema de reparación del ADN por inhibición del ciclo celular. - Mayor expresión de IRS-2 y G6Pasa (almacenamiento de glucógeno) - Efecto antioxidante por aumento de la producción de ATP, metalotioneína y supresión de ERO - Diferenciación a linfocitos T productores de IL-22			

**Tabla 1** (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapa de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
IL-8/CXCL8	Células de Kupffer CEH activadas Hepatocitos dañados	Hepatocitos	CXCR1 CXCR2	IL-6 tiene una relación directa con el aumento de la proteína C reactiva, IL-4, IL-10 e IFN- $\gamma$ . 40 mg/día de prednisona favorecen la actividad hepatoprotectora de IL-6 hasta en un 21% de los pacientes tratados, debido a su aumento.	HA	Suero <sup>H</sup>	González-Reimers et al. <sup>77</sup>
				Se reportan valores de IL-6 mayores en pacientes con cirrosis hepática vs. grupo control.	Cirrosis	Sangre periférica <sup>H</sup>	Soresi et al. <sup>106</sup>
		Neutrófilos	Exacerba la acumulación de lípidos en los hepatocitos vía Akt/HIF-1 $\alpha$	HA	Tejido hepático <sup>H</sup>	Wang et al. <sup>45</sup>	
			Disminuye la expresión de PPAR $\alpha$ , reduciendo la $\beta$ -oxidación				
Induce la activación de SREBP-1C, promoviendo la expresión de genes adipogénicos.	HA	Tejido hepático <sup>H</sup>	French et al. <sup>107</sup>				
Promueve la infiltración hepática de neutrófilos, activando las vías:							
- JAK2/STAT3 (proliferación)	HA	Tejido hepático <sup>H</sup>	Zimmermann et al. <sup>109</sup>				
- PI3K/Akt (quimiotaxis)							
- MAPK (quimiotaxis)	HA	Tejido hepático <sup>H</sup>	Zimmermann et al. <sup>109</sup>				
- Fosfolipasa C (PLC)/proteína cinasa C (PKC) (activación celular)							
- Promueve la infiltración hepática de macrófagos.	Cirrosis						

Tabla 1 (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapa de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
IL-10	Células de Kupffer  Linfocitos T reguladores	Células de Kupffer	IL10R1 IL10R2	Una mayor expresión de IL-8 en tejido hepático se asocia a un mal pronóstico e infiltración hepática de neutrófilos La expresión intrahepática de IL-8 es un predictor de la mortalidad a 90 días. Niveles de IL-8 son altos en Child C y F4, aumentando conforme al grado de severidad y fibrosis	HA  Cirrosis	Suero <sup>H</sup> Tejido hepático <sup>H</sup>	Domínguez et al. <sup>90</sup>  Zimmermann et al. <sup>109</sup>
				Efecto antiinflamatorio Activación de la arginasa en macrófagos con perfil inflamatorio (M1), promoviendo su apoptosis	Fibrosis (F2)	Tejido hepático <sup>RO,OH</sup>	Wan et al. <sup>101</sup>
IL-4	Células de Kupffer	Linfocitos Th2	IL-4R	En pacientes con daño hepático se detectó mayor apoptosis de macrófagos M1 y mayor expresión de macrófagos M2 Los niveles de IL-4 aumentan progresivamente a lo largo de 15 días después del ingreso de pacientes con HA Posiblemente debido al cambio de la respuesta de Th1 a Th2.	Esteatosis Fibrosis (F2)	Suero y tejido hepático <sup>H</sup> Suero <sup>H</sup>	Wan et al. <sup>101</sup>  González-Reimers et al. <sup>77</sup> ; González-Reimers et al. <sup>110</sup>
				Niveles bajos de IL-4 en pacientes cirróticos vs. no cirróticos y grupo control	Cirrosis	Suero <sup>H</sup>	González-Reimers et al. <sup>77</sup> Lee et al. <sup>111</sup>
IL-13	Linfocitos (Th2)	Miofibroblastos	IL-4R $\alpha$ - IL13R $\alpha$ 1	A través de la vía STAT6 estimula la síntesis de colágeno	Fibrosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	Lee et al. <sup>111</sup>
		Células de Kupffer		Induce la producción de TGF- $\beta$ 1	Fibrosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	Lee et al. <sup>111</sup>
IFN- $\gamma$	NK  Linfocitos (Th1) NKT	Hepatocitos	IFNGR	Niveles séricos de IL-13 mayores en sujetos alcohólicos vs. no tomadores Mayores niveles en cirróticos vs. no cirróticos, aumentan conforme a la puntuación Child-Pugh Atenúa la esteatosis, disminuyendo la lipogénesis	Cirrosis	Suero <sup>H</sup>	González-Reimers et al. <sup>77</sup>
		Células de Kupffer		Promueve la activación de macrófagos M1, aumentando su producción de óxido nítrico y expresión de TNF- $\alpha$	Esteatosis  Esteatohepatitis	Tejido hepático y hepatocitos <sup>R</sup>  Monocitos/ macrófagos <sup>R</sup>	Cui et al. <sup>112</sup>  Luo et al. <sup>113</sup>

**Tabla 1** (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapa de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
		Hepatocitos		Activación de apoptosis vía JAK-STAT1-IRF3	De todos los sujetos incluidos en el estudio: Fibrosis F1 (48%), F2 (17%), F3 (18%) Cirrosis (17%)	Tejido hepático <sup>H</sup>	Stärkel et al. <sup>114</sup>
		CEH		Suprime la síntesis de colágeno por medio de Smad7 atenuando la señalización TGF-β/SMAD3	Fibrosis (F1)*	Tejido hepático <sup>R</sup> CEH aisladas de tejido hepático <sup>R</sup>	Sun et al. <sup>115</sup> Jeong et al. <sup>116</sup>
		CEH NK		Induce directamente la apoptosis de CEH y detiene su ciclo celular. Mejora la citotoxicidad de las NK hacia las CEH de manera directa, por el mecanismo TRAIL y NKG2D. Mediante la señalización IFN-γ/STAT1 en las CEH El alcohol funciona como inhibidor de esta vía	Cirrosis	Tejido Hepático <sup>R</sup>	Radaeva et al. <sup>117</sup> Lemmers et al. <sup>91</sup> Fertin et al. <sup>96</sup>
IL-17	Linfocitos (Th17)	Neutrófilos CEH	IL-17RA	El alcohol induce una mayor expresión de TGF-β1 el cual inhibe a las NK mediante una regulación negativa de NKG2D, TRAIL e IFN-γ Pacientes cirróticos presentaron niveles más altos vs. alcohólicos con consumo activo sin cirrosis y un grupo control Promueve la infiltración hepática de neutrófilos Activa JAK/STAT3; PI3K/Akt (proliferación y quimiotaxis de neutrófilos) Estimula la producción de IL-8 y CXCL1 en CEH	Alcohólicos sin EHA Cirrosis Esteatohepatitis HA Cirrosis	Suero <sup>H</sup> Tejido hepático <sup>H</sup>	González-Reimers et al. <sup>77</sup> Lemmers et al. <sup>91</sup>

**Tabla 1** (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapas de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
		CEH Células de Kupffer		Promueve el proceso profibrogénico Producción de colágeno tipo 1 en CEH por activación de STAT3 Producción de TGF-β1 por las células de Kupffer por vía NF-κB.	Fibrosis (F1)*	Tejido hepático <sup>R</sup>  CEH y células de Kupffer aisladas de tejido hepático <sup>R</sup>	Meng et al. <sup>118</sup>
TGF-β1	Células de Kupffer CEH	CEH	TGF-β1R TGF-β2R	Expresión más alta en fibrosis F4 vs. etapas intermedias e iniciales de fibrosis TGF-β2R fosforila a TGF-β1R y se activa SMAD2/3 estimulando la síntesis de proteínas de matriz extracelular como el colágeno tipo I y II e inhibiendo su degradación Regula negativamente a miARN-29, produciendo una regulación positiva de las proteínas de matriz extracelular Inhibe la expresión de varias enzimas antioxidantes	HA Cirrosis Fibrosis (F1)*	Tejido hepático <sup>H</sup> Tejido hepático <sup>R</sup>	Lemmers et al. <sup>91</sup> Jeong et al. <sup>56</sup> ; Qu et al. <sup>119</sup> ; Zhang et al. <sup>120</sup>
		NK		Regula negativamente la expresión de NKG2D, TRAIL e IFN-γ, afectando la citotoxicidad de las células NK hacia las CEH.	Fibrosis	Tejido hepático <sup>R</sup>	Jeong et al. <sup>56</sup> ; Qu et al. <sup>119</sup> ; Zhang et al. <sup>120</sup>
MCP-1 o CCL2	Células de Kupffer Hepatocitos	Monocitos circulantes	CCR2	Promueve la infiltración hepática de monocitos circulantes	Inflamación Esteatohepatitis	Monocitos circulantes <sup>R</sup>	Mandrekar et al. <sup>121</sup>
		Células de Kupffer		Inducción de la expresión de ARNm de citocinas proinflamatorias: TNF-α, IL-1β e IL-6	Inflamación	Tejido hepático <sup>R</sup>	Mandrekar et al. <sup>121</sup>



**Tabla 1** (continuación)

Citocina	Célula productora	Célula blanco	Receptor	Función y evidencia experimental y/o clínica	Etapas de la EHA en la que participa	Modelo de estudio	Ref.
		Monocitos		Inducción de la expresión de ARNm de las moléculas de adhesión celular ICAM y del CD68.	Esteatohepatitis HA	Tejido hepático <sup>R</sup>	Mandrekar et al. <sup>121</sup>
		Células endoteliales sinusoidales		-Disminución en la expresión de ARNm de PPAR $\alpha$ .	Esteatosis	Hepatocitos <sup>R</sup>	Mandrekar et al. <sup>121</sup>
		Hepatocitos		-Disminución de la unión de PPAR $\alpha$ al ADN. -Disminución del ARNm de ACC y CPT1 Concentraciones más altas en pacientes con HA vs. cirrosis y en sujetos control.	HA	Suero <sup>H</sup>	Fisher et al. <sup>122</sup>

ACC: acetil-CoA carboxilasa; ADN: ácido desoxirribonucleico; AKT: *V-akt murine thymoma viral oncogene homolog*; ARNm: ARN mensajero; ASC: proteína tipo punto asociada a apoptosis; ATP: adenosín trifosfato; BCL-1: *B-cell lymphoma 1*; BCL-2: *B-cell lymphoma 2*; CCR2: receptor tipo 2 de quimiocina C-C; CEH: células estelares hepáticas; CPT1: carnitina palmitoiltransferasa 1; CXCL-8: interleucina 8; CXCR1: *C-X-C motif chemokine receptor 1*; CXCR2: *C-X-C Motif Chemokine Receptor 2*; EHA: enfermedad hepática alcohólica; ERO: especies reactivas de oxígeno; G6Pasa: glucosa-6-fosfatasa; HA: hepatitis alcohólica; HIF-1 $\alpha$ : factor 1 inducible por hipoxia; ICAM: molécula de adhesión intercelular; IFN- $\gamma$ : interferón gamma; IFNGR: receptor de interferón gamma; IL: interleucina; IL-1R1: receptor de interleucina tipo 1; IL-4R: receptor de interleucina 4; IL-4R $\alpha$ /IL13R $\alpha$ 1: receptor de interleucina 4 alfa/ receptor de interleucina 13 alfa 1; IL-6R: receptor de interleucina 6; IL-6Ra: receptor de interleucina 6 alfa; IL-10R1: receptor de interleucina 10 tipo 1; IL-10R2: receptor de interleucina 10 tipo 2; IL-17RA: receptor de interleucina 17 A; IRF3: factor 3 regulador del interferón; IRS-2: sustrato del receptor de la insulina tipo 2; JAK: janus quinasa; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; MMP-9: metaloproteínasa 9; NF-kB: factor nuclear kappa B; NK: células *natural killer*; NKG2D: *natural killer group 2D receptor*; NKT: células *natural killer* T; NLRP3: proteína con dominio pirina 3 de la familia NLR; PI3K: fosfoinositol 3-cinasa; p38 MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos p38; PPAR $\alpha$ : receptor activado por proliferadores peroxisómicos tipo alfa; sIL-6Ra: receptor de IL-6 soluble; SMAD: familia Smad; SREBP1: proteína 1 de unión a elementos reguladores de esteroides; STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3; STAT6: transductor de señal y activador de la transcripción 6; TGF- $\beta$ 1: factor de crecimiento transformante beta-1; TGF- $\beta$ 1R: receptor del factor de crecimiento transformante beta 1; TGF- $\beta$ 2R: receptor del factor de crecimiento transformante beta 2; TIMP1: inhibidor tisular 1 de la metaloproteínasa; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; TNFR1: receptor de necrosis tumoral; TRAIL: ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral.

<sup>H</sup>Investigación en humanos.

<sup>R</sup>Investigación en ratones.

<sup>R<sup>a</sup></sup>Investigación en ratas.

<sup>R,<sup>H</sup></sup>Investigación en ratones y humanos.

## Perspectivas

La EHA es altamente prevalente en México, por lo que deben tomarse medidas de prevención y tratamiento de manera apremiante. Aunque ya se han identificado moléculas que son útiles como blancos terapéuticos o marcadores de daño hepático, se necesita poner énfasis en los mediadores clave del estado patológico de los individuos con EHA. El entendimiento de los mecanismos implicados en la patogenia es el primer paso para el desarrollo de medidas terapéuticas que tengan un impacto en el curso de la enfermedad. Así mismo, el uso de marcadores séricos y otros métodos no invasivos podrían permitir una identificación de la enfermedad en etapas más tempranas, con el objetivo de tener esquemas de manejo de pacientes con EHA y poder reducir la morbilidad y la mortalidad, ya que hasta la fecha el trasplante es el único tratamiento efectivo, y con ello disminuir la carga económica que genera en el sistema de salud en el ámbito nacional.

## Responsabilidades éticas

El presente trabajo es un manuscrito de revisión por lo que no involucra pacientes, animales de experimentación, ni se trata de un estudio clínico. Toda la información es citada de manera correcta, respetando así la autoría de cada trabajo. Adicionalmente, el grupo de trabajo y sus proyectos experimentales referentes a la enfermedad hepática alcohólica están apegados a la comisión de investigación y al comité de Ética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y de la Facultad de Medicina de la UNAM.

## Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número SALUD-2016-272579 y el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM) con número TA200515.

## Conflicto de intereses

Los autores no expresan ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1–22, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>.
- Bataller R, Gao B. Liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis*. 2015;35:146–56, <http://dx.doi.org/10.1055/S-0035-1550054>.
- Villatoro-Velázquez JA, Reséndiz EE, Mujica SA, et al. Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco, 1. Secretaría de Salud; 2017. p. 190. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud%7Cconadic/acciones-y-programas/encuesta-nacional-de-consumo-de-alcohol-y-tabaco-encodat-2016-2017-136758>.
- DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, et al. Age at first alcohol use: A risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry*. 2000;157:745–50, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.745>.
- Hingson RW, Heeren T, Winter MR. Age of alcohol dependence onset: Associations with severity of dependence and seeking treatment. *Pediatrics*. 2006;118:e755–63, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0223>.
- Edenberg HJ, Gelernter J, Agrawal A. Genetics of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:26, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-1008-1>.
- Kramer JR, Chan G, Kuperman S, et al. A comparison of diagnoses obtained from in-person and telephone interviews, using the semi-structured assessment for the genetics of alcoholism (SSAGA). *J Stud Alcohol Drugs*. 2009;70:623–7, <http://dx.doi.org/10.15288/jsad.2009.70.623>.
- Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3:30–3. PMID: 15118577.
- Transmisibles DdVEdEN. Panorama epidemiológico de las enfermedades no transmisibles en México | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx. 2021 Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-las-emferemedades-no-transmisibles-en-mexico-269304>.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52–5. PMID: 15798662.
- Méndez-Sánchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, et al. Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similarities and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018;6:922–30, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.922>.
- Yeverino-Gutiérrez ML, González-González MDR, González-Santiago O. Mortality from alcohol-related liver cirrhosis in Mexico (2000-2017). *Front Public Health*. 2020;8:524356, <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2020.524356>.
- Mellinger JL. Epidemiology of alcohol use and alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;13:136–9, <http://dx.doi.org/10.1002/cld.806>.
- Torres-Valadez R, Román S, José-Ábrego A, et al. Early detection of liver damage in Mexican patients with chronic liver disease. *J Transl Int Med*. 2017;5:49–57, <http://dx.doi.org/10.1515/jtim-2017-0003>.
- Schütte K, Bornschein J, Kahl S, et al. Delayed diagnosis of HCC with chronic alcoholic liver disease. *Liver Cancer*. 2012;1:257, <http://dx.doi.org/10.1159/000343840>.
- Addolorato G, Vassallo GA, Mirijello A, et al. Diagnosis and management of alcohol use disorder in patients with liver disease: Lights and shadows. *Neurotherapeutics*. 2020;17:127–41, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-019-00802-8>.
- Stickel F, Datz C, Hampe J, et al. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017;11:173–88, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl16477>.
- Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA2-2015, para la atención a la salud del grupo etario de 10 a 19 años de edad. 2015. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/nom-047-ssa2-2015-para-la-atencion-a-la-salud-del-grupo-etario-de-10-a-19-anos-de-edad>.
- Berman AY, Motechin RA, Wiesenfeld MY, et al. The therapeutic potential of resveratrol: A review of clinical trials. *NPJ Precis Oncol*. 2017;1:35, <http://dx.doi.org/10.1038/s41698-017-0038-6>.
- Costanzo S, di Castelnuovo A, Donati MB, et al. Wine, beer or spirit drinking in relation to fatal and non-fatal cardiovascular events: A meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:833–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-011-9631-0>.

21. Jiménez M, Chiuvé SE, Glynn RJ, et al. Alcohol consumption and risk of stroke in women. *Stroke*. 2012;43:939–45, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.639435>.
22. De Gaetano G, Costanzo S, di Castelnuovo A, et al. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:443–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2016.03.007>.
23. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, et al. AUDIT - The alcohol use disorders identification test: Guidelines for use in primary care. World Health Organization. 2001:4–34, [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO\\_MSD\\_MSB\\_01.6a.pdf;jsessionid=F38CFCD454DA3D1A019B0600C8443CA6?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67205/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf;jsessionid=F38CFCD454DA3D1A019B0600C8443CA6?sequence=1).
24. Nooner KB, de Bellis MD, Clark DB, et al. Longitudinal impact of life events on adolescent binge drinking in the National Consortium on Alcohol and Neurodevelopment in Adolescence (NCANDA). *Subst Use Misuse*. 2020;55:1846–55, <http://dx.doi.org/10.1080/10826084.2020.1768549>.
25. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:830–42, <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.830>.
26. O'Shea RS, Dasarthy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51:307–28, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.23258>.
27. Holt S, Tetrault J. Unhealthy alcohol use. *Clin Liver Dis*. 2016;20:429–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.003>.
28. Guardia-Serecigni J, Segura-García L, Gonzalvo-Cirac B, et al. Estudio de validación de la escala multidimensional de *craving* de alcohol. *Med Clin*. 2004;123:211–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(04\)74463-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(04)74463-2).
29. Llerena S, Arias-Loste MT, Puente A, et al. Binge drinking: Burden of liver disease and beyond. *World J Hepatol*. 2015;7:2703–15, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v7.i27.2703>.
30. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978;75:193–9. PMID: 352788.
31. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic hepatitis: A review. *Alcohol Alcohol*. 2019;54:408–16, <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/azg036>.
32. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2877, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002877>.
33. Hyun J, Han J, Lee C, et al. Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5717, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22115717>.
34. Teschke R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018;6:106, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines6040106>.
35. Neuman MG, Malnick S, Maor Y, et al. Alcoholic liver disease: Clinical and translational research. *Exp Mol Pathol*. 2015;99:596–610, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.09.001>.
36. Galicia-Moreno M, Gutiérrez-Reyes G. The role of oxidative stress in the development of alcoholic liver disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:135–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2014.03.001>.
37. Chacko KR, Reinus J. Spectrum of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:419–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.002>.
38. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2015;62:538–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.006>.
39. Fuster D, Samet JH. Alcohol use in patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018;379:1251–61, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1715733>.
40. Maccioni L, Gao B, Leclercq S, et al. Intestinal permeability, microbial translocation, changes in duodenal and fecal microbiota, and their associations with alcoholic liver disease progression in humans. *Gut Microbes*. 2020;12:1782157, <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2020.1782157>.
41. Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20:445, <http://dx.doi.org/10.1016/J.CLD.2016.02.004>.
42. Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease: The gut microbiome and liver cross talk. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015;39:763–75, <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12704>.
43. Parker R, Kim S-J, Gao B. Alcohol, adipose tissue and liver disease: Mechanistic links and clinical considerations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:50–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.116>.
44. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res*. 1979;20:289–315. PMID: 87483.
45. Wang SC, Ohata M, Schrum L, et al. Expression of interleukin-10 by in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *J Biol Chem*. 1998;273:302–8, <http://dx.doi.org/10.1074/JBC.273.1.302>.
46. Moslehi A, Hamidi-Zad Z. Role of SREBPs in liver diseases: A mini-review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6:332–8, <http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2017.00061>.
47. Purohit V, Gao B, Song BJ. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33:191–205, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00827.x>.
48. You M, Matsumoto M, Pacold CM, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology*. 2004;127:1798–808, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.049>.
49. Zhong W, Zhao Y, Tang Y, et al. Chronic alcohol exposure stimulates adipose tissue lipolysis in mice: Role of reverse triglyceride transport in the pathogenesis of alcoholic steatosis. *Am J Pathol*. 2012;180:998–1007, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.017>.
50. Sebastian BM, Roychowdhury S, Tang H, et al. Identification of a cytochrome P450E1/Bid/C1q-dependent axis mediating inflammation in adipose tissue after chronic ethanol feeding to mice. *J Biol Chem*. 2011;286:35989–97, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.254201>.
51. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:683–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.003>.
52. Schneider AC, Gregorio C, Uribe-Cruz C, et al. Chronic exposure to ethanol causes steatosis and inflammation in zebrafish liver. *World J Hepatol*. 2017;9:418–26, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i8.418>.
53. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360:2758–69, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0805786>.
54. Greenwel P, Dominguez-Rosales JA, Mavi G, et al. Hydrogen peroxide: A link between acetaldehyde-elicited alpha 1(I) collagen gene up-regulation and oxidative stress in mouse hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2000;31:109–16, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510310118>.

55. Svegliati-Baroni G, Inagaki Y, Rincón-Sánchez A-R, et al. Early response of alpha2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF-beta independent. *Hepatology*. 2005;42:343–52, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20798>.
56. Jeong W-I, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon- $\gamma$  contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:248–58, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2007.09.034>.
57. Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species mediate paracrine stimulation of collagen I protein synthesis by hepatic stellate cells. *J Biol Chem*. 2002;277:9853–64, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110506200>.
58. Purohit V, Brenner DA. Mechanisms of alcohol-induced hepatic fibrosis: A summary of the Ron Thurman Symposium. *Hepatology*. 2006;43:872–8, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.21107>.
59. Pradere J-P, Kluwe J, de Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2013;58:1461–73, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.26429>.
60. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: A duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004;40:860–7, DOI: [10.1016/j.jhep.2004.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.03.007).
61. Engelmann C, Claria J, Szabo G, et al. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021;75:S49–66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>.
62. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, et al. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51:1445–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23478>.
63. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res*. 2017;38:147–61. PMID: 28988570.
64. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:175–94, <http://dx.doi.org/10.1038/AJG.2017.469>.
65. Singal AK, Shah VH. Current trials and novel therapeutic targets for alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2019;70:305–13, <http://dx.doi.org/10.1016/J.JHEP.2018.10.026>.
66. Crabb DW, Im GY, Szabo G, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71:306–33, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.30866>.
67. Szabo G, Mitchell MC, McClain CJ, et al. IL-1 Receptor antagonist in combination with pentoxifylline and cinc for severe alcoholic hepatitis: A multicenter randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*. 2018;68, 1445a-a.
68. Sehrawat DTS, Liu DM, Shah PVH. The knowns and unknowns of treatment for alcoholic hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:494, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30326-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30326-7).
69. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390–7, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.20206>.
70. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1953–60, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2008.08.057>.
71. Arab JP, Sehrawat TS, Simonetto DA, et al. An open-label, dose-escalation study to assess the safety and efficacy of IL-22 agonist F-652 in patients with alcohol-associated hepatitis. *Hepatology*. 2020;72:441–53, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.31046>.
72. Singal AK, Jampana SC, Weinman SA. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease. *Liver Int*. 2011;31:1432–48, <http://dx.doi.org/10.1111/J.1478-3231.2011.02604.X>.
73. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011;365:1781–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM0A1101214>.
74. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J, et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic hepatitis. *Ann Hepatol*. 2014;13:343–52. PMID: 24756009.
75. Mendoza-Sánchez F. Trasplante hepático en México. *Rev Mex Traspl*. 2018;7:25–30, <http://www.medigraphic.com/trasplantes>.
76. Hernández-Ruiz V, García-Lara JMA, Zamudio-Rodríguez A, et al. Liver transplantation in Mexican older adults: A comparative single-center study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019;84:455–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2018.09.003>.
77. González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, et al. TH-1 and TH-2 cytokines in stable chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2012;47:390–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ALCALC/AGS041>.
78. Zhou M, Wu R, Dong W, et al. Endotoxin downregulates peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  via the increase in TNF- $\alpha$  release. 2008;294:84–92, <http://dx.doi.org/10.1152/AJPREGU.00340.2007>.
79. Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest*. 1998;101:311. DOI: [10.1172/JCI1368](https://doi.org/10.1172/JCI1368).
80. Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, et al. IL-6 is required for the development of Th1 cell-mediated murine colitis. *J Immunol*. 2000;164:4878–82, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4878>.
81. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005;175:3463–8, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.3463>.
82. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*. 2001;14:705–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00151-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00151-0).
83. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, et al. IL-6: A regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003;24:25–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)00013-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1471-4906(02)00013-3).
84. Kawaratani H, Tsujimoto T, Douhara A, et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:495156, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/495156>.
85. Hill DB, Marsano L, Cohen D, et al. Increased plasma interleukin-6 concentrations in alcoholic hepatitis. *J Lab Clin Med*. 1992;119:547–52.
86. Hong F, Kim W-H, Tian Z, et al. Elevated interleukin-6 during ethanol consumption acts as a potential endogenous protective cytokine against ethanol-induced apoptosis in the liver: involvement of induction of Bcl-2 and Bcl-x(L) proteins. *Oncogene*. 2002;21:32–43, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1205016>.
87. Sheron N, Bird G, Goka J, et al. Elevated plasma interleukin-6 and increased severity and mortality in alcoholic hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 1991;84:449–53. PMID: 2044224.
88. Pastorino JG, Hoek JB. Ethanol potentiates tumor necrosis factor- $\alpha$  cytotoxicity in hepatoma cells and primary



- rat hepatocytes by promoting induction of the mitochondrial permeability transition. *Hepatology*. 2000;31:1141–52, <http://dx.doi.org/10.1053/HE.2000.7013>.
89. Thornton AJ, Ham J, Kunkel SL. Kupffer cell-derived cytokines induce the synthesis of a leukocyte chemoattractant peptide, interleukin-8, in human hepatoma and primary hepatocyte cultures. *Hepatology*. 1991;14:1112–22, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.1840140627>.
  90. Domínguez M, Miquel R, Colmenero J, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2009;136:1639–50, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2009.01.056>.
  91. Lemmers A, Moreno C, Gustot T, et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2009;49:646–57, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.22680>.
  92. Colmenero J, Bataller R, Sancho-Bru P, et al. Hepatic expression of candidate genes in patients with alcoholic hepatitis: Correlation with disease severity. *Gastroenterology*. 2007;132:687–97, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.12.036>.
  93. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology*. 1992;103:294–374, [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91122-k](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k).
  94. Petrasek J, Bala S, Csak T, et al. IL-1 receptor antagonist ameliorates inflammation-dependent alcoholic steatohepatitis in mice. *J Clin Invest*. 2012;122:3476, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI60777>.
  95. Cui K, Yan G, Xu C, et al. Invariant NKT cells promote alcohol-induced steatohepatitis through interleukin-1 $\beta$  in mice. *J Hepatol*. 2015;62:1311–8, DOI: 10.1016/J.JHEP.2014.12.027.
  96. Fertin C, Nicolas JF, Gillery P, et al. Interleukin-4 stimulates collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents. *Cell Mol Biol*. 1991;37:823–9. PMID: 1807791.
  97. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:583–94, <http://dx.doi.org/10.1038/nri1412>, 2004;4.
  98. Doucet C, Brouty-Boyé D, Pottin-Clémenceau C, et al. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *J Clin Invest*. 1998;101:2129–39. DOI: 10.1172/JCI741.
  99. Tiggelman AMBC, Boers W, Linthorst C, et al. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: Evidence for a regulatory role of IL-1 $\beta$ , IL-4 TGF $\beta$  and IFN gamma. *J Hepatol*. 1995;23:307–17, [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(95\)80010-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(95)80010-7).
  100. Moore KW, Malefyt RdW, Coffman RL, et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. 2003;19:683–765. DOI:10.1146/ANNUREV.IMMUNOL.19.1.683.
  101. Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: A protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:130–42, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.26607>.
  102. Saile B, Matthes N, Knittel T, et al. Transforming growth factor  $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1999;30:196–202, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.510300144>.
  103. Tarrats N, Moles A, Morales A, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology*. 2011;54:319–27, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.24388>.
  104. El-Assal O, Feng H, Kim W-H, et al. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol*. 2004;205:205–11. PMID: 16219169.
  105. Naseem S, Hussain T, Manzoor S. Interleukin-6: A promising cytokine to support liver regeneration and adaptive immunity in liver pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:36–45, <http://dx.doi.org/10.1016/J.CYTOGFR.2018.01.002>.
  106. Soresi M, Giannitrapani L, D'Antona F, et al. Interleukin-6 and its soluble receptor in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2563, <http://dx.doi.org/10.3748/WJG.V12.I16.2563>.
  107. French SW, Mendoza AS, Affifyan N, et al. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2017;103:137–40, <http://dx.doi.org/10.1016/J.YEXMP.2017.08.005>.
  108. Takami M, Terry V, Petruzzelli L. Signaling pathways involved in IL-8-dependent activation of adhesion through Mac-1. *J Immunol*. 2002;168:4559–66, <http://dx.doi.org/10.4049/JIMMUNOL.168.9.4559>.
  109. Zimmermann HW, Seidler S, Gassler N, et al. Interleukin-8 is activated in patients with chronic liver diseases and associated with hepatic macrophage accumulation in human liver fibrosis. *PLoS One*. 2011;6, <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0021381>.
  110. González-Reimers E, Sánchez-Pérez MJ, Santolaria-Fernández F, et al. Changes in cytokine levels during admission and mortality in acute alcoholic hepatitis. *Alcohol*. 2012;46:433–40, <http://dx.doi.org/10.1016/J.ALCOHOL.2011.10.001>.
  111. Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, et al. Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med*. 2001;194:809–21, <http://dx.doi.org/10.1084/JEM.194.6.809>.
  112. Cui K, Yan G, Zheng X, et al. Suppression of natural killer cell activity by regulatory T cells aggravates alcoholic hepatosteatosis. *Front Immunol*. 2017;8:1414, <http://dx.doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01414>.
  113. Luo X-Y, Takahara T, Kawai K, et al. IFN- $\gamma$  deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet. *Ame J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;305, <http://dx.doi.org/10.1152/AJPGI.00193.2013>.
  114. Stärkel P, Schnabl B, Leclercq S, et al. Deficient IL-6/Stat3 Signaling, High TLR7, and Type I Interferons in early human alcoholic liver disease: A triad for liver damage and fibrosis. *Hepatol Commun*. 2019;3:867, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP4.1364>.
  115. Sun R, Park O, Horiguchi N, et al. STAT1 contributes to dsRNA inhibition of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Hepatology*. 2006;44:955–66, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.21344>.
  116. Jeong W-I, Park O, Radaeva S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity. *Hepatology*. 2006;44:1441–51, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.21419>.
  117. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology*. 2006;130:435–52, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2005.10.055>.
  118. Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2012;143, <http://dx.doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.05.049>.
  119. Qu Y, Zong L, Xu M, et al. Effects of 18 $\alpha$ -glycyrrhizin on TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in rats with carbon



- tetrachloride-induced liver fibrosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:1292–301. PMID: 25973013.
120. Zhang Y, Wu L, Wang Y, et al. Protective role of estrogen-induced miRNA-29 expression in carbon tetrachloride-induced mouse liver injury. *J Biol Chem.* 2012;287:14851–62, <http://dx.doi.org/10.1074/JBC.M111.314922>.
  121. Mandrekar P, Ambade A, Lim A, et al. An essential role for monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholic liver injury: Regulation of proinflammatory cytokines and hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2011;54:2185–97, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.24599>.
  122. Fisher NC, Neil DA, Williams A, et al. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1 alpha in alcoholic liver disease. *Gut.* 1999;45:416–20, <http://dx.doi.org/10.1136/GUT.45.3.416>.
  123. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology.* 2013;57:1654–62, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.26115>.
  124. Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1016/J.BBDIS.2012.09.008>.
  125. Robertson MJ. Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *J Leukoc Biol.* 2002;71:173–83, <http://dx.doi.org/10.1189/JLB.71.2.173>.
  126. Gao B. Natural killer group 2 member D, its ligands, and liver disease: Good or bad? *Hepatology.* 2010;51:8–11, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.23320>.
  127. Kahraman A, Schlattjan M, Kocabayoglu P, et al. Major histocompatibility complex class I-related chains A and B (MIC A/B): A novel role in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:92–102, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.23253>.
  128. Chen Y, Wei H, Sun R, et al. Increased susceptibility to liver injury in hepatitis B virus transgenic mice involves NKG2D-ligand interaction and natural killer cells. *Hepatology.* 2007;46:706–15, <http://dx.doi.org/10.1002/HEP.21872>.
  129. Benhamou Y, Martino VD, Bochet M, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus– and hepatitis C virus–coinfected patients: Impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001;34:283–7, <http://dx.doi.org/10.1053/JHEP.2001.26517>.
  130. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:s47–56, <http://dx.doi.org/10.1053/JHEP.2002.36993>.
  131. Pellicoro A, Aucott RL, Ramachandran P, et al. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis. *Hepatology.* 2012;55:1965–75, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25567>.
  132. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31:129–41, <http://dx.doi.org/10.1016/J.BPG.2017.04.005>.
  133. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor  $\beta$  and the liver. *Hepatology.* 2001;34:859–67, <http://dx.doi.org/10.1053/JHEP.2001.28457>.
  134. Laso FJ, Almeida J, Torres E, et al. Chronic alcohol consumption is associated with an increased cytotoxic profile of circulating lymphocytes that may be related with the development of liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010;34:876–85, <http://dx.doi.org/10.1111/J.1530-0277.2010.01160.X>.