



## Comentario de Trabajos Internacionales

### **Bulletin Épidemiologique Hebdomadaire (BEH)** **n°30-31 de 8 de Julio de 2003**

Es un número doble extraordinariamente interesante en el que la lectura del Editorial y de los resúmenes invitan, a vuela pluma, a una reflexión inmediata sobre los supuestos de la denominada "paradoja francesa" y su utilización, de trasfondo probablemente comercial dado que determinados supuestos sobre mortalidad, cuando no se emplean muestras posiblemente sesgadas, si no las grandes cifras, no se ponen en evidencia.

Los datos expuestos someramente indican que los nuevos sistemas de notificación de las muertes (certificados de defunción, en nuestro medio) iniciado hace unas décadas, están facilitando los trabajos epidemiológicos y aseguran mejor la fiabilidad de los mismos.

No debemos olvidar que el certificado, como se recuerda en BEH es de hecho el acto fundacional de todo estudio y base estadística. De la capacidad técnica del que extiende el certificado dependerá la fiabilidad de estos estudios epidemiológicos. Tampoco hay que olvidar el diseño práctico del impreso y las capacidades profesionales del que analiza el documento.

Los certificados franceses en la parte estrictamente médica referente a las causa de la muerte, tiene como característica – en el supuesto de muerte natural – ser una parte como un sobre cerrado que reserva la confidencialidad de los datos, es remitido al ayuntamiento que validará los datos filiación: nombre, apellidos, estado, residencia, profesión, actividades laborales, cambios de residencia, etc. y que se remite al Centro estadístico del Censo, la parte médica estrictamente, con los

datos sociodemográficos y profesionales se transmite al equivalente al INE y al INSERM (una institución de evaluación estudio e investigación sin equivalente en el estado español, dado que abarca una multiplicidad de áreas científicas), en este caso las secciones que se ocupan de estudios epidemiológicos y salud pública: El certificado señala la causa inmediata, la o las causas iniciales del proceso y de estados patológicos anteriores.

A pesar de que se reconoce - en Francia - una mejoría cualitativa en la extensión de los certificados en las últimas décadas del siglo XX, actualmente se está elaborando una guía para aumentar la fiabilidad y calidad de los certificados de defunción, que el INSERM cree que podría ser un modelo para la Unión Europea. A su vez se ha propuesto un reciclaje para la formación de los profesionales sanitarios que tiene que extender el certificado.

Los datos epidemiológicos permiten afirmar; en Francia, que más de un tercio de los fallecimientos ocurridos antes de los 65 años son evitables. En el Editorial, Eric Jouglu señala que en Francia la mortalidad en varones antes de los 65 años, según los datos actuales es la más alta de la UE, y se indica que pasada esta edad la supervivencia es, probablemente, la más alta de la UE.

Se ha realizado un cuidadoso análisis de las 110.470 muertes acaecidas antes de los 65 años en 1999, los datos indican que 37.908 de los que fallecen, lo hacen por patologías evitables: cáncer de pulmón (9.500); suicidios (7.300); alcoholismo (7.000); accidentes de tráfico (6.500); cáncer de las vías aéreo-digestivas altas (5.500).



La mortalidad evitable afecta más a los varones con una tasa 9 veces más alta que en el caso de las mujeres. Los hombres fallecen fundamentalmente por cáncer de pulmón y cánceres de vías aéreo-digestivas altas. Hace una llamada de atención sobre la asociación alcohol – tabaco en estos últimamente citados.

Si se estudian los años de vida potencialmente perdidos (AVPP) y concretamente los años no vividos por un sujeto fallecido antes de los 65 años, la cifra de años perdidos por los cánceres de pulmón y los de vías aéreo-digestivas altas establecen un récord europeo. Además, estos cánceres mantienen Francia en la cabeza de Europa en cuando a mortalidad prematura por cáncer. Se insiste que en los varones los cánceres relacionados por los riesgos individualizados de ser usuario de tabaco y bebidas alcohólicas son los más prevalentes.

En las mujeres los cánceres de mama y de útero son la causa más frecuente de muerte prematura, en este caso asociada, aún, a ciertas resistencias socioculturales a acudir a los reconocimientos anuales preventivos. No deja de insinuarse el riesgo atribuible al alcohol en la neoplasia mamaria.

Existen casos, frecuentes de asociación VIH, ADVP y finalmente alcohol. Y la asociación de patologías orgánicas claramente alcohólicas y accidentes.

Por otra parte se considera, dadas las cifras de muertes prematuras estabilizadas por cáncer de pulmón en varones y contrariamente aumentadas en las mujeres, como un evidente fracaso de las actividades preventivas en el tabaquismo a todos los niveles.

El editorialista - Eric Jougl - dice literalmente: "La mortalidad prematura será la con-

secuencia de prácticas de riesgo para la salud y del retraso en el campo de la prevención primaria." De todo el conjunto de datos expuestos en el BEH, citado queda muy evidente que la mortalidad prematura está condicionada por la exposición, por motivos asociados a conductas de riesgo individual a hábitos supuestamente alimenticios como la ingesta de bebidas alcohólicas y a costumbres, hábitos o aprendizajes sociales como el cigarrillo y otras labores del tabaco, cuando analizamos las grandes cifras.

Desde nuestro punto vista los datos, por otra parte ciertos, del VIH, las "drogas" ilegales, etc., con ser muy importantes y significativos, no tienen la carga estadística significativa sobre la salud y la mortalidad, prematura, del tabaquismo y de las bebidas alcohólicas.

Cabría preguntarse por el interés mediático sobre las "drogas", sus correlatos políticos que hacen prácticamente imposible, por evidentes interconexiones económicas, una prevención informativa, equivalente a la publicidad comercial, sobre los riesgos potenciales de todas las bebidas alcohólicas a pesar de los AVPP y la mortalidad evitable antes de los 65 años.

Dr. Francesc Freixa

# Y Comentario de Trabajos Internacionales

## Alcohol y VHC

Quizá podría pensarse que <http://www.hepatoweb.com> no es un portal de incumbencia en drogodependencias, pero no es así dado que dicha web tiene como subtítulo "Le carrefour de l'Hépatologie, de la Gastro-Entérologie et de l'Alcoologie", esta indicación final nos animó a proseguir y por su mediación tuvimos acceso a la revista "Gastroentérologie Clinique et Biologique", que en su volumen 26, número 2, fuera de serie, publica la *Conferencia de Consenso sobre Hepatitis C de los profesionales franceses*.

La revista, en este número de consenso, divide las aportaciones en el texto de consenso propiamente dicho y documentos aportados por los considerados máximos expertos monográficos en el tema. Pudimos comprobar que en el Consenso existían, además de las conocidas relaciones entre la administración endovenosa de drogas, VIH y VHC aportaciones de interés alcoholológico.

Efectivamente, había dos aportaciones del máximo interés, a nuestro criterio. Como hemos señalado es conocida la relación entre el VIH de los toxicómanos por vía parenteral preferente y la relación con el virus de la hepatitis C (VHC), pero no se valora con la misma preocupación sociosanitaria, la relación del VHC con la ingesta de bebidas alcohólicas y su relación con las manifestaciones clínicas de la hepatitis C (HC), su evolución a la cirrosis y a la incidencia del hepatocarcinoma.

Es por ello que las manifestaciones del Dr. Gabriel Perlemuter, del Servicio de Enfermedades Hepáticas y del Aparato Digestivo, del Hospital de Bicêtre y de Dr. Philippe Mathurin y cols, del Hospital de Lille, aportan información relevante sobre la coincidencia entre la

prevalencia del virus de la HC y a su vez de la igualmente elevada prevalencia de los conflictos de salud asociados al consumo de bebidas alcohólicas. Insisten en las numerosas interacciones entre ambas patologías.

Señalan que los estudios han demostrado, en Francia, que las pruebas con el test de "immunoblot recombinado" (RIBA I y II) y la tipificación génica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten identificar un más elevado porcentaje de prevalencia del VHC. Estudios en Italia, y en los países Escandinavos confirman la relación y la prevalencia cruzada entre ambas patologías (la alcohólica y el VHC).

Existen además otros factores que complican aun más el proceso, los antiguos usuarios de drogas por vía endovenosa, que han intentado "normalizarse" y han entrado en una dinámica de usuario de bebidas alcohólicas presentan la relación entre alcohol y VHC en un porcentaje aun más elevado.

Por otra parte un estudio con veteranos americanos consumidores de bebidas alcohólicas seguidos durante unos años confirmó la relación entre positividad del VHC y el alcohol.

También se indica que los alcohólicos en tratamiento cuando conocen que son positivos al VHC disminuyen notablemente la ingesta y casi un 50% cesan de una manera persistente.

Según el Dr. Perlemuter, (finales del 2002) no existiría una explicación clara de los motivos etiopatogénicos de la prevalencia del VHC en pacientes alcohólicos, aunque una de las causas conocidas es el antecedente de inyec-



ciones endovenosas de drogas, como se ha citado, en alcohólicos. Esta causa que afecta a un subgrupo reducido de población, no explica el elevado número de coincidencia: patologías alcohólicas y VHC que afectan a un mayor número de sujetos.

Algunas investigaciones han especulado sobre la existencia de un genotipo de VHC en alcohólicos; otras han sugerido que algún gen tiene una significación importante en la progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y el carcinoma.

Todos los datos de las investigaciones convergen en demostrar que el consumo de bebidas alcohólicas entraña un aumento de la viremia, en relación directa, al parecer, con las cantidades ingeridas. Pero también en este caso, como en otras patologías, la ingestión continuada y persistente es más significativa que la ocasional o esporádica aunque sea "excesiva". Incluso, un grupo de investigadores ha demostrado una correlación entre el consumo de alcohol una semana antes de la medida de la viremia y el aumento de la misma.

También el tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol y en consecuencia el cese de la ingesta disminuye la viremia la cual parece no es sensible a una reducción significativa de la ingesta. Hay que señalar que existen estudios discordantes en este sentido.

El conflicto esencial, dadas las características del paciente dependiente-adicto a las bebidas alcohólicas, comenta el autor y también lo señalan otros trabajos, es la baja fiabilidad y validez de las cantidades de bebida que manifiesta haber consumido el paciente. Otro aspecto es la posibilidad de no emplear idénticas pruebas para determinar la viremia.

Existen por otra parte numerosos trabajos sobre la carga viral intrahepática y consumo de alcohol, otro un estudio que demuestra una correlación precisa entre consumo de alcohol y carga viral intrahepática.

Los mecanismos por los cuales el consumo de alcohol modula la replicación del VHC, no están dilucidados en humanos. Contrariamente en la experimentación animal es evidente que el alcohol administrado influye en la respuesta inmunitaria.

Sólo una investigación se ha aproximado a los efectos del alcohol sobre la apoptosis (muerte celular autoprogramada) de los hepatocitos en enfermos infectados con VHC que demostró que en los sujetos consumidores estaba significativamente aumentada con consumos de 30 g/día (vino de 11° = 340 ml/día) y era menor con consumos de 10 g/día.

Paralelamente a la viremia, numerosas investigaciones señalan los efectos de las bebidas alcohólicas sobre la progresión de la hepatitis crónica C, demostrando una elevación de la alanin-amino-transferasa (ALAT).

Los efectos del alcohol sobre la progresión de la hepatitis C hacia la cirrosis y el hepatocarcinoma son evidentes, pero tienen que ponderarse en relación con la edad del paciente en el momento de la infección, el tiempo de evolución, eventualmente la cantidad de virus inoculada y el modo de contaminación, en especial si ha sido por transfusión o a causa de la toxicomanía.

Se han realizado investigaciones complejas con muestras de 2.235 pacientes en un caso, otra de 6.664, y con otros casos; en su conjunto, se observa que la asociación entre la infección por VHC y el consumo de bebidas alcohólicas aumenta el riesgo de fibrosis

y de cirrosis, pero la relación con los otros factores no es clara.

Significativamente en numerosos casos clínicos la persistencia en la ingesta de alcohol es un factor estadísticamente significativo de inflamación, necrosis y fibrosis. Se realizó un estudio paralelo entre pacientes alcohólicos cirróticos y con este mismo perfil patológico de pacientes infectados con VHC y se observó una clara y más rápida progresión a la cirrosis o evolución más rápida de la misma en los consumidores.

Otro aspecto a señalar es que en los pacientes cirróticos no infectados bebedores, la persistencia en el consumo aumenta la frecuencia de carcinoma hepatocelular (CHC).

Pero numerosas investigaciones señalan que los pacientes infectados con VHC con antecedentes de alcoholismo el desarrollo de CHC es mucho más frecuente.

Estas observaciones clínicas han sido confirmadas por un estudio epidemiológico prospectivo de 1.500 enfermos. Incluso existen investigaciones que han señalado una relación proporcional directa en estos casos entre el riesgo de un CHC y las cantidades de alcohol consumidas.

Otro aspecto importante es la relación entre la ingestión de bebidas alcohólicas y la respuesta al tratamiento con interferón, un trabajo de investigación evalúa pacientes tratados con interferón infectados con VHC, alcohólicos y no alcohólicos, que evidenció una disminución significativa de la eficacia terapéutica del interferón en los alcohólicos.

Por otra parte existen estudios comparando la eficacia del tratamiento con interferón - en monoterapia, sin incluir ribavirina - en pacientes diagnosticados de hepatitis crónica C, consumidores de alcohol y otro grupo con idéntica patología no consumidores de alco-

hol, la respuesta al tratamiento es significativamente más positiva en los no consumidores. Un estudio italiano más reciente ha precisado que la disminución de la respuesta positiva al tratamiento esta en relación con consumos inferiores a 40 g/día (vino 11° = 455 ml/día).

En las conclusiones el Dr. Perlemuter, señala que los bebedores, cuanto mayor sea la cantidad ingerida y la persistencia, son con mayor frecuencia susceptibles a la infección del VHC que los abstemios.

La mayoría de publicaciones sugieren que el consumo de bebidas alcohólicas agravan la evolución de la HC. La investigación anatomopatológica sugiere que los pacientes alcohólicos infectados con VHC, éste es el responsable, en un primer envite de las lesiones, que aumentan o profundizan con mayor rapidez en relación con las cantidades ingeridas. Sean cuales sean los mecanismos biológicos responsables, la fibrosis evoluciona más rápidamente en pacientes alcohólicos. La cirrosis y el CHC aparecen más precozmente en los pacientes alcohólicos o bebedores, aunque no puede afirmarse, en el estado actual de nuestros conocimientos sobre el tema, que en el CHC el alcohol sea una causalidad directa.

Se insiste que la mayoría de publicaciones prestigiosas señalan que la eficacia terapéutica del interferón en los pacientes consumidores de bebidas alcohólicas esta modificada negativamente, siendo difícil de señalar que consumos determinan este aumento de riesgo de fracaso terapéutico. Está establecido que consumos inferiores a 40g/día pueden interferir en la eficacia del interferón y la reducción de la viremia, con consecuencias deletéreas. La desintoxicación y la abstinencia pueden invertir los efectos negativos del alcohol.



La desintoxicación y la abstinencia para los pacientes con VHC favorece el tratamiento y los mejores resultados se obtienen si ello se consigue antes de la instauración del mismo. Todos estos datos resultado de la observación clínica o de los estudios epidemiológicos no explican por que mecanismos el consumo de alcohol genera toda esta panoplia de efectos negativos. En el momento de la publicación del artículo (2.002) el autor señala que ningún trabajo había evaluado conjuntamente el interferón y la ribavirina en relación al alcohol.

Mathurin, et al. inician su artículo con un breve repaso sobre los datos estadísticos en Francia en relación al consumo de bebidas alcohólicas en personas comprendidas entre los 18 y 77 años y, a su vez, con el número de infectados por el VHC; insiste que el análisis de los datos indica una elevada coincidencia entre ambas exposiciones. Esta convergencia patológica, del alcohol asociado al VHC, los datos clínicos la hacen evidente, dado que un elevado porcentaje de ingresados en centros hospitalarios para diagnóstico correcto de patologías hepáticas alcohólicas un 10% están infectados por VHC. En el subgrupo afecto de una enfermedad hepática grave ya diagnosticada, un 30% son VHC positivos. En los casos que se han estudiado histológicamente, la ingesta de bebidas alcohólicas tiene su efecto diana en la exacerbación de la fibrogénesis.

Para este grupo de investigadores existen unas preguntas básicas:

- 1) ¿Cuales son los efectos del alcohol en la replicación del VHC?
- 2) ¿El consumo de alcohol puede afectar el cumplimiento del tratamiento antiviral?

3) ¿La eficacia del tratamiento se modifica por consumir alcohol?

4) ¿Ser alcohol dependiente justifica recomendaciones específicas?

No se conoce ninguna relación entre la ingesta de alcohol y la modificación de los genotipos. Pero inversamente el alcohol puede modificar el ciclo de repetición de la replicación del VHC. Muchos estudios han señalado que el consumo de alcohol está asociado a un aumento de la replicación viral C y además han enfatizado que dosis débiles de alcohol pueden estimularla.

Incluso un estudio evidenció que los pacientes con un consumo diario superior a 10 g (vino 1 l<sup>o</sup>= 112ml) tenían una tasa de ARN del VHC significativamente superior a la de los pacientes abstemios. Se observa además una disminución de la viremia en pacientes que en el curso del tratamiento entran en abstinencia. Se aconseja intentar conocer con la mejor exactitud posible el consumo de bebidas alcohólicas precedentes al estudio de la carga viral, cosa difícil, como saben todos los clínicos en los casos de dependencia-adicción a las bebidas alcohólicas.

Existen estudios en los cuales no existen estos datos previos de consumo reciente y ello puede alterar las observaciones y ser la causa de discordancias. Algunos trabajos han excluido enfermos con un razón ASAT/ALAT elevada, esta exclusión puede ser una causa de sesgo de dichos estudios puesto que presupone la exclusión de un subgrupo por sospechar un elevado riesgo de una cirrosis en especial alcohólica.

Sigue siendo evidente que los mecanismos que condicionan el aumento de la carga viral no están aún claramente establecidos, se ha especulado sobre la posible necrosis de cé-

lulas hepáticas que liberan gran cantidad de partículas virales; una replicación viral intracelular aumentada o una alteración de la respuesta inmunitaria.

La hipótesis de la alteración inmunitaria ha sido replicada en ratones alcoholizados y presentaron una disminución de la proliferación linfocitaria y de su tipología. Si durante tres semanas se interrumpía la alcoholización los ratones retornaban a una respuesta linfocitaria normal y a la tipología precisa de linfocitos T.

No existían, hasta el año 2.002, estudios sobre el cumplimiento terapéutico e ingesta de bebidas alcohólicas, pero sí en el caso del VIH, es conocido que el cumplimiento de los consumidores de alcohol es muy bajo.

En general se acepta que la edad (cuanto más joven), el sexo masculino, el consumo de alcohol y la toxicomanía por vía endovenosa son factores adversos al cumplimiento terapéutico.

Como está también estudiado en el tratamiento antituberculoso, en estos enfermos el cumplimiento del tratamiento es significativamente más alto en los abstemios que en los bebedores.

Los datos aportados por las observaciones sobre el tratamiento del VIH y la tuberculosis, sugieren que es necesario estudiar el cumplimiento de las prescripciones terapéuticas en el caso del VHC.

Se ha estudiado la calidad de vida en relación al tratamiento con interferón, pero en la muestra existían pacientes con otras patologías médicas o enfermedades psiquiátricas. Incluso una investigación del año 1.999 sugirió que el interferón puede desencadenar una hepatitis alcohólica en alcohol-dependientes.

La influencia real del interferón en el trabajo indicado con anterioridad no ha podido ser duplicada y ha sido discutida.

Las recomendaciones sobre la cesación o disminución del consumo de bebidas alcohólicas, esta asumida por los expertos. Existe un caso que una recaída en el consumo durante el tratamiento con interferón parece ser el desencadenante de un suicidio.

Diversos estudios permiten afirmar que el fracaso del tratamiento con interferón es significativamente más importante en los bebedores que en los afectados abstemios. Incluso un artículo por sus datos indica que entre los consumidores, cuanta más cantidad de alcohol han consumido más resistentes son al interferón. Se intentó dividir la muestra de enfermos en cuatro grupos en relación a su perfil de consumidor: irregulares, moderados ( $\leq 69$  g.día) (vino de  $11^\circ = 784$  ml/día), altos ( $> 69$  g.día) con desintoxicación y abstinencia de más de 6 meses y bebedores de  $> 69$  g.día continuos que sólo cesaron la ingesta pocos días antes del tratamiento. En estos grupos se evidenció que la desintoxicación y abstinencia reciente y el antecedente de ingestas elevadas continuas a pesar de la abstinencia de más de seis meses, en distintas proporciones, son factores predictivos de la eficacia del tratamiento.

De estos pacientes, añade el autor, entre los grandes bebedores se acumulan los alcoholdependientes, entre ellos aquellos que consiguen una desintoxicación y abstinencia persistente son el porcentaje de mejor pronóstico. Contrariamente en más del 70% casos que no se ha conseguido la abstinencia y desintoxicación el tratamiento ha fracasado.

Un estudio demuestra que una dosis diaria inferior a 50 g/día (de vino de  $11^\circ = 568$  ml/día) tiene un efecto sinérgico con VHC y el efecto de una dosis de más de 125 g/día



(vino de 1 l° = 1420 ml.) tiene un efecto práctico multiplicativo.

La investigación de un grupo de la Universidad de Brescia (Italia) publicado en la prestigiosa revista *American J. Epidemiology* (2002) 155 (4): 323 – 331 afirma que la comunidad científica está informada que las bebidas alcohólicas son una de las causas evitables de enfermedad hepática y señalan que en su estudio de 464 varones y mujeres diagnosticados de carcinoma hepatocelular y 864 pacientes sin daño hepático, sólo la ingesta de bebidas alcohólicas desde una cantidad superior a los 60 g/día (vino 1 l° = 682 ml/día) va asociada al riesgo elevado de padecer cáncer. Consumir de 40 a 60 g/día se valora como un riesgo moderado.

Por otra parte estudios realizados con babuinos señalan que el alcohol es capaz de ser un predictor de la progresión de la fibrosis, según las cantidades y frecuencia de administración,<sup>8</sup> coincidiendo con las observaciones y hallazgos clínicos citados con anterioridad.

Finalmente la revista "Alcoologie – Addictologie", en el tomo 23 n° 2 de Junio de 2003, publica un interesante artículo de revisión y puesta al día de la frecuente asociación entre la enfermedad alcohólica y el VHC, se trata de una revisión de 52 artículos que tratan el tema, publicados entre los años 1987 y 2002. Se hace una referencia a los 170 millones de afectados en el mundo por el VHC y de los 500.000 / 600.000 detectados en Francia.

En los países industrializados aproximadamente el 70 % de casos de hepatitis crónica, el 40% de cirrosis descompensada, el 30% de trasplantes hepáticos y el 60% de carcinomas hepatocelulares están relacionados con el VHC.

Se considera que los principales factores de riesgo de infección por VHC según la conferencia internacional de consenso de 1999, son desde antes de 1991 la transfusión sanguínea, los tratamientos para la hemofilia, la diálisis, los nacidos de una madre portadora y los donantes de órganos o de tejidos. Un cuidadoso estudio en una población relativamente reducida, la de la ciudad de Praga, permitió establecer los siguientes grupos: un 16% eran toxicómanos por vía endovenosa; un 15% por transfusión; la diálisis un 14%; como riesgo profesional un 10%; en cirugía un 14%; ciertas exploraciones invasivas 6%; el contacto sexual con una persona infectada un 2% y por tatuaje 1%, persiste un determinado porcentaje de infectados en los que no ha sido posible determinar la fuente de infección.

La prevalencia de la infección es muy distinta según el estrato de población estudiado. Un estudio de 884 mujeres marginadas en la conurbación de Los Ángeles manifiesta que el 22% estaban infectadas y el alcohol constituía un indicador de la infección. En USA se acepta en estudios efectuados en veteranos que 41'7% están infectados por VHC, de estos un 72'7 % lo están a su vez por el VIH y de todos ellos un 50% aceleran la progresión de todas sus patologías por su asociación con el uso de bebidas alcohólicas.

Entre el grupo de pacientes afectados de una hepatopatía, las infecciones por el VHC son muy elevadas, y los estudios realizados en este grupo sugiere una correlación entre la HC y la evolución de la enfermedad alcohólica.

Si estudiamos el subgrupo de pacientes afectados por una cirrosis alcohólica, la prevalencia de la infección por VHC es de un 38'7 %. Pero es de un 76 % en los pacientes

afectos de cirrosis alcohólica y carcinoma hepatocelular.

En su conjunto se han evaluado diversas poblaciones de pacientes con alcoholdependencia y en ellas la prevalencia de la infección por VHC, es siempre mucho más alta que en la población general o incluso entre población afectada de otras hepatopatías.

En la mayoría de la literatura analizada se indica que en muestras de población toxicómana por vía endovenosa y en la que se encuentra un elevado porcentaje de VHC esta dependencia va asociada a alcoholdependencia.

Diversos trabajos señalan el impacto del VHC sobre la hepatopatía alcohólica y su evolución negativa.

A pesar de que el papel del alcohol sobre la patogenia del VHC no está esclarecida, todos los datos observacionales señalan como cierto que el alcohol favorece claramente la severidad de la hepatopatía, su evolución hacia la cronicidad y al riesgo de CHC si se compara un grupo de bebedores efectos de hepatopatía con los hepatópatas no bebedores.

La mayoría de clínicos están de acuerdo que el impacto de la ingesta de bebidas alcohólicas sobre la evolución natural de la HC es muy deletéreo, dado que el alcohol aumenta la actividad necroinflamatoria histológica. Además, ello está en relación proporcional con las cantidades ingeridas y la frecuencia de la ingesta.

El estudio Dionisos abarcando 6.917 sujetos, encuentra que en los afectados por VHC el consumo de más de 30 g de alcohol día modifica negativamente la evolución hacia la fibrosis, cirrosis y finalmente al hepatocarcinoma.

Otro grupo de estudios señalan que el consumo de alcohol tiene tendencia a aumentar la carga viral, además en muchos de ellos existe una relación porcentual entre las cantidades ingeridas y el aumento de la replicación viral. Estos efectos se atribuyen al efecto del alcohol sobre el sistema inmunitario.

Los estudios sobre los usuarios de bebidas alcohólicas y sistemas inmunitarios permiten también conocer el efecto del mismo sobre el VHC. El alcohol tiene tendencia a hacer que disminuya la producción de interferón gamma y de aumentar las interleukinas 10 y 13 con inhibición de la activación de los linfocitos T y por lo tanto aumento de la carga viral.

Se insiste que incluso en ausencia de enfermedad hepática el consumo de bebidas alcohólicas según las cantidades ingeridas, se acompaña de inmunosupresión y de la presencia de linfocitos activos en sangre periférica.

En las investigaciones realizadas en ratones, condicionándolos para una ingestión continuada se inhibe la actividad de los linfocitos  $T_H$  y  $T_C$  y reduce significativamente la actividad de las citokinas los resultados de modificación y transformación de las células T y los linfocitos, todo vuelve a una situación "normalizada" al suprimirse el alcohol de la dieta.

No podemos dejar de referirnos al artículo publicado en *Dig.Liver Dis.* (2001) Nov.;33(8): 698 – 702 de un grupo de clínicos hispánicos, conocedores del "beber moderado" en la Península Ibérica que señalan que sólo la abstinencia favorece y hace positiva la evolución clínica de la HC.

Muchos de los datos observacionales anteriores en relación a la exposición al alco-



hol conjuntamente con VHC, son también estudiados en Australia dándose una estrecha relación entre ambas patologías y la evolución fatal o la imposibilidad de éxito en el tratamiento con la ingesta de bebidas alcohólicas.

## BIBLIOGRAFÍA

**Perlemuter, G.** (2002) *Hépatite C et alcool*. Gastro.clinique & biolog.26: 105 -111 (Nº Hors.série 2)

**Mathurin, P; Canva, V; Dharancy, S. et Paris, JC.** (2002) *Traitement de l'hépatite chronique C et consommation d'alcool*. Gastro.clinique & biolog. 26: 245-251 (Nº Hors-série 2)

En Jano On-Line 27/06/2003 aparece una nota sobre Alcohol y hepatitis C e indican que un grupo de investigadores de Pennsylvania (USA) afirman que el alcohol incrementa la replicación del virus de la hepatitis C, actuando sobre el factor nuclear kappa B e inhibe el efecto del interferón.

FFS 14.07.03

Alcohol Alcohol 2000; 35: 296 - 301

**Fontana, RJ; Moyer, SA; Sonnad, S. et al.** (2001) *Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C*. Am. J. Gastroenterol.96: 170-178

**Bacq, Y; Elaraki, AT; Metman, EH.** (1997) *Suicide chez un malade atteint d'hépatite chronique C traité par interféron alpha: rôle favorisant de l'alcool?* Gastroenterol.Clin.Biol. 21: 797 - 798

**Corrao, G; Arico, S.** (1998) *Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis*. Hepatology 27:914-919

**Donato, F; Tagger, A; Gelatti, U. et al.** (2002) *Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Woman*. Am. J. Epidemiol. 155(4). 323 - 331

**Ren, C; Paronetto, F; Mak, KM et al.** (2003) *Cytokeratin7 staining of hepatocytes predicts progression to more severe fibrosis in alcohol-fed baboons*. Hepatology,38 (6) : 770 775

**Atéba, A ; Poisson , C; Giard, M. et al.** (2003) *Alcool et virus de l'hépatite C*. Alcoologie-Addictologie. 25 (2): 117 - 123

**Bellentani , S; Pozzato, G; Saccoccio, G. et al.** (1999) *Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study*. Gut,44: 874 - 880

**Romero-Gómez, M; Grande, L; Nogales et al.** (2001) *Intrahepatic hepatitis replication is increased in patients with regular alcohol consumption*. Dig. Liver Dis. 33(8): 698

**Weltman, MD and Talley; NJ.** (2003) *Chronic hepatitis C infection: a review and update on treatment strategies*. ADF Health, 4: 27 -

Dr. Francesc Freixa