

Original

Nutrición y alcoholismo crónico

R. Moreno Otero y J. R. Cortés

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen

Muchos pacientes con etilismo crónico presentan un cuadro clínico de malnutrición, ya sea porque reducen la ingestión habitual de nutrientes esenciales o porque el alcohol impide la adecuada digestión y absorción de los distintos principios inmediatos, vitaminas y minerales. Un ejemplo común es el déficit de vitamina A en estos enfermos. Además, los propios procesos metabólicos del etanol (vía de la ADH y sistema MEOS) generan productos intermediarios tóxicos (acetaldehído, radicales libres) que interfieren con el metabolismo normal de los principios inmediatos, principalmente lípidos, originando daño celular a través de fenómenos de preoxidación lipídica y alteraciones de la fluidez de membranas, depósitos grasos (esteatosis hepatocelular), inflamación secundaria a estrés oxidativo y síntesis de citoquinas proinflamatorias, activación de células estrelladas y fibrogénesis, etc. Los soportes nutricionales pueden ser eficaces para mejorar la enfermedad hepática alcohólica. Se aconseja el aporte de una dieta equilibrada, suplementos vitamínicos y tratamiento farmacológico con antioxidantes para reponer los depósitos de glutatión reducido exhaustos. Es imprescindible que estos pacientes tengan una aproximación clínica multidisciplinaria para solucionar su problema de dependencia del alcohol.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:3-7)

Palabras clave: *Alcoholismo crónico. Dependencia del alcohol. Soportes nutricionales.*

Se ha descrito la existencia de unas relaciones complejas entre la ingestión habitual de alcohol y el estado nutricional. Cuando se consume en exceso, el alcohol puede interferir gravemente con el estado nutricional del bebedor, ya sea alterando la ingestión del alimento, su absorción o la utilización de los nutrientes por el organismo. Además, el alcohol puede ejercer ciertos efectos nocivos en el hígado directamente o través de los compuestos intermedios resultantes de su metabolismo¹.

Los aspectos nutricionales a revisar atañen al valor energético del alcohol, a su relación con la digestión y

NUTRITION AND CHRONIC ALCOHOL ABUSE

Abstract

Many patients with chronic alcohol abuse present a clinical picture of malnourishment either because of reduced usual intake of essential nutrients or because alcohol precludes an appropriate digestion and absorption of the different essential elements, vitamins, and minerals. A usual example is vitamin A deficiency in these patients. Besides, ethanol metabolic pathways themselves (through the ADH and the MEOS system) generate toxic intermediate products (acetaldehyde, free radicals) interfering with normal metabolism of essential elements, mainly lipids, leading to cellular damage through lipid peroxidation mechanisms and impairment of the membrane fluidity, fat deposits (hepatocellular steatosis), inflammation secondary to oxidative stress and proinflammatory cytokines, activation of stellate cells, fibrogenesis, etc. Nutritional supports may be effective to improve alcoholic liver disease. A balanced diet, vitamin supplements, and pharmacological therapy with antioxidants in order to recover depleted glutathione deposits are recommended. It is paramount that these patients have a multidisciplinary clinical approach to resolve the problem of alcohol dependency.

(*Nutr Hosp.* 2008;23:3-7)

Key words: *Chronic alcohol abuse. Alcohol dependency. Nutritional supports.*

absorción de nutrientes, a la correlación entre el estado nutricional del alcoholismo crónico y las funciones hepatocelulares y, finalmente, a las posibles aproximaciones terapéuticas desde el punto de vista de la nutrición del paciente con alcoholismo crónico.

Valor nutricional de las bebidas alcohólicas

Su contenido primario es agua, alcohol puro (etanol) y cantidades variables de azúcares, mientras que las proporciones de proteínas, vitaminas o minerales son irrelevantes o nulas; por tanto, todo el posible aporte calórico proviene de los azúcares y del propio alcohol (la proporción de ambos es variable según cada tipo de bebida). Las calorías derivadas del alcohol poseen menor valor biológico que las procedentes de los hidratos de carbono², sugiriendo que parte de la energía contenida en el alcohol puede perderse o desaprovecharse

Correspondencia: R. Moreno.
Servicio de Digestivo.
Hospital Universitario de La Princesa.
Universidad Autónoma de Madrid.

Recibido: 10-I-2008.
Aceptado: 15-II-2008.

en el sentido de que no es útil para producir o mantener masa corporal³.

Se han invocado varios mecanismos para explicar la aparente pérdida de la energía derivado del alcohol⁴. Así, parte de la energía puede desaprovecharse o malgastarse durante los pasos metabólicos del alcohol en el sistema enzimático microsomal oxidante (MEOS). También el alcohol puede dañar las mitocondrias y este daño se acompaña de desgaste energético durante el proceso metabólico de las grasas.

Estado nutricional de los pacientes alcohólicos

Los alcohólicos normalmente no suelen llevar una dieta equilibrada, además de que pueden sufrir alteraciones en cuanto a la absorción y el aprovechamiento de los nutrientes. Por tanto, no es raro que estos pacientes sufran malnutrición primaria o secundaria.

La malnutrición primaria ocurre cuando el alcohol reemplaza a otros nutrientes de la dieta, con lo que su ingestión total se reduce; la malnutrición secundaria ocurre cuando el aporte de nutrientes es adecuado, pero el alcohol interfiere con su absorción en el intestino delgado (fig. 1).

El estado malnutricional más grave, asociado a una significativa reducción de la masa muscular, se encuentra en los pacientes que ingresan en un hospital debido a que presentan complicaciones clínicas de su alcoholismo como, por ejemplo, hepatopatía crónica o pancreatitis. La persistencia en la ingestión de etanol comporta una pérdida adicional de peso, mientras que la abstinencia se asocia a una mejoría del estado nutricional y ganancia de masa muscular; este patrón es común a todos los pacientes alcohólicos, independientemente de que exista o no

una lesión hepática crónica. Hay que destacar la existencia de pacientes que ingieren cantidades exageradas de alcohol y que, al mismo tiempo, hacen una dieta con alto contenido en grasas y además llevan una vida sedentaria; al contrario que malnutrición, tienden a presentar una obesidad central o troncular y es más común que este patrón se observe en mujeres⁵.

El estado nutricional refleja con cierta aproximación el total de calorías que se ingieren diariamente en forma de alcohol. Si la ingestión de alcohol supera al 30% del aporte calórico total, es habitual que se reduzca significativamente la ingestión de hidratos de carbono, proteínas y grasas; además, el consumo de vitaminas (A, C y B₁ o tiamina) está también por debajo de los límites mínimos recomendados⁵.

Efectos del alcohol sobre la ingestión y absorción de nutrientes esenciales

Los efectos nocivos de la ingestión abundante de alcohol se reflejan principalmente sobre el metabolismo proteico y de diferentes vitaminas.

Aminoácidos y proteínas: Son indispensables para el mantenimiento de la estructura celular, participan en el transporte de distintas sustancias y actúan como enzimas mediadoras en casi todas las reacciones bioquímicas celulares. Los aminoácidos esenciales se adquieren a través de la dieta. Se sabe que el alcohol interfiere con la captación de estos aminoácidos esenciales, de forma que se ha demostrado en animales de experimentación que se reduce significativamente la absorción intestinal de aminoácidos tras recibir una dosis de alcohol⁶.

Cuando se produce una insuficiencia hepatocelular secundaria de alcoholismo crónico, son evidentes las alte-

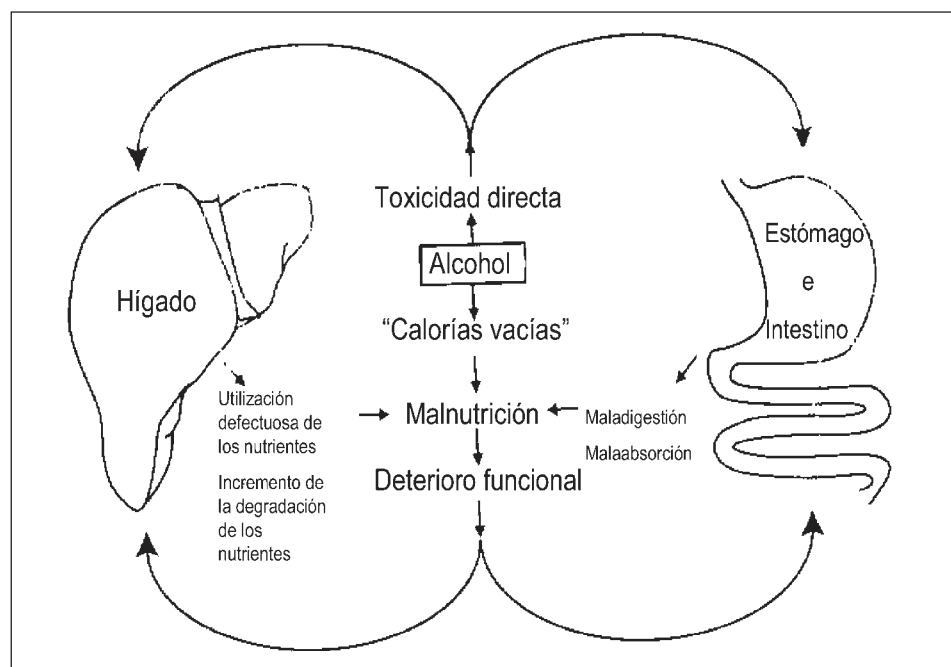


Fig. 1.—

raciones de la síntesis hepática de proteínas (sobre todo albúmina y factores de la coagulación) y de urea, así como un metabolismo defectuoso de los aminoácidos aromáticos. Las consecuencias clínicas, potencialmente graves, son las siguientes: 1) Hipoalbuminemia, con alteraciones del transporte de ciertos minerales y posible acumulación de líquido (retención hidrosalina); 2) Hipoprotrombinaemia y déficit de síntesis de otros factores de la coagulación, con riesgo de hemorragias digestivas o de otros órganos; 3) Reducción de la síntesis de urea, con aumento de la concentración sanguínea de amoníaco y riesgo de desarrollar encefalopatía hepática, y 4) Alteración del balance de aminoácidos, con incremento de los niveles de los aromáticos y riesgo de encefalopatía hepática.

La ingestión proteica de estos pacientes no ha de ser inferior a 30-50 g por día.

Vitaminas: Es habitual que los pacientes alcohólicos, con o sin hepatopatía secundaria, presenten alteraciones clínicas o bioquímicas asociadas al déficit de ciertas vitaminas, principalmente B₁ o tiamina, B₂ o riboflavina y B₆ o piridoxina, además de ácido ascórbico (vitamina C), ácido fólico y retinol (vitamina A). Las carencias son más importantes en los enfermos con cirrosis y se deben tanto a una ingestión reducida con la dieta como al déficit de absorción de vitaminas por el intestino.

Efectos del alcohol sobre los niveles de vitamina A: El consumo excesivo de alcohol conlleva reducción de los depósitos intrahepáticos de vitamina A y beta-carotenos debido al aumento de la actividad de las enzimas que metabolizan estas sustancias⁷. La reducción de vitamina A en el hígado se relaciona con el grado de lesión hepatocelular, de forma que es más grave en los pacientes con cirrosis. A pesar de la existencia de una reducción de vitamina A en el hígado los niveles sanguíneos de caroteno son normales, lo que sugieren que la enfermedad hepática comporta un defecto por captar los beta-carotenos de la sangre o para transformarlos en vitamina A. Esta falta de síntesis explica la carencia intrahepática de vitamina A, aparte de que también se reduce por el efecto que ocasiona el alcohol facilitando la excreción de vitamina A intrahepática⁸. Por el contrario, los niveles de beta-caroteno aumentan en la sangre en relación con la ingestión excesiva de alcohol, tanto en animales de experimentación⁹ como en humanos alcohólicos¹⁰.

Consecuencias de los niveles alterados de vitamina A: La deficiencia comporta dificultad del ojo para acomodarse a los ambientes oscuros (hemeralopía o ceguera nocturna).

El exceso de vitamina A en el hígado puede promover la activación de todos los procesos implicados en la fibrogenesis y síntesis de otras proteínas de matriz extracelular, determinando que la formación de cicatriz difusa conlleve el riesgo de generar una cirrosis hepática¹¹.

Malnutrición y función hepatocelular

La malnutrición, independientemente de su etiología, puede comprometer gravemente las funciones del

hígado. Por ejemplo, en los países subdesarrollados muchos niños que no tienen un aporte proteico suficiente desarrollan una enfermedad llamada kwashiorkor, caracterizada por acúmulo excesivo de grasa en el hígado (esteatosis). También la malnutrición deteriora la función hepática en adultos, según se ha observado en casos de hambrunas por subdesarrollo o por guerras muy prolongadas.

La malnutrición es común en el alcoholismo, por lo que se pensó inicialmente que el déficit nutricional sería responsable del daño hepático. Estudios en humanos, primates y roedores han demostrado que el abuso de alcohol puede ser nocivo para el hígado incluso en casos de nutrición excelente¹².

Los estudios epidemiológicos han puesto en evidencia la correlación entre el consumo *per cápita* de alcohol y la incidencia y prevalencia de cirrosis, indicando que el alcohol *per se* causa enfermedad hepática irreversible.

Relación entre factores nutricionales y metabolismo del alcohol

El alcohol se metaboliza casi exclusivamente en el hígado mediante dos vías enzimáticas: 1) Alcohol deshidrogenasa (ADH), y 2) Sistema microsomal oxidativo del alcohol (MEOS). Se ha demostrado que ambas vías enzimáticas tienen múltiples e importantes consecuencias nutricionales y metabólicas en los pacientes que ingieren cantidades abusivas de alcohol.

Vía ADH: Convierte el alcohol en acetaldehído, una sustancia potencialmente tóxica. La rapidez de este paso metabólico depende en parte de los factores nutricionales; por ejemplo, la dieta baja en proteínas reduce los niveles hepáticos de ADH y, consecuentemente, disminuye la metabolización del alcohol¹³. Este efecto también se ha observado en animales de experimentación sometidos a ayuno prolongado.

Por tanto, se asume que en un paciente alcohólico con malnutrición se ralentiza la degradación del alcohol y, secundariamente, sus niveles en sangre se mantiene elevados durante más tiempo; esta alcoholemia proporciona un mayor oportunidad de lesiones crónicas en el hígado y otros órganos (páncreas, cerebro, riñones...).

El metabolismo de alcohol por la vía de la ADH genera acetaldehído y átomos de hidrógeno. Estos átomos reaccionan con la nicotinamida adenina dinucleótico (NAD) y la convierten en un producto reducido (NADH). Si la degradación enzimática del alcohol generara mucha NADH, el desequilibrio NAD/NADH puede causar graves errores metabólicos¹² como una síntesis anormal de ácido láctico y la consecuente reducción de la capacidad excretora de ácido úrico por el riñón por tanto, la ingestión excesiva de alcohol puede causar gota.

Por otra parte, el aumento de NADH promueve la síntesis de ácidos grasos y reduce su degradación meta-

bólica en el hígado, por lo que contribuye causalmente a la formación de un hígado graso (esteatosis). Otros factores cooperativos son: 1) Excreción disminuida por el hígado de grasas con contenido proteico; 2) Liberación de grasa en otros órganos y transporte al hígado, y 3) Captación aumentada por el hígado de las grasas circulantes en la sangre. El resultado de todos estos procesos es el hígado graso, que constituye la primera forma de lesión hepática causada por el alcohol¹⁴.

En fases avanzadas de la lesión hepatocelular, la NADH induce la síntesis de colágeno y la subsiguiente transformación fibrosa del hígado a través del estímulo de la proliferación, maduración y diferenciación de las células estrelladas hepáticas¹⁵.

Sistema MEOS: Las enzimas en los microsomas hepáticos adquieren relevancia metabólica en los pacientes con ingestión crónica y excesiva de alcohol; este sistema microsomal es asimismo de importancia decisiva en el metabolismo y eliminación de múltiples fármacos¹⁶. Debido a ambas razones expuestas, la activación del sistema MEOS por el alcohol puede acarrear una alteración en el metabolismo de ciertos fármacos y contribuir a que se produzcan interacciones nocivas que acaben provocando un daño hepatocelular grave.

El componente del sistema MEOS decisivo para el metabolismo del alcohol es el citocromo P450 2E1 (CYP2E1), cuyos niveles intrahepáticos aumentan sustancialmente tras la ingestión de etanol¹⁷. La actividad aumentada del CYP2E1 contribuye al desarrollo de hepatopatía crónica, la cual se manifiesta inicialmente en forma de esteatohepatitis (depósito de grasa más inflamación). Adicionalmente, el metabolismo del alcohol a través del sistema MEOS también puede producir daño hepático mediante la generación de sustancias tóxicas, como especies reactivas del oxígeno (ROS), o por reducción de los niveles intrahepáticos de sustancias protectoras como el glutatión reducido (GSH) y la vitamina E (α -tocoferol). Así, los pacientes cirróticos tienen unas concentraciones muy disminuidas de vitamina E en el hígado¹⁸.

Manejo nutricional de la hepatopatía alcohólica

La instauración precoz de un tratamiento mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad hepatocelular, incluso en aquellos pacientes en los que ya se ha instaurado una cirrosis¹⁹.

Tratamiento de las deficiencias nutricionales

Los alcohólicos crónicos ingieren habitualmente aportes insuficientes de carbohidratos, proteínas, grasas, vitaminas A, C y B (especialmente tiamina) y minerales como calcio y hierro. A su vez, las deficiencias de estos nutrientes exacerban los efectos nocivos del alcohol.

Por tanto, es decisivo que a estos pacientes se les aporte una dieta completa y equilibrada, suprimiendo como es obvio la ingestión de etanol, y se añadan suplementos dietéticos; por ejemplo, vitamina B₁ o tiamina a la dosis diaria de 50 mg orales o por vía parenteral en pacientes hospitalizados, así como vitamina B₂ (riboflavina) y B₆ (piridoxina) a las dosis habituales. Tanto el ácido fólico como la vitamina A deben suplementarse en el caso de que se demuestren deficiencias.

También se ha propuesto que los pacientes con malnutrición reciban un tratamiento con esteroides anabolizantes, administrados durante periodos cortos para promover los procesos anabólicos responsables de la mejoría del estado nutricional²⁰.

Prevención de la esteatosis

La interferencia del alcohol con el normal metabolismo de los ácidos grasos propicia el no depósito de grasa en el hepatocito. Así, la reducción de la grasa de la dieta puede mejorar la gravedad del hígado graso²¹. También es beneficioso cambiar el tipo de grasas ingeridas; se sabe que el consumo de triglicéridos de cadena larga favorece la esteatosis, mientras los triglicéridos de cadena media (MCT) reducen significativamente el depósito de grasa²². Por tanto, es aconsejable administrar a los pacientes con alcoholismo crónico una dieta rica en MCT.

Tratamiento antioxidante

La ingestión de alcohol induce estrés oxidativo en los hepatocitos, participando en el desarrollo de enfermedad crónica. La producción y acúmulo intrahepático de radicales libres (ROS) depende de: 1) Alteración del equilibrio NAD/NADH; 2) Generación de ROS durante el metabolismo del etanol por el sistema MEOS, y 3) Reducción hepatocelular de los niveles de glutatión producido (GSH) al ser atrapado, junto a la cisteína, por el acetaldehído²³. El incremento de ROS y el déficit de GSH alteran el metabolismo lipídico y causan peroxidación lipídica; además se puede disparar la síntesis de citoquinas implicadas en procesos de inflamación y fibrogenesis.

La alternativa terapéutica de estos pacientes se centra en conseguir altas concentraciones de GSH en el hígado, pero ni el propio GSH ni su precursor el aminoácido cisteína se pueden utilizar como suplementos porque no entran en la célula hepática. Por estas razones se están ensayando dietas ricas en precursores de cisteína, con la N-acetilcisteína o la S-adenosil metamina (SAME). Otra importante sustancia con efecto antioxidante es la vitamina E, cuyos niveles intrahepáticos están reducidos en los pacientes con cirrosis de etiología alcohólica. En una reciente revisión se detallan los mecanismos patogénicos del estrés oxidativo y las alternativas terapéuticas antioxidantes en los

pacientes con hepatopatías crónicas de diferentes etiologías²⁴.

Fármacos antioxidantes en estudio

S-adenosilmetionina (SAME): El aminoácido metionina es un precursor de la cisteína, y su función última es la de repleccionar los depósitos intrahepáticos de GSH. La deficiencia de SAME se puede corregir administrando a los pacientes suplementos de este sistema enzimático decisivo para reponer los niveles de GSH²⁵. En un estudio muticéntrico realizado en España²⁶ se demostraron los efectos beneficiosos del SAME en pacientes con cirrosis alcohólica.

Fosfatidilcolina (PPC): Es un preparado eficaz para prevenir la peroxidación lipídica asociada al estrés oxidativo²⁷. En animales de experimentación se ha observado que es útil para prevenir el desarrollo de hepatopatía avanzada²⁸.

Silimarina: Se han demostrado sus efectos antioxidantes en animales de experimentación²⁹. Los efectos clínicos observados en humanos han sido controvertidos^{30,31}, por lo que se están diseñando estudios clínicos multicéntricos.

En resumen, se puede afirmar que los tres pilares en los que se basa el tratamiento de la hepatopatía crónica de origen alcohólico son: 1) Abstención absoluta de la ingestión de bebidas alcohólicas; 2) Dieta equilibrada, con proporciones óptimas de principios inmediatos, minerales y vitaminas, y 3) Alcanzar un índice de masa corporal adecuado y añadir un soporte terapéutico con fármacos antioxidantes²⁴.

Referencias

- Lieber CS. Alcohol: Its metabolism and interaction with nutrients. *Ann Rev Nutr* 2000; 20:395-430.
- Pirola RC, Lieber CS. The energy cost of the metabolism of drugs including ethanol. *Pharmacology* 1972; 7:185-196.
- Lieber CS. Perspectives: Do alcohol calories count? *Am J Clin Nutr* 1991; 54:976-982.
- Feinman L, Lieber CS. Nutrition and diet in alcoholism. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease* 9th ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, pp. 1523-1542.
- Gruchow HW, Sobocianski KA, Barboriak JJ. Alcohol nutrient intake and hypertension in U.S. adults. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 1985; 253:1567-1570.
- Adibi SA, Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on amino acids and protein metabolism. New York: Plenum Press. 1992; 127-155.
- Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: Adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1071-1085.
- Leo MA, Kim C, Lieber CS. Increased vitamin A in esophagus and other extrahepatic tissues after chronic ethanol consumption in the rat. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1986; 10:487-492.
- Leo MA, Lowe N, Lieber CS. Interaction of ethanol with beta-carotene: Delayed blood clearance and enhanced hepatocytivity. *Hepatology* 1992; 15:883-891.
- Ahmed S, Leo MA, Lieber CS. Interactions between alcohol and beta-carotene in patients with alcoholic liver diseases. *J Clin Nutr* 1995; 60:430-436.
- Leo MA, Lieber CS. Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. *Hepatology* 1983; 3:1-11.
- Lieber CS. Medical and Nutritional complications of alcoholism: Mechanisms and Management. New York: Plenum Press, 1992.
- Bode JL, Cuchwald B, Coebell H: Inhibition of ethanol breakdown due to protein deficiency in man. *German Medical Monthly* 1971; 1:149-151.
- Lieber CS, Schimid R. The effect of ethanol on fatty acid metabolism: Stimulation of hepatic fatty acid synthesis *in vitro*. *J Clin Invest* 1961; 40:394-399.
- Casini A, Cunningham M, Rojkind M, Lieber CS. Acetaldehyde increases procollagen type I and fibronectin gene transcription in cultured rat fat-storing cells through a protein synthesis-dependent mechanism. *Hepatology* 1991; 13:758-765.
- Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. *Physiol Rev* 1997; 77:517-544.
- Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M y cols. The intralobular distribution of ethanol inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989; 10:437-446.
- Leo MA, Rosman A, Lieber CS. Differential depletion of acrotenoids and tocopherol in liver diseases. *Hepatology* 1993; 17:977-986.
- Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P y cols. Prognostic factors in alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1991; 82:210-216.
- Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P y cols. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative studies. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1995; 19:635-641.
- Lieber CS, Decarli LM. Quantitative relationship between the amount of dietary fat and the severity of the alcoholic fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:474-478.
- Nanji AA, Yang EK, Fogt F y cols. Medium-Chain triglycerides and vitamin E reduce the severity of established experimental alcoholic liver disease. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1996; 277:1694-1700.
- Shaw S, Rubin KP, Lieber CS. Depressed hepatic glutathione and increased diene conjugate in alcoholic liver disease. Evidence of lipid peroxidation. *Digest Dis Sci* 1983; 28:585-589.
- Medina J, Moreno-Otero R. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease. *Drugs* 2005; 65(17): 2445-61.
- Lieber CS. S-adenosylmethionine (SAME): its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1183S-1187S.
- Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J y cols. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled double-blind multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-1089.
- Aleynick DI, Leo MA, Aleynik MK, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 1997; 26:554-561.
- Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates in regression. *J Hepatol* 1996; 24:604-613.
- Lieber CS, Leo MA, Aleynik SI y cols. Polyenylphosphatidylcholine decrease alcohol induced oxidative stress in the baboon. *Alcoholism: Clin Exp Res* 1997; 21:375-379.
- Pares A, Planas R, Torres M y cols. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver. Results of a controlled double-blind randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998; 28:615-621.
- Ferenci P, D'ragosics B, Dittrich H y cols. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989; 9:105-113.