



Alcoholismo: Trascendencia clínica e impacto social

I. Sillero Arenas / J. Sillero F. de Cañete

I. Introducción

El consumo de bebidas alcohólicas es tan antiguo como la historia misma del hombre. Acaso el primer documento fósil acerca de este hábito corresponda a la denominada

«Venus del Cuerno», perteneciente a la etapa del hombre de Cromañón y hallada en Laussel (Francia) (1): una voluminosa mujer desnuda levanta en su mano derecha un cuerno de bisonte, en actitud de brindis...

Es seguro que en el Neolítico el hombre aprendió a fabricar cerveza (III milenio a. de J. C.). En el Código de Hammurabi (1783-1750 a. de J. C.), las bebidas embriagantes, las tabernas y lo que en ellas acontece constituyen el tema de cuatro de sus 282 párrafos conocidos (2). Podríamos seguir escudriñando antecedentes acerca del alcohol como alimento y droga en diferentes etapas y culturas de la humanidad. Pero lo que a nosotros concierne es mucho más concreto y actual: considerar a este producto como inductor de impacto nocivo para la salud del sujeto que lo consume con asiduidad

Este trabajo pretende ofrecer una visión actualizada de los aspectos individuales y colectivos determinados por el consumo alcohólico exagerado y perseverante. Se exponen, en capítulos sucesivos, la fisiopatología del etanol, el concepto de alcoholismo y sus claves clínicas y bioquímicas, así como las repercusiones orgánicas del alcoholismo en las esferas digestiva, circulatoria, hematológica, metabólica y nutricional, neurológica, etc. Se hace final insistencia en el problema social del alcoholismo, con algunas referencias a la situación española en general y de nuestra comunidad en particular.

y en abundancia y, por ende, factor importante en la problemática sanitaria y en el equilibrio y armonía social.

Ese impacto es sin duda trascendente, si se tienen en cuenta estas tres consideraciones:

- el alcohol representa un aporte calórico relevante en la dieta actual: se evalúa en un 6% de las calorías en la ingesta diaria de un anglosajón, aunque su valor casi se duplica entre los latinos;
 - per se, como tendremos ocasión de comentar, el alcohol influye notablemente sobre el metabolismo de principios inmediatos y oligoelementos;
 - el alcohol etílico ocasiona daño tóxico directo sobre órganos de gran importancia en el contexto metabólico de la economía, como hígado y páncreas, así como en otros parénquimas o sistemas de primera línea para el sostén vital y la regulación orgánica, como corazón, sangre y sistema nervioso.
- Ello explica cumplidamente la resonancia del alcohol sobre la economía del sujeto consumidor inmoderado.

Palabras clave: Alcoholismo. Complejos alcohol-proteína. Alcohol y autoinmunidad.

Fecha de recepción: Febrero 1995.

II. Aspectos fisiopatológicos del etanol

Dos problemas deben ser comentados en este capítulo:

- metabolismo normal del alcohol etílico, y
- mecanismos de la acción tóxica del etanol. Que serán tratados sucesivamente.

A) *Metabolismo del alcohol etílico* (4, 5, 6)

En concordancia con los trabajos de MELLAMBY, WIDMARK y otros, el etanol se absorbe por difusión en forma completa y rápida a través del tracto gastrointestinal, de manera que en pocos minutos (unos 5) puede registrarse su presencia en sangre, alcanzando su pico a la media hora. De acuerdo con la capacidad absorbente a cada nivel, se estima que un 25% del alcohol atraviesa la mucosa gástrica y el restante 75% se asimila a través del intestino delgado, mayormente duodeno y yeyuno proximal. Cantidades importantes de vapor alcohólico pueden pasar por la membrana alveolar pulmonar.

A causa de su alta solubilidad, el etanol traspasa con facilidad las membranas biológicas y se distribuye por todo el agua corporal (espacio alcohol = espacio agua), de manera que tras breve plazo los niveles tisulares son similares a la concentración en sangre. El equilibrio sangre-tejidos se alcanza más rápidamente en los de más densa vascularización, como cerebro, pulmón e hígado. Al ser poco liposoluble, los lípidos tisulares lo captan escasamente (sólo un 4% del alcohol disuelto en agua); por ello, una misma cantidad de alcohol por unidad de peso ocasiona en una persona obesa un alcoholemia más elevada que en los delgados. El alcohol atraviesa la barrera placentaria, accediendo al feto y al fluido amniótico.

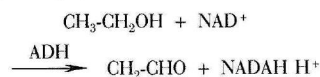
La diferencia en la farmacocinética del alcohol según sexo se debe en parte al contenido respectivo de agua corporal, menor en el sexo femenino; ello ocasiona concentraciones tisulares más elevadas que en el varón para una misma cantidad de ingesta y por tanto una menor tolerancia frente a sus efectos dañosos. El metabolismo del alcohol etílico es principal-

mente hepático (7, 8), según demostraron ya hace casi un siglo BATELLI y STERN; no obstante, otros tejidos como la mucosa gástrica, intestino, riñón y médula ósea pueden oxidarlo en pequeña cuantía. Así se dispone del 90-95% del alcohol ingerido, excretándose el resto por riñón, pulmón (el aire espirado es por eso apto para mediciones de alcohol) y piel.

Este metabolismo oxidativo implica dos pasos sucesivos: conversión del etanol en acetaldehído y transformación ulterior de éste en acetato. 1. El primer paso metabólico en la oxidación del etanol estriba en su conversión en acetaldehído por medio de la alcoholdehidrogenasa (ADH) en su mayor parte hepática (9); esta enzima responde de la catabolia del 90% del etanol, y el restante 10% queda del dominio de otros sistemas oxidativos mencionados después (cuadro I).

Hay que contar no obstante con una ADH en la mucosa gástrica, que en la rata se ha demostrado muy activa, capaz de justificar la oxidación de un 20% de la oxidación total del etanol (10). Parece que existe también en el humano y que tiene mayor eficacia en el varón que en la mujer, otro factor de menor tolerancia etílica de este sexo.

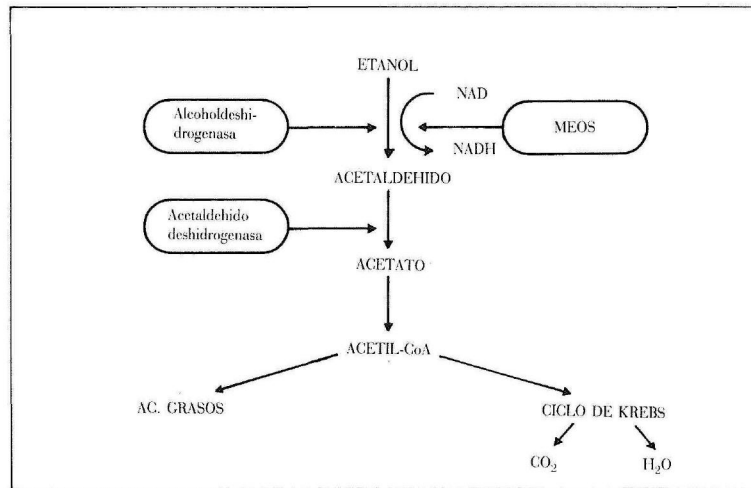
La ADH es una enzima limitante del catabolismo enólico, que actúa de acuerdo al siguiente esquema (11):



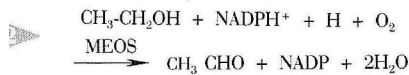
Es decir, que cuando el alcohol se oxida a acetaldehído se exige la presencia de nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) como cofactor, el que durante la reacción se reduce a NADH. En condiciones habituales, el ritmo de producción de NADH es superior a su tasa de reoxidación, de manera que la ratio NADH/NAD hepática aumenta indefectiblemente, condicionando a la baja los procesos de óxido-reducción (12).

La ADH es una enzima citosólica no específica del etanol, ya que también interviene en la oxidación de los esteroides y en la omega-oxidación de los ácidos grasos.

Cuadro I. Vías metabólicas esenciales del etanol



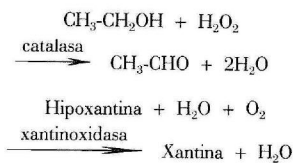
Hay otras vías alternativas para la oxidación del alcohol etílico: MEOS y catalasa. Fueron LIEBER y DE CARLI (1968) (13) los que clarificaron la vía del MEOS, con el siguiente tipo de reacción:



MEOS son las siglas de «Microsomal Ethanol-Oxidizing System», que señalan su ubicación en los microsomas del retículo ergastoplásmico. Parece que su actividad en condiciones basales es baja, aunque crece considerablemente ante aportes etílicos elevados: el incremento adaptativo de MEOS tiene como trasunto morfológico una proliferación del ergastoplasma hepatocitario (14). MEOS es una P_{450} —alcoholoxigenasa, es decir, que su capacidad oxidante depende del citocromo P_{450} .

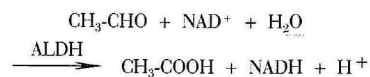
La catalasa por su parte es una hemoproteína localizada en los peroxisomas de la mayoría de los tejidos. Fueron KEILIN y HARTREE (1936) (15) quienes sugirieron su papel en el catabo-

lismo del etanol en base a la siguiente ecuación:



La acción de catalasa está limitada por la cantidad de H_2O_2 formada.

2. El segundo paso metabólico del etanol estriba en la transformación del acetaldehído generado en acetato. Este paso tiene asimismo radicación hepática, ya que los hepatocitos contienen la correspondiente enzima, una aldehidodeshidrogenasa (ALDH) situada en sus mitocondrias. RACHER(1949) obtuvo por primera vez ALDH en hígado de buey (16), con capacidad para catalizar esta reacción:



En el humano, se ha demostrado la existencia de al menos 2 isoenzimas de diferente actividad: ALDH-1 y ALDH-2 (17).

Los bebedores habituales toleran cantidades llamativamente más elevadas de alcohol, con pocas consecuencias clínicas aparentes. Ello se explica por una adaptación de su sistema nervioso central y también por un metabolismo más acelerado del etanol, a cuenta de una mayor efectividad del MEOS (18) y por incrementada reoxidación del NADH, en virtud de un estado hipermetabólico hepático.

En los tejidos periféricos, el acetato derivado del acetaldehído se convierte en acetil-coenzima A y subsiguientemente en CO_2 y H_2O a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Así se obtiene un rendimiento energético de 7.1 kcal por gramo de etanol. Los alcohólicos con frecuencia extraen hasta un 50% de su aporte calórico del alcohol etílico, por lo cual pueden desarrollar serios disturbios nutricionales, especialmente de proteínas, tiamina, folato y piri-

doxina, como veremos más adelante.

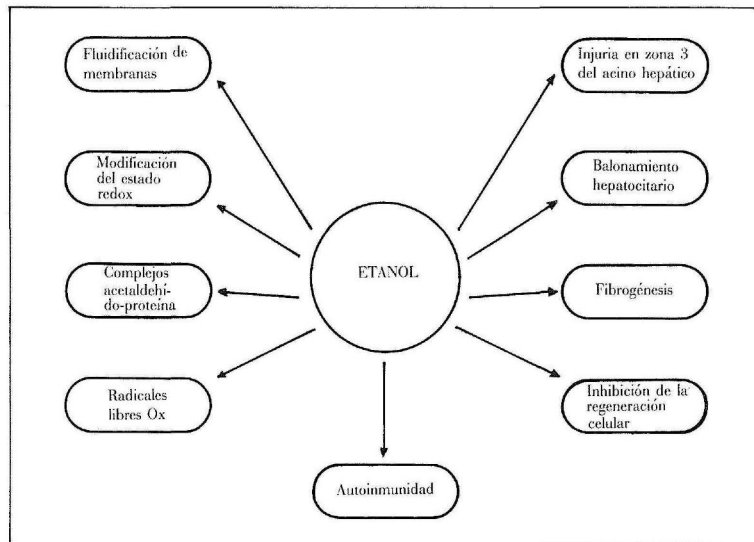
B. Toxicidad del etanol

Este aspecto es uno de los más interesantes del tema del alcohol, ya que ha sido objeto de estudios y aportaciones recientes de indudable interés (5). En forma puntual, podemos considerar los siguientes efectos nocivos (cuadro II):

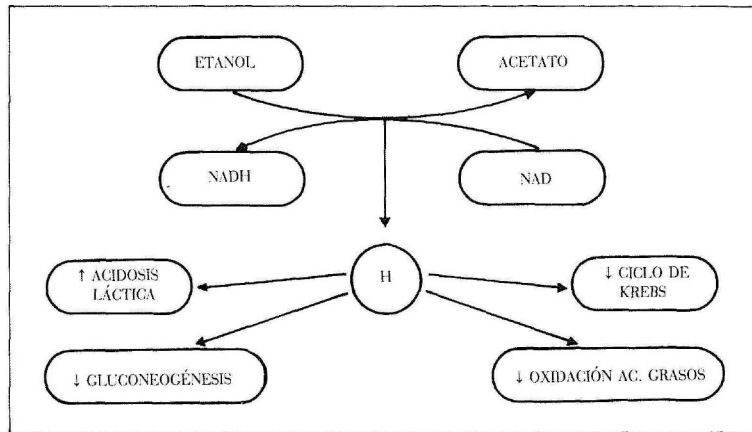
1. El etanol —como otros anestésicos— interacciona con los componentes lipídicos de las membranas celulares, produciendo alteraciones en su «fluidez» (19). Ello implica cambios en la composición lipídica misma, con incremento, p.e., del colesterol esterificado. También se han descrito modificaciones en las actividades enzimáticas membranales, disminuyendo entre otros los componentes de la cadena respiratoria celular (citocromos a y b, citocromoxidasa, succinico deshidrogenasa).

2. El exagerado metabolismo del etanol conlleva una substancial modificación del estado de óxido-reducción, especialmente en el parén-

Cuadro II. Mecanismos de injuria del alcohol etílico



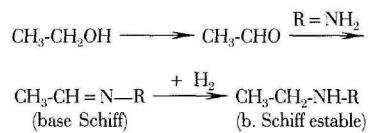
Cuadro III. Consecuencias metabólicas del aumento del cociente NADH/NAD



quima hepático, con aumento significativo del cociente NADH/NAD (20), que implica repercusiones metabólicas relevantes (cuadro III):

- disminución de la neoglucogénesis;
- aumento de la lactacidemia;
- reducción de la oxidación de los ácidos grasos, y
- mengua de la actividad del ciclo de Krebs.

3. El acetaldehído es un compuesto intermediario de alta potencia y reactividad, por lo que es lógico que se haya evaluado como factor importante de la toxicidad del etanol. De acuerdo con la tesis de KENNEY, se admite hoy la formación de complejos («aductos») con proteínas: el acetaldehído se une covalentemente a proteicos de la membrana celular, proteínas plasmáticas, proteínas de los microsomas hepáticos, tubulina del hepatocito, etc. (21). La formación de aductos acetaldehído-proteína sigue esta pauta:



Es decir, el acetaldehído reacciona con grupos amino de los polipéptidos, componiendo una base Schiff inestable que luego, por reducción, se transforma en aducto acetaldehído-proteína estable (22).

Estos complejos son capaces de producir:

- inhibición de la secreción de proteínas hepáticas;
- desplazamiento del fosfato de piridoxal de sus puntos de unión a proteínas;
- alteraciones de las funciones biológicas de los proteicos mismos;
- combinación con macromoléculas hísticas, causante de lesiones tisulares;
- en último término, el aducto acetaldehído-proteína puede actuar como molécula antigénica, con capacidad para ser diana de anticuerpos y/o toxicidad mediana celularmente (23).

4. Uno de los mecanismos más verosímiles del daño alcohólico estriba en la peroxidación lipídica (24) inducida por radicales libres. Estos radicales libres (superóxido e hidroxilo) tienen origen diverso (microsomal, vía catalasa, leucocitario). Se ha demostrado definitivamente la toxicidad de los lipoperóxidos y el papel protector del selenio a su respecto (VÄLIMÄKI).

5. El alcohol etílico ejerce un efecto dañoso selectivo sobre la denominada zona 3 del acino hepático (región perivenular) (25), al punto de convertirse esta lesión en un argumento histológico de hepatopatía alcohólica (26).

6. El alcohol induce balonamiento hepatocitario, en parte atribuible a sobrecarga grasa pero también debido a acúmulo de proteínas (y secundariamente de agua). Las proteínas sintetizadas por estas células (albúmina, transferrina, etc.) no pueden ser secretados por disminución de los microtúbulos hepáticos que acarrea dificultades de drenaje (27). Dicho balonamiento puede originar compresión sinusoidal y determinar a la postre disrupción celular.

7. El etanol promueve fibrogénesis. La célula responsable de la secreción de colágeno tipo III es el lipocito o célula de ITO (28), capacitada además para su transformación en miofibroblasto. El miofibroblasto perivenular y yuxtasinusoidal está dotado de capacidad contráctil y cabe que cause hipertensión portal.

8. El etanol, al menos en agudo, interfiere con la incorporación de timidina tritiada al DNA de las células hepáticas, es decir, puede inhibir la regeneración celular, en éste y quizás también en otros parénquimas.

9. El papel de la inmunidad, establecida secundariamente frente a complejos acetaldéhidoproteína u otras dianas celulares (29), parece hoy generalmente admitido. Está en la base del tratamiento con corticosteroides de la hepatitis aguda alcohólica grave.

III. El alcoholismo y sus claves

Aunque el práctico debe contemplar y tratar al paciente con ingesta alcohólica aguda ocasional, es mucho más frecuente que sea enfrentado al problema del alcohólico crónico, en el que junto a unos rasgos generales clínicos y bioquímicos indicativos de etilismo (30) cabe que existan complicaciones orgánicas de gravedad más o menos manifiesta.

Concepto

El alcoholismo implica un consumo excesivo

y prolongado de alcohol, acompañado de adicción al mismo. Para el médico, esta adicción implica que el alcohólico desea y consume alcohol sin saciedad; se hace tolerante a los efectos tóxicos de la droga y, si suspende su consumo, exhibe una serie de síntomas y signos que evidencian la dependencia física al alcohol (síndrome de supresión) (6).

Un alcoholismo se designa como primario cuando no se encuentra supeditado a otro cuadro morboso de base que determine la adicción; eso ocurre hasta en el 80% de los casos. Se considera contrariamente secundario si aparece en el contexto de una enfermedad predisponente, generalmente psiquiátrica (depresión, desorden bipolar, esquizofrenia). Aunque el alcoholismo primario se facilita en base a circunstancias ambientales exógenas en buen número de casos, no hay que despreciar factores endógenos, genéticos, en su determinismo: hay un tipo bien reconocido de alcoholismo limitado a varones, que comienza antes de los 20 años y que se caracteriza por una tendencia enólica incontrollable, además de una conducta impulsiva y antisocial; los padres de estos jóvenes son siempre alcohólicos, y en general en ellos los procedimientos de desintoxicación están condenados al fracaso. Es ésta una forma admitida de alcoholismo genéticamente condicionado (tipo II de CLININGER).

La ingesta alcohólica exagerada puede hacerse en forma metódica y diaria, aunque a veces se ve esmaltada por libaciones voluminosas y críticas, lo que los anglosajones denominan «binge drinking» (borrachera). Por contra, cuando el sujeto no bebedor habitual toma ocasionalmente alcohol etílico en abundancia se habla de «abuso alcohólico» y naturalmente no hay dependencia.

Estímulos clínicos de alcoholismo

El alcohólico exhibe una serie de datos clínicos que pueden orientar al práctico en el reconocimiento del consumo indebido.

1. *Anamnesis*.—El interrogatorio del paciente sospechoso puede ofrecernos pistas de interés; al informarnos no solamente en forma directa

del hábito (negado por cierto hasta en el 50% de los alcohólicos), sino también de circunstancias desencadenantes. Así habrá que indagar la ocupación profesional del paciente (su posible relación con la industria y comercio del alcohol), entorno familiar (incluyendo alcoholismo de los relativos), dificultades sociales que propenden a la «fácil solución enólica» (problemas familiares, de trabajo, judiciales), disturbios psíquicos (ansiedad, depresión), etc. En su aspecto y conversación puede evidenciar rasgos orientadores (lenguaje, baches de amnesia, signos de supresión alcohólica).

2. *Exploración física.*—Hay toda una tipología del alcohólico cuya contemplación lleva frecuentemente al diagnóstico por simple inspección; recordemos algunos de sus rasgos. Se trata de sujetos frecuentemente obesos —a veces con aspecto cushingoide, aunque también pueden ser magros—; con facies vultuosa en la que resalta la inyección conjuntival, telangiectasias en pómulos e incluso angiomas estelares —que si son muy prominentes deben hacer pensar en hepatopatía crónica—; la hipertrofia parotídea no suele faltar. En sus manos destaca el eritema palmar, una contractura tipo Dupuytren por retracción de la fascia palmar y cambios ungüeaes, con tendencia a la

desaparición lunar. La voz suele ser ronca, grave; el aliento, impregnado de hedor enólico; hay temblor e incoordinación muscular. La exploración puede además revelar los datos concernientes a complicaciones orgánicas determinadas, que se comentan en un apartado ulterior.

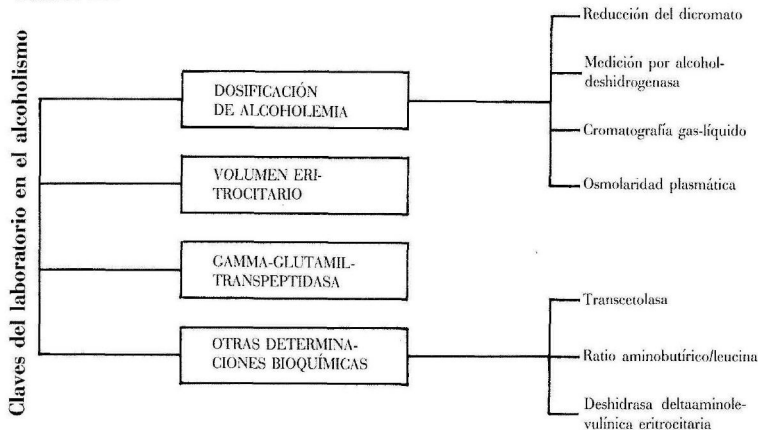
Datos bioquímicos de alcoholismo

Las peculiaridades bioquímicas inducidas por el alcoholismo resultan en general asequibles al laboratorio clínico bien dotado. Incluimos aquí las dosificaciones de la alcoholemia como argumento directo de consumo alcohólico y modificaciones enzimáticas u otras como evidencia indirecta (cuadro IV).

1. *Dosificación de la alcoholemia.*

Puede llevarse a cabo por diversos procedimientos (31): reducción del dicromato, medición por la alcoholdehidrogenasa (32), cromatografía gas/líquido (33) y a través de la determinación de la osmolaridad plasmática (34). En cualquier caso, suele haber una correspondencia entre los niveles de alcohol en sangre y la repercusión sintomática condicionada. Evidentemente, esta proporcionalidad se rompe en el alcohólico crónico, tolerante a concentraciones elevadas.

Cuadro IV.



De acuerdo con DIAMOND (6), cabe establecer estas correlaciones:

— una alcoholemia de 50 a 100 mg/dl tiene una expresión discreta en forma de euforia, tendencia gregaria y ligera incoordinación, con pérdida de «reflejos»;

— al nivel de 100 a 200 mg/dl, la palabra se hace algo farragosa, hay cierta ataxia, el humor es lábil, el sujeto puede mostrarse somnoliento y con náuseas;

— en los 200 a 300 mg/dl, crece la letargia y el sujeto puede quedar estuporoso, otras veces en actitud combativa, beligerante; el lenguaje se hace incoherente y la emesis es la regla;

— los 300 a 400 md/dl conducen casi inevitablemente al coma, y la muerte en depresión respiratoria es la regla más allá de los 500 mg/dl.

La medición de los niveles de alcohol puede realizarse también en aire espirado, con una relación sangre/a.e. de 2.000/1.

2. *Tests enzimáticos.*

— el más recurrido es la dosificación de gamma-globulina-transpeptidasa (GGT) (35). La GGT es una enzima de origen hepático cuya síntesis se induce por el alcohol. El alcohólico de consiguiente exhibe una elevación significativa, por promedio 5 veces o más el valor normal. Las cifras altas son fruto no de un exceso alcohólico aislado, sino de un consumo prolongado, al menos por tres semanas. Al suspenderlo, los niveles de GGT se reducen a la mitad en dos semanas y se normalizan o casi en cinco. La elevación persistente pese a una correcta abstinencia sugiere colestasis o hepatopatía cirrótica. El valor de la GGT entre alcohólicos crónicos en el medio comunitario aumenta casi en el 90% de los casos; para incrementar su carácter de marcador suele asociarse a la determinación del volumen corpuscular medio: la macroleptocitosis eritrocitaria es inducida directamente por el etanol y está presente hasta en un 60% de los casos, siendo su remisión por la abstinencia más lenta. La consideración conjunta de estos dos parámetros acerca su procento de positividad al 100% de los alcohólicos crónicos (36);

— de las restantes mediciones enzimáticas es

especialmente interesante la de transcetolasa en sangre total o en hematíes, porque es una medida directa del capital de tiamina e indirectamente nos informa del consumo inmoderado de etanol que condiciona su carencia. Otras determinaciones utilizadas han sido el cociente alfa-aminobutirato/leucina (37) y la deshidratación del ácido delta-aminolevulínico (38).

Repercusiones orgánicas del alcoholismo

La exploración del alcohólico crónico puede descubrir además datos concernientes a complicaciones orgánicas determinadas por la injuria enólica inveterada. Conviene ahora hacer un resumen inventario para, en capítulos sucesivos, glosar las más relevantes por su frecuencia y gravedad (6, 39).

- a) Hepáticas: esteatosis - fibrosis - hepatitis - cirrosis - hepatoma.
- b) Pancreáticas: pancreatitis aguda - pancreatitis crónica calcificante.
- c) Gastrointestinales: gastritis - úlcera - malabsorción - malignidades.
- d) Musculoesqueléticas: miopatía - fracturas - osteopenia.
- e) Cardiovasculares: miocardiopatía - hipertensión.
- f) Neurológicas: encefalopatía hepática - neuropatía periférica - Wernicke-Korsakoff - degeneración cerebelosa - mielínolisis pontina - Marchiafava-Bignami.
- g) Psíquicas: ansiedad - depresión - demencia - síntomas de abstinencia (delirio y epilepsia).
- h) Metabólicas: hipoglicemia - hipertrigliceridemia - hiperuricemia - acidosis - porfiria.
- i) Nutricionales: carencias vitamínicas y minerales.
- j) Endocrinas: pseudo-Cushing alcohólico (40) - ginecomastia - atrofia gonadal.
- k) Fetales y neonatales: síndrome fetal alcohólico.
- l) Inmunológicas: proclividad a infecciones.
- ll) Sociales: crimen - suicidio - conflictividad familiar y laboral.

IV. **Patología hepática alcohólica**

El hígado es una diana predilecta de la injuria

alcohólica, y por tanto una referencia a su patología resulta ineludible (41, 42, 43). Es el daño tóxico directo del etanol el principal responsable, aunque no puede despreciarse el papel patogénico colaborador del déficit nutricional concomitante. He aquí algunos argumentos de la toxicidad alcohólica directa:

— la cirrosis puede ocurrir en alcohólicos nutridos adecuadamente;

— hay condiciones de grave desnutrición (*kwashiorkor*, p.e.) que no conducen a cirrosis;

— el factor clave de la capacidad cirrótica del alcohol está en su cuantía: no aparece hepatopatía por bajo de los 40 g de etanol diarios, en tanto que el porcentaje se eleva marcadamente entre los que consumen 160 g o más al día;

— se cita como clave la experiencia de LIEBER y cols.: en babuinos, una dieta calóricamente suficiente en la que el 50% de las calorías se aportan en forma de alcohol etílico, puede ocasionar todos los cambios hepáticos conocidos, cirrosis inclusive.

Es bien cierto que no sabemos por qué la hepatopatía aparece solamente en un 30% de los casos y la cirrosis plenamente desarrollada en el 10%. Por lo demás, la injuria hepática alcohólica ofrece cuatro expresiones histopatológicas no obligadamente sucesivas: esteatosis, fibrosis, hepatitis y cirrosis.

Esteatosis hepática

El hígado graso alcohólico se caracteriza por un depósito de vacuolas grasas en el interior de los hepatocitos: es la lesión hepática más frecuente y precoz, preludio o no de otras más avanzadas y graves (45). Como la mayoría de las lesiones hepáticas producidas por el etanol, tiene su preferente localización en la zona central del lobulillo, aunque pueda luego generalizarse. El depósito progresivo en la célula hepática va a formar una gran vacuola que distiende el citoplasma, desplaza periféricamente el núcleo, y termina por romper la membrana celular, con proyección al exterior de su contenido y reacción inflamatoria secundaria a base de linfocitos y macrófagos (lipogranulomas).

En raras ocasiones, se produce la denominada «degeneración espumosa del hígado» (46), hecha de esteatosis microvesicular masiva, asimilable a la que ocurre en el síndrome de REYE infantil.

La esteatosis es en sí poco sintomática: acaso hepatomegalia moderada, aumento de GGT, ocasional colestasis leve; sin embargo, en esas formas masivas la colestasis puede ser pronunciada y de evolución severa.

La razón bioquímica de la esteatosis debe buscarse en la síntesis hepática acelerada de triglicéridos, desplazados de las mitocondrias por el etanol; suele ceder con la abstinencia en breve plazo, no más de 4-6 semanas.

Fibrosis hepática

Una proliferación colagénica fibrosante puede surgir en forma aislada o en el contexto de un hígado graso o como secuela de necrosis hepática en el curso de una hepatitis alcohólica. En todo caso, su desarrollo parece decisivo para la final constitución de una cirrosis.

Se inicia también en la región centrolobulillar, en derredor de la vena central, constituyendo una lesión que ha sido conocida como «necrosis hialina esclerosante centrolobulillar»; cuando se intensifica, puede conducir a hipertensión portal por compresión postsinusoidal (47). También es posible observar depósitos de colágeno en el espacio de DISSE, alrededor de las hepatocitos (fibrosis pericelular).

La célula fibrógena por excelencia es el lipocito o célula de ITO, capaz de responder a estímulos variados: complejos acetaldehído-proteína, concentraciones elevadas de ácido láctico, actividad de las células de KÜPPFER, etc.

Hepatitis alcohólica

Bajo este encabezado se recogen una serie de hechos morfológicos definidos y manifestaciones clínicas variables, que oscilan desde casos en que el paciente se mantiene asintomático hasta cuadros de grave insuficiencia hepatocelular, con ictericia, fiebre, dolor hepático, ascitis.

tis y encefalopatía, amén de una mortalidad elevada (49). La hepatitis es sin duda el cambio más estrechamente ligado a la acción tóxica del etanol.

Su histopatología nos muestra áreas de necrosis celular, otra vez de distribución centrolobulillar, además de un infiltrado inflamatorio constituido a base de leucocitos polimorfonucleares (y no mononucleares, como en la hepatitis viral). En las áreas de necrosis destacan los hepatocitos grandes, abalonados, que contienen en su interior y en proximidad al núcleo acúmulos de material intensamente eosinófilo conocido como «hialina alcohólica» o «cuerpos de Mallory» (50), y constituido por un haz de fibrillas de naturaleza proteica próxima a la actina (51). Presuntiva de hepatopatía alcohólica, la hialina de Mallory puede encontrarse empero en situaciones ajenas.

Cirrosis alcohólica

La cirrosis alcohólica es tradicionalmente considerada micronodular o «cirrosis de Laennec». Implica necesariamente dos componentes:

- nódulos hepáticos regenerativos de pequeño volumen, inferior a 3 cm de diámetro, sin polaridad sinusal-biliar organizada y por tanto funcionalmente deficientes, y
- fibrosis avanzada, formando septos y puentes que unen regiones portales y centrales y disecan los lobulillos, desestructurándolos ampliamente.

Se estima que la cirrosis es el estadio final de las lesiones hepáticas del alcohol y que la hepatitis es una de sus posibles etapas antecedentes; no obstante, no es la única ni obligada: estudios secuenciales de biopsias han permitido demostrar su gestación desde hígados esteatósicos, en especial cuando apunta ya la fibrosis perivenular (52).

Entre el 5 y el 15% de los cirróticos alcohólicos desarrollan hepatoma.

V. Páncreas y alcohol

El alcohol es un factor etiológico de primera magnitud en el desencadenamiento de pancrea-

titis, principalmente crónica; para algunos autores, todas las pancreatitis inducidas con etanol son primariamente crónicas, aunque debuten con dolor agudo; este modo de pensar es contestado por muchos.

Casi la mitad (47%) de las necropsias de pacientes alcohólicos evidencian fibrosis pancreática difusa, aunque la exteriorización clínica de estas lesiones no se realiza en muchos casos. El prototipo de pancreatitis inducida por etanol es el de crónica calcificante. Desde el II Symposium Internacional sobre Pancreatitis celebrado en Marsella en 1984 (53), se concede la existencia de sólo 2 tipos de pancreatitis, aguda y crónica; dentro de esta última se distinguen las formas obstructivas de las no obstructivas o calcificantes (54). Estas últimas, con mucho las más frecuentes, suelen pasar por dos etapas sucesivas: precalcificada (sin calcificaciones radiológicamente ostensibles) y calcificada (con calcificaciones visibles).

El cuadro clínico incluye dolor abdominal recurrente o persistente y signos más o menos flagrantes de insuficiencia pancreática, en sus dos vertientes (exocrina y endocrina) (55).

A la pregunta de por qué sólo una fracción menor de pacientes alcohólicos contraen pancreatitis —como en el caso de la hepatopatía— no puede contestarse con certeza, aunque se han esgrimido algunos factores explicativos:

- un posible antagonismo (luego denegado) entre patología hepática y pancreática, de manera que los alcohólicos que caminan a la cirrosis verían respetado su páncreas, acaso por modificaciones favorables en el tipo de secreción pancreática;
- un hábito de ingesta alcohólica diferenciado (56): ingesta intermitente, crítica y masiva, frente al consumo continuado que suelen observar los hepatópatas;
- ciertos factores genéticos, como determinados antígenos de histocompatibilidad mayor (57) (para los europeos, HLA Bw39 y HLA B40)... y
- una dieta rica en grasa y proteína.

Se ha discutido también el mecanismo fisiopatológico del daño pancreático, postulándose tres teorías que en modo alguno son excluyentes:

— como en el caso del hígado, se piensa en una citotoxicidad directa del alcohol etílico sobre las células de los acinis, en donde —siguiendo el paralelismo con la hepatopatía— se aprecian acúmulos grasos. Hay datos de que el alcohol aumenta la permeabilidad de las membranas celulares, reduce el aporte sanguíneo al órgano y puede incluso llevar a cabo una activación enzimática intraparenquimatosa (58); — largamente se ha postulado que el etanol causa modificaciones en la secreción pancreática (lo cual parece en efecto demostrado), procurando la excreción de un jugo rico en proteínas, susceptibles de precipitar y formar complejos con el calcio de tipo calcúloso, que obstruyen el flujo y provocan taponamiento ductal (59). Se habla de una especial índole de la proteína secretada («proteína calcúloso») y también de la mengua de factores estabilizantes, tales mucopolisacáridos y citrato, que normalmente se oponen a la precipitación;

— hay, finalmente, quienes suponen que la pancreatitis alcohólica es producto del reflujo biliar (60), condicionado éste por disturbios motores canaliculares achacables al etanol y/o por la existencia de anomalías congénitas en su estructura.

En todo caso, el resultado final es una glándula apliamente fibrosada, con taponos y/o cálculos intraacinares, conductos de calibre disforme y con su epitelio descamado y netas lesiones neurales que explican la importancia clínica del dolor.

VI. Miocardiopatía alcohólica

Desde mediados del siglo pasado se conoce que el alcohol puede producir insuficiencia cardíaca. Fueron famosos los trabajos de BOLLINGER sobre la cardiopatía de los bebedores de cerveza de Munich, y de GRAHAM STEEL y WENCKEBACH acerca de la miocardiopatía beribérica inducida por el alcohol, aunque posteriormente se haya demostrado cumplidamente que la injuria tóxica del etanol sobre el miocardio es prevalente y el déficit de tiamina ocasional y más contingente (61).

De acuerdo con BAYÉS (62), son condiciones

exigibles para pensar en miocardiopatía alcohólica las siguientes:

— Presencia a la vez de signos y síntomas clínicos junto a datos electrocardiográficos o de imagen compatibles con miocardiopatía (las solas anomalías electrocardiográficas no son argumento suficiente).

— Existencia de un patrón de ingesta alcohólica intensa, superior a 1 litro de vino (o equivalente en otras bebidas) al día, durante al menos 10 años.

— Exclusión de otras posibles etiologías de afectación miocárdica (enfermedad valvular, hipertensión, coronariopatía, cardiopatía congénita, miocarditis de otro tipo, cor pulmonale).

— Por lo mismo, una edad no superior a 60 años (lo que no quiere evidentemente decir que no haya cardiopatía alcohólica en sujetos de la tercera edad, sino que es posible su mixtificación con patología coronaria).

— Una mejoría clínica y paraclínica con la abstinencia, aunque no obligada, es un dato confirmativo muy convincente.

Desde un punto de vista clínico, podemos considerar dos categorías de miocardiopatía alcohólica:

A) Un primer grupo, el más numeroso, de pacientes que no exhiben signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Los síntomas más habituales en este caso son los trastornos paroxísticos del ritmo cardíaco (no raramente, fibrilación auricular), disnea de esfuerzo, palpitaciones y cenestesias precordiales no anginosas. Los estudios de imagen nos muestran un corazón poco o nada agrandado, que conserva una buena fracción de eyección. En el ekg hay evidencia ocasional de las arritmias, además de trastornos en la repolarización (entre los que el más característico es el descrito por EVANS como T espinosa, hendida o hundida) (63) y posibles signos de crecimiento de cámaras.

No suele haber aumento del volumen minuto, pero su existencia es dato útil porque nos orienta hacia cardiopatía beribérica (64) y alienta al empleo de tiamina. En general, todo este cuadro se modifica muy favorablemente con la abstinencia alcohólica.

B) El segundo grupo tiene menor volumen.

y lo integran aquellos pacientes que ofrecen claros signos de insuficiencia cardíaca.

La miocardiopatía es de tipo congestivo, con bajo volumen minuto, acusada cardiomegalia y signos de fracaso retrógrado referido al pequeño círculo pero más predilectamente al territorio venoso dependiente del corazón derecho.

El ekg es mucho más patológico, con más graves trastornos del ritmo, alteraciones de la conducción intraventricular y crecimiento de cavidades. La ecocardiografía bidimensional es demostrativa tanto de la hipodinamia como de los cambios estructurales camerales; el cálculo de la fracción de eyección muestra su claro descenso.

El pronóstico de la miocardiopatía alcohólica depende en esencia de dos variables: antigüedad y severidad de la semiología en el momento del diagnóstico y grado de obediencia del paciente al tratamiento, en especial a la supresión radical de toda bebida alcohólica (65).

La terapia incluye (66), además de la abstinencia, la utilización de vitamina B₁ si existe alto volumen minuto o alteraciones significativas de la transcetolasa (aunque no haya inconveniente en generalizar su empleo); el uso de antiarrítmicos puede estar justificado en ciertas instancias. Cuando hay signos de I.C.C. el reposo es fundamental y con él se consigue regresión de la sintomatología y mengua evidente de la cardiomegalia. Digital y diuréticos pueden estar indicados, aunque su aplicación ha de ser muy cautelosa por la frecuente intolerancia del alcohólico. No tenemos suficiente experiencia de los IECA, pero su empleo no es descabellado si las resistencias periféricas son suficientemente elevadas (ausencia de cardiopatía beribérica).

Macroscópicamente, en el corazón afecto por miocardiopatía enólica hay cambios conspicuos si el paciente muere en insuficiencia cardíaca, apareciendo entonces las cámaras cardíacas y globalmente dilatadas, con un miocardio pálido y flácido, áreas de engrosamiento esclerótico endocárdico y eventuales trombos murales. El examen microscópico descubre hipertrofia cardíaca, fibrosis intersticial y vacuolización

miofibrilar. En ultramicroscopía se ha destacado la anómala morfología mitocondrial (tumefacción, desaparición de crestas) por algunos autores, en tanto que otros (BISHOP) resaltan las alteraciones del retículo ergastoplásmico; nuevamente se pone aquí de manifiesto la carga grasa (gotículas de triglicéridos) dentro de las miofibrillas. Hay acusada depleción de enzimas oxidantes en el músculo cardíaco (67).

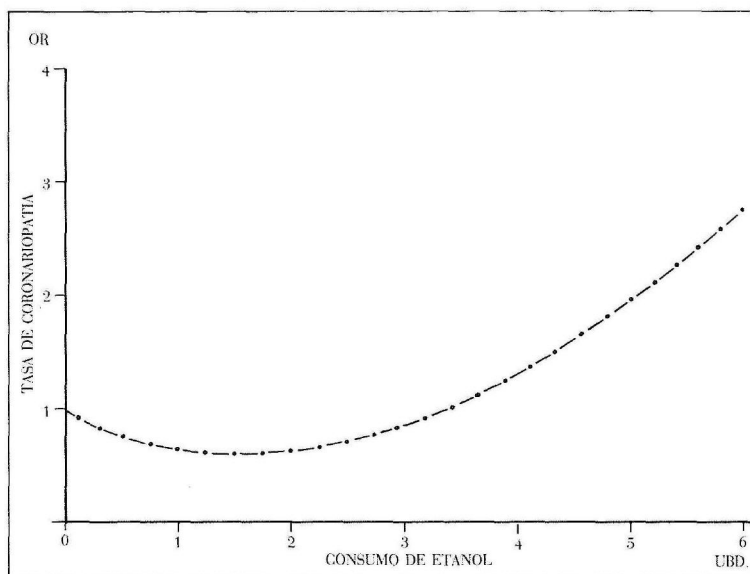
Alcohol y enfermedad cardíaca coronaria

El problema de la influencia del alcohol sobre la patología de las arterias coronarias ha sido muy debatido desde el inicio mismo del conocimiento de estos procesos. HEBERDEN consideró beneficiosa la acción vasodilatadora de alcohol frente a la angina, y en el mismo sentido se pronunciaron EVANS, RÜSSECK (68) y otros. La polémica desde entonces no ha cesado: si bien desde el punto de vista anatomopatológico las lesiones coronarias en corazones de alcohólicos no parecen menores que en los de no alcohólicos (salvo quizá en la eventualidad de hepatopatía asociada) de acuerdo con SACKETT, VEYDEN y otros (69), es lo cierto que desde el ángulo epidemiológico sí parece que el etanol confiere alguna protección para con la morbimortalidad coronaria.

Como dice KEMM (70) en BMJ, hay acuerdo bastante general en admitir una curva en forma de U al respecto de coronariopatía en relación al consumo alcohólico, de manera que el punto más bajo de incidencia se sitúa en el grupo de los que consumen alcohol morigeradamente: una unidad diaria o 7 a la semana (una unidad es un vaso de vino o 1/3 de cerveza o una copa de licor). La curva se muestra ascendente tanto en los abstemios como entre los consumidores que rebasan el límite de 3 unidades día o 21 unidades/semana. Así, el límite de seguridad (para el corazón, que no para otros órganos) estaría en 21 unidades de alcohol por semana en el caso del varón y 14 en la mujer (cuadro V).

La acción antiaterogena podría basarse en su favorable influencia como inductor de un alza del col-HDL y en su eficacia como antiagregante plaquetario. En tasas más elevadas, el al-

Cuadro V. Alcohol y coronariopatía



cohol produce hiperlipemia con exceso de VLDL y cambios tensionales capaces de ejercer un efecto más bien adverso, invirtiendo la tendencia de las dosis más pequeñas.

VII. Alcohol y células de la sangre

La influencia del etanol sobre las células sanguíneas es importante y no demasiado bien reconocida o ponderada por el clínico. Es la consecuencia de una acción tóxica directa del alcohol, de ciertas carencias vitamínicas (folato, piridoxina) y también de patologías asociadas como hepatopatía o hiperesplenismo (71).

A) Alcohol y hematíes

De acuerdo con EICHNER y HILLMAN (72), podemos considerar tres cuadros que se establecen en forma sucesiva:

1. En una primera etapa se detecta simplemente macrocitosis sin anemia, eritrocitos de diámetro regularmente superior a 7 micras. Es una anomalía frecuente, hasta para aceptarse como marcadora del consumo de alcohol, al mismo título que el alza de los niveles de GGT. De acuerdo con LEROUX y PARAF estaría presente hasta en el 82-96% de los casos, aunque otros autores (y nosotros mismos en párrafos anteriores), hemos dado porcentos inferiores de positividad.

Según demostró BINCHAM (73), se trata de una «thin-macrocytosis» o macrocitosis plana, de macroleptocitos, con un volumen prácticamente normal y asimismo un normal contenido de hemoglobina.

Este cambio, que puede acompañarse de otras anomalías morfológicas eritrocitarias (dianocitosis, acantocitosis, estomatocitosis, etc.), es el fruto de la acción directa del etanol, por lo que

cede bien con la abstinencia.

La médula se significa por una vacuolización citoplásmica y nuclear en los precursores eritrocitarios, sobre todo en los más inmaduros, proeritroblastos y eritroblastos basófilos, un tanto parecida a la que se induce por cloranfenicol.

2. La segunda etapa se caracteriza por anemia macrocitaria. El recuento de hematíes está ya francamente reducido y los eritrocitos son voluminosos, hay una «thick-macrocytosis», con mayor contenido de Hb por célula. La médula ofrece entonces rasgos francamente megaloblásticos (74).

Esta anemia es propia de etílicos que consumen más de 80 g de alcohol por día, y se estima en relación a un déficit de folato; quizá por ello se vea más en sujetos malnutridos que consumen licores que en los bien portantes que beben sobre todo cerveza (cuyo contenido en folato es 13 veces superior). Correspondientemente, el tratamiento con esta vitamina es remunerativo, a condición de una abstinencia en el consumo del tóxico.

3. La tercera etapa es la anemia sideroblástica (74): el alcoholismo se convierte así en la causa más frecuente de anemia sideroblástica, una de las modalidades de mielodisplasia. En sangre pueden descubrirse siderocitos, es decir, hematíes adultos con gránulos de hierro tingibles con azul prusia (cuerpos de PAPPENHEIMER); pero es más característica la aparición en el extraído medular de numerosos sideroblastos en corona o anillo, por la formación de depósitos férricos (mitocondriales) en derredor del núcleo. La presencia de estos acúmulos de hierro en células rojas pálidas, con escasa carga hemoglobínica, señala la dificultad de incorporación del hierro en la molécula del heme, verosímilmente por carencia de fosfato de piridoxal (coenzima B₆).

B) *Alcohol y leucocitos*

Señalaremos resumidamente tres detalles:

— la leucopenia que subsigue a la intoxicación alcohólica aguda (76), con menos de 3.000 elementos por mm³, a veces seguida de franca leucocitosis en fases más tardías;

— la neutropenia crónica del alcohólico, que le hace proclive (además de por otros mecanismos) a infecciones de diverso tipo; y

— los cambios en los mononucleares: linfopenia global, reducción de linfos T, freno a las respuestas linfoblásticas por los estimulantes habituales...

C) *Alcohol y plaquetas*

Dos puntos merecen comentario:

— La trombocitopenia aguda (LINDEBRAUM) (76) que la acción tóxica de una ingesta alcohólica masiva es capaz de condicionar, pudiendo llegar a niveles tan críticos como de 15.000 plaquetas × mm³. Ello conlleva el riesgo de hemorragia en pacientes que en tal situación no es raro que sufran traumatismos (especialmente los craneales pueden ser de pesadas consecuencias, en forma de hematomas subdurales o parenquimatosos). Como en el caso de los leucocitos, la fase de recuperación puede conducir a trombocitosis acusadas, superiores al millón de plaquetas.

— El segundo punto destacable sería la trombopatía del alcohólico crónico (HAUT y COWAN) (77), a cuenta de que el etanol es capaz de disminuir la agregabilidad plaquetaria a diversos estimulantes fisiológicos (primero ante ac. araquidónico y luego con ADP, colágeno y adrenalina). En este sentido, y puesto que no modifica substancialmente la síntesis de prostaciclina por el endotelio vascular, hay que hablar de una acción antitrombogénica del alcohol etílico.

VIII. *Trastornos metabólicos inducidos por el alcohol*

Nos referiremos sucintamente a los más ostensibles en el metabolismo de hidrocarbonados y grasas.

A) *Alcohol e hidratos de carbono*

Los efectos del alcohol etílico sobre el metabolismo de los azúcares son múltiples y no unívocos. Algunos de ellos, como la hipoglicemia del etanol, tienen auténtico interés para el prácti-

co. El carácter aleatorio de esa influencia está en relación a diversas variables, como tipo de ingesta alcohólica (aguda o crónica, discreta o masiva), vía de administración del etanol (oral o venosa) y sujeto de experiencia (hombre o animal de laboratorio).

1. *Hiperglicemia*

Se dice que una ingestión aguda de alcohol puede ocasionar hiperglicemia transitoria (78), y que ella apaga la ansiedad y disconfort del sujeto y facilita su adicción a la droga. Esta hiperglicemia estaría en relación con la movilización del glucógeno hepático, aunque más bien parece depender de una activación del SN autónomo de sentido adrenérgico. En todo caso, esta hiperglicemia sólo aparece con dosis muy elevadas de etanol en personas no habituadas al tóxico.

De vez en cuando, se leen comunicaciones que notifican que el alcohol ha producido intolerancia a los hidratos de carbono (79) o incluso diabetes franca. Sin embargo, la regla es que el diabético tolera bien pequeñas cantidades de alcohol y hasta que el etanol es favorable para mejorar la liberación de insulina por la ingesta y menguar la flecha hiperglicémica (80).

2. *Hipoglicemia*

Probablemente se trata del efecto más conspicuo, que se conoce desde hace más de 50 años, y que eventualmente puede cobrar considerable gravedad. Hay tres aspectos susceptibles de consideración:

- hipoglicemia de ayuno provocada por etanol (81);
- hipoglicemia reactiva y etanol (82);
- e hipoglicemia de otras etiologías acentuada por el alcohol (83).

En gracia a la brevedad, sólo nos ocuparemos del primer aspecto.

La hipoglicemia de ayuno enólica se suele presentar en sujetos mal alimentados que recientemente han realizado una ingestión alcohólica importante, apareciendo al cabo de 6 a 36 horas. El paciente puede quedar simplemente estuporoso o francamente comatoso, con niveles glicémicos en general inferiores a 2,2 mol y fre-

cuentemente por bajo de los 1,5 mmol. Puede exhibir aliento alcohólico más o menos pronunciado, aunque la alcoholemia es variable, muchas veces inferior a 100 mg/dl. Existe hipotermia y trismo, y bioquímicamente resalta una constante acidosis láctica. Las dosificaciones hormonales revelan bajas insulinemias y elevados niveles del complejo contrainsular (84).

En su fisiopatología cuenta sobre todo el fracaso de la neoglucogénesis a cuenta del exagerado consumo de NAD (convertido en NADH) requerido por la acción oxidante de la alcohol-deshidrogenasa (85). Eso explica la acidosis láctica, reflejo del fracaso del ciclo de Cori. La pobreza del hígado en glucógeno por la malnutrición y una cierta inercia pituitario-adrenal son factores colaboradores (cuadro VI).

B) *Cambios lipídicos en el alcohólico*

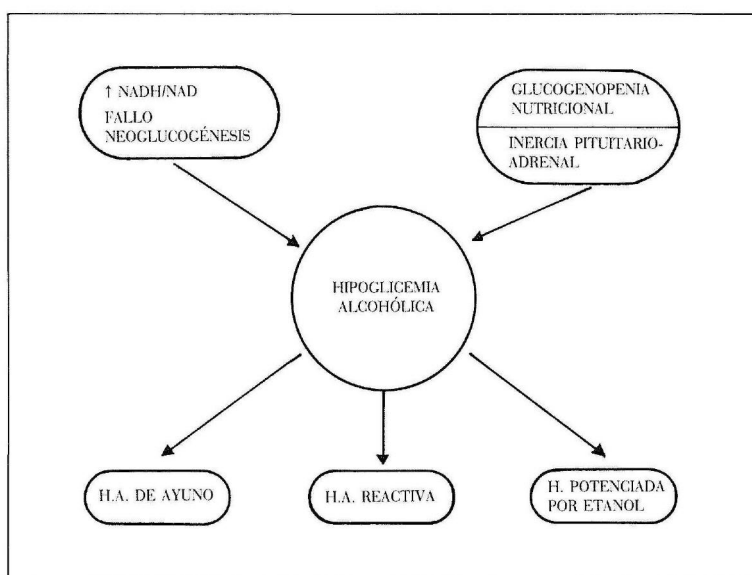
La hiperlipemia acusada es una consecuencia bien conocida de la ingestión crónica de alcohol etílico (JANUS) (86). El aspecto opalescente o francamente turbio del suero en estos pacientes nos señala ya el exceso de triglicéridos circulantes. Esta hipertrigliceridemia es mayormente de carácter endógeno, vehiculada por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de origen primordialmente hepático y accesoriamente intestinal (87).

Por lo tanto, la hiperlipoproteinemia que se plantea corresponde al tipo IV de la clasificación de la OMS. No obstante, en sujetos más severamente afectados puede coexistir un exceso de quilomicrones: el suero tiene entonces apariencia lechosa y la hiperlipoproteinemia debe ser cualificada como de tipo V, mixta de las formas endógena y exógena.

En cuanto a la repercusión clínica, una hiperlipemia alcohólica de grado ligero o moderado permanece asintomática. Sólo los grados severos de hipertrigliceridemia, en especial valores superiores a 1.000 mg/dl, son susceptibles de expresión más o menos florida (88). Recordemos la clásica lipemia retiniana y los xantomas eruptivos, así como la posible —y temible— pancreatitis (89).

Las relaciones entre alcohol y páncreas son

Cuadro VI. Mecanismos y variedades de hipoglicemia inducida por etanol



complejas (90). El alcohol es capaz de inducir pancreatitis por injuria directa sobre los acinis; a su vez, éste y otros tipos de pancreopatías inflamatorias provocan hiperlipemia. Pero, además, la hiperlipemia alcohólica de grado severo es causa de dolor abdominal agudo e incluso de inflamación pancreática susceptible de llegar a la necrosis. El conocimiento de estos hechos hace de la reducción de la ingesta de alcohol como recurso hipolipemiente un objetivo primordial en estos pacientes.

Si nos preguntamos ahora para concluir cuál es el mecanismo de producción de este cambio grasoso, es decir, del exceso de VLDL, deberemos señalar que es esencialmente secundario a una sobreproducción de este tipo de lipoproteínas, a nivel de la pared del intestino delgado (hipertrigliceridemia postprandial transitoria) y más fundamentalmente en el parénquima hepático (hiperlipemia crónica persistente). La razón de este anabolismo ex-

gerado de VLDL hay que referirla a una interferencia oxidativa con los ácidos grasos (una consecuencia más de la escasez de la coenzima NAD) y, por lo mismo, una oferta exagerada de glicerolfosfato (el substrato que se une a los ac. grasos en la síntesis de triglicéridos) (cuadro VII).

IX. Alteraciones nutricionales del enolismo

La malnutrición es el resultado de un desequilibrio entre requerimientos energéticos globales o específicos y posibilidades de suplencia de los mismos a expensas de los alimentos. La malnutrición del alcohólico crónico es una realidad frecuente (92), y puede significar un ingreso global deficiente o un aporte desequilibrado a la baja de determinados principios inmediatos u oligoelementos; en el primer caso podremos hablar de desnutrición «calórica» o «calórico-proteica»; en el segundo, las carencias se tra-

ducirán o no por una semiología peculiar correctible mediante una suplencia concreta.

El hecho de que no pocos alcohólicos en nuestro medio aparezcan con un aspecto normal y soporte ponderal adecuado o incluso floreciente (hasta la reconocida obesidad del pseudo-Cushing enólico), no nos debe desorientar y hacer concluir a la ligera en «buen estado nutricional»; bajo ese manto graso pueden ocultarse carencias específicas importantes, como un déficit vitamínico causa de severa neuropatía o una carencia, por ejemplo, de magnesio con todas sus consecuencias.

El glosario de las alteraciones nutricionales determinadas por el alcohol deberá incluir los siguientes extremos:

- estudio de los mecanismos del déficit nutricional;
- consideración de algunas carencias específicas; y
- descripción de cuadros clínicos nutricionales alcohol-dependientes.

Este último aspecto en realidad se integra den-

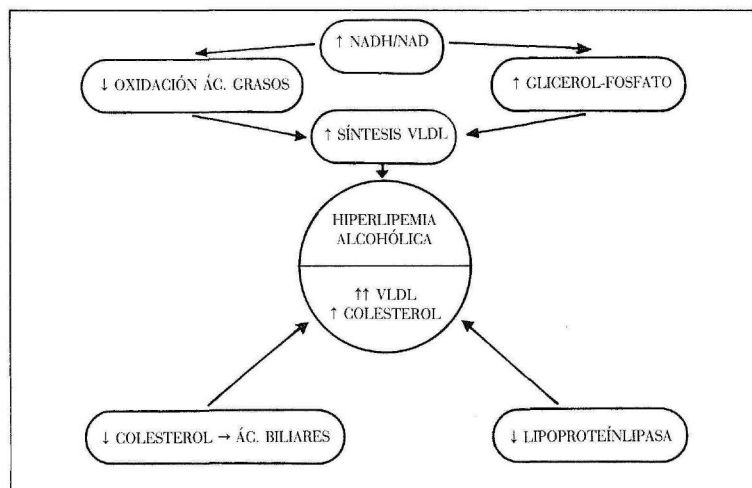
tro de las complicaciones orgánicas del alcoholismo que se estudian en otros diferentes capítulos, lo que nos releva de comentarios que inducirían innecesarias redundancias.

Mecanismos de déficit nutricional

Existen en el alcohólico una serie de circunstancias que facilitan su desnutrición (93):

- inadecuada ingesta dietética, ya que el alcohol puede representar la principal fuente de calorías y la anorexia es factor colaborador en no pocos casos;
- un ambiente adverso en el tracto gastroentérico, por la frecuencia de vómitos y diarrea;
- un síndrome malabsortivo no raro, en base a deficiencias en la secreción biliar, pancreopatía alcohólica, carencia de transportadores, folicopenia, etc.;
- una demanda metabólica acrecida en forma unilateral hacia procesos metabólicos relacionados con la masiva presencia de alcohol en el organismo;

Cuadro VII. Génesis de la lipemia del etanol



— y una disfunción hepática, que perturba el almacenamiento de oligoelementos a su nivel, interfiere con la formación de coenzimas desde las vitaminas y su cópula a las correspondientes apoenzimas, exigiendo además la propia enfermedad hepática una reposición acelerada de ac. nucleicos.

Carencias específicas inducidas por el alcoholismo

Muy brevemente, mencionamos en este apartado las deficiencias en oligoelementos: minerales y vitaminas.

1. *Minerales*

Son equivalentes inorgánicos de las vitaminas, que deben ser ingresados en su totalidad a expensas del contenido ambiente. Resultan importantes porque muchos de ellos se integran en moléculas proteicas o actúan como activadores de enzimas de gran relevancia fisiológica. Su déficit suele ser la consecuencia de ingesta deficiente y pérdidas digestivas; pero en algunos casos cuenta también una excreción urinaria indebidamente alta (caso del magnesio y zinc) (94). Hay por contra algunos minerales en exceso que arriesgan incluso a intoxicación: nos referimos al excedente de hierro en las bebidas alcohólicas contenidas en recipientes de este metal y al cobalto añadido a la cerveza como espumante.

Magnesio.—Las carencias de Mg en el alcohólico representan un trastorno mayor por su constancia, cuantía y repercusión. El papel intracelular del Mg es, en efecto, relevante: está implicado en la síntesis y catabolia del ATP, en la utilización de los principios inmediatos (activación de la hexoquinasa, regulación de las enzimas del ciclo de Krebs...), en la síntesis proteica (influencia sobre el RNA de transferencia), etc.

Las repercusiones clínicas del déficit de Mg son discutidas. Se ha especulado sobre su posible papel en la patogenia del delirium tremens, atribuido a una caída en la bomba catiónica en la que el papel regulador del Mg resulta fundamental (95). La hipomagnesemia suele asociar-

se a tetania, tanto por la carencia de este catión per se como por la inercia paratiroidea y falta de respuesta a la PTH que su déficit condiciona (96).

Zinc.—El zinc, otro gran desconocido hasta años recientes, se encuentra asimismo reducido en el alcohólico, en el que se registra una hipercinuria significativa procedente de la reserva hepática (97). Aunque en la mayoría de casos su deficiencia no se expresa clínicamente, el papel de este metal no debe ser negligido, por su implicación en la actividad de enzimas tan importantes como la fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica de los eritrocitos y la misma alcohol-deshidrogenasa.

Calcio.—Su déficit puede coordinarse con la hipomagnesemia, ser resultado de una malabsorción enteral por déficit de vitamina D (1-25-OH-colecalciferol) o incluso secuela de una grave pancreatitis alcohólica (98).

Potasio.—Así como una ingesta aguda de alcohol puede reducir la excreción renal de K, en el alcohólico crónico las pérdidas de este catión por ap. digestivo (vómito, diarrea) pueden ser sensibles, condicionando incluso debilidad muscular y repercusiones electrocardiográficas. La reparación del K debe ser pareja a la de Ca y Mg, ya que en caso contrario una tetania latente puede hacerse manifiesta.

2. *Vitaminas*

De entre las vitaminas hidrosolubles, en otros capítulos se ha hecho suficiente mención y comentario de los déficits de folato y piridoxina, aunque respecto a esta última habría que subrayar aquí su importante papel en un haz de reacciones referidas al metabolismo de los aminoácidos (descarboxilación, transaminación, racemización). Eso lo hace en forma de fosfato de piridoxal, y resulta decisivo en la provisión de neuraminas, tanto de índole estimuladora (dopamina, serotonina) como inhibitorias (GABA). Los disturbios psiquiátricos de los alcohólicos crónicos pueden no ser ajenos a esta perturbación metabólica (99).

En todo caso, hablar de carencias vitamínicas en el alcoholismo es pensar en un déficit de tiamina, la que en forma fosforilada (cocarboxi-

lasa) cumple un rol fundamental en los procesos de descarboxilación que conducen los ácidos grasos y cetoácidos al paso final de ácido acético y acetil-coenzima A para su inclusión en el ciclo de Krebs. En la carencia de esta vitamina colaboran, además de los mecanismos apuntados al principio, la administración intempestiva, no infrecuente desgraciadamente, de grandes cantidades de hidratos de carbono, capaces de acentuar agudamente su déficit al acrecer sus necesidades pudiendo conducir a cuadros carenciales tan serios y dramáticos como una polioencefalitis hemorrágica superior de Wernicke-Korsakoff (ojo, pues, a la suero-terapia glucosada generosa sin los suplementos convenientes de tiamina).

La carencia de vitamina B₁ puede exteriorizarse en dos direcciones: hacia una patología miocárdica (con o más frecuentemente sin edema), caracterizada clásicamente por una insuficiencia con alto gasto; esta circulación hiperkinética está justificada por la vasodilatación periférica y apertura de shunts.

La otra forma (la que en su tiempo se llamó beriberi seco) se define por un cuadro neurológico (100), en el que las más de las veces destaca una neuropatía periférica, inicialmente de dominio sensitivo, distal y simétrico, con parestesias y pérdida de las sensibilidades epilépticas (táctil y profunda) preferentemente (disociación tabetiforme) y predominando en principio en extremidades inferiores; más tardíamente los reflejos se apagan y el déficit motor se instaura.

Desde luego, los casos de pelagra que aún hoy se pueden descubrir en nuestro medio son patrimonio exclusivo de los alcohólicos inveterados y desnutridos. El déficit de ac. nicotínico condiciona el cuadro clínico clásico de dermatitis —diarrea— demencia; la semiología neurológica suele estar en un primer plano, a veces con signos de estirpe estriada, así como fenómenos de liberación frontal, junto a un deterioro psíquico neto cognitivo, de pérdida de memoria, delirio, depresión agitada o estupor (101).

Conchuyamos este capítulo simplemente recordando que cuando hay malabsorción se hace

patente la carencia de vitaminas oleosolubles (A-D-E-K), con las repercusiones clínicas de todos conocidas.

X. Alcohol y sistema nervioso

Parece indiscutible que los cuadros nosológicos incluidos en este apartado responden principalmente a una naturaleza carencial. Ya se ha hecho mención en el capítulo precedente a la neuropatía alcohólica al tratar el tema de los déficits de tiamina; corresponde ahora enfocar nuestra atención hacia la patología del sistema nervioso central (102), en cuya problemática quedan incluidos el síndrome de Wernicke-Korsakoff (103), la degeneración cerebelosa cortical (104), la mielínolisis central pontina (102), enfermedad de Marchiafava-Bignami (105) y, por extensión, la ambliopía alcohólicotabáquica. En gracia a la brevedad, centraremos nuestro comentario en el primero de los procesos mencionados.

Síndrome de Wernicke-Korsakoff

Hay acuerdo en aceptar que la encefalopatía de Wernicke y la psicosis de Korsakoff son dos facetas, una precoz y aguda y otra tardía y residual, de un mismo proceso. Su dependencia de una profunda carencia de tiamina de origen enólico es casi constante: así sucedía en todos menos dos de los 254 casos recogidos por VÍCTOR, ADAMS y COLLINS (103).

Tres elementos clínicos componen la encefalopatía de Wernicke: disturbios cognitivos, alteraciones oculomotoras y ataxia;

— el paciente muestra un síndrome claramente confusional, con desorientación témporo-espacial y alteraciones de la memoria; con frecuencia se muestra apático y somnoliento, en mutismo y sin actividades propositivas;

— las anomalías oculares incluyen nistagmo, parálisis bilateral de abductores y alteraciones de la mirada conjugada. Responde con extraordinaria rapidez al tratamiento con tiamina (¡a veces desde la primera inyección!), aunque personalmente hemos asistido a casos con síndrome de Parinaud persistente;

— la ataxia es sobre todo estática, referida más

a la estación en pie y a la marcha, afectando menos al lenguaje y posturas segmentarias; responde con menor rapidez a la aneurina.

El Wernicke tiene una mortalidad cifrada en el 10%, pero su resolución completa no es desgraciadamente la regla, sino más bien la excepción: tras la fase aguda, el sujeto suele entrar en un cuadro descrito hace ya más de un siglo por KORSAKOFF (1877) con el nombre de «psicosis polineurítica». Y es que una polineuritis enólica, del tipo descrito anteriormente, es frecuente acompañante de la alteración intelectual, en la que destacan las modificaciones de la memoria y fabulaciones. La memoria inmediata está poco interferida, y así las tareas habituales se realizan sin impedimento. Existe en cambio una amnesia retrógrada con lagunas, en las que suelen faltar principalmente los recuerdos de eventos desagradables. Las fabulaciones tienden a llenar esas lagunas: generalmente no son completas, ya que más que inventar el sujeto utiliza materiales mnésicos fragmentarios. Aunque no hay pérdida profunda de juicio, la personalidad del enfermo está alterada, pudiendo aparecer unas veces como pasivo y apático y otras irritable y ocasionalmente inestable. La psicosis de KORSAKOFF responde mal o sólo parcialmente a la terapia con tiamina, en contraste con los resultados de la fase aguda.

Señalemos para concluir que las lesiones detectadas en los casos necropsiados implican estructuras de la línea media, desde el tronco cerebral a la comisura anterior. Los cuerpos mamilares están invariablemente afectados y la amnesia se relaciona con determinadas estructuras talámicas (núcleo dorsomedial y pulvinar).

XI. Impacto social del alcoholismo

Este impacto deriva de dos hechos incontrovertibles: el alcohol es una droga tóxica y su consumo está extraordinariamente generalizado. Reconocer la repercusión social exige, por tanto, esbozar algo de la epidemiología de este hábito, cuantificar en suma el problema (106). Los trabajos de investigación acerca del consumo de alcohol se basan en 2 fuentes de da-

tos: ventas de bebidas alcohólicas expresadas en litros de etanol puro per cápita y encuestas sobre su consumo (107). En el primer aspecto, y refiriéndonos al año 1980, España ocupaba el segundo lugar del ranking en una lista de 24 países después de Francia, con un consumo de 14,1 litros por persona y año. Por su parte, las encuestas sobre consumo del año 1985 (EDIS) señalan que un 7% de españoles (13% varones y 1,5% mujeres) beben más de 100 ml de alcohol puro cada día, nivel altamente dañoso. Finalmente, de acuerdo con los expertos del Plan Nacional de Drogas, el número de alcohólicos en nuestro país se sitúa alrededor de los 2.000.000 (entre 1,9 y 2,3 millones).

Ahora bien: de acuerdo con LEDERMAN (108), conforme aumenta el consumo de alcohol en una población, también se incrementa el número de sujetos que lo hace en cantidades elevadas y peligrosas para la salud y por vía de consecuencia el impacto sobre la salud de la sociedad en general acrece. Correlaciones, tanto temporales como ecológicas, parecen dar la razón a la curva logarítmica del consumo alcohólico diseñada por Lederman.

La mortalidad inducida por el etanol es lógicamente significativa, dado el alto índice de consumo de cantidades claramente nocivas (109). Se ha señalado que para 1985 las muertes atribuibles al alcohol en España fueron 12.223, lo que representa un 4,08% de la mortalidad total de ese año. Las causas de deceso son, por orden de magnitud: cirrosis hepática (7,6), suicidios (4,4), cánceres aerodigestivos (4,1) y accidentes (3,5). El ministro de Salud Pública norteamericano (Surgeon General) apunta cifras más altas: casi un 10% de la mortalidad global tiene relación con el abuso alcohólico.

Si nos preguntamos ahora por los factores determinantes o al menos facilitadores del consumo de alcohol en una población dada, podemos hablar de elementos de influencia individual o personal y otros de índole general o social. Entre los primeros figuran factores genéticos y familiares, de religión, clase social y ocupación, de edad y sexo. Entre los segundos hay tres de importancia reconocida: precio de las bebidas

alcohólicas, disponibilidad y propaganda. Su consideración es importante cuando se trata de establecer una lucha antialcohólica.

Dicho esto, podemos señalar ya que las consecuencias sociales del hábito alcohólico van a incidir sobre tres ámbitos: familiar, laboral y comunitario.

1. En el más restringido ámbito familiar, el alcoholismo es fuente de disgregación y malas relaciones entre sus miembros: riñas, agresiones, olvido de la educación de los hijos, motivo de separación o divorcio y factor de facilitación del hábito en la descendencia.

2. En el terreno laboral, la influencia del alcohol es perversa:

- incremento del absentismo directamente relacionado al alcohol;
- mayor número de accidentes de trabajo;
- descenso del rendimiento laboral;
- como consecuencia de todo ello, fuente de pérdida de puestos de trabajo.

3. También es necesario resaltar la influencia que el alcoholismo procura sobre la comunidad en general, en forma de conductas antisociales (robos, agresiones, suicidios) y accidentes de carretera, dato este último que en nuestros días cobra especial relieve entre jóvenes diez y veinte-añosos particularmente durante los fines de semana.

Una pregunta interesante a este respecto sería cuál es el límite superior de alcoholemia permisible para que la conducción de un vehículo no sea peligrosa (110). Los resultados de diversas experiencias de conducción simulada, incluyendo los del Medical Research Council británico, fijaban el dintel en 17,4 mmol/l o sea en unos 80 mg/dl, un nivel que suele alcanzarse con tres unidades de bebida (por ejemplo, dos vasos de vino y una cerveza). Estudios ulteriores han demostrado dos cosas: primero, que la capacidad de manejo del vehículo automóvil con eficacia se reduce sin duda por en-

cima de los 10,9 mmol/l (50 mg/dl) de alcoholemia y, segundo, que no existe evidencia de un umbral por debajo del cual las habilidades del conductor se mantengan intactas. Por consecuencia, un consejo para los conductores: cuanto menos se beba, mejor, y mejor aún si no se bebe nada; en todo caso, hay que evitar alcoholemias superiores a los 50 mg/dl (no más de dos unidades de bebida).

Puede llegarse a evaluar un «coste social producido por el alcohol», que en USA se ha fijado en el 2,3% del P.I.B. y en un 3,9% del total del gasto sanitario de este país.

En España hay un trabajo del Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalidad de Cataluña, en el que se hacen estimaciones de costos entre 17.000 y 42.000 millones de pesetas al año. Extrapolando estos datos al conjunto del estado español, el montante ascendería a 100.000-250.000 millones de pesetas anualmente.

En los cuadros anexos (VIII-IX-X), tomados de la publicación de la Junta de Andalucía *Los andaluces ante las drogas*, se ofrecen algunos datos relativos a nuestra comunidad. Destaca la importante población que consume más de 100 cc de etanol al día (cifrada en un 11% en el año 88 y más reducida hasta un todavía considerable 5% en el año 92); la relativa juventud de la gran mayoría de bebedores pesados; y la creciente preponderancia de la cerveza como bebida alcohólica predilecta.

En otro artículo publicado en *Seminario Médico* se comunica una encuesta sobre alcoholismo en la población giennense. ◀

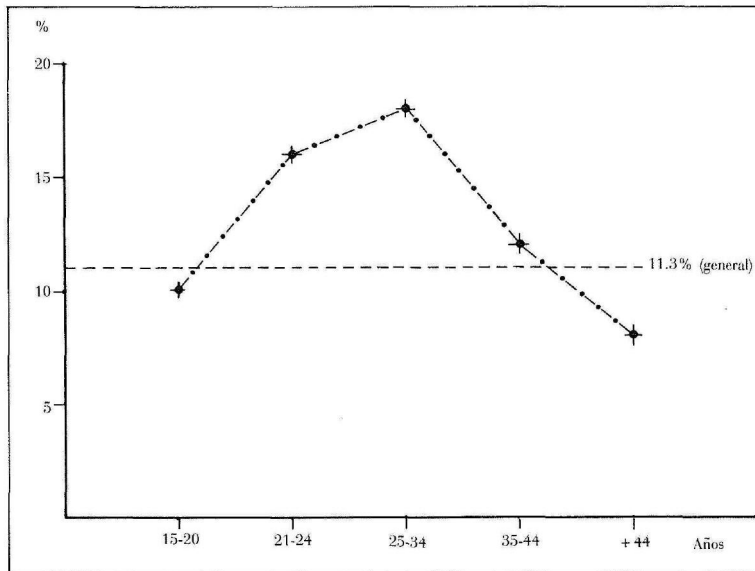
I. Sillero Arenas, *Delegación Provincial de Sanidad*. J. Sillero F. de Cañete, *Instituto de Estudios Giennenses*.

Cuadro VIII. Consumo de alcohol en Andalucía (1988)

Tipología	% población (+ 16 a)	N.º personas
Abstinentes (0 cc)	39,0 (52,0)	1.730.137
Ligeros (1-25 cc)	19,5 (20,2)	865.069
Moderados (26-75 cc)	21,1 (17,97)	1.024.773
Altos (76-100 cc)	7,1 (5,3)	314.974
Excesivos (101-150 cc)	6,3	279.484
Gran riesgo (+ 150 cc)	5,0 (4,8)	221.812

Los datos entre paréntesis, correspondientes a 1992.

Cuadro IX. Bebedores excesivos y de gran riesgo. Reparto por edades



Cuadro X. Bebidas consumidas en Andalucía

Tipos de bebidas	% de encuestados
Ninguna	52,0
Cerveza	36,3
Vino	15,6
Licores	3,6
Whisky	7,1
Combinados	6,5
Vermut, aperitivos, finos	0,6
Carajillos	0,5
Champaña	0,4

Bibliografía

- ROSENTIN, R.: «El alcoholismo en la prehistoria», en «*La Enfermedad Alcohólica*», de M. A. Cassull et al. Químicos Unidos.
- SCHEIL, V.: *Codes de lois de Hammurabi, roi de Babylone*. Ernest Leroux. París, 1902.
- MARKS, V.; WRIGHT, J.: «Metabolic effects of alcohol», *Clin. End. Met.*, 1978. 7:2:245.
- GOLDSTEIN, D. B.: *Pharmacology of alcohol*. Oxford University Press. N. York, 1983.
- SALASPURO, M.: «Aspectos epidemiológicos del alcohol y hepatopatía alcohólica, metabolismo del etanol y patogenia de las lesiones hepáticas por el alcohol», en *Tratado de Hepatología Clínica*, t. II. Rodés, J., et al., págs. 919-41. Masson-Salvat. Barcelona, 1993.
- DIAMOND, J.: «Alcoholism and alcohol abuse», en *Cecil-Textbook of Medicine*. Wyngaarden et al. ed., págs. 44-47. Saunders. Philadelphia, 1992.
- LIEBER, C. S.: «Alcohol and liver: metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury», *Acta Med. Scand. Suppl.*, 1986. 703:11-55.
- BADAWY, A. A. B.: «The metabolism of alcohol», *Clin. End. Met.*, 1978. 7:2:247-71.
- THEORELL, H.: «Function and structure of liver alcohol dehydrogenase», *Harvey Lectures*, 1967. 61:17-42.
- CABALLERÍA, J.; BARAONA, E.; LIEBER, C. S.: «The contribution of the stomach to ethanol oxidation in the rat», *Life Sci.*, 1987. 41:1.021-7.
- THEORELL, H.; EHRENBERG, A.; DE ZOLENSKI, C.: «The binding of NADH to liver alcohol dehydrogenase: a two-step reaction», *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1967. 27:309-14.
- KREBS, H. A.: «The redox state of nicotinamide adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver», *Adv. in Enzyme Regulation*, 1967. 5:409-34.
- LIEBER, C. S.; DE CARLI, L. M.: «The role of the hepatic microsomal oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo», *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1972. 181:279-87.
- LIEBER, C.S.: «Microsomal ethanol oxidizing system», *Enzyme*, 1987. 37:45-56.
- KEILIN, D.; HARTREE, E. F.: «Coupled oxidation of alcohol», *Proc. Royal. Society (Series B: Biological Sciences)*, 1936. 177:141-59.
- RACKER, E.: «Aldehyde dehydrogenase, a diphosphopyridine nucleotide linked enzyme», *J. Biol. Chem.*, 1949. 177:883-92.
- PARÉS, A.; SOLER, X.; PARÉS, J., et al.: «Hepatic alcohol and aldehyde dehydrogenase in liver disease», *Alcohol and alcoholism. Suppl.*, 1986. 1:513-7.

18. ALDERMAN, J.; KATO, S.; LIEBER, C. S.: «The microsomal ethanol oxidizing system mediates metabolic tolerance in deer mice lacking alcohol dehydrogenase». *Arch. Biochem. Biophys.*, 1989, 271:33-9.
19. KALANT, H.: «Absorption, diffusion, distribution and elimination of ethanol: Effects on biological membranes», in *The Biology of Alcoholism*. Kising, B., and Begleiter, eds., págs. 1-62. Plenum Press. N. York, 1971.
20. KALANT, H.; KHANNA, J. M.; LOTH, J.: «Effect of chronic intake of ethanol on pyridine nucleotide levels in rat liver and kidney». *Canad. J. Phys. Pharmacol.*, 1970, 48:542-9.
21. LIN, R. C., et al.: «Protein acetaldehyde adducts in serum of alcoholic patients». *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1990, 14:438-43.
22. DONOHUE, T. M.; ZETTERMAN, P. K.: «Cellular and biochemical mechanism of ethanol-induced liver injury». *Current Hepatology*, 1991, 11:133-57.
23. ISRAEL, Y.; HURWITZ, E.; NIEMELA, H., et al.: «Monoclonal and polyclonal antibodies against acetaldehyde-containing epitopes in acetaldehyde-protein adducts». *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1986, 83:7.923-7.
24. STECE, T. E.: «Acetaldehyde-induced lipid peroxidation in isolated hepatocytes». *Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1982, 36:287-97.
25. TSUKAMOTO, H.; CAVALLARO, G.; PEPPIN, J. F., et al.: «Blood ethanol level correlates with liver pathology and gradient of oxygen tension from portal to hepatic vein». *Hepatology*, 1986, 6:1.189.
26. INGELMAN-SUNDBERG, M.; JOHANSON, I.; PENTILA, K. E., et al.: «Centriolular expression of ethanol inducible cytochrome P450 in rat liver». *Biochem. Biophys. Res. Com.* 1988; 157:55-60.
27. TUMA, D. J.; JENNET, R. B.; SORREL, M. F.: «Effects of ethanol on the synthesis and secretion of hepatic secretory glycoproteins and albumin». *Hepatology*, 1981; 1:590-8.
28. MOSHAGE, G.; CASINI, A.; LIEBER, C. S.: «Acetaldehyde selectively stimulates collagen production in cultured rat liver fat storing cells but not hepatocytes». *Hepatology*, 1990; 12:511-8.
29. WOORALL, S., et al.: «Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: an elevated response IgA in alcoholic». *Eur. J. Clin. Invest.*, 1991; 21:90-5.
30. FNK, R.; ROSALKI, S. B.: «Clinical biochemistry of alcoholism». *Clin. End. Met.*, 1978; 7:2:297-319.
31. BUTLER, T. J.: «Analytic approaches and problems in blood alcohol analysis». In: *The Professional and Community Role of the Pathologist*. Sundberg, G. D., ed.; págs. 8-12. N. York, 1976.
32. BONNSCHEN, P. K.: «Ethanol determination with alcohol dehydrogenase and DPN». In: *Methods of Enzymatic Analysis*. Bergmeyer ed., págs. 285-7. Academic Press. London, 1965.
33. CURRY, A. S.; WALKER, C. H.; SOYMPSON, G. S.: «Determination of ethanol in blood by gas chromatography». *Analist.*, 1966; 91:742-3.
34. ROBINSON, A. G.; LOEB, J. N.: «Ethanol ingestion: commonest cause of elevated plasma osmolality». *N. Engl. J. Med.*, 1971; 284:1.253-5.
35. ROSALKY, S. B.; RAU, D.: «Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholism». *Clin. Chim. Acta.*, 1972; 39:41-7.
36. POL, S., et al.: «Diagnostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity and mean corpuscular volume in alcoholic patients with or without cirrhosis». *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1990; 14:250-4.
37. SHAW, S.; STIMMEL, B.; LIEBER, C. S.: «Plasma ampha-amino-n-butyric to leucine ratio. An empirical marker of alcoholism». *Science*, 1976; 194:1.057-8.
38. MOORE, H. R.; GOLDBERG, A.: «Some biochemical responses to ethanol in man». *Inserta/MCR Symposium Franco-Briottanique sur l'Alcoholisme*, 1975; 45:101-16.
39. GRIFFITH, H. W.; DAMBRO, M. R.: «The 5 minute Clinical Consult». *Alcoholism*, págs. 14-7. Griffith ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1994.
40. STEWART, P. M.; BURRA, P.; SHACKLETON, C. H. L., et al.: «Pseudo-Cushing syndrome alcohol-induced». *J. Clin. Endocrinol. Met.*, 1993; 76:748.
41. RODÉS, J., et al.: *Alcoholismo* (Monografía). Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Jaén, 1988.
42. BLOOR, J. H.; MAPOLES, J. E.; SIMON, F. R.: «Alcoholic liver disease; new concepts of pathogenesis and treatment». *Adv. Int. Med.*, 1994; 39:49-92.
43. ZETTERMAN, R. K.: «Modern approach to alcoholic liver disease». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1992; 182 (Suppl. 27):55-62.
44. LIEBER, C. S.; DE CRIJ, M. L.: «Animal models of ethanol dependence and liver injury in rats and baboons». *Fed. Proc.*, 1976; 35:1.233-36.
45. LIEBER, C. S.: «Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and precursor role for hepatitis and cirrhosis». *Estratto da Panminerva Medica*, 1976; 18:346-58.
46. UGHIDA, T.; KAO, H.; QHISPE-SJÖGREN, M., et al.: «Alcoholic foamy degeneration. A pattern of acute alcoholic injury of the liver». *Gastroenterol.*, 1983; 84:683-92.
47. NAKANO, M.; WÖRNER, T. M.; LIEBER, C. S.: «Peri-venular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructural and histologic progression». *Gastroenterol.*, 1982; 83:777-85.
48. MATSUOKA, M.; TSUKAMOTO, H.: «Stimulation of hepatic lipocyte collagen production by Kupffer cell-derived transforming growth factor beta: implication for pathogenetic role in alcoholic liver fibrogenesis».

- Hepatology*, 1990; 11:599-605.
49. PARÉS, A.; BOSCH, J.; BRUQUERA, M., et al.: «Características clínicas y criterios pronósticos de la hepatitis alcohólica». *Gastroenterol. Hepatol.*, 1985; 1:118-23.
 50. EDMONSTON, H. A.; PETERS, R. L.; REYNOLDS, T. B., et al.: «Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic». *Ann. Int. Med.*, 1963; 59:646-73.
 51. ZATHOUKAL, K., et al.: «High molecular weight component of Mallory bodies detected by a monoclonal antibody». *Lab. Invest.*, 1990; 62:427-34.
 52. GINÉS, P.; QUINTERO, E.; ARROYO, V., et al.: «Compensated cirrhosis: a natural history and prognostic factors». *Hepatology*, 1987; 7:122-8.
 53. GYR, K.; SINGER, M. V.; SARLES, H.: *Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis*. Marseille, March, 28-30. Singer, et al. ed., 1984.
 54. SARLES, H.: «Chronic calcifying pancreatitis». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1985; 20:651-9.
 55. MEARIN, F.; MALAGELADA, J. R.: «Pancreatitis crónica». Ed: *Enfermedades Digestivas*. F. Vilardell y otros. Tomo IV, págs. 2.643-60. Ed. CEA. Madrid, 1990.
 56. STICENDAL, L.; OLSSON, R.: «Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcohol cirrhosis and pancreatitis». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984; 19:582-7.
 57. FAUCHET, R.; GENETET, B.; COSSELIN, M.; GASTARD, J.: «HLA antigens in chronic alcoholic pancreatitis». *Tissue-Antigens*, 1979; 13:136-66.
 58. SINCHI, M.: «Effect of chronic ethanol feeding on pancreatic enzyme secretion in rats in vitro». *Dig. Dis. Sci.*, 1983; 28:117-23.
 59. NOEL-JORAND, M.; COLAMB, E.; ASTIER, J. P.; SARLES, H.: «Pancreatic basal secretion in alcohol-fed and normal dogs». *Dig. Dis. Sci.*, 1981; 26:783-9.
 60. JALOVAARA, P.; APAJA, M.: «Alcohol and acute pancreatitis. An experimental study in the rat». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1978; 13:703-9.
 61. REGAN, T. J.: «Cardiomiopatía alcohólica», en *Enfermedades del miocardio*. N. O. FOWLER (ed.), págs. 217-35. Salvat. Barcelona, 1977.
 62. BAYÉS DE LUNA, A.: *Alcohol y corazón*. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1977.
 63. EVANS, W.: «The electrocardiogram of alcoholic cardiomyopathy». *Brit. Heart J.*, 1959. 21:445.
 64. LANGERON, L.: «Le beriberi alcoolique cardiaque». *Sem. Hop.*, París, 1955. 2.912.
 65. BRIGDEN, W.; ROBINSON: «Alcoholic heart disease». *BMI*, 1964. 2:1.283.
 66. BURGH, G. E.; GILES, T. V.: «Alcoholic cardiomyopathy. Concept of the disease and treatment». *Am. J. med.*, 1971. 50:141.
 67. FERRANS, V. J.; HIBBIS, R. G.; WEILBAECKER, D. G., et al.: «Alcoholic myocardiopathy. A histochemical study». *Am. Heart J.*, 1965. 69:748.
 68. RUSSEK, H. J.; SMITH, R.; BAUM, W., et al.: «Influence of saline, papaverine, nitroglycerin and ethil alcohol on ECC response to standard exercise in coronary disease». *Circulation*, 1950. 1:700.
 69. SACKETT, C. H.: «Alcohol, cigarettes and atherosclerosis». *Am. Heart J.*, 1969. 78:423.
 70. KEMM, J.: «Alcohol and heart disease: the implications of the U-sapped curve». *BMI*, 1993. 307:1.373-4.
 71. CUMMING, R. L. C.; GOLDBERG, A.: «Alcohol and the haemopoietic system». *Clin. End. Met. N. A.*, 1978. 7:447.
 72. EIGHNER, E. R.; HILLMAN, R. S.: «The evolution of anemia in alcoholic patients». *Am. J. Med.*, 1971. 50:218.
 73. BINGHAM, J.: «The macrocytosis of hepatic disease. 1. Thin macrocytosis». *Blood*, 1959. 14:694.
 74. HINES, J. D.: «Reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients». *Brit. J. Haematol.*, 1969. 16:78.
 75. MCFARLAND, E.; LIBRE, E. P.: «Abnormal leucocyte response in alcoholism». *Ann. Int. Med.*, 1963. 59:865.
 76. LINDENBAUM, J.; HARCROVE, R. L.: «Thrombocytopenia in alcoholics». *Ann. Int. Med.*, 1968. 68:526.
 77. HAUT, M.; COWAN, D. H.: «The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets». *Am. J. Med.*, 1974. 56:22.
 78. PEKKANEN, L.; FORSANDER, O.: «Nutritional implications of alcoholism». *BNF. Nutrition Bulletin*, 1977. May. 91-101.
 79. PHILIPS, G. B.; SAFRIT, H. F.: «Alcoholic diabetes: induction glucose intolerance with alcohol». *JAMA*, 1971. 217:1.513-9.
 80. MARKS, V.: «Alcohol and carbohydrate metabolism». *Clin. End. Met. NA.*, 1978. 7:2:233-49.
 81. COHEN, S.: «A review of hypoglycemia and alcoholism with or without liver disease». *An. N. Y. Acad. Sci.*, 1976. 273:338-42.
 82. METZ, R.; BERGER, S.; MAKO, M.: «Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol». *Diabetes*, 1969. 18:517-22.
 83. ARKY, R. A.; VEVEBRANTS, E.; ABRAMSON, E. A.: «Irreversible hypoglycemia: a complication of alcohol and insulin». *JAMA*, 1968. 206:575-8.
 84. JOFFE, B. J.; SEITEL, H. C.; VAN AS, M.: «Hormonal responses in ethanol-induced hypoglycemia». *Journal of Studies on Alcohol*, 1975. 36:550-4.
 85. ARKY, R. A.; FRENKEL, N.: «Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis, with special reference to obesity». *N. Engl. J. Med.*, 1966. 274:426-33.
 86. JANUS, E. D.; LEWIS, B.: «Alcohol and abnormalities of lipid metabolism». *Clin. End. Met. NA.*, 1978. 7:2:231.

87. BARAONA, E.; LIEBER, C. S.: «Effects of chronic alcohol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat», *J. Clin. Invest.*, 1970. 49:769.
88. BLOOMFIELD, A. L.; SHENSON, B.: «The syndrome of idiopathic hyperlipemia with crisis of violent abdominal pain», *Stanford Medical Bull.*, 1947. 5:185.
89. CHAIT, A.; MANCINI, M.; FEBRUARY, A., et al.: «Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidemia», *Lancet*, 1972. ii:62.
90. GREENBERGER, I. J.; HATCH, F. T.; DRUMMEY, G. D., et al.: «Pancreatitis and hyperlipidemia», *Medicine*, 1966. 45:161.
91. NESTEL, P. J.; HIRSCH, E. Z.: «Mechanism of alcohol-induced hypertriglyceridemia», *J. Lab. Clin. Med.*, 1965. 66:357.
92. THOMSON, A. D.: «Alcohol and nutrition», *Clin. End. Met. NA.*, 7:2:405-28.
93. HILLMAN, R. W.: «Alcoholism and nutrition», in *The Biology of Alcoholism*, vol. 3. Clinical Pathology, págs. 515-86. Plenum Press. N. York, 1974.
94. KALBFLEISCH, J. M.; LINDEMAN, R. D.; GINN, H. E., et al.: «Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects», *J. Clin. Invest.*, 1963. 41:1.271-5.
95. WHANG, R.; RYAN, M. P.; AIKAWA, J. K.: «Delirium tremens, a clinical example of cation pump failure», *Am. J. Clin. Nutr.*, 1974. 27:447-9.
96. SHERWOOD, L. M.; HERRMAN, J.; BASSET, C. A.: «Parathyroid hormone secretion "in vitro": regulation by calcium and magnesium ions», *Nature*. 1970. 225:1.056-8.
97. SULLIVAN, J. F.: «Affective alcohol and urinary zinc secretion», *Quart. J. Study of Alcohol.*, 1962. 23:216-20.
98. KRAWITT, E. L.: «Effect of ethanol ingestion on duodenal calcium transport», *J. Lab. Clin. Med.*, 1975. 85:665-71.
99. COURSNIN, D. B.: «Vitamin B₆ and brain function in animals and man», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969. 166:7-15.
100. FENNELLY, J.; FRANK, O.; BAKER, H., et al.: «Peripheral neuropathy of the alcoholic. I. Etiological role of aneurin and other B-complex vitamins», *BMJ*, 1964. ii:1.290-2.
101. JOLLIFFE, N.; BOWMAN, K. M.; ROSENBLUM, L. A., et al.: «Nicotinic acid deficiency encephalopathy», *JAMA*, 1941. 114:307-12.
102. SHAW, C. K.: «Alcohol and nervous system», *Clin. End. Met. NA.*, 1978. 2:385-404.
103. VICTOR, M.; ADAMS, R. D.; COLLINS, G. H.: «The Wernicke-Korsakoff syndrome». *Blackwell Scientific*, Oxford, 1971.
104. VICTOR, M.; ADAMS, R. D.; MANCALL, E. L.: «A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients», *Arch. Neurol.*, 1959. 1:579-688.
105. LEVENTHAL, C. M.; BARINGER, J. R.; ARNESON, B. G., et al.: «A case of Marchafava-Bignami disease with clinical recovery», *Transactions of the American Neurological Association*, 1965. 90:87-91.
106. SALLERAS, L.; BACH, L.: «Alcohol y salud», en *Medicina Preventiva y Social*. C. Piédrola y otros, págs. 1.278-93.
107. ALLEN, J. P.; ECKARDT, M. J.; WALLEN, J.: «Screening for alcoholism. Techniques and issues», *Publ. Health Rep.*, 1988. 103:586-92.
108. LEDERMAN, S.: *Alcohol, Alcoholism, Alcoholisation*. Vol I. Presses Universitaires de France. París, 1956.
109. SMITH, R.: «Alcohol and alcoholism. The relation between consumption and damage», *BMJ*, 1987. 283:895-8.
110. GUPPY, A.: «A what blood alcohol concentration should drink-driving be illegal?», *BMJ*, 1994. 308:1.055-6.
111. *Los andaluces ante las drogas*, Junta de Andalucía, 1988 y 1992.