

Alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal en el alcoholismo crónico

Espí, F.*; García, J.M.**

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia

* Profesor titular. Patología general; ** Profesor asociado

RESUMEN

En el alcoholismo crónico suelen ocurrir anomalías importantes del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS). Por un lado puede presentarse un hipercortisolismo de origen central por efecto agudo del alcohol o por estados acompañantes del paciente como son el síndrome de abstinencia y la depresión. Además, es posible un hipercortisolismo de origen periférico por efecto directo del alcohol sobre la glándula adrenal y por cambios en el transporte, distribución y metabolismo periférico del cortisol como consecuencia de la hepatopatía alcohólica. Por otro lado, puede tener lugar una insuficiencia del eje HHS, manifestada por una pobre respuesta al estrés y estímulos exógenos, secundariamente al propio hipercortisolismo periférico, al síndrome orgánico cerebral o a la ingesta crónica de alcohol. Se discute la influencia y patogenia de cada uno de estos factores.

Palabras clave: Alcoholismo, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, etanol.

SUMMARY

Chronic alcoholism could disturb the function of H-H-S axis by several mechanisms. On the one hand, it could induced suprarrenal hypercorticism by a direct central action of alcohol or by indirect mechanisms related to depression of withdrawal syndromes. Furthermore, alcohol, might also induce suprarrenal hypercorticism by a peripheral mechanism such as a direct effect of this agent on adrenal gland, or changes in either transport, distribution and metabolism of cortisol resulting from alcoholic liver damage. On the other hand, alcoholism could also induce hypofuncion of HHS axis with a poor response to stress and other stimuli. This is resulting of peripheral hypercorticism itself as well as the organic brain syndrome, or chronic alcohol intake. The influence of each of these factors is discussed.

Key words: Alcoholism, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, ethanol.

Correspondencia:

Dr. F. Espí. Trapería, 7-4.º-D. 30001 Murcia.

De todos es conocido el profundo efecto que tiene el alcohol sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, pero son mucho menos conocidos los cambios que se producen en otros sistemas hormonales y con consecuencias clínicas importantes como es el caso del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS).

La interpretación de los datos existentes en la literatura resulta difícil por dos razones fundamentales: En primer lugar, gran parte de la información se ha obtenido de experiencias basadas en la administración aguda de alcohol en animales de experimentación o en voluntarios sanos, situación que no puede extrapolarse fácilmente a los alcohólicos crónicos. En segundo lugar, los estudios realizados en los pacientes alcohólicos, no han considerado suficientemente una serie de factores que independientemente del alcohol, como la enfermedad hepática concomitante, síndrome de abstinencia, depresión, etc., puede alterar la respuesta normal del eje HHS.

Por estas razones vamos a considerar separadamente ambos aspectos fundamentales:

- I.— Efectos del alcohol sobre el eje HHS.
- II.— Factores que modifican o alteran la respuesta HHS en el paciente alcohólico.

I.— EFECTOS DEL ALCOHOL SOBRE EL EJE HHS

La información disponible puede ser clasificada en aquellos estudios obtenidos en: a) animales de experimentación, b) voluntarios sanos y c) pacientes alcohólicos. Por último, consideraremos los efectos clínicos que puede tener a largo plazo el alcohol sobre este eje, el llamado síndrome de pseudo-cushing.

a) Estudios en animales de experimentación.

Los primeros estudios realizados en animales de experimentación sugerían que el alcohol podía alterar la función adrenocortical. Hio Jon (37) pudo demostrar cambios histológicos en las glándulas adrena-

les tras la administración aguda y crónica de alcohol. Otros investigadores mostraron posteriormente que el alcohol administrado por inyección intraperitoneal podía alterar la actividad adrenocortical como lo demostraba la reducción del contenido de ácido ascórbico y colesterol adrenal (83, 24, 23). Estos cambios podían prevenirse por hipofisectomía, lo que sugería que el efecto primario del alcohol era a nivel hipotálamo-pituitario más que a nivel adrenal (23). Otros datos que evidenciaban el efecto hipotálamo-pituitario del alcohol fue la observación de que el pretratamiento con dexametasona podía bloquear la respuesta adrenal, indicando un efecto del alcohol sobre la secreción de ACTH (43). Por otro lado, la administración aguda de alcohol era capaz de disminuir el contenido de ACTH hipofisaria (66).

Ellis (23) fue el primero en medir los niveles de corticosterona en respuesta al tratamiento con etanol. Utilizando perros y ratas, fue capaz de demostrar elevaciones en los mismos sin alteraciones en su aclaramiento metabólico, concluyendo que el incremento hormonal reflejaba un incremento directo de la secreción. Además, si el alcohol se administraba de forma prolongada a la rata, podía alterarse la variación normal diurna de los niveles de corticosterona plasmática (42).

Así pues, los estudios en animales de experimentación sugerían que el alcohol activaba la función secretora glucocorticoides adrenal por un mecanismo central hipotálamo pituitario. Si el alcohol tiene una acción directa sobre la glándula adrenal todavía no podía establecerse claramente, aunque ya se había observado la secreción «in vitro» de corticosterona, a partir de glándulas adrenales aisladas, cuando se administraba alcohol intraperitonealmente (44). Estudios más recientes, en los que se utilizó la glándula suprarrenal aislada y perfundida, indican un efecto directo del etanol y del acetaldehído sobre la secreción de corticosterona sin contribución de la ACTH (17). Estos datos elevan la posibilidad de un efecto directo adrenal del al-

cohol, aunque estarían indicados estudios adicionales.

Por otro lado, el efecto estimulante del alcohol sobre el eje pituitario-adrenal puede aminorarse si el animal ha sido tratado previamente y durante tiempo suficiente con alcohol (35, 41, 49). El desarrollo de esta tolerancia a elevar los niveles de corticosterona tras la administración aguda de alcohol puede permanecer varias semanas después de la abstinencia. Esto hace pensar en cambios más o menos permanentes a nivel cerebral, que favorecen la dependencia (34).

b) Estudios en voluntarios sanos.

Los estudios realizados en seres humanos indican que la ingesta de alcohol también produce una activación adrenocortical y aumento del cortisol, siendo este efecto dependiente de la dosis ingerida y del nivel de alcoholemia alcanzado.

Kissin (47) fue el primero en demostrar un incremento de las 17 hidrocorticoides urinarias después de la ingestión alcohólica. Más tarde, Fazekas (25) observó en voluntarios sanos una elevación de los niveles de cortisol en sangre tras la ingestión del alcohol. Mendelson (61) logró mostrar que la elevación del cortisol sérico después de un período de ingestión alcohólica de cuatro días, solamente se producía en aquéllos que sufrían de irritación gástrica. Esto puede representar una liberación no específica de ACTH relacionada con el stress, ya que los niveles de alcoholemia obtenidos en este estudio fueron menores de 100 mgr./% , mientras que otros autores sólo pudieron demostrar un incremento de los niveles de cortisol plasmático con alcohol intravenoso, cuando los niveles excedían de 100 mgr./% (38).

Merry y Marks (59) demostraron pequeños incrementos en los niveles de cortisol plasmático (30 por ciento o menos) en tres de cinco voluntarios sanos que habían ingerido alcohol y que habían alcanzado niveles en sangre de alrededor de 120 mgr./% . Los dos voluntarios en los que no se pudo demostrar tales incrementos tenían historia previa de consumo excesivo de alcohol.

Así pues, aunque la mayoría de estos estudios no han considerado los cambios espontáneos del cortisol plasmático, esto es, su variación episódica, todos los datos apuntan a que la alcoholemia por encima de los 100 mgr./% eleva los niveles de cortisol plasmático en los sujetos normales. Probablemente, esta acción del alcohol es el resultado de la estimulación hipotálamo-hipofisaria que resulta en la liberación de ACTH con incremento en la secreción de cortisol. Puesto que para producir este efecto se necesitan niveles intoxicantes de alcoholemia, el problema se plantea sobre si el alcohol tiene un efecto directo neuroendocrino o si el aumento de cortisol forma parte de una reacción estresante no específica y generalizada.

c) Estudios en pacientes alcohólicos.

En los pacientes alcohólicos la situación es menos clara que en los voluntarios sanos expuestos al alcohol. Margrat (57) observó que 50 pacientes que habían tenido un delirium tremens tenían elevados los niveles sanguíneos de cortisol basal durante un período de dos meses en comparación con los controles normales. No obstante, la velocidad de secreción media del cortisol medida por técnicas de dilución isotópica en 10 de sus pacientes resultó normal. Esta elevación del cortisol probablemente reflejaba la disminución de su aclaramiento, puesto que estos mismos sujetos presentaban una velocidad prolongada de desaparición de la hormona del torrente sanguíneo. De cualquier forma, el índice de depuración metabólica del cortisol es normal o solo moderadamente disminuido en alcohólicos crónicos (32, 76) y es poco probable que ello explique el aumento observado de cortisol plasmático.

Merry y Marks (59) demostraron que los alcohólicos que habían mantenido un período de abstinencia durante al menos tres semanas no mostraban incrementos significativos del cortisol plasmático tras la ingestión de alcohol a pesar de alcanzar niveles significativos de alcoholemia, superior a los 120 mg./% . Mendelson (61) estudió los efectos del uso más prolongado de alcohol en pacientes alcohólicos y suje-

tos normales, observando elevaciones del cortisol plasmático en los alcohólicos, pero no en los sujetos normales, a menos que presentaran molestias gastrointestinales. Stokes (84) también observó una elevación del cortisol plasmático durante la ingestión crónica de alcohol en los alcohólicos. Shaver (79) no encontró ninguna anomalía de la función adrenocortical después de 2 meses de abstinencia.

Todos estos datos indican que los alcohólicos crónicos se tornan relativamente tolerantes a los efectos agudos del alcohol, si bien el uso crónico de la droga se asocia también a una activación adrenocortical, dosis dependiente como en los sujetos sanos. Esta diferencia de respuesta del cortisol plasmático puede incluso diferenciar alcohólicos no reconocidos de voluntarios sanos.

d) Efectos clínicos del alcohol: Síndrome pseudocushing.

Observaciones recientes muestran que algunos alcohólicos crónicos manifiestan datos clínicos y de laboratorio similar al síndrome de Cushing, de aquí el nombre de síndrome de pseudocushing, pudiendo ser clínicamente indistinguibles (2, 3, 26, 27, 36, 39, 40, 51, 68, 74, 82, 81, 73).

El síndrome provocado por alcohol difiere netamente de la enfermedad verdadera de Cushing porque es pasajero. Al abstenerse del alcohol, las anomalías endocrinas suelen experimentar resolución en dos a cuatro semanas. A diferencia del síndrome «intermitente» de Cushing (4, 45) ocurre únicamente al reanudar el abuso de alcohol. Los datos clínicos incluyen debilidad, fatiga, dorsalgia baja, plétora, cara de luna, obesidad en el tronco, tendencia a las equimosis, piel delgada, estrias abdominales, púrpura, aumento de la pigmentación, hirsutismo, giba de búfalo, adelgazamiento muscular periférico, hipertensión, intolerancia a la glucosa y osteoporosis. Puede haber o no signos de hepatopatía alcohólica acompañante.

La verdadera entidad clínica de este síndrome sigue siendo cuestionable. Muy pocos pacientes reúnen todas estas características y la mayoría de los casos clínicos in-

formados son muy incompletos. Además, ninguna de las características clínicas es patognómica de exceso de glucocorticoides. La mayor parte pueden explicarse por mecanismos diferentes; por ejemplo: hipertensión, intolerancia a los carbohidratos y osteoporosis tienen muchos mecanismos patogénicos posibles. Por la falta de datos clínicos exactos, es necesario confiar de manera principal en las pruebas endocrinas para definir el síndrome.

Las anomalías endocrinas más corrientes y constantes en el síndrome de pseudocushing han sido el aumento del cortisol plasmático y la falta de inhibición del cortisol con dosis bajas de dexametasona, incluso con cifras normales de cortisolemia (27, 51, 74). Las cifras de cortisol han variado hasta incluso más de 100 mg.7% y en un caso remediaron síndrome de secreción ectópica de ACTH, excepto que la ACTH fue normal (74). Los niveles basales de cortisol y la capacidad de inhibición por dosis baja de dexametasona vuelve en forma gradual a las cifras normales en un lapso de 2 a 4 semanas, de manera paralela al curso de las pruebas de función hepática (51, 32). No obstante, el hipercortisolismo en los alcohólicos no puede estar en relación con la disminución de la función hepática (81). En un caso informado, la dexametasona en dosis altas (8 mg./día) inhibió el cortisol plasmático (36) y otro no lo hizo (2). La prueba estandarizada con dexametasona intravenosa es anormal en alcohólicos crónicos, entre ellos en uno de tres sujetos con características cushingoides, lo cual indica que no es probable que sea problema la absorción defectuosa de dexametasona (26). Se desconoce si en estos pacientes hay trastorno importante del metabolismo de la dexametasona.

Otras pruebas endocrinas se han practicado con menor frecuencia. Los 17 OH esteroides y 17 cetosteroides en orina de 24 horas suelen ser normales y la ACTH plasmática presentó elevación sólo en uno (27) de doce enfermos en quienes se estudió (2, 51, 74, 73) y reaccionó con aumento paradójico durante su intento de inhibición por cortisol intravenoso en otro sujeto (2). Se

ha advertido también, una ausencia del ritmo normal del cortisol (27, 39, 74, 73) y en varios casos se ha informado de hiperreactividad del eje HHS a la metirapona, y de aumento del índice de secreción del cortisol. En un caso hubo cifra baja de globulina que conjuga cortisol (GCC) (27). No se ha dilucidado si la GCC fue baja a causa de exceso de cortisol, de hepatopatía o de algún otro factor, pero podría condicionar un aumento de la fracción de cortisol libre biológicamente activo con cifras normales de cortisol en plasma. Por último, en un caso hubo disminución de la respuesta de cortisol plasmático a la hipoglucemia provocada por la insulina (27), aunque en otros dos pacientes adicionales fue normal (51). Este último aspecto no va ligado necesariamente al síndrome clínico-biológico de hipercorticismismo, ya que algunos alcohólicos crónicos pueden manifestar un síndrome probablemente reversible de insuficiencia hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, que se manifiesta por una pobre respuesta al estrés (73). En estos pacientes no hay respuesta clínica a la hipoglucemia inducida por insulina y los incrementos de cortisol y ACTH están disminuidos o ausentes (62, 15, 94, 10).

¿A qué se deben estos cambios? No existe una hipótesis única para explicar el efecto del alcohol sobre los niveles de cortisol. El alcohol podría afectar directamente la corteza adrenal y/o el eje hipotálamo-hipófisis, pero igualmente puede alterar el metabolismo periférico hormonal al actuar sobre las enzimas metabolizantes y transportadores hormonales que dependen del hígado. Además, son pocos los alcohólicos que presentan síndrome de pseudocushing y las anomalías endocrinas que presentan estos pacientes pueden producirse no por el propio alcohol, sino por otros factores asociados. De hecho, el eje HHS puede ser activado por el estado de alarma de hospitalización, las alteraciones gastrointestinales, las perturbaciones psiquiátricas graves, las enfermedades de gravedad importante o la abstinencia de alcohol. Para suprimir estos efectos, Hasselbach (36) ha recogido en 15 alcohólicos durante su actividad nor-

mal, los valores de cortisol libre en orina de 24 horas, los cuales consumían más de 100 gr. de alcohol al día, algunos de ellos con características cushingoides. Todos los valores basales de cortisol libre fueron normales. Sólo en uno de los sujetos no se logró inhibición normal con dexametasona, y el sujeto no era cushingoide. Estos datos indican que la secreción de cortisol excesiva o no inhibible pudiera no ser característica común del bebedor excesivo. Aunque algunos alcohólicos presentan muchas anomalías endocrinas que indican activación del eje HHS, para comprobar el papel patógeno del exceso de cortisol, estas anomalías deben de demostrarse por estudios adicionales en el estado de beber activamente.

II.—FACTORES QUE ALTERAN LA RESPUESTA HHS EN EL PACIENTE ALCOHOLICO

Ya hemos comentado que no todas las alteraciones del eje HHS observadas en el paciente alcohólico son debidas a efectos del propio alcohol, sino a factores asociados que presentan estos pacientes. Vamos a considerar cada uno de ellos.

a) Fármacos.

Se ha pensado que algunos de los tratamientos utilizados en ciertas complicaciones del alcoholismo crónico pueden alterar la respuesta normal del eje HHS. Así por ejemplo, se sabe que la dorpromacina y barbitúricos deprimen la liberación de ACTH (43), los anticonvulsivantes como la fenitoína y barbitúricos inducen las enzimas metabolizantes hepáticas del cortisol (29). Sin embargo, el clormetiazol y las benzodiapinas a dosis bajas, fármacos habitualmente utilizados en el síndrome de abstinencia, no influyen significativamente en los niveles de cortisol basal (54, 56).

La mayor parte de los trabajos hacen referencia a la interacción de estos fármacos con los niveles de cortisol tras la prueba de supresión con dexametasona (PSD). Así se ha visto que la ingesta de algunas drogas psicótropas puede asociarse con una ligera elevación del cortisol libre urinario post-

dexametasona, pero no con niveles elevados del cortisol en el plasma (14). En contraposición, las dosis altas de benzodiazepinas pueden alterar el eje HHS, y por lo tanto la PSD, pudiendo ocurrir falsos resultados negativos. Este efecto probablemente se produce por la acción gamma amino butírica inhibidora del diacepán sobre las neuronas de la eminencia media que secretan CRF (factor liberador de corticotropina) (52). No obstante, los trabajos de Carrol (14), Brown (7) y Schlessler (78) demuestran que el litio, los antidepresivos, las drogas neurolépticas, el clorhidrato y las dosis bajas de benzodiazepinas no afectan materialmente los resultados de la PSD.

b) Depresión.

Algunos estudios demuestran una frecuencia mayor de depresión en los pacientes alcohólicos (93, 87, 72, 85, 71, 67). La depresión en el alcohólico puede ser secundaria a la enfermedad, o ser un trastorno emocional primario o endógeno que arrastre al paciente al consumo de alcohol. El diagnóstico diferencial es esencial para planificar el tratamiento, puesto que mientras en el primer caso estaría basado en el apoyo psicológico dirigido a la interrupción de la ingesta alcohólica, en el segundo probablemente recibiría una medicación antidepresiva específica (85).

Una de las pruebas biológicas que se utilizan habitualmente en el diagnóstico de la depresión mayor es la PSD, ya que estos pacientes muestran una desinhibición del eje HHS con niveles elevados de cortisol y ACTH e insuficiente supresión de los mismos con la dexametasona (12).

Los estudios realizados de la PSD en pacientes alcohólicos con y sin depresión muestran resultados variables. Oxenkrung (67) es el primero que describe en alcohólicos una respuesta anormal a la PSD. Esta alteración se ha relacionado con el efecto del etanol sobre el metabolismo cerebral de la serotonina (6, 89, 92), que a su vez está implicada en la regulación del eje HHS, lo que apunta a un posible mecanismo patogénico común entre la depresión y alcoholismo (67). Más recientemente, Targum y cols. (87) examinan la función

del eje HHS en 28 alcohólicos con criterios de depresión mayor en 14 de ellos, observando una ausencia de respuesta del cortisol a la PSD en el 50% a las 8 am. y en el 64% a las 4 pm. de los deprimidos por ninguno de los no deprimidos. Con ello concluyen que la PSD es una prueba útil para el diagnóstico de depresión endógena en la población alcohólica. No obstante, el elevado número de falsos positivos encontrado por Swartz (85) le sugiere que el nivel de cortisol a las 4 pm. no es suficientemente específico para determinar la enfermedad depresiva mayor entre alcohólicos sometidos a la abstinencia. De hecho la mayor parte de los no supresores con la PSD al ingreso, lo hicieron después de tres o cuatro semanas de abstinencia (19, 65), Carrol (13) afirma en este sentido, que la abstinencia aguda del alcohol es un criterio de exclusión para el diagnóstico correcto de la PSD. Por este motivo, se ha propuesto la utilización exclusiva de la PSD a las 8 de la mañana para el diagnóstico de depresión en el alcoholismo crónico para evitar permanecer varias semanas en abstinencia (86). Otros autores han encontrado, además, una correlación muy significativa entre el grado de depresión y los niveles de cortisol plasmático inmediatamente después de la fase aguda del síndrome de abstinencia alcohólica (55). Independientemente de estos resultados, parece razonable pensar que se requiere un período significativo de abstinencia de alcohol, antes de que pueda hacerse una interpretación válida de los niveles de cortisol y su respuesta a la PSD para el diagnóstico de la depresión en el alcoholismo (11).

c) Síndrome cerebral orgánico.

Comprende el conjunto de lesiones orgánicas que puede producir el alcohol a nivel del sistema nervioso central como la atrofia cortical cerebral, atrofia cerebelosa, encefalopatía de Wernike, síndrome de Korsakoff, etc. y otros no fácilmente identificables (50). En este contexto es probable que el hipotálamo endocrino eminencia media y otras estructuras relacionadas con el eje HHS estén dañadas. En la encefalopatía de Wernike, máximo exponente

del daño cerebral alcohólico, no son muy representativas las lesiones a este nivel (91), pero en estudios experimentales con ratas alcoholizadas, se observa un menor consumo de oxígeno en el hipotálamo anterior y posterior, lo que sugiere una actuación del alcohol a nivel hipotalámico (22). Poco se sabe de los efectos endocrinos del síndrome cerebral orgánico, pero algunos alcohólicos muestran una disminución o anulación de la respuesta del cortisol a la hipoglucemia insulínica (94, 10), respuesta que puede normalizarse después de algunos meses de abstinencia (62). La hipoglucemia estimula el eje HHS a través de un efecto directo sobre el hipotálamo basal (1). La respuesta del cortisol a la ACTH en pacientes con mala respuesta a la hipoglucemia es normal, lo que sugiere la existencia de un déficit de ACTH aparentemente reversible (62, 94). Lo que no sabemos es si esta insuficiencia del eje HHS se debe a una afectación orgánica del alcohol, a un efecto del síndrome de abstinencia o a una adaptación al estrés crónico de la intoxicación alcohólica.

d) Enfermedad hepática.

Teniendo en cuenta la alta incidencia de la enfermedad hepática en el alcohólico, se hace necesario revisar aquellos estudios que pretenden conocer la influencia de la hepatopatía crónica grave, sobre todo la cirrosis hepática en el eje HHS, principalmente en el metabolismo periférico del cortisol y en su transporte y distribución.

Entre las alteraciones del metabolismo periférico del cortisol destaca la disminución de su aclaramiento metabólico con una prolongada desaparición plasmática tras la infusión intravenosa (8, 48, 16, 69). Esto puede deberse al transporte descendido y/o conjugación del cortisol a sus lugares metabólicos intracelulares (95). De hecho la formación de conjugados con ácido glucórico está reducida (8, 70). Otros autores lo explican por una baja actividad de los enzimas metabolizantes específicos, que ocasiona un aumento de la producción de los metabolitos hidroxilados en detrimento de los reducidos en el anillo 5 (8, 48,

69, 70, 95, 33). Los metabolitos no se miden en el mismo procedimiento para los 17 hidrocorticoides, lo que explica sus bajos niveles en la enfermedad hepática con índices normales de cortisol (69). Los metabolitos hidroxilados pueden tener actividad glucocorticoidea y por tanto feed back negativo sobre el eje HHS, en contraste con los metabolitos reducidos (31). Esto puede explicar la menor secreción adrenal de cortisol (8, 18, 70) y descenso del cortisol plasmático (58, 80) observado en algunos pacientes con enfermedad hepática crónica. Sin embargo, en la mayoría de los casos se han encontrado ambos parámetros absolutamente normales (58, 95, 8, 72, 69).

En la cirrosis hepática se produce también una disminución de las principales proteínas transportadoras del cortisol, concretamente la transcortina y de la albúmina (58, 20, 77). Si el nivel en plasma de transcortina está descendido el porcentaje de cortisol libre aumentará, de manera que, incluso si los valores totales de cortisol plasmático se reducen, permanecerán normales los valores plasmáticos de ACTH (63). Se han descrito valores anormales de transcortina sin enfermedad hepática (27).

En conclusión, pacientes con hepatopatía crónica grave muestran una metabolización del cortisol más lenta con disminución en la producción de 17 hidrocorticoides. Además, el aumento del cortisol libre plasmático y de los metabolitos hidroxilados puede conducir a una situación de hipercorticismismo endógeno con cortisol normal pero con aumento de la sensibilidad receptora.

e) Síndrome de abstinencia.

Entre los hallazgos de laboratorio tras la abstinencia alcohólica aguda se han observado incrementos significativos del cortisol plasmático y ACTH, con pérdida del ritmo normal diurno (46, 59, 39, 42, 66 y 88). Después de una o dos semanas de abstinencia alcohólica tratada médicamente, estos valores se normalizan (42, 66, 88) y si se administra alcohol durante este período los valores de cortisol se reducen (59, 62). Aunque en ninguno de los estudios se valoró de manera exacta el nivel de inges-

ción de alcohol, la gravedad de los síntomas ni el período de abstinencia, los datos globales sugieren un estímulo pasajero y reversible del eje HHS mediado por los centros superiores e hipotálamo. Como los alcohólicos crónicos pueden experimentar intermitentemente abstinencia siempre que disminuye la cifra de alcoholemia (60), este efecto pudiera producir exceso a largo plazo de glucocorticoides.

Se ha observado que los pacientes que presentaban mayores síntomas de abstinencia tenían disminuida la respuesta de la hormona de crecimiento y ACTH al estímulo hipoglucémico (15, 10). Incluso la respuesta de la ACTH al factor liberador de corticotropina (CRF) está frecuentemente disminuida (53). En contraste con la aparente falta de reserva de ACTH, la reserva adrenal de cortisol, cuando se estimula con ACTH exógena es normal (94). Aunque la patogenia del síndrome de abstinencia no está suficientemente aclarada, todo parece indicar que existe un aumento de la actividad adrenérgica en el cerebro, por disminución de la sensibilidad α_2 receptora (53), lo que podría inhibir la liberación hipotalámica de CRF y de otros factores hipotalámicos. La actuación de algunos opiáceos endógenos (encefalinas y endorfinas) también parecen inhibir el CRF y por lo tanto la liberación de ACTH, por lo que también puede contribuir a la menor respuesta de ACTH al estrés inducido durante el síndrome de abstinencia e incluso intoxicación alcohólica (64).

f) Efectos del alcohol.

Ya hemos comentado en el primer apartado, cómo el alcohol, por sí mismo, tiene un efecto estimulador sobre el eje HHS en animales de experimentación y en humanos. Aunque el etanol suele considerarse una droga ansiolítica, su administración simula muchos de los efectos del estrés como el incremento en la secreción de ACTH, cortisol y catecolaminas (90). Lo que parece menos claro, son los mecanismos a través de los cuales el etanol produce un aumento en la liberación de ACTH, y si estos efectos dependen del tiempo de exposición al etanol, es decir, si la respuesta

varía según la administración de la droga se haga de forma aguda o crónica.

Estudios recientes demuestran que la administración aguda de alcohol induce la liberación de ACTH y cortisol, siendo este efecto mediado y dependiente de la producción de CRF hipotalámico (75). Sería pues un estímulo más central que pituitario. Por el contrario, la exposición crónica de alcohol va acompañada de una respuesta menor hipofisaria a la administración de CRF sintético (53). Si esta menor sensibilidad pituitaria marca el desarrollo de una tolerancia es algo que todavía no se conoce y que requiere ulteriores investigaciones (49). El empleo de cultivos de células hipofisarias muestra que la menor sensibilidad de la hipófisis con la exposición crónica de alcohol se debe a alteraciones de la propia célula corticotropa: a nivel de membrana, hay una menor unión del CRF y una menor actividad adenil ciclasa basal y estimulada por el CRF; a nivel intracelular, por una disminución de los niveles de RNAm que interviene en la síntesis de propio melamocortina (precursor de ACTH). El desarrollo de esta tolerancia a los efectos agudos del alcohol sobre la secreción de ACTH puede vencerse por la administración simultánea de naloxona, lo cual sugiere participación de las vías de opioides en este proceso (49) y más concretamente disminución de las β endorfinas en plasma, líquido cefalorraquídeo o hipófisis (21, 28, 30).

Estos datos indican que el efecto agudo del alcohol es de ser estimulante central hipotalámico, pero la exposición crónica produce un efecto depresor a nivel pituitario por acción sobre las membranas celulares.

Podemos concluir, a modo de resumen, diciendo que en el alcoholismo crónico suelen ocurrir notables anomalías del eje HHS. Por un lado, puede presentarse un hipercorticismismo de origen central por efecto agudo del alcohol o por estados acompañantes del paciente como el síndrome de abstinencia y depresión. Es posible, además, un hipercorticismismo periférico por un efecto directo del alcohol sobre la glándula adrenal y por cambios en el transporte,

distribución y metabolismo periférico del cortisol como consecuencia de una hepatopatía alcohólica grave. Por otro lado, una insuficiencia del eje HHS manifestada por una pobre respuesta a estímulos exógenos y estrés puede originarse secundariamente al propio hipercorticismismo periférico, a una lesión neurológica central grave o a la ingesta crónica de alcohol. La influencia de cada uno de estos factores permanece todavía por dilucidar.

BIBLIOGRAFIA

1. AIZAWA, T.; YASUDA, N.; GREER, M.A. (1981). «Hypoglycemia stimulates ACTH secretion through a direct effect on the basal hypothalamus». *Metabolism*, 30: pp. 996-999.
2. ALLOLIO, B.; WINKELMANN, W.; HIPPEL, R.X. (1980). «Das alcoholinduzierte Cushing-Syndrom». *Deutsche med. Wochenschr*, 105: pp. 819-822.
3. BINKIEWICK, A.; ROBINSON, M.J.; SENIOR, B. (1978). «Pseudo-Cushing's syndrome caused by alcohol in breast milk». *J. Pediatr*, 93: pp. 965-967.
4. BOCHNER, F.; BURKE, C.J.; LLOYD, H.M. et al. (1979). «Intermittent Cushing's disease». *Am J. Med.*, 67: pp. 507-510.
5. BONGIOVANNI, A.M.; EBERLEIN, W.R. (1955). «Determination, recovery, identification and renal clearance of conjugated adrenal corticoids, in human peripheral blood». *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 89: pp. 281-285.
6. BRANCHEY, L.; SHAW, S.; LIEBER, C.S. (1981). *Life Sci.*, 29: pp. 2.751-2.756.
7. BROWN P.M.; BACCHUS, R.; SACHS, L. et al (1979). «Bromocriptine suppression of TRH-stimulated prolactin and thyrotropin release and accompanying inhibition of bromocriptine induced growth hormone release by TRH in normal man». *Clin. Endocrinol.*, 10: pp. 481-488.
8. BROWN, H.; VILLARDSON, D.G.; SAMUELS, L.T. et al. (1954). «17 hydroxycorticoids metabolism in liver disease». *J. Clin. Invest*, 33: pp. 1.524-1.533.
9. BYCK, R. (1975). «Drugs and the treatment of psychiatric disorders». In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman, L.S. and Gilman, A. Eds. McMillan New York, pp. 152-200.
10. CARRASCOSA, M.C.; ESPI, F.; MARTINEZ, J. et al. (1986). Test de hipoglucemia insulínica en el alcoholismo crónico. Actas de XI Reunión de Psiquiatría Biológica. Eds. Arcano Medicina, Gijón, p. 186.
11. CARRASCOSA, M.C.; ESPI, F.; MARTINEZ, J. et al. (1987). Prueba de supresión por dexametasona en el alcoholismo crónico. *Arch. Neurobiol.*, 50: pp. 153-164.
12. CARROL, B.J. (1982). Clinical applications of the dexamethasone suppression test for endogenous depression. *Pharmacopsychiatry*, 15: pp. 19-25.
13. CARROL, B.J. (1983). «Accuracy of dexamethasone suppression test in alcoholics». *Arch. Am. Psychiatry*, 40: p. 586.
14. CARROL, B.J.; FEINBERG, M.; GREDEN, J. (1981). «A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation, and clinical utility». *Arch. Gen Psychiatry*, 38: pp. 15-22.
15. CHALMERS, R.J.; BENNIE, E.H.; JOHNSON, R.H.; MASTERTON, G. (1978). «Growth hormone, prolactin, and corticosteroid responses to insulin hypoglycemia in alcoholics». *Br. Med. J.*, 1: pp. 745-748.
16. CHRISTY, N.P.; WALLACE, E.Z.; GORDON WELL et al. (1959). «On the rate of hydrocortisone from plasma in pregnant women and in patients with laeunec's cirrhosis». *J. Clin. Invest.*, 38: pp. 299-305.

17. COOBS, C.F.; VAN THIEL, O.H.; GAVALER, J.S.; LESTER, R. (1981). «Effects of ethanol and acetaldehyde on the rest adrenal». *Metabolism*, 30, 6: pp. 537-543.
18. COPE, C.L.; BLACK, E.G. (1958). «The production rate of cortisol in men». *Br. Med. J.*, 1: 1.020-1.024.
19. DACKIS, C.A.; BAILEY, J.; POTTASH, A.L.C. et al. (1983). «Accuracy of dexamethasone suppression test in alcoholics». *Arch. Gen. Psychiatry*, 40: pp. 586-587.
20. DAUGHADAY, W.H. (1958). «Binding of corticosteroids by plasma proteins». *Arch. Intern. Med.*, 101: pp. 286-290.
21. DAVE, J.R.; EIDEN, L.E.; KARANI, J.W. et al (1986). «Ethanol exposure decreases pituitary corticotropin-releasing factor binding, adenylyl cyclase activity, proopiomelanocortin biosynthesis, and plasma B-endorphin levels in the rat». *Endocrinology*, 118: pp. 280-286.
22. DIAZ F.; MENENDEZ, A.; MARIN, B. (1983). «Efecto crónico del alcohol sobre el metabolismo oxidativo de la hipófisis e hipotálamo y sobre la respuesta a la administración de LH-RH en ratas madio». *N. Arch. Fac. Med.*, 41: pp. 523-526.
23. ELLIS, F.W. (1966). «Effect of ethanol on plasma corticosterone levels». *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 153: pp. 121-128.
24. FARBER, J.C.; DUNCAN, G.M. (1951). «The effect of acute alcohol intoxication in the adrenal glands of rats and guinea pigs». *Q.J. Stud. Alcohol*, 12: pp. 355-360.
25. FAZEKAS, F.J. (1966). «Hydrocortisone content of human blood and alcohol content of blood and urine after wine consumption». *Quart. J. Sud. Alc.*, 27: pp. 439-446.
26. FINK, R.S.; SHORT, F.; MARJOT, D.H. et al (1981). «Abnormal suppression of plasma cortisol during the intravenous infusion of dexamethasone to alcoholic patients». *Clin. Endocrinol.*, 15: pp. 97-102.
27. FRAJRIA, R.; ANGELI, A. (1977). «Alcohol-induced pseudocushing syndrome». *Lancet*, 1: pp. 1.050-1.051.
28. GAMBERT, S.R.; PONTZER, CH.; BARBORIAK, J.J. (1981). «Effect of ethanol consumption on central nervous system (CNS) beta-endorphin and ACTH». *Horm. Metab. Res.*, 13: pp. 242-243.
29. GELEHERTER, T.D. (1976). «Enzyme induction». *New Engl. Med.*, 294: pp. 589-595.
30. GENAZZANI, A.R.; NAPPI, G.; FACCHINETTI, F. et al. (1982). «Central deficiency of beta-endorphin in alcoholic diets». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: pp. 583-588.
31. GORDON, G.C.; ALTMAN, K.; SOUTHERN, A.L. (1968). «Lack of inhibition by 6-B-hidroxycortisol and o p'-DDD on the cortisol mediated induction of rat hepatic triptophan oxygenasa: The corticoid effect of 6-hydroxy-cortisol». *Endocrinology*, 83: pp. 384-386.
32. GORDON, C.G.; SDUTHEREN, A.L. (1982). «The effects of alcohol and alcoholic liver disease on the endocrine system and intermediary metabolism». In Lieber, C.S. (ed.): *Medical Disorders of Alcoholism*. Philadelphia, W.B. Saunders, Co.
33. GORDON, G.C.; VITTEK, J.; HO, R. (1979). «Effect of chronic alcohol use on hepatic testosterone 5 alpha A-ring reductasa in the baboon and in the human being». *Gastroenterology*, 77: pp. 110-114.
34. GUAZA, C.; BORRELL, S. (1985). «Modifications in adrenal hormones response to ethanol by prior ethanol dependence». *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22, 3: pp. 357-360.

35. GUAZA, C.; TORRELLAS, A.; BORRELL, S. (1983). «Adrenocortical response to acute and chronic administration in rats». *Psychopharmacology* (Berlin), 79: pp. 173-176.
36. HASSELBACH, H.; SELMER, J.; SES TOFT, L. et al (1982). «Hypothalamic-pituitary adrenocortical function in chronic alcoholism». *Clin. Endocrinol.*, 16: pp. 73-76.
37. HIDN-JON, V. (1982). «The influence of alcohol on the endocrine glands». *Fol. Neuropathol. Eston.*, 3: pp. 288-301.
38. JENKINS, J.S.; CONNOLLY, J. (1968). «Adrenocortical response to ethanol in man». *Br. Med. J.*, 2: pp. 804-805.
39. JENKINS, R.M.; PAGE, M.; MC, B. (1981). «An atypical use of alcohol induced cushingoid syndrome». *Br. Med. J.*, 282: pp. 1.117-1.118.
40. JORDAN, R.M.; JACOBSON, J.M.; YOUNG, R.L. (1979). «Alcohol-induced cushingoid syndrome». *South. Med. J.*, 72: pp. 1.347-1.348.
41. KAKIHANA, R.; BUTTE, A.; HATHAWAY, A.; NOBLE, E.P. (1971). «Adrenocortical response to ethanol in mice: Modification by chronic ethanol consumption». *Acta Endocrinol.*, 67: pp. 653-664.
42. KAKIHANA, R.; MOORE, J.A. (1976). «Circadian Rhythm of corticosterone in mice: The effect of chronic consumption of alcohol». *Psychopharmacology* (Berlin), 46: pp. 301-305.
43. KAKIHANA, R.; NOBLE, E.P.; BUTTE, J.C. (1968). Corticosterone response to ethanol in inbred strains of mice». *Nature*, 218: 360-366.
44. KALANT, H.; HAWKIS, R.D.; CZAJA, C. (1963). «Effect of acute alcohol intoxication on steroid output of cat adrenals in vitro». *Am. J. Physiol.*, 204: pp. 849-855.
45. KAMMER, H.; BARTER, M. (1979). «Spontaneous remission of Cushing's disease». *Am. J. Med.*, 67: pp. 519-522.
46. KISSIN, B.; SCHENKER, V.; SCHENKER, A.C. (1959). «Adrenal cortical function in liver disease in alcoholics». *Am. J. Med. Sci.*, 238: pp. 344-353.
47. KISSIN, B.; SCHENKER, V.; SCHENKER, A.C. (1960). The acute effect of alcohol ingestion on plasma and urinary 17-hydroxycorticoids in alcoholic subjects». *Am. J. Med. Sci.*, 239: pp. 690-705.
48. KLEIN, R.; PAPADATOS, C.; FORTUNATO, J. et al. (1955). «Serum corticoids in liver disease». *J. Clin. Endocrinol.*, 15: pp. 943-952.
49. KNYCH, E.T.; PROHASKA, J.R. (1981). «Effect of chronic intoxication and maloxone on the ethanol-induced increase in plasma corticosterone». *Life Sci.*, 28: pp. 1.987-1.994.
50. KORSAKOFF, S.S. (1971). Disturbances of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non alcoholic origin quoted by Victor, M.; Adams, R.D. «The Wernicke syndrome». Oxford Backwell Scientific Publications.
51. LAMBERTS, S.W.J.; KLINJN, J.G.M.; JONG, F.H. et al. (1979). «Hormone secretion in alcohol-induced pseudocushing's syndrome». *JAMA*, 242: pp. 1.640-1.643.
52. LANGER, G.; SCHONBECK, G.; KOINING, G. et al. (1979). «Hyperactivity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in endogenous depression». *Lancet*, 2: p. 524.
53. LINNDILA, M.; MEFFORD, I.; NUTT, D.; ADINOFF, B. (1987). «Alcohol withdrawal and moradrenergic function». *Ann. Int. med.*, 107: pp. 875-889.
54. MAJUNDAR, S.K. (1981). «Effects on the endocrine system of drugs used in treating the ethanol withdrawal syndrome: a survey». *Drug Alcohol Depend.*, 7: pp. 379-385.

55. MAJUNDAR, S.K.; SHAW, G.K.; BRIDGES, P.K. (1984). «Relationship between plasma cortisol concentrations and depression in chronic alcoholic patients». *Drug Alcohol Depend.*, 14: pp. 45-49.
56. MAJUNDAR, S.K.; SHAW, G.K.; THOMSON, A.D.; BRIDGES, P.K. (1981). «Serum cortisol concentrations and the effect of chlormethiazole on them in chronic alcoholics». *Neuropharmacology*, 20: pp. 1.357-1.359.
57. MARGRAF, H.W.; MOYER, C.A.; ASHFORD, L.E.; LAVALLE, L.W. (1967). «Adrenocortical function in alcoholics». *J. Surg. Res.*, 7: pp. 55-62.
58. MC CANN, V.J.; FULTON, T.T. (1975). «Cortisol metabolism in chronic liver disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40: pp. 1.038-1.044.
59. MERRY, J.; MARK, V. (1969). «Plasma hydrocortisone response to ethanol in chronic alcoholics». *Lancet*, 1: pp. 921-923.
60. MENDELSON, J.M.; MELLO, N.K. (1979). «Biologic concomitants of alcoholism». *New Engl. J. med.*, 301, pp. 912-921.
61. MENDELSON, J.H.; STEIN, S. (1966). «Serum cortisol levels in alcoholic and non alcoholic subjects during experimentally induced alcohol intoxication». *Psychosomatic Med.*, 28: pp. 616-626.
62. MERRY, J.; MARK, V. (1972). «The effect of alcohol, barbiturate and diazepam on hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic alcoholics». *Lancet*, 2: pp. 990-991.
63. MORGAN, M.Y. (1982). «Alcohol and the endocrine system». *Br. Med. Bull.*, 38: pp. 35-42.
64. MORLEY, J.E.; BARANETSKY, N.G.; WINGERT, T.D. (1980). «Endocrine effects of maloxone-induced opiate receptor blockade». *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 50: pp. 251-257.
65. NEWSON, G.; MURRAY, N. (1983). «Reversal of dexamethasone supresion in alcohol abusers». *Am. J. Psychiatry*, 140: pp. 353-354.
66. NOBLE, E.P.; KAKIHANA, R.; BUTTE, J.C. (1971). Corticosterone metabolism in alcohol adapted mice. In: Roach, H.K.; Mcissac, H.W.; Creven, P.J. (eds). «Biological aspects of alcohol». University of Texas press, Dallas, p. 389.
67. OXEN CRUG, G.F. (1978). «Dexamethasone test in alcoholics». *Lancet*, 2: p. 795.
68. PATON, A. (1977). «Alcohol-induced cushingoid syndrome». *Br. Med. J.*, 4: p. 1.504.
69. PETERSON, R.E. (1960). «Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease». *J. Clin. Invest.*, 39: pp. 320-331.
70. PETERSON, R.E.; WYNGARDEN, J.B.; GUERRA, S.L. et al. (1955). «The physiological disposition and metabolic fate of hidrocortisone in man». *J. Clin. Invest.*, 34: pp. 1.779-1.794.
71. PETTY, F.P.; NASRALLAH, H.A. (1981). Secondary depression in alcoholism: implications for future research. *Compreh. Psychiat*, 22: pp. 587-595.
72. POTTENGER, M.; MCKERNON, J.; PATRIE, L.E. et al. (1978). «The frecueny and persistence of depressive symptoms in the alcohol abuser». *J. Nerv. Ment. Dis.* 166: pp. 562-570.
73. PROTO, G.; GARBERI, M.; BERTOLISSI, F. (1985). «Pseudocushing's syndrome: an example of alcohol-induced central disorder in corticotropin-releasing factor ACTH release?». *Drug Alcohol Depend*, 16: pp. 111-115.
74. REES, L.H.; BESSER, B.M.; JEFFCOATE, W.J. et al. (1977). «Alcohol induced pseudocushing's sindrome». *Lancet*, 1: pp. 726-728.
75. RIVIER, C.; BRUHN, T.; VALE, W. (1984). «Effect of ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat: role of corticotropin-releasing factor (CRF). *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 229: pp. 127-131.