

**«TRASTORNOS HEMATOLOGICOS
EN LOS ALCOHOLICOS.
CONTRIBUCION AL ESTUDIO
DEL QUIMIOTACTISMO LEUCOCITARIO
EN UN GRUPO DE PACIENTES ALCOHOLICOS:
EFECTOS DEL ETANOL»**

RODRIGUEZ-MARTOS DAUER, A., y FERNANDEZ-HUERTA GARCIA, J. M. *

RESUMEN

Hemos estudiado los valores de quimiotactismo leucocitario en un grupo de 106 pacientes ingresados en la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Barcelona (profesor J. Obiols VÍe) para cura de deshabituación alcohólica. No se siguió ningún criterio de selección, figurando enfermos de ambos sexos y de todas las edades. A todos ellos se les practicaron pruebas hepáticas, inclusive biopsia hepática a la mayoría de ellos, y se les clasificó de acuerdo con el resultado de esta última.

Los valores de quimiotactismo, cuya determinación se hizo "in vitro" utilizando filtros de tres micras de poro, demostraron la existencia de un evidente descenso con respecto a la normalidad; dicho descenso era tanto más evidente cuanto mayor era el grado de hepatopatía secundaria al alcoholismo.

Con el fin de comprobar asimismo los efectos directos del etanol sobre la capacidad quimiotáctica de los leucocitos, procedimos a la administración endovenosa de etanol a un grupo de 70 enfermos, a los que previamente también se les había determinado la capacidad quimiotáctica en condiciones basales. Del análisis de los resultados obtenidos se concluye que el etanol es capaz de provocar por sí mismo un notable descenso en la capacidad quimiotáctica de los leucocitos. Este efecto, que se consigue ya con pequeñas cantidades de alcohol, es tanto más marcado cuanto mayor es el grado de afectación hepática del paciente. En cualquier caso, y considerando globalmente a todos los sujetos estudiados, el valor quimiotáctico—descendido ya en muchos de ellos en condiciones basales— experimentó un descenso aún más marcado después de la administración de etanol. Todo ello hace pensar que el alcoholismo crónico

* Instituto Municipal de Psiquiatría de Barcelona.

comporta una tendencia al déficit quimiotáctico de los leucocitos, capacidad que merma todavía más tras la ingesta reciente de bebidas alcohólicas. Estos hechos sugieren que la tendencia de los alcohólicos a padecer infecciones, en especial cuando se encuentran bajo el efecto de una impregnación aguda, pueda ser debida a un trastorno funcional de los granulocitos.

INTRODUCCION

Problema general del efecto del alcohol etílico sobre el organismo

El alcoholismo crónico plantea una serie de trastornos físicos que afectan a todos los órganos y sistemas de la economía. Algunas lesiones están directamente producidas por el alcohol o sus metabolismos. Otras por disminución de ciertas capacidades del organismo.

Para no entretenernos en una cansada revisión de toda la patología de origen etílico, nos adentraremos tan sólo en el estudio de cuantas alteraciones se puedan hallar más implicadas en la predisposición morbosa que presentan estos sujetos.

Es de sobra conocida la acción que tiene el alcohol en la génesis de las hepatopatías e igualmente es conocida la tendencia que presentan los hepatópatas a padecer infecciones. Por ello no nos extenderemos más en dicha descripción.

Desde el punto de vista del presente trabajo es mucho más interesante recordar las *alteraciones hematológicas producidas por el alcohol etílico*. Estas no parecen deberse esencialmente al trastorno hepático ni al hiperesplenismo. En los etílicos se encuentra reducida la hematopoyesis tanto en lo que respecta a la serie roja como a la blanca y a los trombocitos.

Joudi y otros (citados por Hourihane (1)) creen en un efecto directo depresor de la hematopoyesis. Sullivan y Herbert (citados por Hourihane (1)) piensan en un efecto indirecto por inhibición del folato. Se ha podido demostrar un efecto del etanol sobre la hemosiderina de los normoblastos en sujetos con depresión de folato, y un efecto directo sobre los niveles de Fe sérico en sujetos no anémicos y bien nutridos.

Probablemente al efecto directo de inhibición de eritropoyesis se suman los siguientes factores en la génesis de la anemia etílica: pérdidas gastrointestinales de sangre, déficit dietético de Fe y ácido fólico y un aumento de la hemólisis (2). La anemia más habitual en los etílicos es del tipo de megaloblástica, con hipersideremia, acúmulos de hemosiderina en la médula ósea y vacuolización del cito-

plasma (2 y 3). El déficit de folato conduce a la formación de ring-sideroblastos, pero el etanol de por sí puede provocar la vacuolización de los citoplasmas y aumentar la sideremia.

La acción inhibitoria directa del etanol sobre la hematopoyesis queda demostrada por las experiencias de Waters (2), quien comprobó que tras la administración de alcohol disminuía la capacidad de captación de Fe por parte de la médula ósea, efecto que cesaba completamente al suprimir el etanol.

Las vacuolas de los eritroblastos se deben quizá a la ausencia de alcoholdehidrogenasa en los mismos y a que poseen gran cantidad de lípidos solubles en alcohol, esenciales para la integridad celular (2).

Dentro de los trastornos producidos por el alcohol en la serie blanca Mc Farland y col. (3) observaron severas leucopenias secundarias al etanol en ausencia de esplenomegalia o cirrosis. La médula ósea de los diez pacientes descritos por estos autores presentó una celularidad moderada con práctica ausencia de precursores granulocitarios más allá del estadio mielocítico.

Experimentalmente se ha demostrado que los alcohólicos crónicos tienen su reserva medular granulocitaria (MGR) exhausta, mientras que los sujetos normales pueden incrementar su número de granulocitos en respuesta a una agresión tóxica. La causa de este descenso de la reserva medular granulocitaria es incierta.

Entre los alcohólicos existe también trombocitopenia de patogenia mal conocida.

Pero además de los trastornos expuestos hasta aquí, los alcohólicos muestran una gran tendencia a sufrir infecciones de todo tipo.

De todos conocida es, por ejemplo, la susceptibilidad del alcohólico frente a las infecciones bacterianas de las vías respiratorias. Los mecanismos que posiblemente se hallan implicados en ello son: (4) cierre insuficiente de la glotis, reducción de la actividad de los cilios vibrátiles, varios mecanismos relacionados con una disfunción leucocitaria, una reducción de los macrófagos pulmonares y una interferencia con las sustancias bactericidas circulantes.

También Chomet y Bruce hacen hincapié en la superior frecuencia de incidencia de neumonías lobares en los alcohólicos frente a los no alcohólicos, e indican que probablemente el etilismo juega un doble papel —directo e indirecto— en la precipitación y aceleración del proceso, pues a los factores primarios del alcohol se suman las actitudes de desidia del propio enfermo en lo que respecta al cuidado de su cuerpo.

Otro proceso infeccioso que aparece con frecuencia en los etílicos es la tuberculosis. El alcohol no sólo favorece el terreno para la anidación del bacilo de Koch, sino que también dificulta el restablecimiento del sujeto. Aparte el descuido de estos enfermos, existen unas experiencias que muestran la acción nociva directa del etanol en estos procesos. En efecto, P. Cornea y G. Marcovici (6) experimentan con ratas divididas en dos grupos: unas alcoholizadas y otras no alcohólicas. A todas se les inoculó el bacilo de Koch. Los animales alcoholizados sufrieron una tuberculosis mucho más grave. Estos últimos fueron divididos a su vez en dos grupos una vez infectados. Unos animales siguieron tomando alcohol y los otros no. Los primeros no presentaron una eficaz respuesta al tratamiento, mientras que los abstinentes sanaron.

El alcohólico parece, en suma, un ser expuesto a los procesos infecciosos. Además del abandono general de este tipo de enfermos, que hace que acudan tarde y en malas condiciones al médico, parece existir en ellos una alteración global de sus defensas. En efecto presentan:

- Una falta de la respuesta fisiológica suprarrenal, que se manifiesta por un aumento de la hidrocortisona sérica, frente a la administración de etanol.
- Un déficit de la función reticuloendotelial y tímica, como parece desprenderse de las experiencias llevadas a cabo por Tennebaum y col. (8). En efecto, estos autores demostraron que 24 ratas hembras desarrollaron, a los tres meses de una dieta con alcohol, una esteatosis hepática, y mostraron un descenso en su producción de anticuerpos frente a los antígenos tifódicos H y brucella abortus, tras la inmunización previa. La sensibilidad cutánea aparecía disminuida y bazo y timo aparecían atróficos.
- La alteración hepática, frecuente en los etílicos, condiciona el déficit de síntesis de factores del complemento y de inmunoglobulinas, que de por sí son capaces de aumentar la susceptibilidad frente a las infecciones.
- A nivel celular, el alcohol modifica el funcionalismo de la membrana (potenciales, movimientos ciliares, emisión de pseudópodos, producción de acetilcolina e histamina, transporte catiónico, etc.) (9). Probable causa de ello sería la interacción del alcohol con muchos de los constituyentes proteicos y lipídicos de la membrana celular, produciendo cambios moleculares que subyacen a los trastornos funcionales.

Otros factores que contribuyen a mermar las defensas de los alcohólicos son:

Ciertos trastornos de tipo local, como el insuficiente cierre de la glotis y la reducción de la actividad ciliar en el caso de las vías respiratorias (4) y la reducción de la hematopoyesis (anemia sideroblástica, depleción de la reserva granulocítica, leucopenia y trombocitopenia). Pero dentro del disturbio hematológico importa más las posibles perturbaciones de las funciones leucocitarias que el número global de leucocitos.

La susceptibilidad del alcohólico frente a la infección no resulta explicada por la depresión de la inmunidad humoral (las inmunoglobulinas son normales en ausencia de hepatopatía) ni por la depresión de la inmunidad celular (en efecto, el TTL y las pruebas de inmunidad retardada son normales).

Nos adentraremos, pues, en el estudio del funcionalismo leucocitario, a cuyo aspecto del quimiotactismo hemos dedicado nuestra atención en el presente trabajo.

Trastornos de la función leucocitaria en general

Por los conocimientos actuales podemos clasificar los déficits del funcionalismo leucocitario en: reducción de la motilidad leucocitaria, disminución del quimiotactismo, insuficiencia del poder fagocitario y de la destrucción intracelular de bacterias, un trastorno de la diapedesis leucocitaria desde el interior de los vasos sanguíneos y una deficiente liberación de los leucocitos sanguíneos a partir de la médula ósea.

Movilización de los leucocitos (4). En 1930, K. L. Pickrell (10) llevó a cabo experimentos con animales que demostraban cómo, bajo el efecto del etanol, la movilidad de los leucocitos polimorfonucleares quedaba reducida. Sin embargo, el mal estado de estos animales hacía poco esclarecedora la experiencia.

Empero, estudios realizados posteriormente por Louria (4) parecen demostrar que el etanol por sí mismo juega cierto papel. Dicho autor administró etanol al 30 % por vía subcutánea a ratones a los que luego inoculó estafilococos por vía endovenosa e intraperitoneal. La movilización leucocitaria peritoneal quedó muy inhibida y la mortalidad aumentó considerablemente.

En el hombre se efectuaron estudios parecidos en busca de un posible efecto inhibitorio de la movilización leucocitaria por parte del alcohol etílico.

Se administraron (4-11) perfusiones de 30 minutos de duración de alcohol etílico (50-75 c.c. al 95 %, en solución salina isotónica) a diversos sujetos voluntarios. Inmediatamente antes de la perfusión

se realizó una abrasión de 1 cm² de superficie, según el método de la ventana cutánea de Rebuck (12) y se estudió el contenido de las cámaras. El líquido inicial y el de los lavados sucesivos realizados a las 2'4 y 6 horas se mezclaron y se valoró en cada período el número total de leucocitos polinucleares mediante recuento de los mismos en cámara cuentaglóbulos.

En todos los casos se observó una disminución de la respuesta leucocitaria a la inflamación local en los sujetos tratados con alcohol con respecto a los individuos de control, que era del orden de 500 veces menos leucocitos en la ventosa de las personas que habían recibido alcohol etílico con respecto a las de los controles en el intervalo de 2 horas. A las 5'30 horas de interrumpida la perfusión, cuando la alcoholemia había descendido a los niveles basales, aún persiste este efecto inhibitorio. De todos modos, la reducción más drástica se produjo cuando la alcoholemia era más elevada. Si se dejan pasar 2 horas entre la abrasión y la administración de alcohol se observa cómo la migración leucocitaria es normal durante ese lapso de tiempo para interrumpirse bruscamente tras la administración de etanol.

Phelps y col. (13), utilizando una técnica modificada de la cámara de Boyden (14), hallaron un considerable descenso de la motilidad leucocitaria in vitro, poniendo en contacto los leucocitos aislados con variables concentraciones de etanol.

Pickrell Louria y Almy (15-16) demostraron que el alcohol interfería la movilización local de los leucocitos in vivo ante bacterias. In vitro parece que este efecto se debe a una acción directa sobre la motilidad leucocitaria.

Causas de la alteración de la motilidad leucocitaria

Todavía son oscuras. Posiblemente más que una alteración de la migración propiamente dicha, puede tratarse de un déficit de quimiotactismo, es decir, de una dificultad en reconocer el estímulo que habitualmente moviliza a los leucocitos (4). Así, R. G. Klepser y W. J. Nungester (18) observaron la inhibición del quimiotactismo leucocitario frente a los neumococos a concentraciones de 100 miligramos por 100 c.c. de etanol. En cambio, Stokes y Lasley (citados por Louria) (4) han comprobado que, en tubos capilares, la migración leucocitaria no se inhibía hasta que no se obtenían niveles de 400 mg. % de etanol.

Además del trastorno del quimiotactismo, el alcohol podría también impedir la salida de los leucocitos fuera de los vasos, tal como lo demuestran diversas experiencias.

Pero aún existen otros posibles mecanismos del efecto nocivo del alcohol: el etanol aumenta la concentración de hidrocortisona plasmática (7) y ésta se opone a la diapedesis y marginación leucocitaria. Además, el alcohol aumenta la viscosidad de la sangre, altera los potenciales redox y el metabolismo de los hidratos de carbono.

Sin embargo, estos posibles mecanismos no quitan importancia al efecto sobre los leucocitos en sí mismos, ya que en experiencias llevadas a cabo in vitro la motilidad leucocitaria se veía igualmente afectada. Lo que no ha podido comprobarse, en cambio, es una reducción en la capacidad de destruir bacterias por parte de los leucocitos humanos obtenidos tras la administración de alcohol o con alcohol in vitro (11).

La actividad bactericida del suero sí que sufre, empero, una disminución que podría explicarse, igual que la inhibición de la movilidad leucocitaria, por efecto directo sobre los componentes del complemento necesarios para la actividad bactericida y quimiotáctica (4).

En resumen, el etanol produce tantos cambios en el sujeto que lo ingiere que es lógico pensar que el trastorno defensivo que origina sea debido a una suma de factores que se complementan, aunque quizá el trastorno de la función leucocitaria y, dentro de ella, el del quimiotactismo sea el fundamental. Por eso nosotros, con la Escuela de Hematología del Hospital Clínico de la Universidad de Barcelona, nos hemos sentido interesados por el estudio del quimiotactismo en sujetos alcohólicos.

Hasta ahora, los experimentos practicados por diversos autores se basaban en la administración de etanol a sujetos normales, con lo que comprobaban cómo, en presencia de una determinada alcoholemia, la función leucocitaria se veía modificada, prescindiendo de otras causas patógenas.

Nosotros, en cambio, hemos partido de la base de que los sujetos etílicos debían de tener alguna perturbación de sus defensas aun manteniéndose abstinentes durante varios días o semanas. Especialmente en aquellos casos en que el alcoholismo crónico se acompañaba de hepatopatía pensamos que el funcionalismo leucocitario podía hallarse alterado, incluso en condiciones basales, es decir, sin administración previa de etanol.

El doctor Fernández-Huerta había observado que los hepatópatas en general presentaban un trastorno de la función leucocitaria y, a él, le había llamado la atención el hecho de que esta alteración fuera tanto más aparente si la hepatopatía era de origen etílico.

Por otra parte, la administración endovenosa de alcohol debía de modificar todavía más los resultados obtenidos en condiciones basales en el sentido de un descenso del quimiotactismo en presencia de alcohol. Si la hepatopatía influía desfavorablemente sobre la movilidad quimiotáctica del leucocito, en presencia de etanol, los valores debían de resultar patológicos aun en aquellos casos en que, en condiciones basales, se hubieran obtenido valores dentro de la normalidad.

Nosotros creímos, pues, que el alcohol debía de tener un efecto directo e inmediato sobre la función leucocitaria, comprobable incluso *in vitro*, y otro indirecto y más profundo y duradero que explicaría el trastorno quimiotáctico en ausencia del alcohol. Una de las principales vías indirectas a través de las cuales el etanol altera la función defensiva sería la lesión hepática. Por lo demás, acaso subyazcan trastornos bioquímicos o ultraestructurales que expliquen el quimiotactismo defectuoso de algunos etílicos no hepatópatas en condiciones basales.

Hecho este planteamiento inicial, nos propusimos estudiar la función leucocitaria, especialmente el quimiotactismo, en un grupo de enfermos etílicos crónicos de variada edad y de ambos sexos, relacionando los valores obtenidos con diversos parámetros, de los cuales el fundamental era la biopsia hepática, pensando que podrían extraerse interesantes conclusiones. Los criterios de normalidad se obtuvieron a partir de las determinaciones basales practicadas a un grupo de control, considerándose como valor límite de la normalidad el de 75 leucocitos por campo.

MATERIAL Y METODOS

Los enfermos estudiados por nosotros se obtuvieron del Centro de Estudios de Alcoholismo y toxicomanía (doctor Freixa) de la Clínica Psiquiátrica Universitaria de Barcelona (profesor Obiols).

No se siguió con ellos ningún criterio de selección, figurando pacientes de ambos sexos y de todas las edades.

En total se estudiaron 106 enfermos; a todos ellos se les practicó: hemograma completo, VSG, determinación de transaminasas, bilirrubinemia, proteinograma, tiempo de protrombina, retención de bromosulfotaleína y, a la mayoría, se les practicó también una punción biopsia hepática.

Se anotaron asimismo edad, sexo, diagnóstico alcohológico y años de alcoholización.

Los enfermos fueron clasificados fundamentalmente por los resultados de la biopsia hepática, si bien en los casos en que ésta resultaba poco concluyente se tuvieron en cuenta para su clasificación el resto de los parámetros de funcionalismo hepático.

En total se practicó un estudio de funcionalismo leucocitario en condiciones basales a 106 enfermos y a 70 de ellos se les repitió dicho estudio tras la administración de etanol endovenoso.

Para la determinación del quimiotactismo, movilidad al azar, fagocitosis y bacteriolisis procedimos a la extracción de 20 c.c. de sangre heparinizada.

Procedimos a la separación de los leucocitos del resto de los glóbulos rojos mediante sedimentación acelerada con dextrano de elevado peso molecular a 4° C. Centrifugamos el sobrenadante, extrajimos el suero y resuspendimos los granulocitos en una solución tampón de Seligmar (19), efectuando un recuento de glóbulos blancos como control del concentrado de granulocitos obtenido.

Para el estudio de las funciones leucocitarias tras la administración de etanol, recurrimos a la inyección endovenosa de 1 c.c. de etanol de 96°/litro de volemia calculada, en una solución de etanol en suero glucosado al 20 %. La inyección se realizaba en un tiempo de tres minutos.

Al cabo de 30-45 minutos practicamos una nueva extracción de sangre, esta vez para estudiar la función leucocitaria.

Paralelamente hicimos una determinación de la alcoholemia con intención de establecer una correlación entre sus valores y los del quimiotactismo.

Tests de funcionalismo leucocitario

Movilidad al azar: la movilidad al azar se determinó mediante una modificación de la técnica descrita por Ketchel y Favour (20). Utilizamos suspensiones estandarizadas de polimorfonucleares (5×10^6 por c.c., disueltos en suero humano) y repetimos la experiencia con sangre total. La migración celular se midió con un objetivo de alto poder de resolución y los resultados se expresaron en micras gracias a que la observación se efectuó mediante un ocular micrométrico.

Fagocitosis: Se estudió añadiendo al concentrado de granulocitos partículas de bactolátex proporcionalmente a la cantidad de granulocitos obtenidos. La valoración de la capacidad fagocítica se hizo siguiendo a lo descrito por Rhomberg (21) mediante el recuento y titulación de 200 células.

Capacidad bactericida: siguiendo a Park (22), recurrimos a la técnica de reducción de nitroazul de tetrazolio (NAT) mediante una coloración citoquímica supracital. En los casos dudosos nos servimos de la técnica de reducción del NAT estimulada por adición de partículas (23).

Quimiotactismo: Los componentes celulares y humorales del quimiotactismo se estudiaron mediante una modificación de la técnica de Boyden (14) consistente en poner en una cámara de plástico separada en dos compartimentos por un filtro-membrana Millipore de 3 micras de poro. En el compartimento superior se puso una suspensión estandarizada de granulocitos. En la cara inferior se puso la fuente del agente quimiotáctico. Los factores quimiotácticos se generaron mediante la incubación de suero con un lisado estandarizado de *Staphylococcus aureus*. Para descartar la posible existencia de un defecto de factores quimiotácticos, en todos los casos se realizó un control del quimiotactismo con suero homólogo mediante la utilización en otra cámara de un pool de sueros.

Las cámaras se incubaron durante tres horas. Posteriormente se extrajo el filtro que se lavó con una solución de Seligmann (19) y se tiñó con hematoxilina.

El recuento de los granulocitos que llegaron hasta la cara inferior del filtro se hizo con un objetivo de alto poder. Los resultados se expresaron en granulocitos por campo.

Para el estudio del efecto del alcohol in vitro se procedió a incubar un concentrado de granulocitos con etanol a diversas concentraciones.

En 10 enfermos no seleccionados practicamos determinaciones seriadas de alcoholemia y de funcionalismo leucocitario, haciendo extracciones en condiciones basales y, tras la administración de etanol, a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Pretendíamos ver si existía correlación entre la tasa de alcoholemia en un momento dado y la perturbación del funcionalismo leucocitario.

RESULTADOS

Determinaciones en condiciones basales

Se estudió el funcionalismo leucocitario basal en 106 pacientes, de los que 75 (72 %) eran varones y 31 (28 %) hembras. Su edad media fue 41'6 años. La antigüedad media de su alcoholización fue de 17'6 años (cuadro 1).

- Movilidad al azar: En el grupo de alcohólicos estudiados el porcentaje fue superponible a los resultados obtenidos en las personas normales de control.

- Fagocitosis y capacidad bactericida: Resultaron igualmente normales. El test de reducción espontánea del NAT resultó disminuido en algunas ocasiones, pero tras la estimulación con partículas de látex adquirió valores normales.
- Quimiotactismo: Es aquí donde encontramos valores francamente interesantes.

En condiciones basales los 106 pacientes investigados nos dieron un resultado de quimiotactismo basal medio de 104 leucocitos/campo, resultado que demuestra un descenso estadísticamente significativo respecto a la media de sujetos normales.

A 80 de estos pacientes se les había practicado una punción biopsia hepática (cuadro 2). Sus resultados se repartían del siguiente modo:

- Hígado normal: 29 (36'2 %).
- Esteatosis hepática: 23 (28'7 %).
- Portitis: 5.
13 (16'2 %).
- Fibrosis portal: 8.
- Hepatitis alcohólica aguda: 4.
8 (10 %)
- Hepatitis crónica de origen alcohólico: 4.
- Cirrosis hepática: 7 (8'7 %).
- Total: 80 enfermos, de los que 62 eran varones y 18 mujeres.

Las diversas hepatopatías no se repartían en ellos de un modo uniforme, presentando las mujeres una mayor frecuencia de hepatopatías en general (72'3 %) respecto a los varones. Sin embargo, a este respecto el análisis estadístico no nos dio un resultado significativo. Suponemos que la falta de concordancia significativa de nuestros datos y los obtenidos por otros autores es debida al escaso número de mujeres analizado.

Los valores de quimiotactismo basal de 29 sujetos que presentaron un hígado normotípico en la punción biopsia hepática resultaron normales en 22 de ellos (75'8 %) y patológica en 7 (24'2 %). La media de quimiotactismo basal de estos etílicos con hígado normal fue de 137 leucocitos por campo. Del análisis estadístico de estos resultados se deduce que la "t" de Student para las medias no es signifi-

ficativa. En cambio, el cálculo estadístico de diferencia de porcentajes nos dio un resultado estadísticamente significativo.

Los sujetos con esteatosis hepática presentaron una media de quimiotactismo de 83 leucocitos por campo. De los 23 enfermos con este diagnóstico, 14 presentaron un quimiotactismo normal (60'9 %) y 9 lo presentaron patológico (39'1 %). La "t" de Student y su diferencia de medias resultó estadísticamente significativa con respecto a los valores medios de sujetos normales.

Con portitis y fibrosis portal había 13 pacientes; 9 de ellos (69'2 %) presentaron valores de quimiotactismo normal y 4 (30'8 %) presentaron valores patológicos. El valor medio de quimiotactismo de estos sujetos fue de 104 leucocitos por campo. Tanto la "t" de Student para la diferencia de medias como para la diferencia de porcentajes nos dio valores estadísticamente significativos.

Con el diagnóstico de hepatitis alcohólica tuvimos 8 pacientes. La media de su quimiotactismo fue de 90 leucocitos por campo. De ellos, 5 tuvieron valores dentro de los límites de la normalidad (62 %) y 3 tuvieron valores patológicos (38 %). Tanto la diferencia de medias como la de porcentajes resultaron estadísticamente significativas.

Siete enfermos presentaron cirrosis hepática; de ellos, sólo 1 presentó un quimiotactismo basal normal (14'3 %) y el resto (85'7 %) lo presentaron patológico. La media de quimiotactismo resultó ser de 47 leucocitos. Tanto la diferencia de medias como la de porcentajes resultaron altamente significativas.

CUADRO NUM. 1

Número total de enfermos estudiados		
en condiciones basales	106	
Número total de varones	75	72 %
Número total de hembras	31	28 %
Edad promedio	41'66 años	
Edad promedio de alcoholización	17'6 años	
Media del quimiotactismo basal	104 leucocitos/campo	

CUADRO NUM. 2

ENFERMOS ESTUDIADOS EN CONDICIONES BASALES
A LOS QUE SE LES PRACTICO PUNCION BIOPSIA HEPATICA

Total: 80 casos (62 varones, 18 hembras)

RESULTADOS

		%			%
<i>Hígado normal</i>	29	36'2	<i>Media del quimiotactismo basal</i>	137 l/c	
Hombres	24	38'7	Quimiotactismo normal	22	75'8
Mujeres	5	27'7	Quimiotactismo patológico	7	24'1
<i>Esteatosis</i>	23	28'7	<i>Media del quimiotactismo basal</i>	83 l/c	
Hombres	18	29	Quimiotactismo normal	14	60'9
Mujeres	5	27	Quimiotactismo patológico	9	39'14
<i>Hepatitis alcohólica aguda y crónica</i>	8	10	<i>Quimiotactismo basal, media</i>	90 l/c	
Hombres	5	8	Quimiotactismo basal normal	5	62
Mujeres	3	16'6	Quimiotactismo patológico	3	37
<i>Portitis y fibrosis portal</i>	13	16	<i>Media del quimiotactismo basal</i>	104 l/c	
Hombres	12	18	Quimiotactismo normal	9	69'2
Mujeres	1	5'5	Quimiotactismo patológico	3	37
<i>Cirrosis</i>	7	8'6	<i>Media del quimiotactismo basal</i>	47 l/c	
Hombres	3	4'8	Quimiotactismo normal	1	14'3
Mujeres	4	22'2	Quimiotactismo patológico	6	5'79
<hr/>					
<i>Hígado patológico</i>					
Total	51 casos		<i>Media del quimiotactismo basal</i>	84'75 l/c	
Hombres	38	61'3	Quimiotactismo normal	39	76
Mujeres	13	72'3	Quimiotactismo patológico	22	24

CUADRO NUM. 3

Número total de enfermos estudiados		
tras la administración de etanol endovenoso	70	
Número total de varones	50	71'4 %
Número total de hembras	20	28'6 %
Edad media	41'47	
Edad media de alcoholización	16'89	
Media del quimiotactismo en condiciones basales	106	
Media del quimiotactismo tras la administración de etanol e. v.	68	

**ENFERMOS ESTUDIADOS TRAS LA ADMINISTRACION DE ETANOL
A LOS QUE SE PRACTICO PUNCION BIOPSIA HEPATICA**

Total: 55 (40 hombres y 15 mujeres)

R E S U L T A D O S

		Quimiotac- tismo basal	Quimiotac- tismo tras etanol	% patológico basal	% patológico tras etanol
Hígado normal	23	158	79	10	52
Esteatosis	18	82	57	33	72
Portitis y fibrosis portal	3	138	73	0	66
Hepatitis alcohólica aguda y crónica	4	91	32	25	75
Cirrosis	4	29	12	100	100

Del total de 80 pacientes, 51 tenían hígado patológico. La media de quimiotactismo fue en éstos de 85 leucocitos por campo. El 43'13 por 100 de ellos arrojó valores patológicos.

Para una mayor claridad expositiva presentamos la siguiente figura, en la que aparecen gráficamente distribuidos los enfermos; según su diagnóstico anatomopatológico, en cada grupo aparece anotado el valor de la media (fig. 1).

Tras la administración de etanol endovenoso los valores sufrieron, en la mayoría de los enfermos, interesantes modificaciones.

Se estudiaron 70 enfermos, que se repartieron según se indica en el cuadro 3.

Seguidamente creemos interesante establecer una comparación entre los valores de quimiotactismo en condiciones basales y los obtenidos tras la administración de alcohol para un mismo enfermo. A fin de obtener una mayor claridad expositiva hemos representado gráficamente los valores de quimiotactismo antes y después de etanol en 55 de nuestros enfermos que agrupamos según su diagnóstico anatomopatológico (figs. 2, 3, 4, 5, 6).

Los 23 pacientes con hígado normal presentaron un quimiotactismo medio basal de 158. Valor totalmente superponible con los resultados de un grupo de sujetos normal. Tras la administración de etanol la media de quimiotactismo resultó de 79. El estudio de la "t" de diferencia de ambas medias resultó altamente significativa.

Los 32 pacientes con hígado patológico tuvieron una media de quimiotactismo basal de 88 (resultado que comparado con los valores medios de sujetos normales resultó estadísticamente disminuido). Tras la administración de etanol la media fue de 51. Comparando ambas medias, la "t" de diferencia resultó altamente significativa.

Desglosando estos pacientes en grupos según el tipo de hepatopatía resultó que los pacientes con esteatosis hepática tenían una media de 83 en condiciones basales. Tras la administración de etanol dicha media alcanzó valores de 57 (la "t" de diferencia de medias resultó estadísticamente significativa).

Los pacientes con portitis o fibrosis portal presentaban en condiciones basales una media de quimiotactismo de 138, y tras la administración de etanol resultó de 73. El estudio de la "t" de diferencia resultó igualmente significativo para curvas de una sola cola.

Los pacientes con hepatitis alcohólica aguda o crónica dieron, en condiciones basales, resultados medios de quimiotactismo de 138 leucocitos/campo, y tras la administración de etanol los valores obtenidos fueron de 73 leucocitos/campo. El estudio de la "t" de diferencia para curvas de una sola cola resultó igualmente significativa.

Los pacientes con hepatitis alcohólica aguda o crónica tuvieron, en condiciones basales, resultados de 91 leucocitos por campo, y tras la administración de etanol la media fue de 32 leucocitos por campo. La comparación de ambas medias resultó significativa para curvas de una sola cola.

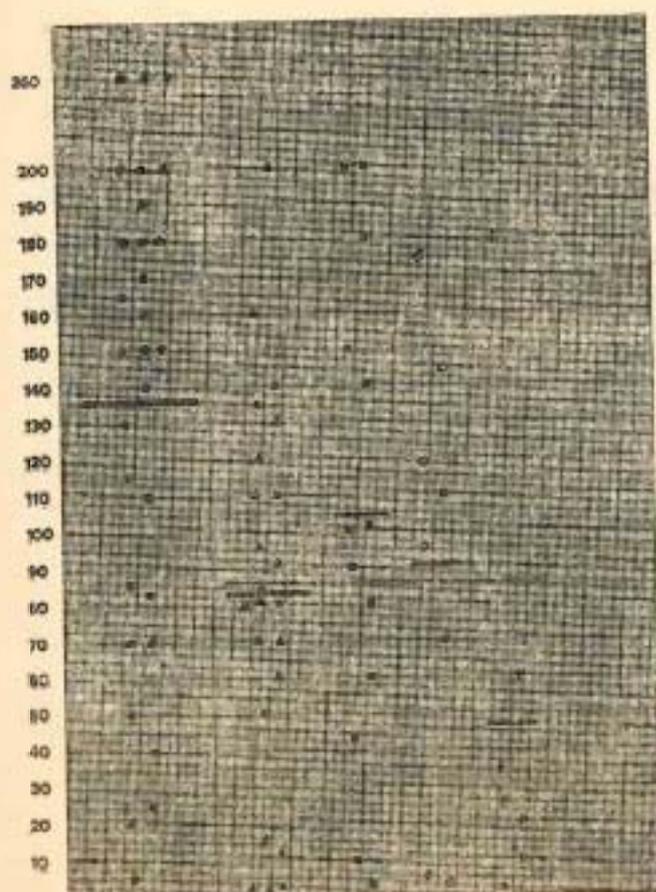


Fig. núm. 1

- Hígado normal
- ▲ Esteatosis hepática
- Portitis y fibrosis portal
- Hepatitis alcohólica
- + Cirrosis hepática

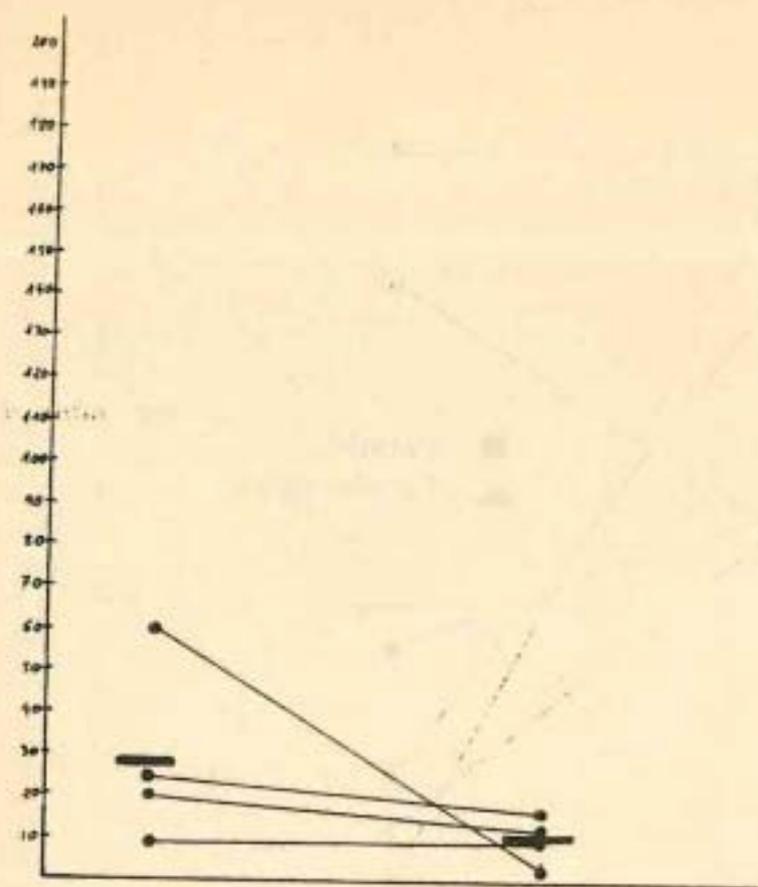


Fig. núm. 6
Zirrhose

Los pacientes con cirrosis hepática tuvieron, en condiciones basales, una cifra de 28 (valores muy por debajo de la media de los sujetos normales), y tras etanol, de 12. Sin embargo, dado el escaso número de sujetos examinados la diferencia no resultó significativa.

CONCLUSIONES

De todo lo expuesto hasta ahora podemos deducir las siguientes conclusiones:

- 1.° El quimiotactismo de los alcohólicos suele ser, en condiciones basales, inferior al valor medio obtenido en el grupo de control.
- 2.° Este descenso es más importante —siempre en condiciones basales— en aquellos casos en los que existe una hepatopatía, especialmente en los casos en los que el diagnóstico es de esteatosis o cirrosis.
- 3.° El valor de quimiotactismo obtenido tras la administración de etanol es inferior al valor registrado, para un mismo sujeto, en condiciones basales.

Esta disminución, que no siempre hace alcanzar los valores patológicos a los sujetos con hígado normal es notable en los hepatopatas, a excepción de los cirróticos, que arrojan, ya en condiciones basales, valores muy bajos.

En efecto, los hepatopatas, que en condiciones basales muestran ya una media de quimiotactismo inferior a los etílicos sin hepatopatía, no salen bien parados de la administración de etanol, que hace descender el quimiotactismo a valores patológicos.

Hemos practicado alcoholemia en todos los sujetos con el fin de pretender correlacionar sus valores con los del quimiotactismo. Pero ni siquiera en los casos en los que hemos practicado un estudio seriado de alcoholemia y quimiotactismo hemos hallado una auténtica correlación que pueda ser valorada estadísticamente. Es más, nos ha llamado la atención el hecho de que, en muchos casos, aun en presencia de alcoholemias mínimas, las cifras de quimiotactismo fueran francamente patológicas. Sería como si al organismo le bastara con entrar en contacto con el etanol para que se alterara su función leucocitaria, aun cuando las concentraciones obtenidas en un momento dado fueran imperceptibles.

En cualquier caso, no nos atrevemos a sostener hipótesis de ningún tipo, pues creemos que los discordantes datos obtenidos en las alcoholemias hacen pensar en algún posible defecto de técnica, que invalidaría cualquier resultado.

Hemos intentado también establecer una correlación entre la antigüedad del hábito alcohólico y la función hepática, no obteniendo resultados concluyentes, pues, si bien la mayor parte de hepatopatías se daban en sujetos con más de 15 años de alcoholización, también figuraban hepatopatías entre los alcohólicos recientes, e hígados normotípicos en alcohólicos de más de 30 años de antigüedad.

Los años de alcoholización no mantenían en absoluto una relación con los valores de quimiotactismo comprobados.

De nuestro trabajo concluimos, pues, que el etanol reduce el quimiotactismo leucocitario de un modo directo —in vitro y tras la administración a sujetos voluntarios—, y de un modo indirecto a través de mecanismos aún desconocidos en los individuos alcoholizados. Este último efecto es capaz de mantenerse tras varios días o semanas de abandonar el sujeto su hábito.

Posiblemente uno de los factores que más influyen en la alteración de la función leucocitaria sea la hepatopatía de origen alcohólico que tienen muchos de estos pacientes etílicos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) HOURIHANE, D. O. B., y col.: "Suppression of erythropoiesis by alcohol", *Brit. Med. Jour.*, 1, 86, 1970.
- (2) MC CURDY, P. R., y col.: "Abnormal bonemarrow morphology in acute alcoholism", *The New Engl. Jour. Med.*, 266, 505, 1962.
- (3) MC FARLAND y col.: "Abnormal leukocyte response in alcoholism", *Ann of Int. Med.*, vol. 59, 6, 865, 1963.
- (4) LOURIA, D. B.: "Alcohol e infección", *Triángulo*, vol. 10, 2, 57, 1972.
- (5) CHOMET, B., and BRUCE, M. G.: "Lobar pneumonia and alcoholism: an analysis of thirtyseven cases", *The Amer. Jour. of Med. Sciences*, 76/300, 80/304, Marcha, 1967.
- (6) CORNEA, P.; MARCOVICI, G.: "Correlation entre le traitement de la tuberculose pulmonaire et l'alcoolisme", *Rev. de l'Alcoolisme*, núm. 14 (núm. 2).
- (7) MERRY, J.; MARKS, V.: "Plasma hydrocortisona response to ethamol in chronic alcoholics", *Lancet*, 3, 921, 1969.
- (8) TENNENBAUM, J. I., y col.: "The effect of chronic alcohol administration on the inmune responsiveness of rats", *J. Allergy*, 44, 272, 1969.
- (9) KALANT, H. Z.: "Efectos de los alcoholes a nivel celular", *Arch. Biol. Med. exp. Chile*, suplemento 3, pág. 42, 51, 1969.
- (10) PICKRELL, K. L.: *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1938, 63, 283.
- (11) BARYTON, R. G., y col.: "Effect of alcohol and others various diseases on leukocyte mobilization, phagocitosis and intracellular bacterial killing", *The New Engl. Jour. of Med.*, 282, 3, 123, 1970.
- (12) REBUCK, J. W., and CROWLEY, J. H.: "A method of studying leukocytic functions in vivo", *Ann. New York Acad. Sc.*, 59, 757, 1955.
- (13) PHELPS, P., and others: "Polymorphonuclear leukocyte mobility in vitro. I. Effect of pH, temperature, ethyl alcohol and caffeine, using a modified Boyden Chamber Tecnic", *Arthrit. and Rheum.*, 12, 3, 1969.
- (14) BOYDEN, S.: "The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polimorphonuclear leukocytes", *J. Exp. Med.*, 115, 453, 1962.
- (15) PICKRELL, K. L.: "The effect of alcohol intoxication and other anesthesia on resistance to pneumococal infection", *Bull. John Hopkins Hosp.*, 63, 238, 1938.
- (16) LOURIA, D. B., and ALMY, T. P.: "Susceptibility to infection during experimental alcohol intoxication", *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 76, 10, 1963.
- (17) GOODMAN, L. D., and GILMAN, A.: *The pharmacological Basis of Therapeutics* (ed. 3), New York, Mac Millan, 1965, pág. 150.
- (18) KLEPSEK, R. G.; NUNGESTER, W. J.: *J. Infect. Dis.*, 65, 196, 1939.
- (19) SELIGMANN: *Acta Haematologica*, 35, 338, 1966.
- (20) BRYANT, R. E.; DES PREZ, R. M.; VAN WAY, M. H.; ROGERS, D. E.: "I Effects of alterations in pH, electrolyte, concentration and phagocytosis on leukocyte migration, adhesiveness and agregation", *J. Exp. Med.*, 124, 483, 1966.
- (21) RHOMBERG, W.; SENN, H. J.: "Granulozytäre Funktionsstörungen bei megaloblastären Anämien", *Schweiz. Med. Wochr.*, 100, 1973, 1970.
- (22) PARK, B. H., and others: "Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils", *Lancet*, II, 532, 1968.
- (23) WINDHORST, D. B.; HOLMES, S. B.; GOOD, R. A.: "A newly defined x-linked trait in man with demonstration of the Lyon effecto in carrier females", *Lancet*, I, 733, 1967.