

REPERCUSION ORGANICA DE LA INTOXICACION ALCOHOLICA

M. LABIOS, M. C. SANCHEZ, R. PALOP, M. VALLES, J. NAVARRO,
C. CAMPS, C. PEÑARROJA, C. RODRIGO, M. VALDES y V. ALBEROLA *

RESUMEN

En el presente trabajo se analizan los efectos de la intoxicación alcohólica aguda y crónica sobre diferentes órganos y sistemas. Se reseña un breve recuerdo del metabolismo del etanol, así como el cuadro clínico general del paciente alcohólico y las bases generales del tratamiento.

INTRODUCCION

Un grupo de factores importantes en el desencadenamiento de enfermedades en el hombre está constituido por los agentes químico-tóxicos. El concepto de tóxico es difícil de establecer, ya que depende por un lado de sus propiedades físico-químicas, modalidad de acción y vía de ingreso, y, por otro, de la susceptibilidad individual.

Si acudimos al concepto clásico farmacológico deberíamos definir el tóxico como "sustancia que en cantidades relativamente pequeñas puede producir la muerte o enfermedad del organismo a través de acciones químicas", siendo el mecanismo químico de actuación indispensable en la definición de tóxico. Otro punto importante en la definición es que el efecto nocivo debe ser reproducido regularmente en individuos de una misma especie; según esto las diferentes reacciones alérgicas deben ser excluidas del grupo de las verdaderas intoxicaciones.

Como más aproximada podemos recurrir a la definición de tóxico dada por Starkenstein, cuando afirma que las intoxicaciones son trastornos de la función producidos por materiales físico-químicos que son extraños al organismo o a sus tejidos en cuanto a calidad,

* Cátedra de Patología Médica A, de la Facultad de Medicina de Valencia, Director, profesor M. Valdés Ruiz.

concentración y cantidad. Excluimos por consiguiente los tóxicos endógenos, es decir, aquellos que elaborados por el propio organismo son capaces de producir en sus reacciones metabólicas cuadros intoxicativos.

Obvio es señalar que el efecto nocivo va a depender de numerosos factores, como naturaleza del tóxico, dosis del mismo, vía de entrada y de salida, capacidad de neutralización, etc.

Dentro del gran grupo de sustancias que pueden producir intoxicaciones en el hombre se encuentran el alcohol etílico, tóxico muy difundido debido a los hábitos y costumbres sociales establecidos.

El alcohol genera intoxicaciones y hábitos toxicomaniacos tan extendidos que constituyen uno de los problemas sociales más graves y complejos a nivel mundial. Esta incidencia adquiere gran importancia en nuestro país ya que ocupa, desde largo tiempo y junto con otros países mediterráneos, los primeros puestos en el consumo de bebidas alcohólicas.

La sintomatología de la intoxicación depende esencialmente de la cantidad de alcohol ingerido y de la frecuencia de los excesos, si bien en muchos casos no existe una estricta correlación con las lesiones provocadas en el sujeto. Por ello, y junto con los factores antedichos, hay que considerar igualmente el terreno biológico y psicológico individual.

Clásicamente se distingue el alcoholismo agudo o embriaguez, el alcoholismo crónico y los accidentes llamados subagudos de los alcohólicos crónicos.

Los amplios efectos tóxicos del alcohol sobre el organismo son actualmente mejor conocidos especialmente en lo referente al tracto gastrointestinal, principal lugar de absorción, asimilación y metabolismo.

Es nuestro objetivo en este estudio el análisis de las repercusiones orgánicas generadas en la intoxicación alcohólica, centrándonos en las manifestaciones somáticas patológicas y sin adentrarnos en otros aspectos neuro-psiquiátricos concernientes a otros campos de la medicina.

BREVE RECUERDO DEL METABOLISMO DEL ETANOL

El alcohol ingerido es absorbido principalmente a nivel de la mucosa gastrointestinal con mayor intensidad en estómago, duodeno y yeyuno proximal, siendo en estos dos últimos lugares donde se alcanza una mayor velocidad de absorción. Posteriormente difunde rápidamente por el sistema vascular a todos los tejidos del organismo, en los que se encuentra a concentraciones similares.

El análisis de la curva de alcoholemia, que representa la concentración de alcohol en sangre en función del tiempo, muestra una fase ascendente o de absorción y otra descendente o de eliminación.

La fase absorptiva tiene una duración aproximada de una hora, si bien está en función de diversos factores (dosis, concentración, ayuno, contenido en CO_2 de la bebida, etc.), y se caracteriza por la difusión del alcohol a nivel tisular, a pesar de existir ya desde un principio cierta eliminación, pero tan débil que no afecta la importancia de la absorción.

Todas las sustancias o circunstancias que precipitan el vencimiento del estómago aceleran el proceso absorptivo, ya que en duodeno y yeyuno esta función se realiza a mayor velocidad. Lo contrario ocurrirá cuando se retrase la deplección gástrica.

Llegado a un punto la eliminación iguala a la absorción, dando el acmé de la curva de alcoholemia, observándose a partir del mismo un descenso progresivo por prevalecer la eliminación sobre la absorción. El alcohol se distribuye uniformemente en el líquido extra e intracelular, siendo la concentración alcohólica en los diferentes tejidos proporcional a su contenido en agua. Este equilibrio de difusión aparece igualmente entre la sangre y el aire aspirado, pudiéndose medir de esta forma, aproximadamente, la alcoholemia, mediante el análisis del aire expirado.

En el hígado se inicia el proceso oxidativo del alcohol mediante la alcoholdehidrogenasa, dando lugar a la formación de aldehído acético. Este, a su vez, será oxidado formándose ácido acético y posteriormente acetil coenzima A, que tras las complejas reacciones abocará en los seres aerobios a la producción de CO_2 y H_2O .

En estos procesos oxidativos el H^+ liberado es captado por un receptor de hidrogeniones de la fracción soluble del citoplasma celular, el DPN, que se reduce a DPN —H. El exceso de DPN —H y el consiguiente aumento de la relación entre éste y el DPN inhibe la eficacia del ciclo del ácido cítrico en el interior de la fracción mitocondrial de las células, lo que determina una disminución de la oxidación de los ácidos grasos.

El exceso de hidrogeniones resultante de la oxidación del alcohol es cedido en la reoxidación del DPN —H a DPN a otros sustratos, con la consiguiente transformación del piruvato, procedente del catabolismo de la glucosa, en lactato, síntesis de alfaclícerofosfatos y estimulación de la síntesis de nuevos ácidos grasos a nivel del hígado.

La disminución de la oxidación de ácidos grasos procedentes de la alimentación, el aumento de la síntesis "de novo" de dichos ácidos y la mayor movilización de las grasas periféricas desde sus depósitos

hacia el hígado determinan la acumulación de dichos compuestos en el interior del hepatocito. Por un mecanismo no determinado los ácidos grasos sufren una esterificación a triclicérido, siendo éstos los lípidos que se acumulan en exceso en el hígado del alcohólico.

La producción de acetaldehído origina también una liberación de catecolaminas que provocará vasodilatación periférica y taquicardia.

INTOXICACION ALCOHOLICA AGUDA

La embriaguez es la manifestación exterior de la acción de etanol sobre las células cerebrales. La acción primaria del alcohol sobre el cerebro se ejerce sobre las membranas neuronales y sinápticas. La actividad de las neuronas es estimulada por débiles concentraciones, mientras que tasas más elevadas de alcohol se traducen por depresión de la misma.

La acción tóxica del alcohol es en general pasajera y desaparece cuando la alcoholemia vuelve a la normalidad (embriaguez simple). En ciertos casos la intoxicación etílica aguda adquiere un cariz desacostumbrado dando origen a complejos y variados síntomas (embriaguez complicada).

EMBRIAGUEZ SIMPLE

Tras una fase de excitación cerebral el sujeto intoxicado entra en otra fase de depresión que puede oscilar desde la simple anestesia hasta el coma.

1. Fase de excitación cerebral. Es el período eufórico, caracterizado por excitación psicomotriz, dificultad en la emisión de la palabra y en la marcha. Existe desmesurada autoconfianza, liberándose las inhibiciones y adquiriendo en muchos casos carácter agresivo o colérico. En esta fase el sujeto es consciente y puede recobrar su lucidez ante un estado de peligro.

2. Fase de depresión cerebral. Hay un predominio de la incoherencia, manifestado por un comportamiento automático con gestos groseros, marcha en S, disartria, mirada turbia con miosis y aparición de ideas absurdas.

3. Fase comatosa. A medida que aumenta la concentración de alcohol va poniéndose de manifiesto su acción anestésica. Tras el período de somnolencia el sujeto puede entrar en un coma profundo con arreflexia y midriasis bilateral.

Si la dosis fue excesiva puede llegar a causar la muerte por parálisis de los centros vulvares por colapso, por hipotermia o por asfixia provocada por inhalación de vómitos.

EMBRIAGUEZ COMPLICADA

A) Embriaguez patológica, dentro de esta embriaguez tenemos tres apartados:

1. Embriaguez excitomotriz. Es la forma más frecuente y en ella la crisis aparece, en general, rápidamente tras unos síntomas menores. El paciente está furioso, grita y golpea llegando en ocasiones a morder (embriaguez pseudorrábica). La crisis puede durar varias horas, tras lo que el sujeto entra en un estado de anestesia o de coma.
2. Embriaguez alucinatoria. Hay que diferenciarla de las crisis producidas en el "delirium tremens", aunque existen síntomas comunes, como las alucinaciones auditivas y visuales. Este proceso revela a menudo trastornos psíquicos (celos, envidia...), habituales en los alcohólicos crónicos.
3. Embriaguez delirante. Está caracterizada por cuatro temas fundamentales: autodenunciación delirante, la megalomanía, el delirio de celos y el delirio de persecución. Contrariamente al "delirium tremens", esta forma de embriaguez aparece tras una ingestión masiva reciente, se presenta sin prodromos, es de corta duración y finaliza con un sueño profundo.

B) Hipoglicemia post-alcohólica.

Su aparición se ve favorecida por el ayuno y la alimentación insuficiente. El coma hipoglucémico es profundo, aparece en el período de tres a doce horas tras un consumo elevado de alcohol en sujetos que se encontraban en ayunas o estaban mal nutridos. Generalmente, el paciente retorna a su estado normal tras unas horas.

INTOXICACION ALCOHOLICA CRONICA

El diagnóstico del alcoholismo crónico ha de referirse a la existencia de una dependencia psíquica u orgánica de bebidas alcohólicas, ya que no se puede establecer una correlación válida entre la dosis y duración de la intoxicación y la frecuencia de aparición de los distintos trastornos orgánicos, dada la intervención de factores debidos a la predisposición o labilidad individual.

De ello se deduce que los signos aparentes del alcoholismo crónico no permiten establecer el grado de impregnación alcohólica ni prever en forma alguna el momento, más o menos largo, de aparición de las complicaciones. A pesar de ello, los estudios concernientes a la fisiopatología de las lesiones del alcoholismo crónico conducen a valorar factores generales, metabólicos y carenciales que constituyen cierta unidad dentro del polimorfismo de las afecciones de origen alcohólico.

Si bien el alcohol constituye el tóxico primordial, los productos de su catabolismo y, sobre todo, las perturbaciones metabólicas generales, favorecidas por ciertos trastornos nutricionales con lesiones viscerales, contribuyen a crear complejos fenómenos de auto-intoxicación. Entre los factores actualmente conocidos hay que subrayar el papel tóxico de los productos de degradación incompleta del alcohol, como la perturbación de la glicolisis —especialmente el ácido pirúvico— y la importancia de la carencia vitamínica —particularmente de la tiamina—, así como trastornos de absorción y de nutrición que repercuten recíprocamente según su ciclo patógeno.

Analizaremos a continuación las complicaciones sobre diferentes órganos y sistemas que aparecen como consecuencia de la intoxicación alcohólica crónica.

ACCION DEL ALCOHOL SOBRE DIFERENTES ORGANOS Y SISTEMAS

I. Complicaciones digestivas

HIGADO

La acción del alcohol a nivel del hígado engloba una amplia variedad de formas patológicas que oscilan desde una simple hepatomegalia, con alteraciones principalmente al microscopio electrónico, hasta cirrosis avanzadas y hepatocarcinomas. La naturaleza de la lesión en un individuo determinado depende de una parte de la intensidad y duración de la ingesta alcohólica, y, de otra, de factores no identificados de susceptibilidad intrínseca.

El etanol, incluso en cantidades pequeñas, produce alteraciones subcelulares manifestadas como aumento del retículo endoplásmico liso, probablemente un cambio adaptativo e irregularidades y desorganización de las mitocondrias, indicativos quizás de una alteración tóxica.

La esteatosis hepática, presente en distintos procesos patológicos, viene determinada por el aumento de la síntesis de ácido graso y esterificación a triglicéridos en el hepatocito, así como disminución en la liberación de lipoproteínas y en la oxidación de ácido graso, acumulándose las grasas como finas gotitas o bien formando mayores acúmulos intracelulares, que pueden llegar a romper la membrana celular con la consiguiente formación de quistes grasos. Clínicamente el hígado graso es habitualmente un hallazgo accidental al objetivar una hepatomegalia en un alcohólico. Excepcionalmente la esteatosis puede ser masiva y originar muerte repentina por embolismo graso o acompañarse con colostasis marcada o insuficiencia hepática.

La esteatosis hepática alcohólica es una lesión reversible y la supresión de bebidas etílicas conducen a la completa resolución del cuadro, de lo que se deduce que el hígado graso alcohólico no se acompaña de ningún riesgo de desarrollar cirrosis, pero no podemos sentar un pronóstico favorable con seguridad sin la ingestión alcohólica continua.

Otro grado de lesión hepática viene representado por la esteatonecrosis y hepatitis alcohólica, entendiéndose como tal el hallazgo de necrosis hepatocelular con infiltración celular a nivel de los espacios porta y necrosis y esclerosis alrededor de las nuevas centrolobulillares, con o sin presencia de los cuerpos de Mayor (inclusiones citoplasmáticas u osinófilas irregulares, predominantemente perinucleares y centrozonales). La presencia de necrosis indica propensión al desarrollo de cirrosis, aunque sólo una parte de ellos lleguen a hacerla. El síndrome clínico viene caracterizado por dolor en hipocondrio derecho, con ictericia más o menos intensa, fiebre, leucocitosis y hepatomegalia. La biopsia hepática es diagnóstica y se realizará siempre que sea posible, aunque en ocasiones la existencia de trastornos de la coagulación la puede contraindicar.

El cuadro se puede completar con la aparición de hipertensión portal, con ascitis y hemorragias por varices esofágicas, consecuencia de la compresión sobre la vena centrolobulillar.

La hepatitis alcohólica aguda implica una cierta mortalidad, particularmente si se complica con hemorragia o coma hepático; asimismo puede cronificarse y aparecer además una cirrosis establecida, empeorando su pronóstico.

La cirrosis alcohólica se adscribía al tipo micronodular de L'aenec, pero puede aparecer también una forma micronodular o multilobar, que probablemente representa un estadio evolutivo posterior cuando la ingesta alcohólica ha disminuido o incluso ha cesado. El riesgo de desarrollar un hepatoma es más alto en este grupo de cirrosis, lo que no deja de ser una ironía para el alcohólico reformado.

Actualmente se admite que el alcohol es por sí solo un tóxico directo para el hígado, ya que ha sido probado experimentalmente. Sin embargo, hepatitis y cirrosis ocupan sólo en una proporción de bebedores inveterados (aproximadamente el 30%) y deben existir otros factores como noxas exógenas adicionales, especialmente virus de la hepatitis y predisposición genética.

La hepatitis alcohólica no es reversible después de cesar la ingesta alcohólica y habitualmente progresa el desarrollo de cirrosis, pensándose que el mecanismo de perpetuación y progresión es de base inmunológica aunque no bien conocido. A favor de esta teoría están los hechos de que los niveles séricos de inmunoglobulina están elevados en los pacientes con hepatitis y cirrosis alcohólica, pero no en los que padecen esteatosis. Asimismo se ha encontrado

una disminución de linfocitos T circulantes, demostración de que diversos antígenos hepáticos inducen inhibición de migración de linfocitos en hepatitis, pero no en esteatosis ni en cirrosis.

Un factor importante en la progresión de las lesiones es el metabolismo del colágeno hepático, con estimulación de la fibroplasia. El encinturamiento de los hepatocitos por fibras de colágena altera la nutrición celular y condiciona posteriores lesiones, circunstancias que condicionan posteriores lesiones, circunstancia que condicionan un círculo vicioso. Además, la irreversibilidad del proceso está agravada por una considerable prolongación de la vida media de la colágena. El desarrollo de cirrosis va precedido por la formación de bandas fibrosas que unen los espacios portas con la esclerosis hialina central tan características de la lesión alcohólica.

ESOFAGO

Es bien conocida la existencia de esofagitis crónica en los enfermos alcohólicos motivadas por la reiterada irritación del tóxico sobre la mucosa esofágica. En otros casos estos enfermos pueden presentar el síndrome de Mallory-Weis, consistente en desgarros y fisuras de la mucosa esofágica con hematemesis, surgidas tras vómitos debidos a la gastritis etílica.

La incidencia de carcinoma esofágico es cuatro veces mayor entre alcohólicos que en la población general, no habiéndose establecido la relación etiológica.

ESTOMAGO

El alcohol tiene una acción estimulante sobre la secreción de ácido clorhídrico y gastrina, explicado en parte por su capacidad en altas concentraciones para disminuir la motilidad gástrica, y, en parte, por su acción directa sobre el sistema nervioso central.

La gastritis aguda aparece frecuentemente tras la ingestión de alcohol, siendo también frecuente complicación la hemorragia gástrica por el aumento de la permeabilidad de la mucosa gástrica para los iones hidrógenos. Pueden presentarse, asimismo, episodios reiterados de gastritis adquiriendo carácter de cronicidad.

Se han descrito también numerosos casos de úlcera péptica en estos enfermos crónicos, particularmente úlceras gástricas.

Los efectos del alcohol sobre la mucosa gástrica son revertidos por la abstinencia en un corto período de tiempo.

INTESTINO DELGADO

Tanto el etanol como los déficits nutritivos juegan un papel en la aparición de la mala absorción encontradas en los alcohólicos.

La administración aguda de una sola dosis importante produce cambios histológicos en la mucosa, disminuye la capacidad de absorción y altera la motilidad intestinal.

El alcohol inhibe el transporte intestinal de aminoácidos y de glucosa, probablemente por la disminución de ATP a este nivel como consecuencia del estímulo de etanol sobre la adenociclasa. Interfiere asimismo el transporte del calcio. La administración crónica de etanol se acompaña sistemáticamente de una disminución en la absorción de la vitamina B₁₂, que no se corrige mediante la administración de factor intrínseco ni de extractos pancreáticos. Igualmente se produce disminución en la absorción de folatos, reversible tras la instauración de una dieta normal.

Habitualmente no se encuentran alteraciones de la biopsia intestinal al microscopio óptico. Sin embargo, al microscopio electrónico se encuentran cambios consistentes en alteraciones de las mitocondrias, retículo endoplásmico y aparato de Golgi en alcohólicos crónicos, alimentados por una dieta adecuada.

PANCREAS

El alcohol parece ser peligroso para el páncreas humano sólo después de prolongado consumo. Ello se realiza en virtud del aumento en la secreción pancreática de proteínas sin una paralela elevación en la liberación de agua y electrolitos, lo que conduce a una eventual precipitación de las proteínas hiperconcentradas y formación de tapones proteicos que posteriormente se calcifican.

La presencia de una proteína anormal, lactoferrina, puede favorecer dicha precipitación. El mecanismo por el que los efectos agudos del alcohol sobre el páncreas podrían relacionarse con la pancreatitis crónica no se conoce bien aún.

Estas alteraciones conducirán inevitablemente a la larga a la aparición de esteatorrea.

II. Complicaciones sobre el sistema nervioso

1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Dentro de las encefalopatías alcohólicas existen una serie de puntos comunes dejando a un lado las particularidades que caracterizan cada entidad, tanto desde un punto de vista psiquiátrico, como anatomopatológico y fisiopatológico. En primer lugar los trastornos amnésicos, la confusión mental y la evolución demencial, son más frecuentes que los delirios sistematizados. Las lesiones anatomopatológicas elementales son muy parecidas, difiriendo sólo en su topografía. Fisiopatológicamente corresponde el papel preponderan-

te a la avitaminosis B₁, siendo el alcoholismo un factor determinante, o bien por una carencia de aporte o bien por una carencia de absorción.

Las manifestaciones encefálicas de la intoxicación alcohólica crónica han sido agrupadas en cierto número de entidades anatomo-clínicas: Encefalopatías de Gayet-Wernicke, síndrome de Korsakoff, enfermedad de Marchiafava-Bignami, y posteriormente, esclerosis laminar cortical de Morel.

a) Encefalopatía de Gayet-Wernicke. Como hemos dicho anteriormente, el alcohol no parece desempeñar el único papel determinante, sino que favorece la aparición de una avitaminosis B₁, por lo que es responsable indirectamente de esta encefalopatía, cuya natural carencia es reconocida actualmente por todos los autores.

Junto a las lesiones hemorrágicas de la porción superior del tronco cerebral y de las paredes del tercer ventrículo, se asocia muy frecuentemente una lesión de los cuerpos mamilares y del núcleo dorsal del neumogástrico.

Podemos agrupar los trastornos originados en esta entidad en cuatro apartados fundamentales.

- a) Trastornos psíquicos: el cuadro principal es un estado de confusión mental: desorientación temporo-espacial, indiferencia del enfermo por su estado y desinterés por el mundo exterior. En ausencia de tratamiento estos síntomas evolucionan hasta el coma terminal, con períodos de remisión y agravación.

Asimismo aparecen trastornos del sueño, con insomnio nocturno y somnolencia diurna.

Los trastornos afectivos pueden recordar una manía, alternando períodos de excitación con otros de apatía total y mutismo, siendo en estos casos particularmente importantes las lesiones hipotalámicas.

- b) Trastornos oculares. Aunque considerados durante tiempo como indispensables para el diagnóstico, posteriormente se demostró su inconstancia y carácter tardío.

La parálisis de la musculatura extrínseca del ojo, por lesión nuclear, es más frecuente por afectación del motor ocular externo. Más a menudo se trata de parálisis funcionales, interesando los movimientos asociados. Es rara la afectación de la musculatura intrínseca.

Es frecuente la presencia de un nistagmus, dato que podría constituir un signo precoz. Asimismo aparece un edema papilar que puede ser uni o bilateral.

- c) Trastornos del equilibrio. Se encuentran entre los más pre-

coces en el desarrollo de la sintomatología, consistiendo en marcha ebria y tendencia a la caída hacia atrás, siendo de origen cerebeloso. Si coexiste con polineuritis pueden incrementarse por la importancia de los trastornos de la sensibilidad profunda.

- d) Trastornos del tono. Se trata de una hipertonia, referida tanto a los extensores como a los flexores. En el estadio terminal esta hipertonia puede adquirir un verdadero aspecto de rigidez de descerebración.

Desde un punto de vista anatomopatológico las lesiones elementales se inician por modificaciones vasculares, con dilatación de los capilares que pronto se rompen y se rodean de un anillo hemorrágico. Más tarde se inicia la proliferación endotelial que puede provocar la obliteración de la luz vascular, dando lugar a áreas de infarto.

Las alteraciones parenquimatosas acompañan a las modificaciones vasculares anteriores. En las células se encuentra un núcleo condensado junto a un cicloplasma hipercromático, se puede observar incluso inchazón del citoplasma de las células ganglionares con cromatolisis parcial. Esta atrofia celular va asociada a hiperplasia de los elementos gliales, proliferación glial anárquica, adaptando en diversos puntos un aspecto cicatricial.

Las lesiones son, por regla general, bilaterales y simétricas, predominando en las formaciones grises periependimarias.

b) Síndrome de Korsakoff. Aparece a menudo como secuela de la encefalopatía de Wernicke o de un delirio alcohólico subagudo.

El síndrome viene definido por amnesia retrógrada, desorientación temporo-espacial y la llamada fabulación compensadora con falsos reconocimientos.

Los otros trastornos psíquicos son trastornos del carácter y del humor, del tipo de irritabilidad, pudiendo llegar hasta la oposición violenta, con exaltación eufórica y a veces ansiedad, así como a menudo indiferencia y apatía.

Los síntomas neurológicos son inconstantes, pudiendo faltar la polineuritis.

c) Enfermedad de Marchiafava-Bignani. Está definida por precisas bases anatómicas relacionadas con la necrosis del cuerpo calloso.

Se aproxima a la encefalopatía de Gayet-Wernicke por la existencia de trastorno del tono de la marcha, pero la importancia del déficit psíquico y la aparición de trastornos de la palabra y crisis de epilepsia permiten aislarla como entidad anatomoclínica distinta.

Los trastornos psíquicos confieren a la enfermedad su particular aspecto clínico. El desarrollo del debilitamiento intelectual, progresivo y global, da lugar a la aparición de una demencia profunda, quedando reducido el enfermo a una simple vida vegetativa.

Los trastornos del tono son similares a los de la enfermedad de Gayet-Wernicke, pero a menudo más intensos.

En la mayor parte de las observaciones se mencionan trastornos de la marcha, siendo imposibles la bipedestación sin ayuda, cayendo los enfermos hacia atrás. La marcha es a menudo imposible o se efectúa a pasos muy pequeños.

En algunos casos se han descrito lesiones de la motilidad ocular, siendo ésta transitoria y disociada.

Puede coexistir, asimismo, signos piramidales con los trastornos del tono, cuya semiología recuerda la rigidez y no la espasticidad. Es frecuente la exageración de los reflejos tendinosos, así como la aparición de un Babinsky uni o bilateral. Hasta el presente, es la intoxicación alcohólica crónica la única causa hallada de forma constante, aunque evidentemente es difícil desechar de manera indudable el papel eventual de una carencia, ya que estos enfermos alcohólicos antiguos están sometidos generalmente a un régimen no equilibrado.

Frecuentemente se asocia a la lesión del cuerpo calloso lesiones más difusas, originando casos intermedios o asociados a la encefalopatía de Gayet-Wernicke, o bien a la atrofia laminar cortical de Morel.

d) Esclerosis laminar cortical de Morel: histológicamente se trata de una proliferación de la neuroclía, sistematizada y limitada a la tercera capa de la corteza.

Sin embargo, parece que más frecuentemente, la esclerosis laminar y cortical se asocia a otras lesiones, bien sea la de los cuerpos mamilares en un síndrome de Korsakoff asociado o de lesiones peripendimarias más difusas, extendidas al tronco cerebral, como la que se encuentra en la encefalopatía de Gayet-Wernicke.

Pasamos a describir a continuación diversas afecciones relacionadas también con la intoxicación alcohólica crónica por distintos motivos. Estas son la epilepsia alcohólica, la atrofia cerebelosa, la encefalopatía pro-tocava y los estados delirantes alcohólicos.

1. Epilepsia alcohólica.

La relación entre alcoholismo crónico y epilepsia está en función de dos aspectos fundamentales. De una parte, la comprobada incidencia del alcoholismo sobre la frecuencia de las crisis, siendo ésta mayor que en los abstemios, y en el

desencadenamiento en muchos casos de nuevos paroxismos, en enfermos hasta entonces bien controlados, por los excesos de bebida. De otra parte, han sido muy discutidos los lazos directos de causalidad entre las dos afecciones, aunque diversos estudios han demostrado que la incidencia de epilepsia del adulto sobreviene en alcohólicos en proporción demasiado elevada para ser considerada como mera coincidencia.

La crítica no presenta rasgos particulares, pudiéndose englobar dentro del cuadro de las epilepsias tardías. Al estudio electroencefalográfico aparecen alteraciones difusas, más o menos importantes.

A pesar de lo anteriormente expuesto, a la hora del diagnóstico hay que descartar toda causa posible de epilepsia antes de atribuirla al alcoholismo.

2. Atrofia cerebral alcohólica.

Independientemente de los casos de atrofia cerebral que puedan presentarse en el contexto de los cuadros anteriormente descritos, existe en el curso del alcoholismo crónico un importante número de atrofia cerebrales que escapan a las descripciones precedentes.

El comienzo es progresivo. Aunque en buen número de casos puede descompensarse bruscamente a favor de un nuevo aporte de tóxico o de una infección.

Entre los trastornos psíquicos que aparecen a menudo en primer plano la amnesia es uno de los más constantes. En otros casos la debilitación intelectual progresiva y global puede desencadenar la aparición de un estado demencial. En otras ocasiones es un cuadro depresivo el primero en aparecer.

Los trastornos neurológicos objetivos son mucho más discretos.

El diagnóstico, en ausencia de datos anatómicos, corresponde a la electroencefalografía gaseosa, pudiéndose observar esquemáticamente dos tipos de lesiones: atrofia puramente cortical y dilatación paraventricular.

La presencia de una atrofia importante constituye evidentemente un factor de más pronóstico y, al cabo de un plazo mayor o menor, con motivo en muchos casos de un episodio intercurrente puede sobrevenir una agravación brusca, aun cuando los síntomas clínicos no hayan sido hasta el momento muy importantes.

La supresión de tóxico, un régimen equilibrado y vitamoniterapia B, constituyen las condiciones primordiales para obtener una mejoría o remisión del proceso.

3. Atrofia cerebelosa alcohólica.

Su existencia es mucho más rara en los alcohólicos crónicos comparado con los frecuentes síndromes cerebelosos en el curso de una intoxicación alcohólica aguda.

La autonomía de un síndrome anatomoclínico de atrofia cerebelosa de origen alcohólico es discutida. Con frecuencia aparecen en los antecedentes de los enfermos con episodios de delirio subagudo o de delirium tremens, antes de que aparezcan los signos cerebelosos.

En la mayor parte de observaciones se trata de un síndrome tipo "atrofia cerebelosa cortical tardía", que predomina clínicamente en miembros inferiores y se acompaña de grandes trastornos de la estática.

La existencia de una intoxicación alcohólica antigua y la edad del enfermo, en ciertos casos, es lo que permite plantear el diagnóstico y diferenciar estos casos de las atroflas cerebelosas Idiopáticas, tipo Pierre-Marie, Foix y Alatouanine.

4. Encefalopatía portocava.

Como en las encefalopatías anteriormente descritas, sobre todo, la encefalopatía de Wernicke, el alcoholismo no desempeña más que un papel secundario, no actuando directamente sobre la célula nerviosa, pero siendo el agente que se encuentra con más frecuencia en el origen de esta encefalopatía.

Son necesarias tres condiciones particulares para que ésta aparezca. En primer lugar una disposición anatómica especial, como la anastomosis congénita o adquirida entre el sistema porta y el sistema cava. En segundo lugar la existencia de hipertensión a nivel del sistema porta y, por último, la coexistencia de insuficiencia hepática.

Clínicamente la afección se caracteriza por la aparición de comas recidivantes, en cuyos intervalos pueden persistir síntomas neurológicos del tipo de temblor de actitud y de hipertonia similares a los de la enfermedad de Parkinson.

5. Sistema nervioso periférico.

Las manifestaciones de la acción de la intoxicación alcohólica crónica a este nivel viene representada por las polineuritis alcohólicas, que constituyen las más típicas dentro de la polineuritis tóxicas.

Son del tipo de polineuritis sensitivomotora, atacando electivamente a los miembros inferiores.

a) Caracteres clínicos.

Fase de comienzo. Es muy progresiva, estando dominado el cuadro clínico por trastornos sensitivos subjetivos: hormigueo, adormecimiento y, sobre todo, dolores que aparecen espontáneamente por lo general nocturnos y que el paciente relata como sensación de quemaduras, desgarró, torsión o calambres. Puede adoptar el tipo de dolores fulgurantes que recorren como un relámpago los miembros inferiores.

Fase de estado. En ella el enfermo acude a la consulta por haber adquirido los trastornos toda su amplitud. Estos trastornos pueden ser motores, sensitivos y tróficos.

— Trastornos motores.

Ocasionan alteraciones de la marcha: el "Steppage", el sujeto levanta exageradamente las piernas y las echa hacia adelante, dejando que sus pies caigan pasivamente y toquen el suelo por su parte anteroexterna.

Existe trastorno de la movilidad activa de la flexión dorsal del pie. El enfermo es incapaz de mantenerse sobre los talones, no puede levantar los dedos del pie debido a la lesión del extensor propio y del común. La lesión de los peroneos laterales impide la rotación externa del pie, mientras que la participación del tibial anterior no le permite enderezarlo y en reposo se coloca en equinóvaro.

Esta parálisis bilateral y simétrica se acompaña de hipotonía muscular y evolución de los reflejos aquileos y medioplantares.

— Trastornos sensitivos.

Existe una discreta hipoestesia en la exploración de la sensibilidad superficial. La sensibilidad profunda está más perturbada.

— Trastornos tróficos.

Son precoces e importantes, apareciendo signos de atrofia muscular, enmascarada a veces por adiposis compensadora.

b) Formas clínicas.

El análisis de las distintas formas clínicas que pueden

presentarse está enfocado bajo dos puntos de vista: el primero de ellos en relación con las formas topográficas y el segundo según el predominio de un síntoma determinado.

I. Formas topográficas: son aquellas que presentan lesiones distintas de las de los miembros inferiores:

- a) La lesión de los miembros superiores no es rara, siendo frecuentes una ligera presión parcelar que predomina en los antebrazos y eminencias tenar e hipotenar, siendo la atrofia más importante que el déficit motor.
- b) La lesión de los nervios craneales está encabezada por la del nervio óptico, originando una neuritis óptica retribulbar, manifestada en un principio por modificaciones del campo visual, que procede al descenso de la agudeza visual. Posteriormente existe decoloración de la papila en el fondo de ojo. En su evolución puede llegar hasta la amaurosis con atrofia óptica completa.

Con menor frecuencia puede lesionarse el facial y el neumogástrico, de modo muy accesorio.

II. Formas según el predominio de un síntoma.

Las más importantes son las formas pseudotabéticas o pseudotabes alcohólicas de Dejerine, caracterizada por la asociación a los trastornos sensitivos subjetivos de grandes trastornos de la sensibilidad profunda, pudiendo dar una ataxia por incoordinación.

Asimismo, destaca la forma acrodímica que se caracteriza por la existencia de verdaderos paroxismos nocturnos en los dedos y plantas de los pies, llegando a cianosis e isquemia de dichos dedos.

III. Complicaciones cardíacas

La afectación cardiovascular del alcoholismo crónico puede deberse a las deficiencias alimenticias asociadas (beri-beri) o a una miocardiopatía alcohólica primaria.

Los primeros síntomas de la miocardiopatía alcohólica son disteas y palpitaciones, éstas últimas debidas a la arritmia.

Más tarde aparece insuficiencia ventricular izquierda, caracterizada por cardiomegalia, taquicardia, dis-

vular aórtica, ritmo triple, edema y disminución del volumen minuto cardíaco. Existe sudoración excesiva, sobre todo, por la noche, acompañado de ligera colicitemia y de niveles disminuidos de colesterol y magnesio en suero.

Después de un período de reposo en cama, con abstinencia de alcohol continuada, el paciente que padece una miocardiopatía alcohólica desde hace menos de dos años tiene buen pronóstico. Si continúa tomando cantidades excesivas de alcohol sigue un curso en declive progresivo, con recaídas y remisiones parciales.

Los estudios fisiológicos efectuados demuestran que el alcohol etílico aumenta las necesidades de oxígeno del corazón y el trabajo cardíaco, mientras que reduce el flujo coronario. Hay un aumento de las resistencias periféricas y disminución del volumen sistólico y del volumen/minuto cardíaco, que no responde normalmente al ejercicio.

La afectación mitocondrial, con disminución de las enzimas oxidativas mitocondriales y el consiguiente descenso en la producción de energía contráctil, puede ser un efecto tóxico directo del etanol.

Parece ser que el acetaldehído, el metabolito más importante del etanol, da lugar a la liberación de noradrenalina por el miocardio; tanto los efectos agudos como los crónicos de la ingesta de etanol pueden ser debidos a dicha liberación. Por otra parte, la hipomagnesemia, puede producir los cambios fisiopatológicos, habiendo sido también invocadas otras alteraciones del metabolismo miocárdico.

El tratamiento de la miocardiopatía alcohólica incluye restricción del sodio, dieta con suplemento de vitamina B, abstinencia de alcohol, digital, diuréticos y anticoagulantes para prevenir las tromboembolias, recomendándose igualmente el reposo prolongado en cama.

Desde hace muchos años se describe una miocardiopatía en personas que beben cantidades importantes de cerveza, no sabiendo bien si las alteraciones cardiovasculares están relacionadas con la hiperbolemia, las deficiencias alimenticias o los

cardiopatía posiblemente "tóxica" entre los bebedores de cerveza, coincidiendo este hecho con la adicción de sulfato de cobalto a dicha bebida. La intoxicación por cobalto produce disminución de la contractilidad miocárdica, edema intersticial y derrame pericárdico. Las cantidades de cobalto existente en la cerveza eran subtóxicas, pero el corazón alcohólico puede ser más sensible que el normal al cobalto.

IV. Complicaciones musculares.

En los últimos años se ha prestado atención a diversas alteraciones de los músculos esqueléticos que parecían de naturaleza primaria y que aparecen en asociación con el alcoholismo crónico.

Un tipo de síndrome miopático, que puede ser generalizado o focal, se caracteriza por la instalación aguda de dolor intenso y edema de los músculos acompañados de mioglobinuria, lesión renal e hipopotasemia en casos graves. Otro tipo se caracteriza por el desarrollo subagudo de debilidad y atrofia del miembro proximal y de los músculos de la cintura, sin dolor local o edema y sin datos de polineuropatía, y con cambios miopáticos en el electromiograma y enzimas del suelo. La fuerza del músculo es restaurada lentamente en estos enfermos tras la abstinencia del alcohol y la mejoría de la nutrición.

V. Complicaciones hematológicas.

En la intoxicación alcohólica crónica se origina una disminución en la hematopoyesis debida a déficit dietético y efectos tóxicos sobre la médula.

La alteración en la absorción de vitamina B₆ y de ácido fólico pueden provocar la aparición de una anemia carencial megaloblástica. Estos enfermos pueden presentar, asimismo, anemia hemolítica asociada a ictericia etílica con esteatosis hepática e hiperlipemia con hipercolesterinemia, constituyendo el síndrome de Zieve. El hígado es grande y palpable, sin que exista bazo hipertrófico notable. La hemólisis se descubre por la anemia con reticulocitosis e hipersideremia. No se conoce bien su mecanismo, suponiéndose obedece a que la hepatopatía grasa

CUADRO CLINICO GENERAL DEL PACIENTE ALCOHOLICO

El aspecto del alcohólico se revela en ocasiones por la rubicundez de su rostro y la frecuencia con que se aprecian en el mismo telangectasis, acné rosácea y rinofima. Las conjuntivas están crónicamente irritadas y los ojos tienen aspecto lagrimoso.

El temblor muscular y la incoordinación motriz, que se revelan durante la marcha, completan el cuadro.

Es frecuente la gastritis (pituitas matutinas), la esteatosis hepática con posible aparición de cirrosis, la miocardiosis esclerógena y la atrofia de las células germinales del testículo con infertilidad.

Los síntomas neurológicos y psíquicos son consecuencia de avitaminosis y de lesiones cerebrales (encefalopatía carencial etílica) con reacción gliovascular, focos de necrosis y lesiones neuronales. El reparto de estas lesiones determina ciertos tipos anatomoclinicos ya descritos en el apartado anterior.

La deficiencia de piridoxina, comprobada por la prueba del triptófano, es motivo de convulsiones y parestesia y la hipomagnesemia (excreción elevada por la orina por depresión de la resorción tubular), de temblor y contracciones musculares.

Al consumo excesivo de aneurina y otras vitaminas del complejo B cabe imputar la polineuritis alcohólica que, al localizarse en las extremidades inferiores, configura el cuadro de pseudotabes alcohólica. Cuando a la polineuritis se suma un estado de confusión con amnesia manifiesta, nos encontramos en presencia de la llamada psicosis polineurítica de Korsakoff. Los estados mentales del alcoholismo crónico son complejos y además del síndrome de Korsakoff cuentan el delirium tremens, la alucinosis, el delirio sistematizado y la demencia.

El delirium tremens puede ser desencadenado por diversos motivos: nutrición deficiente, abstinencia de alcohol, traumatismo, etcétera... Se trata de un delirio alucinatorio de tipo onírico y contenido terrorífico, en el que son frecuentes las zoopsias y las alucinaciones liliputienses. La duración es de horas o días y termina en un sueño profundo y reparador, tras el cual el sujeto tiene un recuerdo nebuloso de lo ocurrido. La alucinación y el delirio sistematizado, a menudo en forma de celos, conducen a la demencia con descenso irreversible del juicio.

TRATAMIENTO

En los casos leves no es necesario tratamiento alguno. La degradación del alcohol en el organismo conduce a la recuperación en

algunas horas. Basándose en este hecho se han probado diversas sustancias con el fin de intentar acelerar el metabolismo del alcohol, pero los resultados obtenidos no alcanzan niveles realmente eficaces.

El tratamiento básico, en estos casos, es el reposo acompañado de reposición de líquidos si fuese necesario. El uso de analgésicos y, sobre todo, sedantes es, a menudo, más perjudicial que beneficioso. En todo caso se puede recurrir a la administración de un analéptico de acción central, por ejemplo, cafeína, en forma de café fuerte, o por vía intramuscular, a dosis de 500 miligramos, de un preparado de cafeína y benzoato sódico.

El tratamiento de la fase comatosa es en general mucho más complejo. Durante tiempo se emplearon sedantes, como los barbitúricos, cloral e incluso morfina. Actualmente esta costumbre está en vías de desaparición, dado el mejor conocimiento de las dependencias recíprocas que existen entre estas drogas y el alcohol.

Mayor importancia adquieren descubrir la posible existencia de una hipoglicemia o un traumatismo que hagan modificar la terapia. Asimismo, se debe establecer el diagnóstico diferencial etiológico para descartar otras posibles causas de coma, tales como el diabético, hemorrágico, meníngeo y diversas lesiones cerebrales.

Es necesario desde un principio asegurar la correcta permeabilidad de las vías aéreas, llegando a la intubación o traqueotomía si la persistencia de trastornos respiratorios así lo indicaren. De igual forma, hay que prevenir la posible aspiración de contenido gástrico, originado por los vómitos, hecho que puede complicar el estado del enfermo e incluso entrañar su muerte; por eso debe evitarse el lavado gástrico.

En los trastornos respiratorios el CO_2 al 5 % puede ser estimulante eficaz.

Hay que eliminar en lo posible la aparición de complicaciones como el hematoma subdural, neumonía, meningitis, desfallecimiento hepático, hemorragia gastrointestinal y las fracturas.

Sabiendo que es imposible determinar cuándo se van a desarrollar las complicaciones secundarias a la abstinencia, sobre todo, el delirium tremens, se recomienda instaurar de rutina un tratamiento profiláctico. A este efecto ciertos tranquilizantes como el Librium son muy eficaces. La avitaminoterapia (B_1 , B_6) intramuscular o en solución intravenosa es asimismo una terapia de elección.

En la embriaguez patológica se requiere el empleo de tranquilizantes como el diazepam o el clordiazepóxido. La clorpromazina y el meprobamato son progresivamente abandonados; el primero, a causa de su posible acción sobre el hígado, y, el segundo, por la

facultad de poder originar dependencia física. El empleo de barbitúricos está contraindicado por la dependencia recíproca que existe entre ellos y el alcohol, como hemos dicho anteriormente.

La mayor parte de los síntomas físicos pueden ser detenidos con las siguientes medidas terapéuticas:

A) SEDACION

Siendo un dato constante el estado ansioso de estos enfermos el beneficio producido por los tranquilizantes será considerable. La elección de los mismos estará en función de conseguir una débil depresión respiratoria y cardiovascular. A este fin se utiliza el clordiazepóxido, incluso, preferentemente el diazepam a causa de su poca acción sobre la respiración y la tensión arterial.

B) SULFATO DE MAGNESIO

Su empleo es preconizado debido a su acción sobre el encéfalo, combatiendo el edema cerebral y deprimiendo el sistema nervioso central. Se le reconoce igualmente una ligera acción curarizante y anestésica local a nivel de los nervios periféricos.

C) VITAMINA B

Las vitaminas B se añaden a la solución, a menos que sea ella misma un complejo vitamínico.

D) HIDRATACION

Debe reforzarse la absorción de líquidos. Si las necesidades del paciente lo requieren se administra por vía intravenosa, acompañado de importante ingestión de líquidos en forma de zumos de fruta.

E) VITAMINA C

El ácido ascórbico se administra a razón de 100 mgs. "per os".

F) NIACINAMIDA

Si existen manifestaciones músculo-espásticas el aporte de 100 miligramos de niacinamida puede aportar cierta mejoría.

G) SOMNIFEROS

En todos los casos es necesario conseguir que el enfermo duerma suficientemente. Los barbitúricos deben ser poscritos por razones evidentes. Tampoco se apoya el empleo de tranquilizantes demasiado potentes a causa del efecto perceptible por el paciente, similar al estado de embriaguez.

La asociación clorpromazina y prometazina es generalmente eficaz.

H) PROMAZINA

En cuadros de grandes agitaciones habrá que utilizar promazina por vía intravenosa. Es necesario verificar el estado coronario y la tensión arterial del paciente mientras dure la inyección, la cual debe realizarse muy lentamente.

Mientras que el peligro potencial de los trastornos originados por la abstinencia esté descartado, se administrará al paciente un tratamiento de sostén. No es necesario destacar que el equilibrio hidroelectrolítico debe ser mantenido. El empleo de ACTH y cortisona no parece indicado.

La vitaminoterapia B compleja es fomentada por razones evidentes. En cuanto a los ansiolíticos, a menudo necesarios, es preferible el uso de los neurolépticos.

Los pacientes presentan a menudo estados depresivos, endógenos o exógenos, por la que se pueden prescribir antidepresores que ejercerán un efecto beneficioso.

Finalmente, y ante la imposibilidad de realizar la extensa exposición que requeriría el tratamiento de las complicaciones físicas originadas en la intoxicación alcohólica, exponemos brevemente la conducta terapéutica a seguir cuando dichas complicaciones se presentan.

1. GASTRITIS

El tratamiento es esencialmente sintomático. Se iniciará con alimentación exclusivamente líquida. Si el paciente presenta náuseas se puede utilizar dimenidrate. Los gels alcalinos son igualmente eficaces. A medida que vaya aumentando la tolerancia del paciente, se administran alimentos no irritantes en forma progresiva hasta alcanzar una alimentación normal.

2. ESTEATOSIS

Una dieta apropiada, rica en prótidos y pobre en lípidos debe ser prescrita.

Además es necesario emplear complejos vitamínicos que comprendan las del grupo B.

3. CIRROSIS

Mientras se alcanza la fase hipertrófica y el hígado se torna deficiente, la dieta debe ser aún más específica: 100 gramos de proteínas, 375 gramos de H. de C. y 100 gramos de lípidos.

Si persiste la ascitis, resulta más eficaz restringir la sal a cantidades inferiores a 1 gramo y los líquidos aproximadamente a 2'500 mililitros por día.

En caso de complicaciones más graves el paciente debe ser controlado en un centro más especializado.

4. POLINEURITIS

Una dieta rica en proteínas, junto con vitaminoterapia B, con la base del tratamiento.

Si existen impotencias funcionales será necesario iniciar la rehabilitación del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- BACARDI, R.; RUBIES, J.; LATORRE, F.; MAS, C., y CAÑADAS, E.: "Esteatosis hepática alcohólica y su transformación en cirrosis hepática", *Rev. Clin. Esp.* 121, 301, 1971.
- BECKETT, A. G.; LIVINGSTONE, A. V., y HILL, K. R.: "Acute alcoholic hepatitis", *Brit. Med. J.* 2, 1.113, 1963.
- BOUDREAU, A., et cols.: *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*, Paris, 37.398 A. 10, 5, 1976.
- BRIDGEN, W.: "Uncommon myocardial disease. The conormary cardiomyopathies", *Lancet*, 2, 1.243, 1957.
- DAVIDSON, C. S.: "Alcoholic hepatitis", *New Engl. J. Med.*, 284, 1.378, 1971.
- DENIKER, P.; LOO, M., et ZARIFIAN, E.: "Confusions Mentales d'origine alcoolique", *La revue de Médecine*, 27, 5, Juillet 1971.
- DIMAGNO, E. P.; MALAGELADA, J. R., GO, V. L. W.: "Relationship between alcoholism and pancreatic insuficiency", *New Eng. Jour of med.*, 228, 813, 1973.
- EVANS, W.: "Alcoholic cardiomyopathy", *Ann. Heart J.* 61, 556, 1961.
- EVANS, W.: "Alcoholic myocardiopathy", *Progr. Card. Dis.* 7, 151, 1964.
- FERRANS, V. J.: "Alcoholic cardiomyopathy", *Ann. J. Med. Sc.* 252, 89, 1966.
- GALANBOS, J. T.: "Alcohol and liver disease", *Amer. J. Dig. Dis.* 14, 477, 1969.
- GREEN, J.; MISTILIS, S., y SCHIFF, L.: "Acute alcoholic hepatitis", A. Clinical study of 50 cases. *Arch. Intern. Med.* 112, 67, 1963.
- HARDISON, X. G., y LEE, F. I.: "Prognosis in acute liver disease of the alcoholic patienys", *New. Engl. J. Med.* 275, 61, 1966.
- HARINASUTA, U.; CHOMET, B.; ISHAK, K., y ZINNERMAN, H. J.: "Steatonecrosis Mallory body type. *Medicine*, Baltimore, 46, 141, 1967.
- HARRISON y cols.: *Medicina interna*. Tomo 1, 4.ª ed. 1973. "La Prensa Médica Mejicana".
- KERR, A.: "Myocardiopathy, alcohol and perycordyal effusion", *Arch. Int. Med.* 119, 617, 1967.
- KESTELOOT, H.; TERRY, R.; BOSMANS, P.; JOOSENS, J. V.: "Alcoholic perimyocardiopathy", *Acta Cardiol*, 21, 341, 1966.
- KREMER, A.: "Hepatopatía alcohólica", *Rev. Clin. Esp.* 133, 521, 1974.

- LEEVY, C y BAKER, H.: "Deficiencias nutritivas en las enfermedades del hígado", *Clin. Med. U.S.A.* 467, 1970.
- LENBERG, A.: "Alcohol y sus efectos sobre el hígado", *Rev. Fisiopat. y Terap. Clin.* 3, 177, 1971.
- LIEBER, CH. y RUBIN, E.: "Ethanol. A. hepatotoxic drug", *Gastroenterology*, 59, 642, 1968.
- LIENDEBAUM, J.; SHEA, N.; SAHA, J. R.; LIEBER, C. S.: "Mechanism of alcohol induced malabsorption of vitamin B₁₂", *Gastroenterology*, 64, 762, 1973.
- MEZEY, E.: "Intestinal function on chronic alcoholism", *Ann. of The New York Acad. of Sci.* 252, 215-227, 1975.
- MIHAS, A. A.; BULL, D. M.; DAVIDSON, C. S., 1 cols.: "Mediated immunity to live in patients with alcoholic hepatitis", *Lancet* 1, 951, 1975.
- PAGUIRIGAN, A., y LEFKEN, E. B.: "Central pontine myelinosis", *Neurology Minneapolis* 19, 1.007, 1969.
- PORTA, E. y HARTCROFT, N. S.: "Alcohol y daño hepático", *Medicina*, 23, 212, 1969.
- POPPER, H.: "Patología de la cirrosis hepática", *Med. Clin. Argent.* 98, 28, 1968.
- PRAXIS MEDICA. Tomo VII: "Neurología-psiquiatría", Editorial Sociedad Nómima, *Praxis Médica*, Madrid, 1972.
- REIR, N. C. R. W.; BRUNT, P. W.; BIAS, W. B.; MADDREY, W. C.; ALONSO, B. A.; IBER, F. L.: "Genetic characteristic and cirrhosis a controlled study of 200 patients", *Brit. Med. Jour.* 2, 463, 1968.
- REYNOLDS, T. B. y EDMONDSON, H. A.: "Alcoholic hepatitis", *Ann. Intern. Med.* 74, 440, 1971.
- RUBIN, E.; LIEBER, C. S.: "Relation of alcoholic liver injury to cirrhosis", *Clinics in gastroenterology*, 4, 247, 1975.
- SARLES, H.: "Alcohol and the pancreas", *New York Acad. of Scien.*, 252, 171, 1975.
- SETTELBERGER, F. and GROSS, H.: "Zur Neuropathologie des Alkoholismus Ar-meits", *Uber Alkoholis.* Wien, 12, 1962.
- TERES, J.; BRUGUERA, N. y RODES, J.: "Hepatitis aguda alcohólica", *Med. Clin.* 61, 1973.
- VICTOR, M.; ADAMS, R., y COLLINS, G.: "The Wernicke-Korsakoff syndrome: A Clinical and pathological study of 245 patients, 82 with postmortem eximination", *F. A. Davis Company*, Filadelfia, 1970.
- VICTOR, M.: "The role of alcohol in the production of seizures", *Epilepsi. Mod. Prob. Pharmacopsychiat*, 4, 185, 1970.
- WALTON, B. E.; SHAPIRO, H.; YEUNG, T.; WOODWART, E. R.: "Effect of alcohol on pancreatic duct pressre", *Ann. Jour. of Surg.* 31, 142, 1965.