



TEMA 3

Clínica orgánica del alcoholismo

Benjamín Climent Díaz

INTRODUCCIÓN

Entre el numeroso espectro de patología orgánica relacionada con el excesivo consumo de alcohol podemos dividir en aquellas que están ocasionadas parcialmente por el alcohol como las que afectan al sistema nervioso central y periférico, hepatopatías y pancreatopatías, aquellas condiciones en que el alcohol presenta un efecto nocivo como el embarazo, y patologías en donde el alcohol puede jugar un rol importante y que afectan a múltiples campos como la traumatología, nutrición, oncología, etc. A continuación se exponen las principales patologías orgánicas relacionadas con el consumo excesivo de alcohol.

INTOXICACIÓN ALCOHÓLICA AGUDA

La intoxicación etílica aguda es el trastorno relacionado con el alcohol más frecuentemente atendido en los servicios de urgencias, afectando no solamente a adultos sino también a adolescentes. Los criterios para su diagnóstico incluyen: ingesta reciente de alcohol; cambios psicológicos o en la conducta durante la ingesta de alcohol o inmediatamente después, incluyendo conducta sexual inapropiada, agresividad, incapacidad de realizar actividades laborales y sociales, labilidad del estado de ánimo, alteraciones cognitivas; y uno o más de los siguientes signos: alteración de la

TABLA 3-1 Principales manifestaciones clínicas en la intoxicación aguda alcohólica según la concentración sanguínea de alcohol

CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE ALCOHOL	EFECTOS CLÍNICOS
20-50 mg/dl (4,4-11 mmol/l)	Disminución de la coordinación motora fina.
50-100 mg/dl (11-22 mmol/l)	Alteración del juicio y la coordinación.
100-150 mg/dl (22-33 mmol/l)	Ataxia, hiperreflexia, prolongación del tiempo de reacción, cambios en el humor, alteraciones de la conducta.
150-250 mg/dl (33-55 mmol/l)	Letargia, disartria, hipotermia, amnesia, diplopía, náuseas y vómitos.
300 mg/dl (66 mmol/l)	Coma en el bebedor no habituado.
400 mg/dl (88 mmol/l)	Depresión respiratoria, coma, muerte.

coordinación, *nistagmus*, disartria, marcha inestable, dificultad de atención y déficit en memoria, estupor o coma; síntomas que no pueden ser atribuidos a otras patologías médicas ni trastornos mentales.

Diferentes factores pueden influir en la severidad de la intoxicación alcohólica aguda, entre los que destacan: cantidad de alcohol ingerido, peso corporal, tolerancia al alcohol, concentración de alcohol de las bebidas ingeridas y el tiempo de ingesta de alcohol.

La sintomatología puede relacionarse con la concentración sanguínea de alcohol. En pacientes que no abusan del alcohol, los efectos de la intoxicación etílica son relativamente más predecibles. Por el contrario, los efectos en los individuos consumidores crónicos de alcohol son impredecibles y pueden demostrar poca evidencia clínica de intoxicación aunque sus concentraciones sanguíneas sean mayores a 400 mg/dl.

Entre los pacientes que no abusan habitualmente, los signos clínicos más frecuentemente asociados con

concentraciones sanguíneas específicas son las que se muestran en la **TABLA 3-1**

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación alcohólica y las posibles complicaciones son debidas al efecto del alcohol sobre los diferentes órganos. Entre los más importantes se encuentran los cardiovasculares incluyendo taquicardia, vasodilatación peri-

férica y depleción de volumen que pueden contribuir a la hipotermia e hipotensión. La depresión respiratoria es el principal riesgo vital en la intoxicación alcohólica. Otros problemas respiratorios son la disminución del aclaramiento mucociliar y el riesgo de broncoaspiración y neumonía. Los efectos gastrointestinales incluyen náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal por gastritis aguda o pancreatitis aguda. La intoxicación alcohólica aguda puede producir una hepatitis aguda en pacientes con hepatopatías crónicas por alcohol o con historial de abuso crónico. A nivel metabólico la intoxicación alcohólica aguda es capaz de producir hipoglucemia, hipokaliemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipocloremia, hipoalbuminemia y acidosis láctica.

La cetoacidosis es probablemente debida a la inhibición de la oxidación de ácidos grasos y se caracteriza por un aumento del *anion gap* y de la concentración de ácido betahidroxibutírico, contribuyendo a la misma el ayuno, los vómitos y la deshidratación (McGuire y cols. 2006).



No hay que olvidar que la intoxicación etílica aguda puede estar asociada a gestos autolíticos y está presente en muchas patologías psiquiátricas atendidas en los servicios de urgencias como trastornos de personalidad, personalidad antisocial y trastornos afectivos. Además, el riesgo de accidentes, traumatismos y delitos se encuentran incrementados en la intoxicación etílica aguda. También hay que tener en cuenta la posibilidad de intoxicaciones por múltiples sustancias, ya que el policonsumo es frecuente sobretodo en población joven. Esto condicionará los cuadros clínicos que presentarán los pacientes en los servicios de urgencias.

En algunos pacientes la intoxicación etílica aguda cursa con un estado de excitación con heteroagresividad importante que finaliza con sueño espontáneo o inducido, presentando amnesia del episodio. Se conoce con el nombre de intoxicación patológica y en muchos casos no hay dependencia a alcohol ni historial de daño neurológico, considerándose que es una reacción idiosincrásica al consumo de alcohol.

El diagnóstico de la intoxicación etílica aguda se basa en la anamnesis, que puede ser dificultosa por el estado clínico del paciente y la exploración física que debe incluir valoración de signos vitales, estado de hidratación, signos relacionados con un abuso crónico de alcohol (telangiectasias, eritema palmar, atrofia muscular, arañas vasculares, etc), exploración cardiorespiratoria, abdominal y neurológica básica. La determinación de la alcoholemia es importante pero no se correlaciona necesariamente con la clínica. Es necesaria la realización de hemograma, bioquímica básica con glucosa, función renal, electrolitos, amilasa,

transaminasas y tóxicos en orina. La determinación de gasometría y osmolaridad o el cálculo del *anion gap* y *osmol gap* vendrán supeditados a la sospecha de alteraciones del equilibrio ácido-básico o la ingesta de alcoholes más tóxicos como el metanol.

Como exploraciones complementarias básicas la realización de radiografía de tórax y electrocardiograma son recomendables. La realización de otras exploraciones vendrá condicionada por las manifestaciones clínicas (ecografía abdominal, TAC, etc).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con diferentes patologías entre las que destacan: intoxicaciones por otras sustancias (otros alcoholes, otras drogas de abuso, monóxido de carbono, psicofármacos), alteraciones metabólicas (encefalopatía hepática, hipoglucemia, cetoacidosis diabética, uremia), enfermedades infecciosas (sepsis, meningoencefalitis), neurológicas (convulsiones, accidentes cerebrovasculares, encefalopatías), traumatismos (cráneoencefálicos, hematoma subdural), patologías tiroideas, etc.

Es muy importante no olvidar que el paciente con una intoxicación aguda alcohólica puede presentar concomitantemente otras patologías relacionadas o no con el abuso de alcohol. Una correcta valoración del paciente permitirá su diagnóstico. El limitar la asistencia sanitaria urgente (diagnóstico y tratamiento) en estos pacientes al problema de la intoxicación alcohólica aguda con un alta temprana del servicio de urgencias puede conducir a pasar por alto la presencia de otras patologías graves que pueden poner en riesgo la vida del paciente (neumonías, hemorragias cerebrales, etc.).

El manejo del paciente con una intoxicación alcohólica aguda pasa por una adecuada estabilización de las manifestaciones clínicas que presente en la asistencia urgente (Vonghia, 2008). Es necesario un adecuado control de la vía aérea por la posible depresión de la función respiratoria y para evitar broncoaspiraciones. En algunos casos es necesaria la ventilación mecánica.

La canalización de una vía venosa periférica y la administración de fluidos intravenosos y suplementos vitamínicos (tiamina, piridoxina) es el tratamiento inicial que debe emplearse. La corrección de las deficiencias de electrolitos se realizará según los resultados de las determinaciones analíticas. No suele ser necesaria la administración de bicarbonato sódico en la cetoacidosis alcohólica, corrigiéndose habitualmente con fluidos y glucosa. La realización de hemodiálisis o diálisis peritoneal no se recomienda excepto en casos de niveles muy altos de alcohol (>5 g/l) y persistentes alteraciones metabólicas graves a pesar del tratamiento convencional. No hay estudios controlados que demuestren la mejora de la supervivencia.

Como regla general, todos los pacientes intoxicados deben tener una determinación de glucosa, seguido de una infusión de dextrosa si hay presencia de hipoglucemia. Los pacientes que se presentan en estado de coma secundario a la intoxicación deben recibir al menos 100 mg de tiamina intravenosa junto con dextrosa para prevenir o tratar la encefalopatía de Wernicke.

El uso de otros tratamientos dependerá de las manifestaciones clínicas que presente el paciente y

comorbilidades: antieméticos si presenta vómitos, analgésicos y antipiréticos, oxigenoterapia, BZD o neurolepticos si presenta agitación psicomotriz, calentamiento físico ante hipotermia, etc. Algunos pacientes pueden presentarse con alteración del sensorio, agitados, violentos o poco colaboradores. En estos casos, el uso de sedación química podría ser necesario para prevenir que el paciente se dañe a sí mismo o a otros. Las BZD y los antipsicóticos son frecuentemente usados en estos pacientes, pero con precaución, ya que pueden empeorar la depresión respiratoria causada por el alcohol.

En el caso de intoxicación etílica en mujer embarazada, además de lo expuesto anteriormente, deberemos confirmar la edad gestacional, ya que un feto viable puede modificar la actitud clínica. La ecografía y la ecografía *doppler* nos aportarán información sobre el latido fetal, perfil biofísico fetal, estimación de la semana de gestación, estado de la placenta. La realización de una cardiotocografía externa continua es recomendable ya que se han descrito casos de taquicardia fetal, deceleraciones tardías e incluso parada fetal. Se considerará la cesárea electiva en caso de ausencia de latido fetal o signos de sufrimiento fetal (Silva, 1987; Fischer, 2003). Toda embarazada atendida por una intoxicación alcohólica requiere de un seguimiento estrecho del embarazo y una derivación urgente a los dispositivos asistenciales especializados.

Todos los pacientes atendidos en cualquier servicio de urgencias, tanto extrahospitalario como hospitalario, por una intoxicación alcohólica aguda, deben ser valorados para detectar la presencia de abuso crónico

o dependencia al alcohol. Esto es importante para poder realizar una intervención sobre la conducta de abuso de alcohol y los riesgos para la salud, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes y para prevenir la aparición de un síndrome de privación a alcohol en pacientes con dependencia en las horas siguientes a su asistencia, con el consiguiente riesgo de complicaciones y la necesidad de un adecuado tratamiento. En caso de detectar un problema relacionado con el abuso de alcohol, al alta el paciente debe ser derivado al dispositivo asistencial específico (unidades de alcoholología, unidades de conductas adictivas, etc.) y a la consulta especializada correspondiente (Medicina Interna, AP, Digestivo, Neurología, Pediatría, etc.).

SÍNDROME DE DEPRIVACIÓN A ALCOHOL

La aparición no planificada del síndrome de privación a alcohol sucede al cesar abruptamente su consumo o bien al disminuir la cantidad por cualquier causa tras periodos prolongados de tiempo con ingestas excesivas, en los cuales se podrá hallar niveles de alcohol en sangre detectable. Los pacientes con dependencia a alcohol pueden presentar inicio de síntomas de privación matutinos, tras el período de descanso nocturno, que cesan con el reinicio del consumo. En los pacientes con dependencia alcohólica que ingresan en un hospital por patologías agudas médicas, quirúrgicas o psiquiátricas existe un riesgo importante de aparición de un síndrome de privación a alcohol. Es necesario evaluar al ingreso hospitalario la probabilidad

de aparición para realizar el tratamiento de prevención. Este síndrome de privación no planificado se puede iniciar de forma imprevista, con sintomatología que puede confundirse con otros cuadros clínicos y con una gran repercusión en la evolución clínica con un incremento de la morbimortalidad. (Chang y cols., 2001). La aparición no planificada de un síndrome de privación a alcohol es una complicación aguda que requiere de un manejo específico con una estrecha vigilancia médica.

La ingesta crónica de alcohol produce un aumento de la actividad GABA (ácido gamma-aminobutírico), que es el mayor neurotransmisor inhibitorio, conduciendo a una reducción de la actividad neuronal responsable de los efectos sedantes del alcohol (incoordinación motora, deterioro cognitivo, etc). Esto conllevará a una reducción en la función de los receptores GABA. El cerebro se habituará a la ingesta crónica de alcohol y serán necesarias cada vez mayores cantidades de alcohol para tener los mismos efectos sedantes. La ingesta crónica de alcohol producirá una regulación al alza de los receptores para el NMDA (N-metil-D-aspartato). La reducción abrupta en la ingesta crónica de alcohol producirá un predominio de la actividad excitatoria del sistema NMDA sobre el GABAérgico, provocando la aparición clínica del síndrome de privación (Rogawski, 2005).

El síndrome de privación a alcohol puede empezar en periodos tempranos de entre 6 y 12 horas tras cesar o disminuir el consumo y cursa con ansiedad, irritabilidad, inquietud, insomnio, temblores, sudoración, náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión, cefalea

moderada e hiperpirexia. Los pacientes habitualmente se encuentran coherentes, pero pueden presentar moderado deterioro cognitivo. Los síntomas alcanzan un máximo entre las 10 y 30 horas poscesación y persisten varios días (Blondell, 2005). Este cuadro puede resolverse en unas 72 horas o bien progresar con mayor agitación, diaforesis y temblores, con anorexia, náuseas, vómitos y diarrea, taquicardia e hipertensión arterial. Puede haber un estado confusional con alucinaciones visuales o auditivas y crisis convulsivas. Las crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas (*rum fits*) pueden ocurrir en las primeras 12 a 48 horas, siendo raras posteriormente. Aparecen en un 10% de los pacientes en privación de alcohol y habitualmente en pacientes con historial crónico de abuso de alcohol. Normalmente son simples, pero pueden ocurrir en grupos de 2 o 3 (Brathen, 2005). La presencia de status epiléptico no se asocia al síndrome de privación a alcohol y obliga a descartar otras patologías (infecciosas, lesiones ocupantes de espacio cerebrales) o dependencia de otras sustancias como las BZD. Si no son tratadas adecuadamente, progresan hacia un *delirium tremens* en un tercio de los casos. Las alteraciones perceptivas, ilusiones y alucinaciones visuales y auditivas que característicamente producen estados de temor, pueden desarrollarse en los casos graves y durar hasta 5 o 6 días.

La alucinosis alcohólica no es equivalente a *delirium tremens*. La alucinosis alcohólica cursa con alucinaciones que se desarrollan dentro de las primeras 12-24 horas de abstinencia, siendo las visuales las más frecuentes. Se diferencian del *delirium tremens* en que en la alucinosis alcohólica el sensorio está conservado y las constantes vitales son normales.

El *delirium tremens* ocurre infrecuentemente en los pacientes con síndrome de privación a alcohol, habiéndose descrito su presencia entre un 5 y 12% de los pacientes con dependencia a alcohol (Schuckit MA, 1995; Yost DA, 1996). Usualmente se inicia tras 72-96 horas poscesación del consumo y se caracteriza por agitación psicomotriz, confusión, alucinaciones, fiebre, taquicardia, hipertensión, diaforesis, temblores. El *delirium tremens* presenta una mortalidad alta que ha alcanzado hasta un 40%, pero con un diagnóstico precoz y tratamiento médico adecuado no alcanza el 5%. En ausencia de complicaciones, el *delirium tremens* puede persistir por encima de los 7 días.

La mortalidad se relaciona con las patologías orgánicas concomitantes subyacentes al mismo y que han motivado la cesación del consumo de alcohol (pancreatitis aguda, hepatitis, infección o traumatismo que afecte al sistema nervioso central, neumonías, etc.), alteraciones cardiovasculares (arritmias), trastornos metabólicos, equilibrio ácido-básico e hidroelectrolíticos y neumonías por aspiración en el contexto del cuadro confusional y sedación principalmente (Turner RC, 1989; Yost, 1996).

Los principales factores de riesgo para la aparición del *delirium tremens* son: un consumo intenso crónico, un episodio previo de *delirium tremens*, edad mayor de 30 años, presencia de patologías agudas concomitantes, presencia de sintomatología de privación a alcohol con niveles de alcohol elevados y el inicio de los síntomas de privación a alcohol más allá de 2 días desde la última ingesta (Ferguson JA, 1996; Schuckit MA, 1995). La intensidad del síndrome de privación



a alcohol aumenta con los sucesivos episodios de privación.

La severidad del síndrome de privación a alcohol puede ser cuantificada con el uso de escalas estandarizadas. Una de las más utilizadas es la *Clinical Institute Withdrawal Assessment from Alcohol-revised (CIWA-Ar)* (Sullivan y cols., 1989; Foy y cols., 2006).

La escala CIWA-Ar es útil para valorar la necesidad de tratamiento farmacológico, el lugar de realización del tratamiento (ambulatorio u hospitalario) si es necesario y evaluar el estado del paciente durante el mismo (Williams y cols, 2001; Puz y Stokes, 2005). Puntuaciones superiores a 15 hacen necesario que el tratamiento sea hospitalario teniendo en cuenta que se debe individualizar cada caso y que existen una serie de factores que determinarán esta decisión.

ALCOHOL Y EMBARAZO

El consumo de alcohol durante el embarazo puede ocasionar un conjunto de consecuencias negativas en el neurodesarrollo que se denomina *trastorno del espectro alcohólico fetal* (Sokol, 2003). Este concepto es más amplio que el del *síndrome alcohólico fetal*, que está incluido en el anterior, englobando a niños con disfunciones del sistema nervioso central que carecen de las alteraciones típicas del síndrome alcohólico fetal. Su prevalencia es del 1% de todos los nacimientos. Este efecto neurotóxico ocasionará alteraciones permanentes en los niños (Guerri, 2005 y 2009; Simmonds, 2010) con trastornos en

la memoria, lenguaje, aprendizaje, atención, praxias, cognición social, etc.

El síndrome alcohólico fetal (Bertrand, 2004) consiste en una combinación de anomalías craneofaciales (adelgazamiento labio superior, hendidura palpebral estrecha, etc) y cerebrales (agenesia cuerpo calloso, etc), alteraciones en el crecimiento postnatal, con disfunciones neurológicas, déficits cognitivos e intelectuales.

Existen otros factores que pueden modular los efectos tóxicos del alcohol sobre el desarrollo neurológico como el patrón de consumo, tiempo de consumo, edad de la madre, estado nutricional, toma concomitante de fármacos o drogas. Se sabe que el atracón de alcohol en la madre produce niveles altos de alcohol en sangre que resultan más dañinos para el feto que la exposición crónica.

Entre las etapas del desarrollo, el periodo embrionario en la tercera semana de gestación es el más vulnerable a los efectos del alcohol, donde se pueden producir malformaciones craneofaciales y déficits neurológicos severos (Suzuki, 2007). Entre las semanas 7 y 20 de gestación el riesgo es muy alto para el desarrollo cerebral y se pueden producir malformaciones en el cuerpo calloso (Riley, 1995). En el tercer trimestre de gestación el alcohol puede inducir microcefalia y pérdida neuronal y glial ocasionando disfunciones neurológicas.

El consumo de una dosis media por encima de 60 g de alcohol diarios, en el primer trimestre de gestación

conduce a anormalidades faciales y deterioro del desarrollo características del síndrome alcohólico fetal. El patrón de consumo en atracón conduce a un incremento en el riesgo de trastorno del espectro alcohólico fetal con dosis medias inferiores a 60 g diarios de alcohol. Las mujeres que consumen un promedio de 17 g de alcohol diarios durante la gestación tienen mayor probabilidad de disminución de la duración de esta. En las mujeres que consumen un promedio de 20 g de alcohol o más diarios durante el embarazo, es probable que se produzca un enlentecimiento del crecimiento fetal. El consumo de alcohol por la madre reduce la ingesta de leche materna por el niño.

PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

El consumo excesivo de alcohol está asociado con la cardiomiopatía alcohólica (George A, 2011; Lacovoni A, 2010). Se considera que aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de cardiomiopatía dilatada la etiología es el abuso de alcohol. El riesgo aumenta significativamente con consumos superiores a 90 g diarios de alcohol durante al menos 5 años (Piano, 2002).

Un tercio de los pacientes alcohólicos crónicos asintomáticos presentan una disfunción diastólica que se correlaciona con el consumo de alcohol. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos y la intervención de otros factores ambientales y genéticos que predispongan en un paciente con abuso de alcohol a la cardiomiopatía. Se produce una disfunción de los miocitos, siendo los principales hallazgos histológicos

hipertrofia en los miocitos, fibrosis intersticial y necrosis. La cardiomiopatía alcohólica se caracteriza por una dilatación del ventrículo izquierdo, aumento de la masa ventricular izquierda y un grosor de la pared ventricular izquierda normal o disminuida (Djousse L, 2008). Suele producirse en pacientes con historial prolongado de abuso de alcohol, normalmente más de 10 años y más frecuente en varones. La abstinencia mejora la supervivencia en pacientes con cardiomiopatía. Se ha asociado el patrón de consumo de alcohol con la enfermedad cardiovascular. Específicamente, el atracón es la forma de consumo con mayor efecto perjudicial. La ingesta aguda de alcohol produce una disminución de la contractilidad miocárdica. Para un mismo volumen de alcohol, dentro de un rango de consumo moderado, es preferible distribuirlo durante un periodo de tiempo mayor que concentrarlo en un periodo corto. Es necesario descartar otras posibles causas como la cardiopatía isquémica y tener en cuenta la presencia de otros factores de riesgo concomitantemente al alcohol como el consumo de cocaína.

Las manifestaciones clínicas de la cardiomiopatía alcohólica no se diferencian de la insuficiencia cardíaca ocasionada por otros factores. Las causas de muerte tampoco difieren, siendo la insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte súbita. No existe un tratamiento estandarizado para la cardiomiopatía alcohólica, siendo el mismo que para otras cardiomiopatías, pudiéndose seguir las guías de las diferentes sociedades científicas. Es imprescindible la necesidad de la abstinencia y la corrección de deficiencias nutricionales (vitaminas y minerales). Se ha visto que la supervivencia empeora notablemente si se continúa ingiriendo alcohol.



Existen escasos datos sobre el trasplante cardiaco en pacientes en estadio final de la cardiomiopatía alcohólica.

Las arritmias supraventriculares son frecuentes en pacientes alcohólicos, especialmente por los efectos arritmogénicos de la ingesta alcohólica aguda. Estos efectos arritmogénicos son potenciados por el síndrome de abstinencia en caso de alcoholismo crónico o por las alteraciones electrolíticas. Se ha asociado a una prolongación del tiempo de conducción y a un aumento en el periodo refractario.

Las arritmias auriculares son frecuentes en los pacientes alcohólicos y la ingesta aguda de alcohol favorece su aparición, especialmente con el patrón de consumo en atracón. Estas arritmias pueden aparecer en ausencia de cardiomegalia o cardiomiopatía. Se ha relacionado este patrón de consumo de alcohol con un aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardiaco.

En el diagnóstico se tendrá que tener en cuenta la presencia de otros factores favorecedores de arritmias, como tóxicos (cocaína, anfetaminas y derivados, cafeína, etc. –especialmente en población joven–), otras cardiopatías, etc.

La relación entre la enfermedad coronaria y el consumo de alcohol es controvertida. Se ha relacionado un consumo moderado de alcohol como factor protector, mientras que el patrón de consumo en atracón se ha asociado con muerte súbita. En el metaanálisis de Corrao (2000) se encontró que la relación entre la ingesta

de alcohol y enfermedad coronaria seguía una curva en J y que en las mujeres el efecto perjudicial del alcohol ocurría con cantidades más bajas (aproximadamente un 50%) que para los varones. Había un componente regional en la variación del riesgo relativo entre diferentes estudios. En estudios realizados en países del área mediterránea, los efectos perjudiciales se mostraban con cantidades altas de alcohol, reflejando un patrón de consumo diferente (consumo de alcohol diario en lugar de grandes cantidades en fin de semana). La cantidad de alcohol por encima de la cual puede tener un efectos perjudicial sobre la enfermedad coronaria puede ser menor si el patrón de consumo es en atracón (Rehm, 2003).

El alcohol aumenta la presión arterial de una forma dosis-dependiente y se considera que entre un 5 y un 30% de los casos de hipertensión arterial, el alcohol es la causa de la misma (Corrao, 2004; Marmot, 1994). Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial se ha de valorar la ingesta de alcohol para valorar las cantidades diarias consumidas y recomendar su abstinencia o limitación de consumo dentro de las medidas higiénico-dietéticas como paso previo al tratamiento farmacológico. Se ha visto que la reducción en la ingesta de alcohol en varones produce una significativa reducción en la presión arterial sistólica y diastólica, disminuyendo de forma proporcional en relación dosis-respuesta.

El mayor riesgo para un accidente cerebrovascular es la hipertensión arterial (Hillbom M, 2011), por lo que el consumo excesivo de alcohol puede tener una relación con un incremento en el riesgo. En el metaanálisis

de Reynolds (2003) se evidenció una relación no lineal entre la cantidad de alcohol consumida y el riesgo total de infarto cerebral isquémico (*curva J-shaped*). Un consumo por debajo de 12 g de alcohol tenía un bajo riesgo comparado con abstinentes y un consumo por encima de 60 g, un alto riesgo. La relación entre el nivel de consumo y el riesgo de hemorragia cerebral fue lineal. En el estudio prospectivo de cohortes de Emberson (2005) los bebedores moderados tenían un riesgo de accidente cerebrovascular un 45% más alto que los bebedores ocasionales y los bebedores severos un 133% más. No hay datos suficientes en los estudios sobre el riesgo de recurrencia de infarto o hemorragia cerebral si se continúa ingiriendo alcohol.

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Respecto al sistema digestivo, el consumo de alcohol, tanto agudo como crónico, se ha asociado a diferentes alteraciones funcionales (principalmente motoras y en la absorción) y enfermedades.

En el esófago la administración aguda y crónica del alcohol da lugar a trastornos de la motilidad esofágica y a la aparición de reflujo gastroesofágico. Estos cambios son reversibles tras varios meses de abstinencia.

A nivel de esfínter esofágico superior (EES), se ha visto que la administración aguda de alcohol a voluntarios sanos produce una disminución de la presión del EES, junto a una disminución de la amplitud de contracción tras la deglución. Esto podría explicar la elevada incidencia de neumonía por aspiración en pacientes

alcohólicos crónicos tras una intoxicación alcohólica aguda. Además, el consumo de alcohol facilita el desarrollo de esofagitis por reflujo al disminuir tanto la función del esfínter esofágico inferior (EEI) como las contracciones peristálticas de la porción distal del esófago.

La principal consecuencia de estas alteraciones es la aparición de reflujo gastroesofágico, con el consecuente aumento del riesgo de esofagitis crónica y secundariamente de metaplasia intestinal (esófago de Barrett), úlceras y estenosis pépticas.

Es conocido el efecto del consumo agudo de grandes cantidades de alcohol sobre la mucosa gástrica en forma de gastritis aguda, tratándose de una lesión reversible.

La velocidad de vaciamiento gástrico es un importante determinante de la velocidad de absorción. Un vaciamiento gástrico rápido permite el paso de mayor cantidad de alcohol al intestino y, por tanto, mayor absorción. Esto se explica porque el estómago funciona, a través de la alcohol deshidrogenasa (ADH) gástrica, como un metabolismo de primer paso. De manera que cuanto más rápido sea el paso al intestino, más cantidad de alcohol escapará a la ADH gástrica y la cantidad absorbida será mayor.

Parece existir una relación entre la dosis y la motilidad gástrica (a dosis baja el vaciamiento gástrico se aumenta, mientras que las dosis altas disminuyen la motilidad y por tanto se ralentiza el vaciamiento).

La ingestión aguda de alcohol causa un aumento de la motilidad intestinal con aparición de diarrea en



un porcentaje elevado de sujetos. Esto se atribuye a un efecto directo del etanol sobre las fibras musculares lisas del intestino delgado. Esta diarrea que aparece en los pacientes con alcoholismo crónico se debe, además de las alteraciones sobre la motilidad intestinal, a la disminución de la actividad de las disacaridasas intestinales y al aumento de la permeabilidad de la mucosa. Por otro lado, la esteatorrea puede estar presente en aquellos pacientes con alteraciones pancreáticas y/o hepáticas secundarias al alcohol. Las alteraciones estructurales del intestino delgado (disminución de la altura de las vellosidades) y disminución de la actividad de las enzimas son las responsables de la malabsorción de los distintos nutrientes (aminoácidos, ácido fólico, vitaminas y minerales).

PATOLOGÍA PANCREÁTICA

La pancreatitis es una enfermedad necroinflamatoria que puede clasificarse como aguda o crónica (Dufour, 2003). En los países desarrollados el alcohol es la segunda causa de pancreatitis aguda (Clemens, 2010; Apte, 2010), habiéndose relacionado la ingesta superior a 60 g diarios de alcohol con el aumento del riesgo de pancreatitis (Blomgren, 2002; Sekimoto, 2006). En la mayoría de los casos, la pancreatitis aguda es un trastorno autolimitado, pero en un 20% de los casos puede haber complicaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente (Banks, 2002).

El cuadro clínico de la pancreatitis aguda alcohólica no difiere del producido por otras causas (Sekimoto, 2006) y cursa con dolor abdominal en epigastrio

y región periumbilical que puede irradiar a espalda, tórax o hipogastrio. Presenta mayor intensidad en decúbito supino y puede aliviarse con la flexión del tronco y rodillas. Se acompaña de náuseas, vómitos, febrícula, taquicardia, hipotensión y distensión abdominal. En casos graves puede presentarse *shock* por hipovolemia secundaria a la exudación de proteínas hacia el espacio retroperitoneal y a la acción de péptidos, enzimas proteolíticas y lipolíticas. El diagnóstico se establece por la elevación en las concentraciones de amilasa y lipasa, aunque sin presentar relación entre los niveles y la gravedad de la pancreatitis. Puede encontrarse leucocitosis, hiperglucemia, hipocalcemia, lactatodeshidrogenasa (LDH), hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas. La pancreatitis aguda puede ocasionar numerosas complicaciones, alguna de ellas muy graves: necrosis, pseudoquiste, abscesos, infarto intestinal, trombosis, hemorragias digestivas, neumonías, etc. La mejor prueba radiológica es la TAC, que puede servir para valorar la gravedad y la presencia de complicaciones. La realización de otras exploraciones (radiografía de abdomen, ecografía) será útil en el diagnóstico diferencial. La recidiva de la pancreatitis aguda aparece en aproximadamente un 25% de los pacientes y el factor etiológico más frecuente continua siendo el alcohol.

El tratamiento de la pancreatitis aguda se basa en fármacos analgésicos, fluidoterapia intravenosa inicial, antibioterapia intravenosa (en pancreatitis necrosantes), dieta absoluta y aspiración por sonda nasogástrica. Las complicaciones requerirán del tratamiento apropiado en cada caso.

El alcohol es en el mundo occidental la principal causa de pancreatitis crónica. La progresión de pancreatitis aguda alcohólica a pancreatitis crónica alcohólica está generalmente asociada a la frecuencia y severidad de los episodios de pancreatitis aguda.

La patogenia no es bien conocida, parece existir diversos factores interrelacionados, como son la susceptibilidad individual, la existencia de malnutrición, la calidad de la dieta (principalmente el excesivo consumo de grasas y proteínas), tabaquismo, factores genéticos junto a la cantidad de alcohol diario ingerido. La implicación de cada factor en el desarrollo de la pancreatitis crónica no está bien establecida, aunque sí se sabe que se requiere un periodo de abuso de alcohol prolongado para que aparezcan los primeros síntomas.

La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio con fibrosis y destrucción del parénquima exocrino inicialmente y posteriormente del endocrino. Se suele asociar a ataques recurrentes de pancreatitis aguda y se caracteriza por episodios de dolor abdominal recurrente, precipitados por la ingesta de alcohol. El alcohol es la principal causa de pancreatitis crónica (Banks, 2002; Corrao, 2004; Braganza, 2011). Si continua el abuso del tóxico, dichos episodios cada vez son más frecuentes pero de menor intensidad, predominando la clínica de las complicaciones (malabsorción con esteatorrea, formación de pseudoquistes, diabetes, fibrosis y calcificación pancreática, etc). En algunos pacientes el curso clínico es más insidioso, debutando como insuficiencia pancreática sin haber presentado episodios de pancreatitis recurrente. No hay datos suficientes sobre como afecta al curso evolutivo de la pancreatitis

crónica el consumo o la abstinencia de alcohol (Lanckisch, 1993; Talamini, 1999), recomendándose la abstinencia independientemente. El diagnóstico se basa en la clínica y radiología (ecografía y TAC), ya que no suele cursar con alteraciones en los niveles de amilasa y lipasa en suero.

El tratamiento de la pancreatitis crónica se basa en abstinencia, dieta sin grasas, analgésicos, enzimas pancreáticas, inhibidores bomba de protones o antagonistas receptores H2. Las complicaciones se deberán tratar de la forma adecuada (insulina, suplementos vitamínicos, cirugía, etc) (Skipworth, 2010).

PATOLOGÍA HEPÁTICA

La enfermedad hepática representa probablemente la patología más frecuentemente relacionada con el consumo crónico de alcohol (Leon, 2006; Corrao, 1998) y, además, una de las más graves. A pesar de que la relación entre consumo de alcohol y enfermedad hepática está ampliamente reconocida desde hace años, es difícil establecer el consumo de riesgo para el desarrollo de la misma, ya que interviene tanto la cantidad como la duración, el patrón de consumo del alcohol y factores ambientales y genéticos. No hay estudios controlados con placebo que demuestren la relación entre alcohol y enfermedad hepática. Se ha estimado que el consumo de riesgo para el desarrollo de daño hepático oscila entre los 60-80 g/día para los varones, y los 20-40 g/día para las mujeres durante un periodo medio entre 10 y 12 años. Sin embargo se ha descrito daño hepático para cantidades

mayores de 30 g diarios (Bellentani, 1997; Kamper-Jorgensen, 2004; Corrao, 1997).

A pesar de que se ha establecido una correlación evidente entre la cantidad de consumo de alcohol y los grados de fibrosis, llama la atención que existe una variabilidad interindividual en la respuesta histológica frente al abuso de alcohol. Mientras, ante la misma exposición a alcohol, unos pacientes desarrollan una mínima esteatosis, otros sufren una rápida evolución a una cirrosis grave. Esto parece explicarse por la interacción factores genéticos y ambientales, añadidos al consumo de alcohol (Altamirano, 2011; Gao B, 2011).

El alcohol también puede empeorar cualquier hepatopatía crónica. Se ha visto en la hepatitis crónica por virus B y C una evolución peor si existe consumo de alcohol, con un mayor grado de fibrosis (Leandro, 2006) y una progresión acelerada a cirrosis hepática.

La hepatopatía alcohólica comprende varias entidades clínicas, con un espectro muy diverso de manifestaciones, desde las formas asintomáticas hasta otras potencialmente mortales. El espectro de enfermedad hepática alcohólica abarca desde la simple esteatosis a la esteatohepatitis, fibrosis progresiva, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La esteatosis hepática puede estar presente hasta en el 90% de los pacientes alcohólicos en algún grado. Generalmente cursa de forma asintomática y revierte rápidamente si cesa el consumo de alcohol. El problema radica en que se trata de una entidad infra-diagnosticada, ya que raramente los pacientes solicitan

atención médica ante la ausencia de clínica. A la exploración física el único hallazgo suele ser una hepatomegalia blanda, no dolorosa. La patogénesis de la esteatosis es un proceso complejo, cuyos principales factores implicados son al aumento de ácidos grasos y de la síntesis de triglicéridos, que conllevan un aumento de lipogénesis hepática, una disminución de la lipólisis y un daño a nivel mitocondrial, provocando finalmente la acumulación de VLDL a nivel del citoplasma de los hepatocitos. La esteatosis se localiza principalmente a nivel centrolobulillar, aunque puede extenderse al resto del lobulillo.

Si el consumo persiste, además de los depósitos grasos, aparecen un infiltrado inflamatorio (de predominio polimorfonuclear) y un daño hepatocelular (necrosis), datos que en conjunto definen la *esteatohepatitis*. Cuando la inflamación y la lesión hepatocelular son graves, se denomina *hepatitis alcohólica*. La hepatitis alcohólica puede ocurrir hasta en un 35% de los bebedores severos y suele ser precursora de la cirrosis. Las manifestaciones de la hepatitis alcohólica son muy diversas, existiendo desde formas asintomáticas, hasta otras fulminantes con una elevada mortalidad a corto plazo, que cursan con signos clínicos de insuficiencia hepática. Lo más frecuente es que se manifieste como clínica inespecífica de astenia, anorexia, náuseas y vómitos, pudiendo asociar dolor en hipocondrio derecho, ictericia e incluso fiebre. Suele existir hepatomegalia a la exploración, junto con estigmas de hepatopatía crónica. A nivel analítico podemos encontrarnos con alteraciones de las enzimas de colestasis y citólisis, anemia macrocítica y déficits vitamínicos y nutricionales. Respecto a la hepatitis alcohólica, en función de la

gravedad clínica, la mortalidad inmediata oscila entre 10-25%. Los factores relacionados con un mal pronóstico, que se relacionan con mayor mortalidad al mes del diagnóstico son: bilirrubina >12 mg/dl, tiempo de protrombina <50%, la existencia de encefalopatía hepática y la insuficiencia renal.

Existen diferentes escalas para valorar el pronóstico de los pacientes con hepatitis alcohólica (Srikuraja, 2005). Tienen utilidad en el manejo clínico de estos pacientes el *Maddrey Discriminant Function*, *Model End-Stage Liver Disease (MELD)* y el *Glasgow Alcoholic Hepatitis Score*. Para su cálculo se puede consultar: *Maddrey DF score*: <http://www.mdcalc.com/discriminantfunction> y para el *MELD score* <http://medcalc3000.com/UNOSMeld.htm>.

La lesión hepática puede progresar, apareciendo fibrosis progresiva que desemboca en una cirrosis. Las lesiones fibróticas se localizan principalmente en las áreas perisinusoidales. En estadios avanzados las bandas de colágeno se hacen más evidentes, apareciendo la fibrosis en puentes, que precede el desarrollo de nódulos de regeneración y finalmente la cirrosis. Las manifestaciones clínicas de la cirrosis alcohólica son superponibles a las de cualquier otro tipo de cirrosis, pero asociada a las alteraciones propias del alcoholismo tanto hepáticas como extrahepáticas (malnutrición, hipovitaminosis, polineuropatía, alteraciones conductuales, etc). Cuando la enfermedad avanza aparecen los signos de la hipertensión portal (ascitis, circulación colateral, varices esofágicas), pudiendo aparecer las diferentes complicaciones de la cirrosis como episodios de encefalopatía hepática conforme avanza el grado

de disfunción hepatocelular, hemorragias digestivas por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico, etc (Alvarez MA, 2011).

La cirrosis hepática alcohólica presenta una disminución de la esperanza de vida (Bell, 2004). En los casos de enfermedad compensada, en los pacientes que dejan de beber, tiene una supervivencia superior a 10 años. Se consideran signos de mal pronóstico el aumento de la ictericia (en ausencia de hepatitis alcohólica u obstrucción extrahepática), la ascitis refractaria a diuréticos, la encefalopatía, la hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas y el síndrome hepatorenal.

El diagnóstico de certeza solo puede establecerse mediante la biopsia hepática, ya que no existe correlación entre las manifestaciones clínicas y el grado de daño estructural. A pesar de ello, existen datos menos invasivos que pueden ayudarnos en la práctica diaria. No existe ningún dato de laboratorio que por si mismo sea diagnóstico de hepatopatía crónica, pero se dispone de diversos parámetros que pueden orientar como la GOT, GPT, GGTP, macrocitosis, trombocitopenia, entre otros.

Los estudios de imagen no permiten dar un diagnóstico de certeza pero aportan datos sobre la presencia de hepatopatía en el contexto del abuso de alcohol, permitiéndonos valorar los cambios en el parénquima hepático (esteatosis, nódulos de regeneración, presencia de líquido libre, etc.). Pueden emplearse diversas técnicas, la principal es la ecografía, ya que se trata de una técnica sencilla, económica y no invasiva, pero



también puede utilizarse la TC, la resonancia magnética y la elastografía.

Habitualmente el diagnóstico de la hepatopatía alcohólica se lleva a cabo con una probabilidad alta mediante la historia clínica, exploración y hallazgos de laboratorio. Sin embargo la biopsia hepática es necesaria si se quiere confirmar el diagnóstico (McCullough, 1998), sirviendo también para descartar otras patologías asociadas y para establecer la gravedad del proceso, ya que existen hallazgos histológicos que están relacionados con un peor pronóstico (fibrosis perivenular, mitocondrias gigantes, presencia de esteatosis micro y macrovesicular al mismo tiempo). La decisión de realizar un biopsia hepática dependerá del clínico, individualizando en cada paciente en función de los datos de los que dispongamos y si la realización de la misma va a influenciar en algo el manejo terapéutico.

La base del tratamiento en el manejo de los pacientes con hepatopatía alcohólica es la abstinencia, ya que se trata de la medida más eficaz, independientemente del estadio de la enfermedad hepática, y la persistencia del consumo de alcohol es el principal factor predictor de progresión de la enfermedad y aparición de complicaciones (Teli, 1995)

El tratamiento del paciente alcohólico con hepatopatía no difiere del realizado sin esta condición excepto por el hecho de valorar individualmente en cada caso la utilización de fármacos que se metabolicen por hígado y puedan empeorar la función hepática (BZD, clometiazol, antidepresivos, etc.) (Amini M, 2010; Cohen SM, 2009). El uso de fármacos betabloqueantes como el propranolol

es eficaz para prevenir un primer episodio de hemorragia por varices esofágicas y para prevenir la recurrencia de las mismas. La desintoxicación en el caso de ser necesaria, deberá tener en cuenta la hepatopatía y la coexistencia de otras comorbilidades. Es importante intentar mantener un adecuado estado nutricional (McClain, 2011) y corregir los déficits vitamínicos (grupo B, K) y electrolíticos (magnesio, potasio). La corrección de las deficiencias nutricionales en el paciente con hepatopatía alcohólica es esencial en el tratamiento junto a la abstinencia. Durante la hospitalización, es importante prevenir el síndrome de abstinencia en bebedores activos y otras complicaciones que puedan surgir (infecciones, ascitis, encefalopatía, hemorragias digestivas, etc). Se deberán administrar los tratamientos adecuados a las mismas.

La mayoría de esfuerzos terapéuticos se han dirigido al manejo de la hepatitis alcohólica grave, dado el mal pronóstico de la misma. Los únicos tratamientos que, hasta el momento, han demostrado tener algún efecto beneficioso sobre la supervivencia a largo plazo en estos pacientes son los corticoides (Mathurin, 1996; Imperiale, 1990; Mathurin, 2002). A pesar de ello, hasta en la mitad de los pacientes no se obtiene respuesta con estas terapias. La pauta de corticoides recomendada son 40 mg de prednisona vía oral en dosis única (o la dosis equivalente de prednisolona o metilprednisolona) durante 4 semanas, seguidos de una pauta descendente durante otras 2 semanas. Antes de iniciar una terapia con corticoides es necesario valorar las contraindicaciones (infecciones, hemorragia digestiva, etc). También se ha utilizado la pentoxifilina con una pauta de 400 mg tres veces al día durante 28 días, con la ventaja sobre los corticoides de poder ser utilizada ante la

presencia de infecciones o insuficiencia renal, pero no hay estudios con evidencia sobre su eficacia.

Las indicaciones de trasplante hepático son las mismas que en la cirrosis de otras etiologías (Mathurin P, 2005). Su indicación en un paciente alcohólico requiere de una cuidadosa evaluación. Se deben tener en cuenta otros factores como las comorbilidades y el apoyo sociofamiliar, así como garantizar la abstinencia previa al trasplante al menos durante 6 meses (aunque no hay un consenso claro).

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

El alcohol tiene un efecto significativo y extenso sobre el sistema nervioso (McIntosh, 2004). En la patogenia de los efectos sobre el sistema nervioso desempeña un papel importante el efecto tóxico directo del alcohol sobre las neuronas, el efecto tóxico de metabolitos como el acetaldehído, factores nutricionales como el déficit de tiamina, presencia de otras patologías como hepatopatías crónicas, consumo de otras drogas de abuso, traumatismos, infecciones y por último, factores genéticos que explicarían la susceptibilidad individual.

A continuación se exponen las principales patologías que afectan al sistema nervioso secundarias al consumo abusivo de alcohol.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica es una complicación frecuente del alcoholismo crónico (Chopra, 2012; Koike, 2006;

Melion, 2011). Usualmente cursa de forma asintomática y su frecuencia varía entre 12,5% a 48,6%. Se caracteriza por presentar un patrón de polineuropatía simétrica de predominio en miembros inferiores, en donde existe una degeneración axonal distal que compromete a las fibras mielinizadas y desmielinizadas.

La patogénesis de la neuropatía alcohólica está aún en debate. Clásicamente se consideraba en relación a deficiencias nutricionales, especialmente tiamina. El déficit de tiamina está estrechamente relacionado al alcoholismo crónico y puede inducir neuropatía en pacientes alcohólicos. El etanol disminuye la absorción de tiamina en el intestino, reduce sus depósitos hepáticos y afecta su fosforilación, que la convierte en su forma activa. A su vez, los alcohólicos crónicos tienden a presentar un desequilibrio dietético que contribuye a agravar este déficit. Además del déficit de tiamina, se ha relacionado con un efecto neurotóxico directo del etanol y sus metabolitos, principalmente acetaldehído. Estudios en humanos también sugieren un efecto tóxico directo, ya que se ha observado una relación dosis dependiente entre la severidad de la neuropatía y la dosis total de etanol en la vida.

Aunque puede cursar de forma asintomática, las manifestaciones clínicas de la polineuropatía alcohólica son inicialmente sensoriales, con sensación de hormigueos, quemazón, pinchazos en zonas distales miembros inferiores de forma simétrica. Posteriormente ascienden en sentido centripeto y el paciente puede sentir la sensación de “acorchamiento” o “acartonamiento”. Estas disestesias pueden alcanzar hasta la pierna y en algunas ocasiones posteriormente se



afectan también los miembros superiores. Se pierden los reflejos aquileos y rotulianos. El grado de dolor depende de cada paciente. Se instaura una progresiva debilidad y una inestabilidad a la marcha. El déficit motor también es distal, gradual y simétrico. A la exploración puede constatarse, además de las alteraciones sensitivas, una atrofia y dolor a la palpación muscular.

El diagnóstico de la polineuropatía alcohólica se basa en la anamnesis y exploración clínica y se confirma mediante la electromiografía y estudios de conducción nerviosa.

El tratamiento consiste en abstinencia, suplementos vitamínicos grupo B (Peters, 2006), dieta adecuada, fisioterapia y en fármacos para el control del dolor neuropático como la gabapentina, pregabalina, duloxetina, etc. La recuperación es lenta y no siempre es total, pudiendo transcurrir meses o años, siendo la recuperación motora antes que la sensitiva.

Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff

La encefalopatía de Wernicke-Korsakoff es una patología neuropsiquiátrica aguda o subaguda debida al déficit de tiamina (Chamorro, 2011; Kopelman, 2009; Talbot, 2011). También se ha descrito además de en sujetos con alcoholismo, en enfermedades tan dispares como en anorexia nerviosa, diálisis peritoneal, neoplasias diseminadas, hiperemesis gravídica o en pacientes intervenidos de cirugía gastrointestinal.

La encefalopatía de Wernicke aparece en una primera fase de la enfermedad y la psicosis de Korsakoff en una segunda fase.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la tiamina actúa como cofactor de diferentes enzimas, como la transcetolasa, la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa o la piruvato deshidrogenasa; todas ellas claves en el metabolismo energético. Por tanto, es necesaria en diferentes vías del metabolismo hidrocarbonado, lipídico o proteico, como la producción de la vaina de mielina o la síntesis de neurotransmisores. El déficit de tiamina en alcohólicos se debe a una dieta inadecuada, junto a la combinación de diversos factores. Se ha visto déficit de tiamina entre un 30-80% de alcohólicos crónicos (Cook y cols. 1998).

El diagnóstico de la encefalopatía de Wernicke es eminentemente clínico, basado en la tríada clásica de ataxia, alteraciones oculares y cuadro confusional. Sin embargo, este cuadro típico no suele presentarse muy frecuentemente (Harper, 1986; Cook, 1998; Victor, 1989). La ataxia afecta predominantemente a la marcha y estabilidad; y es probable que se deba a una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y disfunción vestibular. Las alteraciones oculares consisten principalmente en *nistagmus*, paresia oculomotriz y paresia de la mirada conjugada. Suelen presentarse más a menudo combinadas que aisladas. En cuanto al cuadro confusional o encefalopático, suele destacar una profunda desorientación, con marcada indiferencia e inatención. Estos síntomas se pueden presentar de forma más o menos simultánea, y es característico que la ataxia pueda preceder al resto de síntomas en pocos días o semanas.

El síndrome de Korsakoff se caracteriza por una pérdida de memoria en el contexto de una preservación del estado de conciencia, de tal manera que el paciente da la impresión durante su conversación que está en entera posesión de sus facultades pero muestra una severa disfunción de su memoria actual y reciente. La memoria episódica se refiere a incidentes o eventos en el pasado de una persona a los cuales esta puede “viajar mentalmente en el tiempo”, siendo esta memoria severamente afectada en el síndrome de Korsakoff. La memoria semántica se refiere al conocimiento de hechos, conceptos y lenguaje, y el aprendizaje de nuevas memorias semánticas se ve afectada de forma variable en este síndrome.

No existen pruebas complementarias útiles para el diagnóstico del síndrome de Wernicke-Korsakoff. La tomografía craneal no es útil tampoco para apoyar el diagnóstico, pero sí permite descartar otros diagnósticos diferenciales. La resonancia magnética es considerada la prueba de imagen más útil para confirmar el diagnóstico, con una sensibilidad del 53% y una especificidad del 93%, lo que permite confirmar con un alto grado de seguridad la presencia de esta enfermedad aunque su normalidad no permita descartarla. Detecta lesiones periventriculares y diencefálicas en su fase aguda, sobre todo afectando a áreas simétricas, con descenso en T1 e incremento de la señal en T2, las cuales pueden desaparecer en tan sólo 48 horas tras la administración de tiamina, y es en esta fase precoz cuando se puede encontrar un edema citotóxico reversible que está considerado como la lesión más característica. La atrofia de los tubérculos mamilares es una anomalía bastante específica en

pacientes con lesiones crónicas, y puede comenzar a detectarse dentro de la primera semana del inicio de la encefalopatía.

El tratamiento del síndrome de Wernicke-Korsakoff consiste en altas dosis de tiamina parenteral ya que la absorción intestinal en el paciente alcohólico está alterada (Thomsom, 2000). Se debe administrar tan pronto como sea posible y de forma mantenida hasta recuperación e ingesta adecuada. Las manifestaciones clínicas del Wernicke responden bien a altas concentraciones, y a su vez previenen la ocurrencia de un estado crónico de Korsakoff. La paresia de los oculomotores y el *nistagmus* son las primeras manifestaciones clínicas en desaparecer, posteriormente lo hará el cuadro confusional y la ataxia. La memoria mejora en la última etapa pero puede no ser una mejoría total. Si se establece el síndrome de Korsakoff, la recuperación total de la memoria no alcanza al 20% de los casos.

Presenta una mortalidad alrededor del 20%, habitualmente por complicaciones infecciosas, metabólicas o cardiovasculares, estando condicionada por las medidas terapéuticas utilizadas y las patologías concomitantes que presente el paciente. El pronóstico depende en gran medida de la rapidez en la administración del tratamiento con tiamina.

Es importante no olvidar que cualquier situación que en un paciente alcohólico crónico aumente los hidratos de carbono (dietas o administración de sueros con glucosa) puede desencadenar esta encefalopatía por el déficit de tiamina habitual en alcohólicos crónicos, ya que esta es imprescindible para su

metabolización cerebral. Por ello se debe administrar tiamina de forma profiláctica en estos pacientes.

Deterioro cognitivo y degeneración cerebelosa por alcohol

El deterioro neurodegenerativo inducido por el alcohol es resultado de la atrofia cerebral, la cual parece afectar a los lóbulos frontales, hipocampo y cuerpo calloso y ser muy pronunciada. (Guerri, 2010). El mecanismo parece ser una desmielinización y con la abstinencia prolongada se ha visto una mejoría importante (Wang, 1993; Sullivan, 2000). El cuadro clínico se manifiesta con apraxia, agnosia, alteraciones de la memoria, etc. Cursa de forma lenta y progresiva. El diagnóstico es clínico, apoyándose en las pruebas de imagen (RMN, TAC, PET) (Bühler, 2011), debiéndose realizar diagnóstico diferencial con otras patologías (hipotiroidismo, hipertensión endocraneal, tumores cerebrales, etc). No hay datos para poder realizar un diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia. No se ha podido demostrar en estudios controlados la demencia por alcohol, por lo que este término no se debe utilizar (Sullivan; 2000; Victor, 1994). No existe ningún tratamiento específico y los fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer no han demostrado eficacia en este proceso degenerativo. La abstinencia, una adecuada nutrición y suplementos vitamínicos son las medidas a utilizar.

La degeneración alcohólica cerebelosa es probablemente el resultado del efecto tóxico del alcohol y un déficit nutricional en el cerebelo. Ha sido reportada en muy raras ocasiones, pero estudios post mórtem

muestran que casi la mitad de los casos son asintomáticos toda la vida. El *vermis* superoanterior y los hemisferios cerebelosos se ven particularmente afectados, por lo que se manifiesta típicamente con ataxia a la marcha, manteniendo una relativa coordinación en extremidades superiores, aumento de la base de sustentación (Timmann-Braun, 2000). Pueden aparecer otras manifestaciones clínicas como temblores, disartria o *nistagmus*. Es más frecuente en hombres. Evoluciona de forma lenta y progresiva, pudiendo mejorar con la abstinencia y una correcta dieta y suplementos vitamínicos con tiamina.

ALCOHOL, SISTEMA ENDOCRINO Y METABOLISMO

Cetoacidosis alcohólica

La cetoacidosis alcohólica afecta a pacientes con alcoholismo crónico que han realizado una ingesta importante de alcohol presentando después náuseas, vómitos y dolor abdominal. Un déficit de fluidos y de ingesta calórica en los días previos es lo habitual. La fisiopatología no está totalmente aclarada (McGuire, 2006). La oxidación del etanol por la alcohol deshidrogenasa a acetaldehído y acetato conduce a un incremento de la relación NADH/NAD, que inhibe la gluconeogénesis a partir del lactato con su consiguiente acumulación. Esta reducción de la NAD también conducirá a un aumento de la relación betahidroxibutirato / acetoacetato. La pérdida de fluidos por los vómitos y una ingesta inadecuada provocará una disminución del volumen plasmático y la

consiguiente activación del sistema nervioso simpático con el aumento de la producción de ácidos grasos y cetosis. La eliminación renal de cuerpos cetónicos se verá disminuida por la deshidratación. Clínicamente cursa con deterioro del estado general, hiperventilación, signos de deshidratación cutáneo-mucosa y dolor abdominal difuso. El nivel de conciencia no está afectado salvo que concurren complicaciones como una hipoglucemia o un estado séptico.

Los hallazgos de laboratorio son similares a los de la cetoacidosis diabética excepto las concentraciones de glucosa, que suelen ser normales. Hay acidosis metabólica con *anion gap* aumentado [$\text{Na}^+ (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) > 12 \text{ mEq/l}$], aunque en los casos con vómitos marcados puede verse una alcalosis metabólica hipoclorémica. El *osmol gap* es la diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada ($2 \times \text{Na} + \text{glucosa} + \text{urea}$), en la cetoacidosis alcohólica hay una moderada elevación del *osmol gap* ($< 25 \text{ mOsm/kg}$). La pCO_2 estará disminuida secundaria a la hiperventilación compensadora. La relación betahidroxibutirato / acetoacetato es más alta que en la cetoacidosis diabética, lo que es importante para el diagnóstico ya que es posible que la detección en orina de cuerpos cetónicos sea negativa por la menor sensibilidad de detección de la beta-hidroxibutirato. Las concentraciones de alcohol suelen ser bajas o nulas, indicando una imposibilidad de continuar con la ingesta de alcohol. Podrá haber otras alteraciones analíticas según las patologías concomitantes que presente el paciente.

El diagnóstico diferencial se basará en la valoración inicial del *anion gap*. Si es normal, la acidosis será

debida a pérdidas de bicarbonato desde el intestino (diarrea) o riñones (acidosis tubular renal). Si es alto, junto a la cetoacidosis alcohólica habrá que considerar a la cetoacidosis diabética (antecedentes, clínica cardinal de diabetes, hiperglucemia), acidosis láctica (aunque puede haber un grado leve o moderado en la intoxicación aguda y en la cetoacidosis alcohólica un grado severo suele ser secundario a otras patologías como sepsis o *shock*), acidosis urémica, intoxicación por salicilatos, metanol o etilenglicol.

En el caso del metanol y el etilenglicol es importante tener en cuenta que son otros tipos de alcoholes que pueden ser consumidos por pacientes alcohólicos crónicos que no tienen acceso al etanol, describiéndose periódicamente episodios de intoxicaciones graves con alta mortalidad. En el caso del metanol, el metabolito tóxico es el ácido fórmico y en el caso del etilenglicol, el glicolato y el oxalato. El metanol presenta una toxicidad severa sobre el sistema nervioso central y el etilenglicol sobre los riñones. Junto a la acidosis metabólica intensa con *anion gap* muy aumentado y *osmol gap* aumentado, se pueden determinar los niveles de ambos alcoholes y en el caso de etilenglicol es útil la búsqueda en el sedimento de orina de cristales de oxalato cálcico. El tratamiento consiste en la corrección de la acidosis metabólica, fomepizol o infusión de etanol (compite con el metanol en su metabolización por la alcoholdehidrogenasa) y hemodiálisis.

El tratamiento de la cetoacidosis alcohólica consiste en la administración de fluidos, glucosa, tiamina y reposición de electrolitos (potasio, cloro, magnesio). La administración de bicarbonato sólo será necesaria en



casos de grave acidosis y otros fármacos dependerán de las manifestaciones clínicas (antieméticos si vómitos, antibióticos y antitérmicos en infecciones, etc).

Hipoglucemia

Se puede producir en pacientes con desnutrición severa o tras ayuno prolongado en el contexto de una gran ingesta de alcohol aguda. Clínicamente cursa con disminución nivel de conciencia, sintomatología vegetativa, crisis comiciales y pudiéndose observar focalidad neurológica. Se la ha relacionado con un efecto inhibitorio de la gluconeogénesis hepática por el alcohol y a la disminución de los depósitos de glucógeno hepático en estos pacientes (Menecier, 1998). La presencia de hipoglucemia debe ser descartada en todo paciente alcohólico con disminución nivel de conciencia. El tratamiento no difiere del de otras etiologías (glucosa hipertónica intravenosa, sueros glucosados).

Hiperuricemia

La hiperuricemia se define como una concentración de ácido úrico mayor de 7 mg/100 ml. Las complicaciones secundarias a la hiperuricemia son la artritis gotosa, la nefrolitiasis, nefropatía por uratos y ácido úrico. El alcohol es una causa de hiperuricemia secundaria mediante una sobreproducción de uratos y por una disminución en la eliminación de ácido úrico (Yamamoto, 2005). El exceso en la ingesta de alcohol aumenta la degradación hepática de la adenosina trifosfato y la síntesis de uratos. También puede aumentar la producción de lactato que bloqueará la secreción de ácido úrico.

En el alcoholismo crónico, la hiperuricemia asintomática no requiere de ningún tratamiento farmacológico, sólo recomendar la reducción del consumo de alcohol. En el resto de casos, junto a la recomendación de la reducción del consumo de alcohol, el tratamiento pasa por una correcta hidratación y tratamiento hipouricemiante. No existen estudios sobre el efecto de la abstinencia sobre la evolución de la artritis gotosa.

Dislipemias

El consumo habitual de alcohol produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. El alcohol produce un aumento de la secreción hepática de proteínas de muy baja densidad (VLDL) al inhibir la oxidación hepática de ácidos grasos libres y por lo tanto aumentando la síntesis hepática de triglicéridos. Habitualmente es la hiperlipoproteinemia tipo IV con las VLDL aumentadas la que se encuentra en los pacientes que consumen alcohol, pero también se han descrito de tipo V (VLDL y quilomicrones). En el diagnóstico de la hipertrigliceridemia asociada al consumo de alcohol se ha de realizar el diagnóstico diferencial con otras posibles alteraciones en el metabolismo lipídico, ya que pueden estar concomitantes con el abuso de alcohol y su tratamiento variará. El tratamiento pasa por la abstinencia y medidas dietéticas, quedando el tratamiento farmacológico (fibratos, ezetimibe, resinas) para casos en que no se controlan adecuadamente los niveles de triglicéridos. La hipertrigliceridemia grave en el paciente con alcoholismo crónico es una patología importante ya que el riesgo de pancreatitis aguda aumenta notablemente.

El consumo habitual de alcohol también se ha relacionado con un aumento de los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad-C (HDL), postulándose un controvertido efecto protector cardiovascular.

Malnutrición y alcohol

Las causas que contribuyen a la malnutrición en el paciente alcohólico son diversas: disminución de la ingesta alimentaria, alteración de la digestión y/o hepatopatías. Además, junto al efecto tóxico directo del alcohol, la presencia de una malnutrición por daño en órganos implicados en la digestión, absorción y metabolización, junto a la producida por unos hábitos dietéticos alterados, conduce a la aparición de múltiples patologías por déficits vitamínicos (vitamina A, D, E, tiamina, niacina, folato, piridoxina), minerales (magnesio, selenio, zinc), y proteicos en el enfermo alcohólico (Botella, 2010). Es importante la valoración del estado nutricional de los pacientes con abuso de alcohol, que debe incorporar datos de la anamnesis, antropométricos, de la exploración clínica y datos del análisis bioquímico e inmunológico.

Entre los datos antropométricos debe observarse especialmente el peso, el índice de masa corporal o la medida del espesor del pliegue cutáneo del tríceps (como método indirecto para estimar la grasa corporal total de un individuo). En ese sentido, también se puede utilizar la medida de la circunferencia del brazo para calcular la masa muscular corporal. Respecto al análisis bioquímico, la concentración en suero de ciertas proteínas circulantes se considera un reflejo del compartimiento proteico visceral del organismo,

siendo la albúmina el marcador bioquímico más utilizado. Y por último, la disminución de los parámetros inmunológicos refleja una malnutrición proteico-energética.

El abordaje de los déficits nutricionales en el abuso y dependencia del alcohol tiene que hacerse siempre de forma paralela al tratamiento propio de la enfermedad alcohólica y de las patologías concomitantes que presente el paciente (hepatopatías crónicas, diabetes, etc). Debe realizarse una correcta valoración nutricional en cualquier nivel asistencial y es fundamental la corrección de dichos déficits con una dieta adecuada (horarios regulares, dieta baja en grasas y rica en hidratos de carbono complejos, fibra y proteínas) y con suplementos nutricionales, vitamínicos, minerales y proteicos.

ALCOHOL Y APARATO LOCOMOTOR

Osteoporosis

La osteopenia, osteoporosis y las fracturas óseas secundarias a la misma son frecuentes en el paciente alcohólico crónico, tanto en varones como en mujeres y en edades tempranas (González Reimers, 2011; Alvisa Negrín, 2009).

En la fisiopatología, no totalmente clarificada, interviene un efecto tóxico directo dependiente de la dosis y tiempo de consumo sobre los osteoblastos,

disminuyendo la formación y crecimiento óseo. Además, el alcohol altera el funcionamiento de hormonas y citoquinas involucradas en la homeostasis ósea como la vitamina D, la testosterona, el IGF-1, el cortisol o el TNF-alfa entre otras. La presencia de malnutrición y enfermedad hepática crónica contribuyen marcadamente a la pérdida ósea en estos pacientes. La valoración de la osteopenia y osteoporosis en los pacientes con abuso crónico de alcohol debe formar parte del manejo integral de los mismos. El diagnóstico se basará en la historia clínica (antecedentes de fracturas, algias óseas, etc), analíticas (calcio, fósforo, *PTH*) y radiológicas (radiografías columna vertebral, caderas, densitometría ósea). El tratamiento no difiere del de otras etiologías, debiendo mantener la abstinencia y corregir otros factores como el tabaquismo.

Miopatías

La miopatía alcohólica aguda es una necrosis muscular que puede aparecer en pacientes con grandes ingestas de alcohol. Factores favorecedores son además de traumatismos en el contexto de intoxicación etílica aguda, el estado de disminución del nivel de conciencia secundario a una intoxicación con permanencia en una misma posición comprimiendo durante horas unos mismos grupos musculares contra una superficie dura. Puede cursar desde una elevación de las enzimas musculares (creatinfosfoquinasa, aldolasa, lactatodeshidrogenasa) leve o moderada que cursa de forma asintomática, hasta una raddomiolisis grave. En esta, la necrosis muscular liberará mioglobina que se eliminará por vía renal, pudiendo precipitar en los túbulos renales y producir una necrosis

tubular aguda con insuficiencia renal aguda. Clínicamente cursará con debilidad y algias musculares, evidenciándose en los casos graves orinas de coloración rojiza por la mioglobinuria. El diagnóstico se basa en la clínica y en la elevación de enzimas musculares. El tratamiento consiste en rehidratación intensa intravenosa hasta su resolución. La administración de bicarbonato sódico intravenoso puede prevenir la precipitación de la mioglobina en los túbulos renales. En los casos graves con insuficiencia renal aguda se puede realizar hemodiálisis.

La miopatía crónica del paciente alcohólico cursa con debilidad progresiva y pérdida de masa muscular por atrofia. Suele acompañar a cuadros de polineuropatía periférica crónica. Junto al papel tóxico directo del alcohol se han involucrado factores nutricionales, alteraciones electrolíticas o isquemias musculares por compresión. El diagnóstico se basa en la clínica, electromiografía y biopsia muscular. El tratamiento es la abstinencia y la corrección de las alteraciones nutricionales y electrolíticas (calcio, magnesio, potasio).

ALCOHOL Y SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

Las manifestaciones hematológicas en el alcoholismo crónico pueden afectar a las tres series y son bastante frecuentes (Casagrande, 1989). Con respecto a los eritrocitos, el aumento del volumen corpuscular medio, utilizado como marcador en el diagnóstico

de abuso de alcohol, se considera ocasionado por un efecto tóxico directo del alcohol sobre la eritropoyesis. La presencia de déficits vitamínicos como el ácido fólico y la vitamina B₁₂, patologías gástricas e intestinales que afecten a la absorción, contribuirán a la aparición de esta megaloblastosis. También se han descrito anemias sideroblásticas y hemolíticas, estas últimas asociadas a hepatopatías crónicas.

En cuanto a la serie blanca, se ha descrito la presencia de alteraciones funcionales de los leucocitos y neutropenia, lo que se relaciona con una mayor predisposición a las infecciones.

Con respecto a las plaquetas, es muy frecuente la trombopenia como efecto tóxico directo del alcohol, al margen de la observada en las hepatopatías crónicas enólicas con esplenomegalia por hipertensión portal. Esta trombocitopenia leve suele resolverse con la abstinencia. Además, se han descrito alteraciones en el funcionamiento de las plaquetas con alargamiento del tiempo de hemorragia, descenso de la agregación plaquetaria y disminución de la liberación de tromboxano A₂. La coagulación se afecta en los alcohólicos crónicos en el contexto de hepatopatía crónica severa.

CÁNCER Y ALCOHOL

Aunque no se ha demostrado la carcinogenicidad del alcohol en animales, si se ha visto la relación entre algunos tipos de tumores y el consumo de alcohol (Schütze, 2011; Mikko, 2003). Se han involucrado algunos mecanismos en esta relación como el efecto genotóxico del acetaldehído, incremento en los niveles de estrógenos, estrés oxidativo, alteraciones en el metabolismo del ácido fólico y la acción conjunta con el tabaco. El metaanálisis de Bagnardi (2001) y la revisión de Bofetta (2006) sobre la relación entre cáncer y alcohol revelaron un aumento del riesgo de cáncer de cavidad oral, laringe, esófago y faringe. Había una relación algo menor para otras localizaciones como estómago, colon, hígado, mama y ovario. No se encontró relación con páncreas, pulmón, endometrio, ovario y vejiga. Cuando se valoró diferencias de género en el aumento de riesgo sólo fue significativo en esófago e hígado, con más alto riesgo en la mujer. No había evidencias sobre un umbral de consumo de alcohol en el aumento de riesgo. Además, se ha visto que el consumo continuado de alcohol tras el diagnóstico de un cáncer de cabeza-cuello aumenta el riesgo de un segundo tumor primario (Dikshit, 2005).

BIBLIOGRAFÍA

- Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8 (9): 491-501.
- Alvarez MA, Cirera I, Solá R, Bargalló A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45 (10): 906-11.
- Alvisa Negrín J, González Reimers E, Santolaria Fernández F, García Valdecasas E, Alemán Valls MR, Pelazas González R et al. Osteopenia in alcoholics: effect of alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol.* 2009; 44: 468-75.
- Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (39): 4905-12.
- Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcohol pancreatitis. *J gastroenterol Hepatol.* 2010; 25 (12): 1816-26.
- Bagnardi V, Blangiardo M, Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Can.* 2001; 85: 1700-5.
- Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2003; 56 (6 Suppl): S226-30.
- Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39 (9): 858-63.
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut.* 1997; 41 (6): 845-50.
- Bertrand J, Floyd RL, Weber MK et al. Fetal alcohol syndrome: guidelines for referral and diagnosis. Atlanta 2004; GA: US Department of Health and Human Services, CDC; Available at http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/documents/FAS_guidelines_accessible.pdf.
- Blomgren KB, Sundstrom A, Steineck G, Genell S, Sjostedt S, Wiholm BE. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity-acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 58 (4): 275-83.
- Blondell RD. Ambulatory detoxification of patients with alcohol dependence. *Am Fam Physician.* 2005; 71: 495.
- Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 149-56.
- Botella Romero F, Alfaro Martinez JJ. Efectos nutricionales del alcohol. *Nutrición clínica en medicina.* 2010; 1: 28-41.
- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011; 377: 1184-97.
- Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P, Hillborn M, Leone MA, Young AB. The EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2005; 12 (8): 575-81.
- Bühler M, Mann K. Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35 (10): 1771-93
- Casagrande G, Michot F. Alcohol-induced bone marrow damage: status before and after a 4-week period of abstinence from alcohol with or without disulfiram. *Blut.* 1989; 59: 231-6.
- Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (11): 1314-20.
- Cohen SM, Ahn J. Review article: the diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30 (1): 3-13.
- Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B-vitamin deficiency and neuro-psychiatric syndromes in alcohol misuse. *Alcohol and Alcoholism.* 1998; 33: 317-36.
- Corrao G, Luca R, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction.* 2000; 95:1505-23.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Vecchia C. la. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine.* 2004; 38: 613-9.
- Corrao G, Arico S, Zambon A, Torchio P. Female sex and the risk of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32 (11): 1174-80.

- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol*. 1998; 33 (4): 381-92.
- Chamorro A, Marcos M, Laso F. Encefalopatía de Wernicke en el paciente alcohólico. *Rev Clin Esp*. 2011; 211 (9): 458-63.
- Chase V, Neild R, Sadler CW, Batey RG. The medical complications of alcohol use: understanding mechanisms to improve management. *Drug Alcohol Rev*. 2005; 24 (3): 253-65.
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73 (3): 348-62.
- Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C. Risk Factors for the Development of Second Primary Tumors among Men after Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinoma. A Multicentric European Study. *Cancer*. 2005; Jun 1; 103 (11): 2326-33.
- Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008; 10 (2): 117-20.
- Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2003; 27 (4): 286-90.
- Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol*. 2005;161 (9): 856-63.
- Ferguson JA, Suelzer CJ, Eckert GJ, Zhou XH, Dittus RS. Risk factors for delirium tremens development. *J Gen Intern Med*. 1996; 11 (7): 410-4.
- Fischer D, Solbach C, Kitz R, Arh A, Veldman A. Acute ethanol intoxication during pregnancy and consecutive fetal cardiac arrest: a case report. *Journal of Perinatal Medicine*. 2003; 31: 343-344.
- Foy A, McKay S, Ling S et al. Clinical use of a shortened alcohol withdrawal scale in a general hospital. *Intern Med J*. 2006; 6: 150.
- Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011; 41 (5): 1572-85.
- Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*. 2010; 44 (1): 15-26.
- Guerri C, Bazinet A, Riley EP. Fetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour. *Alcohol*. 2009; 44: 108-114.
- Guerri C, Pascual M, Garcia-Minguillan M, Charness ME, Wilkemeyer MF, Klintsova AY et al. Fetal alcohol effects: Potential treatments from basic science. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29: 1074.
- George A, Figueredo VM. Alcoholic cardiomyopathy: a review. *J cardiac Fail*. 2011; 17: 844-9.
- González Reimers E, Alvisa Negrín J, Santolaria Fernández F, Ros Vilamajó R, Martín González MC, Hernández Betancor I, García Valdecasas E, González Díaz A. Prognosis of osteopenia in chronic alcoholics. *Alcohol*. 2011; 45 (3): 227-38.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1986; 49: 341-5.
- Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S. Alcohol consumption, blood pressure and the risk of stroke. *Curr Hypertens Rep*. 2011; 13 (3): 208-13.
- Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med*. 1990; 113 (4): 299-307.
- Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose response or threshold effect? *J Hepatol*. 2004; 41 (1): 25-30.
- Koike H, Sobue G. Alcoholic Neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2006; 19 (5): 481-6
- Kopelman M, Thomson A, Guerrini I, Marshal E. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment. *Alcohol & Alcoholism*. 2009; 44 (2): 148-54
- Lacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med*. 2010; 11: 884-92.
- Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993; 54 (3): 148-55.

- Leandro G, Mangia A, Hui J et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006; 130 (6): 1636-42.
- Lee GA, Forsythe M. Is alcohol more dangerous than heroin? The physical, social and financial costs of alcohol. *Int Emerg Nurs*. 2011; 19 (3): 141-5.
- Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. *Lancet*. 2006; 367 (9504): 52-6.
- Mannelli P, Chi UP. Medical comorbidity and alcohol dependence. *Current Psychiatry Reports*. 2007; 9: 217-24.
- Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima HU, Beevers DG, Stamler R, Kesteloot H, Rose G, Stamler J. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. 1994; 308: 1263-1267.
- Mathurin Philippe. Is alcoholic hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver Transplantation*. 2005; 11 (11): 21-24.
- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL et al. Corticosteroids improve shortterm survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002; 36 (4): 480-487.
- McClain CJ, Barve SS, Barve A, Marsano L. Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011; 35 (5): 815-20.
- McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93 (11): 2022-36.
- McGuire LC, Cruickshank AM, Munro PT. Alcoholic ketoacidosis. *Emerg Med J*. 2006; 23 (6): 417-20.
- McIntosh C, Chick J. Alcohol and the Nervous System. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75 (III): 16-21.
- Mellion M, Gilchrist JM, de la Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic or both?. *Muscle Nerve*. 2011; 43 (3): 309-16.
- Menecier P, Menecier OL, Piroth L, Simonin C, El, JG. Does ethanol-induced hypoglycemia exist in clinical practice? Concerning a retrospective study of 3,414 cases of alcohol intake. *Reanimation Urgences*. 1998; 7[6], 637-42.
- Mikko P. Salaspuro. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best practice and research clinical gastroenterology*. 2003; 17: 679-94.
- Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction*. 2011; 106 (10): 1718-24.
- Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, Kozubski W, Kuznetsov V, Vanderbist F, de Niet S, Marcereuil D, Coffiner M. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 2006; 41 (6): 636-42.
- Piano, MR. Alcoholic cardiomyopathy. Incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002; 121: 1638-50.
- Puz CA, Stokes SJ. Alcohol withdrawal syndrome: assessment and treatment with the use of the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol revised. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2005 Sep; 17 (3): 297-304.
- Rehm J, Bailunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, Parry CD et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction*. 2010; 105 (5): 817-43.
- Rehm J, Sempos CT, Trevisan M. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking and risk of coronary heart disease - a review. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2003; 10: 15-20
- Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya BHJ. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;289 (5): 579-88.
- Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995; 19: 1198-202.
- Rogawski MA. Update on the neurobiology of alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Curr*. 2005 Nov-Dec; 5 (6): 225-30.

- Schuckit MA, Tipp JE, Reich T et al. The histories of withdrawal convulsions and delirium tremens in 1648 alcohol dependent subjects. *Addiction*. 1995; 90: 1335.
- Schütze M, Boeing H, Pischon T et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342: d1584.
- Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006; 13 (1): 10-24.
- Silva P, Miller K, Madden J, Kiggan K. Abnormal fetal heart rate pattern associated with severe intrapartum maternal ethanol intoxication. *The journal of reproductive medicine*. 1987; 32 (Pt 2): 144-6.
- Simmons RW, Thomas JD, Levy SS, Riley EP. Motor response programming and movement time in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol*. 2010 44: 371-8.
- Skipworth JR, Shankar A, Pereira SP. Managing acute and chronic pancreatitis. *Practitioner*. 2010; 253: 23-7.
- Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA*. 2003; 290: 2996-9.
- Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol*. 2005; 42 (5): 700-6.
- Sullivan, EV, Rosenbloom, MJ, Pfefferbaum, A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000; 24 (5): 611-21.
- Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J et al: Assesment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. 1989; 84: 1353.
- Suzuki K. Neuropathology of developmental abnormalities. *Brain Dev*. 2007; 29: 129-41
- Talbot PA. Timing of efficacy of thiamine in Wernicke's disease in alcoholics at risk. *J Correct Health Care*. 2011; 17 (1): 46-50.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, Sartori N, Salvia R, Rigo L et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig Dis Sci*. 1999; Jul; 44 (7): 1303-11.
- Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995; 346 (8981): 987-90.
- Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol and Alcoholism*. 2000; 35, Suppl. 1: 2-7.
- Timmann-Braun D, Diener HC. Alcoholic cerebellar degeneration. In: Klockgether, T. (editor). *Handbook of Ataxia Disorders*. New York 2000: Marcel Dekker.
- Turner RC, Lichstein PR, Peden JG et al. Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation and treatment. *J Gen Intern Med*. 1989; 4:432.
- Victor, M. Alcoholic dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 1994; 21 (2): 88-99.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. *The Wernicke-Korsakoff-Syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition*. 1989; 2nd. Ed. Philadelphia: Davis.
- Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G, Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *European Journal of Internal Medicine*. 2008; 19: 561-7.
- Wang GJ, Volkow ND, Roque CT et al. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MR imaging, and neuropsychologic testing. *Radiology*. 1993; 186 (1): 59-65.
- Williams D, Lewis J, McBride A. A comparison of rating scales for the alcoholwithdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2001 Mar-Apr; 36 (2): 104-8.
- Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases. *Clinica Chimica Acta*. 2005; 356: 35-37.
- Yost DA. Alcohol withdrawal syndrome. *Am Fam Physician*. 1996; 54: 657.



ENLACES WEB DE INTERÉS

En ellas se encuentra información sobre daño orgánico por alcohol entre otras materias.

- **Nacional Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**
www.niaaa.nih.gov

- **EUROCARE**
www.euocare.org

- **MEDLINE PLUS ALCOHOLISM**
www.medlineplus/alcoholism.htm